

В.Г. Беликов

Фармацевтическая ХИМИЯ

Учебное пособие

Издание четвертое, переработанное и дополненное

Рекомендуется Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для студентов, обучающихся по специальности 060108 (040500) — Фармация



**Москва
«МЕДпресс-информ»
2007**

УДК 615.014

ББК 52.8

Б43

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Автор:

Беликов В.Г. — доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии Пятигорской государственной фармацевтической академии, академик Российской экологической академии, заслуженный деятель науки РФ, лауреат премии Правительства РФ в области образования.

Рецензенты:

Е.П.Дурицын — зав. кафедрой фармацевтической и токсикологической химии, кандидат фармацевтических наук, доцент;
К.Д.Потемкин — проректор УР ГОУ ВПО ПГФА Росздрава

Беликов В.Г.

Б43 Фармацевтическая химия. В 2 ч: Учебн. пособие / В.Г.Беликов — 4-е изд., перераб. и доп. — М. : МЕДпресс-информ, 2007. — 624 с.
ISBN 5-98322-206-6

В первой части учебного пособия изложены сведения о предмете и основном содержании фармацевтической химии, истории, проблемах и перспективах ее развития, классификации, источниках и методах получения лекарственных веществ, теоретических основах фармацевтического и биофармацевтического анализа.

Во второй части учебного пособия большое внимание уделено общей характеристике каждой группы лекарственных веществ. Рассмотрена взаимосвязь между химической структурой, свойствами и фармакологическим действием ряда лекарственных веществ. Обобщены сведения, касающиеся методов получения, свойств каждой группы лекарственных веществ, способов идентификации, испытаний на чистоту, количественного определения, хранения и применения в медицинской практике.

УДК 615.014

ББК 52.8

ISBN 5-98322-206-6

© Пятигорская государственная фармацевтическая академия, 2007

© Оформление, оригинал-макет.

Издательство «МЕДпресс-информ», 2007

ОГЛАВЛЕНИЕ

Перечень сокращений	6
ПРЕДИСЛОВИЕ	7
ЧАСТЬ ПЕРВАЯ. ОБЩАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ	9
ГЛАВА 1. ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ, ОБЪЕКТЫ И ОБЛАСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ. НОМЕНКЛАТУРА И КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ	11
ГЛАВА 2. ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ И ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ	20
ГЛАВА 3. ИСТОЧНИКИ И МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ	33
ГЛАВА 4. ГОСУДАРСТВЕННЫЕ ЗАКОНЫ И ПОЛОЖЕНИЯ, РЕГЛАМЕНТИРУЮЩИЕ КАЧЕСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ	41
ГЛАВА 5. ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ	55
ГЛАВА 6. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА	74
ГЛАВА 7. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ	106
ГЛАВА 8. СТАБИЛЬНОСТЬ И СРОКИ ГОДНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ	114
ГЛАВА 9. АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ	128
ГЛАВА 10. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В КАЧЕСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ	135
ЧАСТЬ ВТОРАЯ. СПЕЦИАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ	143
НЕОРГАНИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА	145
ГЛАВА 11. СЕДЬМАЯ ГРУППА ПЕРИОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ЭЛЕМЕНТОВ Д.И.МЕНДЕЛЕЕВА	145
ГЛАВА 12. ШЕСТАЯ ГРУППА ПЕРИОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ЭЛЕМЕНТОВ Д.И.МЕНДЕЛЕЕВА	152
ГЛАВА 13. ПЯТАЯ ГРУППА ПЕРИОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ЭЛЕМЕНТОВ Д.И.МЕНДЕЛЕЕВА	159
ГЛАВА 14. ЧЕТВЕРТАЯ ГРУППА ПЕРИОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ЭЛЕМЕНТОВ Д.И.МЕНДЕЛЕЕВА	161
ГЛАВА 15. ТРЕТЬЯ ГРУППА ПЕРИОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ЭЛЕМЕНТОВ Д.И.МЕНДЕЛЕЕВА	163
ГЛАВА 16. ВТОРАЯ ГРУППА ПЕРИОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ЭЛЕМЕНТОВ Д.И.МЕНДЕЛЕЕВА	167
ГЛАВА 17. ПЕРВАЯ ГРУППА ПЕРИОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ЭЛЕМЕНТОВ Д.И.МЕНДЕЛЕЕВА	173
ГЛАВА 18. ВОСЬМАЯ ГРУППА ПЕРИОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ЭЛЕМЕНТОВ Д.И.МЕНДЕЛЕЕВА И ЛАНТАНОИДЫ	176
ГЛАВА 19. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ РАДИОАКТИВНЫЕ ИЗОТОПЫ (РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ)	180
ОРГАНИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА	182
АЛИФАТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ [АЛКАНЫ]	182
ГЛАВА 20. ГАЛОГЕНОПРОИЗВОДНЫЕ АЛКАНОВ	182
ГЛАВА 21. СПИРТЫ	183

ГЛАВА 22. АЛЬДЕГИДЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ	186
ГЛАВА 23. КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ И ИХ СОЛИ	192
ГЛАВА 24. ПРОСТЫЕ ЭФИРЫ	196
ГЛАВА 25. СЛОЖНЫЕ ЭФИРЫ	199
ГЛАВА 26. ПРОИЗВОДНЫЕ БИС (β-ХЛОРЕТИЛ)-АМИНА	203
ГЛАВА 27. АМИНОКИСЛОТЫ АЛИФАТИЧЕСКОГО РЯДА	206
ГЛАВА 28. ПРОИЗВОДНЫЕ ДИТИОКАРБАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ	211
ГЛАВА 29. УГЛЕВОДЫ	213
ГЛАВА 30. ПРОИЗВОДНЫЕ ПОЛИОКСИКАРБОНОВЫХ И ПОЛИАМИНОПОЛИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ	217
<i>АРОМАТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ (АРЕНЫ)</i>	<i>222</i>
ГЛАВА 31. ФЕНОЛЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ	222
ГЛАВА 32. ПРОИЗВОДНЫЕ НАФТОХИНОНА	230
ГЛАВА 33. ПОЛИОКСИПОЛИКАРБОНИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ АРОМАТИЧЕСКОГО РЯДА	234
ГЛАВА 34. АРОМАТИЧЕСКИЕ КИСЛОТЫ И ИХ СОЛИ	239
ГЛАВА 35. ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНОЛОКИСЛОТ	244
ГЛАВА 36. ПРОИЗВОДНЫЕ ПАРА-АМИНОФЕНОЛА	249
ГЛАВА 37. ПРОИЗВОДНЫЕ МЕТА-АМИНОФЕНОЛА	253
ГЛАВА 38. ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНИЛУКСУСНОЙ И ФЕНИЛПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТ	256
ГЛАВА 39. ПРОИЗВОДНЫЕ БУТИРОФЕНОНА	259
ГЛАВА 40. АМИНОКИСЛОТЫ АРОМАТИЧЕСКОГО РЯДА И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ	260
ГЛАВА 41. АРИЛАЛКИЛАМИНЫ, ГИДРОКСИФЕНИЛАЛКИЛАМИНЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ	276
ГЛАВА 42. ЙОДИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ АРИЛАЛИФАТИЧЕСКИХ И АРОМАТИЧЕСКИХ АМИНОКИСЛОТ	301
ГЛАВА 43. АМИДИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОЛСУЛЬФОКИСЛОТ	306
<i>АЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ (ЦИКЛОАЛКАНЫ)</i>	<i>326</i>
ГЛАВА 44. ТЕРПЕНЫ	326
ГЛАВА 45. СТАТИНЫ	336
ГЛАВА 46. ПРОИЗВОДНЫЕ ЦИКЛОГЕКСАНА	337
ГЛАВА 47. СТЕРОИДНЫЕ ГОРМОНЫ И ИХ ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ	342
ГЛАВА 48. ГЛИКОЗИДЫ	366
ГЛАВА 49. АНТИБИОТИКИ-ГЛИКОЗИДЫ	373
<i>ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ</i>	<i>379</i>
ГЛАВА 50. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ	379

ГЛАВА 51. ПРОИЗВОДНЫЕ ФУРАНА	381
ГЛАВА 52. ПРОИЗВОДНЫЕ 1,2- И 1,4-БЕНЗОПИРАНА	387
ГЛАВА 53. ПРОИЗВОДНЫЕ ТИОФЕНА	401
ГЛАВА 54. ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРРОЛИДИНА	402
ГЛАВА 55. ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРРОЛИЗИДИНА	407
ГЛАВА 56. ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА	409
ГЛАВА 57. ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРАЗОЛА	423
ГЛАВА 58. ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛА И ТРИАЗОЛА	431
ГЛАВА 59. ГИСТАМИН И ПРОТИВОГИСТАМИННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА	444
ГЛАВА 60. ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИНА	453
ГЛАВА 61. ПРОИЗВОДНЫЕ ТРОПАНА	474
ГЛАВА 62. ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОЛИНА	485
ГЛАВА 63. ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОХИНОЛИНА	497
ГЛАВА 64. ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА	511
ГЛАВА 65. ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОТИАЗИНА, БЕНЗОТИАДИАЗИНА И АМИДА ХЛОРБЕНЗОЛСУЛЬФОНОВОЙ КИСЛОТЫ	529
ГЛАВА 66. ВИТАМИНЫ ПИРИМИДИНОТИАЗОЛОВОГО РЯДА И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ	534
ГЛАВА 67. ПРОИЗВОДНЫЕ ПУРИНА	540
ГЛАВА 68. ПРОИЗВОДНЫЕ ПТЕРИНА	556
ГЛАВА 69. ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОАЛЛОКСАЗИНА	561
ГЛАВА 70. ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНОТИАЗИНА	565
ГЛАВА 71. КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ АЗЕПИНА И ДИАЗЕПИНА	573
ГЛАВА 72. КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ β -ЛАКТАМИДОВ ТИАЗОЛИДИНА И ДИГИДРОТИАЗИНА (ПЕНИЦИЛЛИНЫ И ЦЕФАЛОСПОРИНЫ)	588
ГЛАВА 73. КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ КОРРИНА И НУКЛЕОТИДА БЕНЗИМИДАЗОЛА (КОБАЛАМИНЫ)	604
Словарь терминов и определений	608
Термины, используемые в Федеральном законе «О лекарственных средствах»	608
Термины, используемые в отраслевых стандартах (ОСТах)	608
Указатель международных непатентованных названий (МНН) на английском языке и латинские названия лекарственных веществ	611
Указатель международных непатентованных названий (МНН) и основных синонимов лекарственных веществ на русском языке	615
Список литературы	620

Перечень сокращений

АД — артериальное давление	НД — нормативная документация
АДФ — аденозиндифосфат	НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
АКТГ — адренокортикотропный гормон	НПК — научно-производственный комплекс
АО — акционерное общество	ОАО — открытое акционерное общество
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент	ОМС — обязательное медицинское страхование
АТФ — аденозинтрифосфат	ООО — общество с ограниченной ответственностью
БАВ — биологически активное вещество	ОРЗ — острое респираторное заболевание
БАД — биологически активная добавка	ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция
БХ — бумажная хроматография	ОСТ — отраслевой стандарт
ВИЧ — вирус иммунного дефицита человека	ОТК — отдел технического контроля
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения	ОФС — общая фармакопейная статья
ВЭЖХ — высокоэффективная жидкостная хроматография	ПАВ — поверхностно-активные вещества
ГАМК — гамма-аминомасляная кислота	ПАСК — пара-аминосалициловая кислота
ГЕД — голубиная единица действия	ПВП — поливинилпирролидон
ГЖХ — газожидкостная хроматография	ПВХ — поливинилхлорид
ГСО — государственный стандартный образец	ПГ — простагландин
ГФ — государственная фармакопея	ПДК — предельно допустимая концентрация
ДМСО — диметилсульфоксид	ПК — персональный компьютер
ДМФА — диметилформамид	ПМР — метод спектроскопии, основанный на использовании протонно-магнитного резонанса
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота	ПЭ — полиэтилен
ДФ — дифференциальная фотометрия	РЛС — реестр лекарственных средств
ЕД — единица действия	РНК — рибонуклеиновая кислота
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт	РСО — рабочий стандартный образец
ИБС — ишемическая болезнь сердца	СО — стандартный образец
ИКС — инфракрасная спектроскопия	СОЭ — скорость оседания эритроцитов
ИС — информационная система	СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита
КАнЛ — контрольно-аналитическая лаборатория	ССС — сердечно-сосудистая система
КЕД — кошачья единица действия	ТСХ — тонкослойная хроматография
ЛВ — лекарственное вещество	ТУ — технические условия
ЛД ₅₀ — средняя летальная доза	УВЧ — ультравысокие частоты
ЛЕД — лягушачья единица действия	УФС — ультрафиолетовая спектрофотометрия
ЛОР — оториноларингология	ФС — фармакопейная статья
ЛП — лекарственный препарат	ФСП — фармакопейная статья предприятия
ЛПВП — липопротеиды высокой плотности	ХГ — хорионический гонадотропин
ЛПНП — липопротеиды низкой плотности	ЦККЛ — центр контроля качества лекарств
ЛРС — лекарственное растительное сырье	ЦНС — центральная нервная система
ЛС — лекарственное средство	ЧСС — частота сердечных сокращений
ЛФ — лекарственная форма	ЭВМ — электронно-вычислительная машина
МАО — моноаминоксидаза	ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота
МЕ — международная единица	ЭКГ — электрокардиограмма
МНН — международные непатентованные названия	ЯМР — метод спектроскопии, основанный на использовании ядерно-магнитного резонанса
МС — масс-спектрометрия	
МФ — международная фармакопея	

ПРЕДИСЛОВИЕ

Первое издание учебного пособия «Фармацевтическая химия» было выпущено издательством «Высшая школа» в 1985 г., второе издание в виде двух томов — соответственно в 1993 и 1996 г. За истекшие годы произошло значительное пополнение номенклатуры новыми отечественными и зарубежными лекарственными веществами, исключение из нее устаревших и малоэффективных лекарственных средств. В практику фармацевтического анализа внедрены современные химические, физические и физико-химические методы. Разработаны многочисленные новые способы контроля качества лекарственных средств. Указанные обстоятельства вызвали необходимость подготовки третьего издания учебного пособия.

Третье издание учебного пособия состоит из двух частей: «Общая фармацевтическая химия». Ч.1 и «Специальная фармацевтическая химия». Ч.2.

Общая фармацевтическая химия включает данные о предмете, объектах, основном содержании фармацевтической химии, исторические сведения о развитии этой отрасли науки, проблемы, стоящие перед ней, обобщенные данные о перспективах создания лекарственных веществ, их номенклатуре, классификации, источниках и методах получения. Изложены сведения о законодательных актах и других документах, регламентирующих контроль качества лекарственных средств в Российской Федерации (РФ). Подробно рассмотрены теоретические основы фармацевтического и биофармацевтического анализа, физические, химические и физико-химические методы, используемые для анализа индивидуальных лекарственных веществ и лекарственных форм, а также для установления их стабильности. Приведена общая характеристика и классификация природных соединений, используемых в качестве лекарственных веществ.

В учебном пособии подробно изложено содержание Федерального закона «О лекарственных средствах», принятого в июне 1998 г., и других законодательных актов, касающихся здравоохранения и аптечной системы, в частности постановлений Правительства РФ, а также приказов и других нормативных актов Министерства здравоохранения РФ, касающихся вопросов стандартизации, сертификации лекарственных средств, функций контрольно-разрешительной системы, организации контроля качества лекарственных средств в контрольно-аналитических лабораториях (центрах контроля качества лекарственных средств) и в аптеках.

Вторая часть учебного пособия включает сведения о лекарственных веществах, представляющих собой неорганические, алифатические, ароматические, карбоциклические и гетероциклические соединения.

В основу построения второй части учебного пособия «Специальная фармацевтическая химия» положена химическая классификация лекарственных веществ. Рассмотрены синтетические и природные биологически активные соединения, применяемые в качестве лекарственных веществ (терпены, алкалоиды, гликозиды, витамины, ферменты, гормоны, простагландины, антибиотики).

Основное внимание в специальной части учебного пособия уделено общей характеристике каждой группы лекарственных веществ. Рассмотрена взаимосвязь между их химической структурой, свойствами и фармакологическим действием. Обобщены сведения, касающиеся методов получения, свойств лекарственных веществ каждой группы, способов идентификации, испытаний на чистоту, количественного определения, хранения и применения в медицинской практике.

Учитывая, что в Государственной фармакопее X и XI изданий, ФС и другой НД подробно изложены методики анализа, в учебном пособии рассмотрена только химическая сущность испытаний. Усвоив ее, студент сможет легко разобратся в содержании методик и, пользуясь ФС (ФСН), практически выполнять каждое испытание. Это относится как к способам испытаний подлинности и чистоты, так и к методам количественного определения лекарственных веществ. Принятое изложение курса фармацевтической химии позволило значительно сократить объем изучаемого материала без ущерба для освоения необходимой информации.

При написании третьего издания учебное пособие был переработан в строгом соответствии с утвержденной в 2001 г. типовой учебной программой по фармацевтической химии и государственным образовательным стандартом по специальности «Фармация». Значительно пополнены сведения о способах получения, испытаниях, хранении новых лекарственных веществ, появившихся в последние годы номенклатуру лекарственных средств, разрешенных к применению в РФ.

Сведения о фармакопейном анализе лекарственных веществ дополнены информацией из утвержденных на них новых ФС. При написании учебного пособия были также использованы данные из последних изданий Международной фармакопеи, Фармакопеи США, Британской фармакопеи, Европейской фармакопеи, а также из НД иностранных фирм-производителей лекарственных веществ. Обращено внимание на более широкое использование для стандартизации лекарственных веществ таких современных методов, как ГЖХ, ВЭЖХ, ИК- и УФ-спектрофотометрия.

При написании учебного пособия из многочисленных названий и синонимов лекарственных веществ были отобраны основные. Для всех лекарственных веществ вначале приведено международное непатентованное наименование (МНН) на английском языке, затем его перевод на русский язык, а в скобках указано название (синоним), под которым лекарственное вещество зарегистрировано в РФ. Латинские названия сохранены только в тех случаях, когда у лекарственного вещества отсутствует МНН.

Последовательность изложения сведений о группах и отдельных лекарственных веществах приведена в соответствии с общей схемой, рекомендуемой учебной программой по фармацевтической химии.

Значительно больше внимания уделено стандартизации лекарственных веществ, оценке их качества, определению различными методами содержания остаточных растворителей, специфических примесей исходных продуктов синтеза и веществ, образующихся при разложении и в процессе метаболизма.

Общие сведения об этих испытаниях подробно изложены в части первой «Общая фармацевтическая химия».

В учебное пособие включен словарь терминов, общепринятые сокращения и аббревиатуры химических, фармацевтических и фармакологических понятий, дано их толкование в соответствии с утвержденными общесоюзными стандартами.

Учебное пособие содержит сведения, нужные для подготовки провизоров и магистров фармации. В нем найдут для себя необходимую информацию практические работники, занимающиеся контролем качества лекарств, а также слушатели факультетов повышения квалификации провизорского состава.

Автор считает своим приятным долгом поблагодарить проф. Г.И. Олешко за высказанные замечания и пожелания, а также искренне признателен своим коллегам, работающим на кафедре фармацевтической химии Пятигорской государственной фармацевтической академии, за просмотр рукописи учебного пособия и кандидату фармацевтических наук А.В. Погребняку за подготовку оригинал-макета учебного пособия.

Автор

ЧАСТЬ ПЕРВАЯ

**ОБЩАЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ
ХИМИЯ**

ГЛАВА 1.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ, ОБЪЕКТЫ И ОБЛАСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ, НОМЕНКЛАТУРА И КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

1.1. Предмет фармацевтической химии, связь с другими дисциплинами

Фармацевтическая химия — наука, которая, базируясь на общих законах химических наук, исследует способы получения, строение, физические и химические свойства лекарственных веществ, взаимосвязь между их химической структурой и действием на организм, методы контроля качества и изменения, происходящие при хранении.

Основными методами исследования лекарственных веществ в фармацевтической химии являются анализ и синтез — диалектически тесно связанные между собой процессы, взаимно дополняющие друг друга. Анализ и синтез — мощные средства познания сущности явлений, происходящих в природе.

Задачи, стоящие перед фармацевтической химией, решаются с помощью классических физических, химических и физико-химических методов, которые используются как для синтеза, так и для анализа лекарственных веществ.

Чтобы познать фармацевтическую химию, будущий провизор должен иметь глубокие знания в области общетеоретических химических и медико-биологических дисциплин, физики, математики. Необходимы также прочные знания в области философии, ибо фармацевтическая химия, как и другие химические науки, занимается изучением химической формы движения материи.

Фармацевтическая химия занимает центральное место среди других специальных фармацевтических дисциплин — фармакогнозии, фармацевтической технологии, фармакологии, организации и экономики фармации, токсикологической химии и является своеобразным связующим звеном между ними.

Так, фармакогнозия — наука, изучающая лекарственное растительное сырье и возможности создания из него новых лекарственных веществ. Тесно взаимосвязана фармацевтическая химия с фармацевтической технологией, изучающей методы приготовления лекарственных средств. Они являются объектами для разработки способов фармацевтического анализа. Токсикологическая химия базируется на применении целого ряда тех же методов исследования, что и фармацевтическая химия. В изучении проблем хранения лекарственных средств, а также организации контрольно-аналитической службы тесно связаны с фармацевтической химией организация и экономика фармации. В области исследования взаимосвязи между структурой молекул лекарственных веществ и их действием на организм фармацевтическая химия близко примыкает к фармакологии.

Вместе с тем фармацевтическая химия занимает промежуточное положение между комплексом медико-биологических и химических наук. Объектом применения лекарственных средств является организм больного человека. Исследованием происходящих в нем процессов и лечением занимаются специалисты, работающие в области клинических медицинских наук (терапия, хирургия, акушерство и гинекология и т.д.), а также теоретических медицинских дисциплин: анатомии, физиологии и др. Многообразие применяемых в медицине лекарственных средств требует совместной работы врача и провизора при лечении больного.

Являясь прикладной наукой, фармацевтическая химия базируется на теории и законах таких химических наук, как неорганическая, органическая, аналитическая, физическая, коллоидная химия. В тесной связи с неорганической и органической фармацевтической химией занимается исследованием способов синтеза лекарственных веществ. Поскольку их действие на организм зависит как от химической структуры, так и от физико-химических свойств, фармацевтическая химия использует законы физической химии.

При разработке способов контроля качества лекарственных веществ и лекарственных форм в фармацевтической химии применяют методы аналитической химии. Однако фармацевтический анализ имеет свои специфические особенности и включает три обязательных этапа: установление подлинности, контроль чистоты (установление допустимых пределов примесей) и количественное определение лекарственного вещества.

Развитие фармацевтической химии невозможно и без широкого использования законов таких точных наук, как физика и математика, так как без них нельзя познать физические методы исследования лекарственных веществ и различные способы расчета, применяемые в фармацевтическом анализе.

1.2. Объекты фармацевтической химии

Объекты фармацевтической химии чрезвычайно разнообразны по химической структуре, фармакологическому действию, по массе, числу компонентов в смесях, наличию примесей и сопутствующих веществ. К числу таких объектов следует отнести:

Лекарственные вещества (ЛВ) — (субстанции) индивидуальные вещества растительного, животного, микробного или синтетического происхождения, обладающие фармакологической активностью. Субстанции предназначены для получения лекарственных средств.

Лекарственные средства (ЛС) — неорганические или органические соединения, обладающие фармакологической активностью, полученные путем синтеза, из растительного сырья, минералов, крови, плазмы крови, органов, тканей человека или животного, а также с применением биологических технологий. К ЛВ также относятся биологически активные вещества (БАВ) синтетического, растительного или животного происхождения, предназначенные для производства или изготовления лекарственных средств.

Лекарственная форма (ЛФ) — придаваемое ЛС или ЛРС удобное для применения состояние, при котором достигается необходимый лечебный эффект.

Лекарственные препараты (ЛП) — дозированные ЛС в определенной ЛФ, готовые к применению.

Все указанные ЛВ, ЛС, ЛФ и ЛП могут быть как отечественного, так и зарубежного производства, разрешенные для применения в Российской Федерации. Приведенные термины и их аббревиатуры являются официальными. Они внесены в ОСТы и предназначены для использования в фармацевтической практике.

К числу объектов фармацевтической химии относятся также исходные продукты, используемые для получения ЛВ, промежуточные и побочные продукты синтеза, остаточные растворители, вспомогательные и другие вещества. Кроме патентованных ЛС объектами фармацевтического анализа являются *дженерики* (*генерические препараты*). На разработанный оригинальный ЛП фармацевтическая компания-производитель получает патент, который подтверждает, что он является собственностью компании на определенный срок (обычно 20 лет). Патент обеспечивает эксклюзивное право на его реализацию без конкуренции со стороны других производителей. После истечения срока действия патента свободное производство и реализация данного ЛП разрешается всем другим компаниям. Он становится генерическим препаратом, или дженериком, но должен быть абсолютно идентичен оригинальному. Разница состоит только в отличии наименования, которое дает компания-производитель. Сравнительная оценка дженерика и оригинального препарата производится по фармацевтической эквивалентности (равное содержание активного ингредиента), биозэквивалентности (равные концентрации накопления при приеме в крови и тканях), терапевтической эквивалентности (одинаковая эффективность и безопасность при введении в равных условиях и дозах). Преимущества дженериков состоят в значительном снижении затрат по сравнению с созданием оригинального ЛП. Однако оценка их качества производится так же, как и соответствующих оригинальных ЛВ.

Объектами фармацевтической химии являются также различные готовые лекарственные средства (ЛС) заводского и лекарственные формы аптечного изготовления (ЛФ), лекарственное растительное сырье (ЛРС). К их числу относятся таблетки, гранулы, капсулы, порошки, суппозитории, настойки, экстракты, аэрозоли, мази, пластыри, капли глазные, различные инъекционные ЛФ, глазные лекарственные пленки (ГЛП). Содержание указанных и других терминов и понятий приведено в терминологическом словаре данного учебного пособия.

Гомеопатические лекарственные средства представляют собой одно- или многокомпонентные ЛП, содержащие, как правило, микродозы активных соединений, производящихся по специальной технологии и предназначенные для перорального, инъекционного или местного применения в виде различных ЛФ.

Существенная особенность гомеопатического метода лечения состоит в использовании малых и сверхмалых доз ЛС, приготовленных путем ступенчатого последовательного разведения. Это обуславливает специфические особенности технологии и контроля качества гомеопатических препаратов.

Ассортимент гомеопатических ЛС складывается из двух категорий: монокомпонентных и комплексных. Впервые гомеопатические ЛС были включены в Государственный реестр в 1996 г. (в количестве 1192 монопрепаратов). В последующем эта номенклатура расширялась и насчитывает сейчас, кроме 1192 монопрепаратов, 185 отечественных и 261 наименование зарубежных гомеопатических ЛС. В их числе 154 субстанций-настоинок матричных, а также различных ЛФ: гранул, таблеток сублингвальных, суппозиториях, мазей, кремов, гелей, капель, растворов для инъекций, драже для рассасывания, оральных растворов, пластырей.

Столь большая номенклатура гомеопатических ЛФ требует высоких требований к их качеству. Поэтому их регистрация проводится в строгом соответствии с требованиями контрольно-разрешительной системы, так же как и для аллопатических ЛС с последующей регистрацией в МЗ РФ. Это обеспечивает надежную гарантию эффективности и безопасности гомеопатических ЛС.

Биологически активные добавки (БАД) к пище (нутрицевтики и парафармацевтики) представляют собой концентраты натуральных или идентичных им БАВ, предназначенные для непосредственного приема или введения в состав пищевых продуктов с целью обогащения рациона питания человека. Получают БАД из растительного, животного или минерального сырья, а также химическими и биотехнологическими методами. К числу БАД относятся бактериальные и ферментные препараты, регулирующие микрофлору желудочно-кишечного тракта. БАД производят на предприятиях пищевой, фармацевтической и биотехнологической промышленности в виде экстрактов, настоек, бальзамов, порошков, сухих и жидких концентратов, сиропов, таблеток, капсул и других форм. Реализуют БАД аптеки и магазины диетических продуктов питания. Они не должны содержать сильнодействующих, наркотических и ядовитых веществ, а также ЛРС, не применяемого в медицине и не используемого в питании. Экспертная оценка и гигиеническая сертификация БАД осуществляется в строгом соответствии с положением, утвержденным приказом МЗ РФ от 15 апреля 1997 г. № 117 «О порядке экспертизы и гигиенической сертификации биологически активных добавок к пище».

Впервые БАД появились в медицинской практике США в 60-е гг. XX в. Вначале они представляли собой комплексы, состоящие из витаминов и минералов. Затем в их состав стали входить различные компоненты растительного и животного происхождения, экстракты и порошки, в т.ч. экзотических природных продуктов.

При составлении БАД не везде учитываются химический состав и дозировки компонентов, в особенности солей металлов. Многие из них могут вызывать осложнения. Не всегда в достаточном объеме изучается их эффективность и безопасность. Поэтому в ряде случаев БАД могут приносить вред вместо пользы, т.к. не учитываются взаимодействие их друг с другом, дозировки, побочное, а иногда даже наркотическое действие. В США с 1993 по 1998 г. зарегистрировано 2621 сообщение о побочных реакциях БАД, в т.ч. 101 со смертельным исходом. Поэтому принято решение ВОЗ об ужесточении контроля за БАД и предъявлении к их эффективности и безопасности требований, аналогичных критериям качества лекарственных средств.

1.3. Современные наименования лекарственных средств

Лекарственные средства, как правило, имеют по несколько наименований (названий). Число синонимов синтетического органического лекарственного вещества достигает нескольких десятков и даже сотен. Химическое название отражает химическую структуру ЛВ и присваивается в соответствии с правилами международной химической терминологии. Формирование химических и торговых названий ЛВ осуществляется по-разному. Металлы, соли металлов, неорганические кислоты обычно имеют название, соответствующее химической структуре (йод, калия перманганат, натрия гидрокарбонат и др.). Однозначное название, как правило, имеют алкалоиды (пилокарпин, морфин, атропин). Они даются исходя из наименований производящих растений. Аналогично происхождение названий других БАВ растительного и животного происхождения, в т.ч. гликозидов, ферментов, гормонов (инсулин, кортизон, тестостерон). Наименования ЛС из числа антибиотиков происходят от их продуцентов (пенициллин, цефалоспорины). Целый ряд названий синтетических ЛС формируется из слогов их полного химического названия (парацетамол, промедол, хлорпромазин, нифедипин и др.). Нередко название присваивается на основе терапевтического действия (панadol, спазмолитин, апрессин, анальгин и др.). Иногда сочетаются в названии элементы химического строения и терапевтического действия. Некоторые производители включают в наименование часть названия фирмы.

Одним из важнейших направлений стандартизации ЛС, которые регистрируются в Российской Федерации, является правильность присвоения им названий.

Комиссия по международным названиям ВОЗ с целью упорядочения и унификации названий ЛС во всех странах мира разработала международную классификацию, в основу которой заложена определенная система формирования терминологии ЛВ. Принцип этой системы INN — МНН (*International Nonproprietary Names* — международные непатентованные наименования) заключается в том, что в названии ЛВ ориентировочно дается его групповая принадлежность. Это достигается за счет включения в название частей слов, соответствующих фармакотерапевтической группе, к которой относится данное ЛВ.

Решением 46-й Всемирной ассамблеи здравоохранения государства — члены ВОЗ обязаны признавать наименования субстанций, рекомендованных ВОЗ в качестве МНН, и запрещать их регистрацию в качестве торговых знаков или торговых наименований. Такой порядок теперь соблюдается и в Российской Федерации.

МНН (INN) для зарубежных ЛС приводятся в принятой за рубежом англо-американской транскрипции — с окончанием «е» или без него (*Nifedipine, Neomycin*) и читаются в соответствии с правилами орфографии английского языка. В отечественных справочниках, кроме того, дается МНН в переводе на русский язык (нифедипин, неомицин). В научной и справочной современной литературе, а также в нормативной документации (ФС, ФСП) первыми приводятся указанные МНН. Этот же порядок предусмотрен для составления новой Государственной фармакопеи Российской Федерации XII издания.

Многим отечественным ЛВ также присвоено МНН. Однако целый ряд из них имеют традиционную для России латинскую терминологию (*Resorcinum, Mentholum*), которая сохранилась в НД. Поэтому при изучении фармацевтической химии будет использована в основном номенклатура МНН, а при ее отсутствии — сохранившиеся латинские названия. В качестве основного синонима будут также приводиться торговые названия, под которыми ЛС зарегистрировано или производится в Российской Федерации.

1.4. Методологические основы классификации лекарственных средств

Количество ЛС в мире непрерывно возрастает. На фармацевтическом рынке в России в настоящее время обращается более 18 000 наименований ЛС, что в 2,5 раза больше, чем в 1992 г. Большие трудности для врачей и провизоров создает стремление фармацевтических фирм выпустить одни и те же ЛС под разными названиями. Это относится не только к вновь создаваемым, но и к давно известным ЛС, пользующимся большим спросом. Так, например, кислота ацетилсалициловая имеет 439 синонимов, метамизол-натрий — 431, парацетамол — 370, циннаризин — 169, стрептоцид — 150, кислота аскорбиновая — 130, сибазон — 120, анаприлин — 140 и т.д. Запомнить все эти названия и синонимы практически невозможно; вместе с тем нельзя не учитывать, что каждое ЛС может поступать в аптечную сеть под разными «торговыми» названиями. Единой системы составления этих названий пока не существует, однако различные подходы при этом используются.

Классификация огромного арсенала ЛС имеет очень большое значение не только для создания рациональной системы информации о ЛС, но и проведения исследований по созданию новых ЛВ. Любая классификация не может быть постоянной. Создание новых ЛС, прогресс в области фармации и фармакологии требует совершенствования и пересмотра классификации ЛС. По динамике классификации ЛС, существовавшей в разные годы, можно судить о характере изменений, процессе исключения устаревших и включения в номенклатуру новых ЛВ, различных по химическому строению и фармакологическому действию. Проводя анализ номенклатуры ЛВ и их классификации, оценивая диапазон существующих ЛС, насыщенность и эффективность ЛС в каждой фармакологической группе, можно составлять прогнозы о целесообразности пополнения номенклатуры ЛВ в той или иной группе, о создании принципиально новых ЛВ для лечения сердечно-сосудистых, онкологических, инфекционных и других заболеваний.

Существуют два основных типа классификации ЛВ: химическая — по химической структуре и фармакологическая — по характеру действия ЛВ на организм. Каждая из этих классификаций имеет свои положительные стороны и недостатки. Фармакологическая классификация отражает принципы преимущественного действия ЛВ на ту или иную физиологичес-

кую систему (сердечно-сосудистую, центральную нервную и т.д.). Однако в одну и ту же группу при этом попадают ЛВ, различные по химическому строению. Химическая классификация позволяет очень четко распределить все ЛВ по группам и классам соединений в соответствии с их химической структурой. Но в одной и той же группе могут оказаться ЛВ с различным фармакологическим действием.

Для специалистов, работающих в области фармацевтической химии, более приемлемой является химическая классификация. Она имеет важное значение для проведения исследований в области синтеза, получения ЛВ из растительного и животного сырья, установления связи между их химической структурой и фармакологическим действием, для разработки методов фармацевтического анализа, основанных на различных физических и химических свойствах ЛВ, обусловленных особенностями химической структуры.

Все ЛВ в соответствии с химической классификацией подразделены на две большие группы: неорганические и органические. Неорганические классифицируют в соответствии с положением элементов в Периодической системе Д.И. Менделеева и по основным классам: оксиды, кислоты, гидроксиды, соли, комплексные соединения. Органические ЛВ классифицируют аналогично тому, как это принято в органической химии. При этом используют два классификационных признака: структуру углеродной цепи или цикла и природу функциональной группы. По первому признаку органические ЛВ подразделяют на алифатические (ациклические) и циклические, последние в свою очередь — на карбоциклические и гетероциклические соединения. Карбоциклические соединения объединяют два ряда веществ — *алициклические* и *ароматические*. Органические ЛВ, структура которых включает только атомы углерода и водорода (углеводороды), классифицируют как производные углеводородов, в молекуле которых один или несколько атомов водорода замещены на функциональные группы. По второму классификационному признаку в зависимости от наличия в молекуле той или иной функциональной группы алифатические и ароматические углеводороды подразделяют на галогенопроизводные, спирты, фенолы, простые и сложные эфиры, альдегиды и их производные (имины, оксимы, гидразоны, семикарбазоны, тиосемикарбазоны), кетоны, сульфокислоты, карбоновые кислоты и их производные (соли, ангидриды, амиды, гидразиды и др.), нитро- и нитрозосоединения, амины, гидразины и азосоединения. Гетероциклические соединения классифицируют по числу атомов, образующих цикл, природе гетероатомов и их количеству, а также по числу гетероциклов или характеру конденсированной системы, включающей гетероциклы и ароматические циклы.

Классификация имеет важное значение для обеспечения машинной обработки при планировании, организации производства и учета, стандартизации, ценообразовании ЛС. Она используется в автоматизированных системах управления в народном хозяйстве, является составной частью Единой системы классификации и кодирования технико-экономической информации. С этой целью разработан 93-й класс Общероссийского классификатора продукции (ОКП) «Лекарственные, химико-фармацевтическая продукция и продукция медицинского назначения». Он введен в действие в РФ с 1 июля 1994 г. Объектами классификации в 93-м классе ОКП являются лекарственные средства, изделия медицинского назначения, полупродукты, вспомогательные вещества.

Разобраться в применении огромного многообразия арсенала современных ЛС может помочь фармакотерапевтическая классификация. *В соответствии с существующими требованиями ЛС в ней должны распределяться по классам, затем по входящим в каждый из них группам и подгруппам. Каждое ЛС с его основным названием и синонимами должно иметь в подгруппах точную локализацию.* В 1996 г. ВОЗ опубликовала предложенный вариант «Анатомо-терапевтическо-химической классификации лекарственных субстанций» (АТХ). По ней все субстанции классифицируются на 14 групп в зависимости от органа или системы, на которые они действуют. Каждая группа включает терапевтические и фармакологические, а в некоторых случаях химические подгруппы. Каждая субстанция и лекарственная форма имеет свой буквенный и цифровой индекс.

Таким образом, АТХ представляет собой «банк данных», в котором четко индексировано каждое ЛС. Этот классификационный документ рассчитан, в первую очередь, на использование органами здравоохранения при планировании лекарственного обеспечения населения. Для использования врачами и провизорами АТХ представляет значительную сложность.

Широкое признание у врачей и провизоров получила фармакотерапевтическая классификация, разработанная проф. М.Д. Машковским, в наиболее современном виде представленная в последних изданиях пособия для врачей «Лекарственные средства». Она помогает установить, к какой группе относится ЛС, является ли оно новым или аналогом существующих, каковы его синонимы, состав. По этой классификации ЛС распределены по характеру действия на системы, органы, процессы по 13 основным классам. Эти классы разделены на группы, а последние — на подгруппы исходя из следующих признаков: основные фармакологические свойства, основные области медицинского применения, сходство в химической структуре. Это даст представление о существовании связи между химической структурой и фармакологическим действием субстанций. В каждой группе (подгруппе) первыми представлены ЛС — «родоначальники» — характеризующие основные черты данной группы. Описание остальных дополняет и развивает представление о группе в целом. Ориентацию в «потоке» названий дает включение, помимо основных названий, большого количества синонимов.

В 1998 г. МЗ РФ выпущено официальное четвертое издание «Государственного реестра лекарственных средств», включающего перечень уникальных номеров (штрих-кодов) ЛС. Реестр и его электронная версия — «Клифар-госреестр» составлен на основании выданных МЗ РФ регистрационных удостоверений, приказов о разрешении к применению, ФС, нормативных документов на зарубежные ЛС. Реестр включает 5551 регистрационный номер на отечественные лекарственные, лечебно-профилактические и диагностические средства, разрешенные к медицинскому применению и промышленному выпуску в России, и 7227 — на зарубежные ЛС и средства медицинского назначения, в том числе стандартные образцы, вспомогательные вещества, ЛРС и препараты из них, МИБП, гомеопатические средства, поливитамины, а также лечебно-диагностические (в т.ч. радиоизотопные), медико-профилактические, дезинфекционные, лечебно-профилактические средства, средства для энтерального питания. Наличие электронной версии дает возможность ежемесячного внесения дополнений и изменений в информацию о регистрации ЛС.

Все дополнения и изменения были учтены при издании в 2001 г. очередного издания «Государственного реестра лекарственных средств», номенклатура которого значительно расширена и включает также биологические активные добавки (БАД) к пище. *Информация, приведенная в реестре, служит основой для формирования различных перечней и списков ЛС. В их числе «Перечень жизненно необходимых и важнейших ЛС», списки А и Б, списки безрецептурного и льготного отпусков. Указанные сведения необходимы также при обмене информации по контролю качества и сертификации ЛС.* Новое издание Государственного реестра значительно пополнило Единую информационную систему МЗ РФ, которая располагает теперь актуальной, полномасштабной и достоверной базой данных о зарегистрированных ЛС.

Ежегодно в России и за рубежом издается большое количество справочников, содержащих информацию о ЛС. Наиболее полным отечественным справочником является «Регистр лекарственных средств России» (РЛС), выдержавший пять изданий. Это — своеобразная национальная энциклопедия ЛС, производимых 335 отечественными и зарубежными фирмами и предприятиями. В основу 5-го издания РЛС положена анатомо-терапевтическо-химическая классификация ЛС. *По терминологическим спискам и классификациям РЛС совместим с Государственным реестром ЛС. РЛС содержит несколько перечней, с помощью которых можно установить торговые названия ЛС, список МНН (на русском языке), перечень производителей, а также указателей: алфавитный, предметный, нозологический по фармако-терапевтическим группам.* В 5-е издание РЛС включены описания 4050 ЛС.

В последние годы была выпущена целая серия регистров ЛС, в частности: «РЛС — Аптекарь 2000», «РЛС — Доктор 2000», «РЛС — Пациент 2000», а также «Энциклопедия лекарств 2002». Как это следует из названий, каждый такой регистр имеет свой круг пользователей. «РЛС — Аптекарь 2000» — второе переработанное и дополненное издание справочника для провизоров и фармацевтов, содержащее подробное описание ЛС, синонимов, аналогов фармакологического действия, способов применения, а также дозы, ЛФ. В «РЛС — Аптекарь 2000» включено более 1500 индивидуальных ЛВ. Он является ведущим отечественным источником информации о новейших ЛС. «РЛС — Доктор 2000» выпущен уже третьим изданием. *Представляет собой карманный справочник для практикующих врачей. Он содержит сведения о более 1500 современных ЛВ с подробной информацией об их применении.* «РЛС — Пациент 2000» — новое, не имеющее аналогов иллюстрированное популярное издание для пациентов, описывающее мир ЛС.

«Энциклопедия лекарств 2002» — первая российская энциклопедия ЛС, подготовленная ведущими фармакологами России. Содержит подробную новейшую информацию об отечественных и зарубежных ЛС, которые продаются в аптеках страны начиная с 2000 г. Включает описания, химическую структуру ЛС, синонимы и аналоги, а также нозологический указатель, впервые построенный по международной классификации болезней МКБ-10. «РЛС-CD: Энциклопедия лекарств 2002» выполнена на компакт-диске. Это первый российский сертифицированный МЗ РФ электронный справочник о ЛС и их производителях. Он обеспечивает быстрый поиск всеобъемлющей, достоверной и актуальной информации обо всех ЛС, разрешенных к применению в России. Содержит сведения о 1500 ЛВ и содержащих их более чем 30 000 лекарственных форм.

Для достижения структурной и номенклатурной совместимости с международными каталогами — классификаторами ЛС во ВНИИФ разработан и зарегистрирован Госстандартом РФ №844213 от 24 февраля 1998 г. «Классификатор лекарственных средств». Он представляет собой словарь-справочник по номенклатуре отечественных и зарубежных ЛС, участвующих в торговом обороте на фармацевтическом рынке России. Положение о введении классификатора утверждено приказом МЗ РФ №167 от 19 мая 1998 г. Он широко используется в работе Центров фармацевтической информации в различных регионах России.

Создание новых отечественных ЛС, расширение номенклатуры ЛС, закупаемых по импорту, настоятельно требуют определенной их дифференциации и установления степени важности в лекарственной терапии. Эта работа была проведена Межведомственным научным экспертным советом по ЛС в 1989–1991 гг. Ведущими учеными и специалистами проведен экспертный анализ около 3000 наименований ЛС. В результате были выделены наиболее эффективные, имеющие стабильную перспективу дальнейшего использования 784 важнейших ЛС, 149 иммунобиологических препаратов, потребности в которых населения и учреждений здравоохранения должны удовлетворяться полностью. Указанные средства включены в «Перечень жизненно необходимых и важнейших препаратов», который утвержден 3 января 1992 г. МЗ РФ в качестве нормативного документа. Этот перечень систематически пересматривался. В 1998 г. в него были включены 394 ЛС, в 2000 г. — около 350 ЛС.

Новый «Перечень жизненно необходимых и важнейших ЛС» был утвержден распоряжением Правительства Российской Федерации от 20 марта 2003 г. №357-Р. Он включает около 500 ЛС, их номенклатура значительно дополнена и претерпела определенные изменения по сравнению с предыдущими перечнями. Кроме ЛС в перечень включены также вакцины, сыворотки, иммуноглобулины, диагностикумы, тест-системы. Учреждение перечисленных перечней имеет основную цель — улучшить лекарственное обеспечение населения России. Вошедшие в них ЛС должны в первую очередь закупаться для государственных нужд и включаться в нормативные документы, регистрирующие лекарственное обеспечение медицинских учреждений и льготных категорий населения регионов Российской Федерации. Составлен перечень по фармакологической классификации. Все ЛС распределены по 19 фармакотерапевтическим группам. В соответствии с рекомендациями ВОЗ в основу перечня положено международное непатентованное наименование (МНН) лекарственного средства. После названия индивидуального ЛВ приведены важнейшие ЛФ.

1.5. Структура управления и основные направления фармацевтической науки

Центром развития научных исследований в области медицины и фармации в нашей стране является Российская академия медицинских наук (РАМН). В состав РАМН входят отделения: клинической медицины, медико-биологических наук, профилактической медицины, Сибирское отделение. Каждое из них имеет свою систему управления и научно-исследова-

тельские учреждения (НИИ). В отделении медико-биологических наук представлены действительные члены и члены-корреспонденты по фармацевтическим специальностям: биофармации, фармацевтической химии.

Кроме НИИ, работающих в составе РАМН, ряд отраслевых институтов подчинены МЗ РФ. Оно осуществляет организационное руководство научной деятельности подведомственных НИИ и вузов. Координацию научных исследований в области здравоохранения осуществляет Ученый совет МЗ РФ, в состав которого входят ведущие ученые страны, представляющие все отрасли медицинской и фармацевтической науки. Ученый совет включает около 50 секций по различным разделам медицинской науки, в том числе секцию по фармации.

До 50-х гг. в СССР не было единого центра, координирующего деятельность НИИ и учебных институтов фармацевтического профиля. В 1957 г. Пленум Всесоюзного научного общества фармацевтов принял решение о создании союзной проблемной комиссии по фармации «Основы развития фармации и изыскание новых способов изготовления лекарств и методов их анализа». Председателем ее был назначен заслуженный деятель науки РСФСР проф. П.Л. Сенов. На разных этапах существования проблемная комиссия находилась в подчинении АМН СССР, Совета по координации НИР, Научно-технического совета и Ученого медицинского совета МЗ СССР. С декабря 1970 г. она была переименована в союзную проблемную комиссию №35 «Фармация» при отделении медико-биологических наук АМН СССР. Ее председателем в 1976 г. была утверждена член-кор. АМН проф. А.И. Тенцова. В этот период комиссия объединяла научные коллективы 29 НИИ и учебных институтов (факультетов).

В связи с возрастанием роли фармацевтической науки в решении актуальных задач здравоохранения в мае 1990 г. президиум АМН СССР принял решение о создании самостоятельного Научного совета по фармации №48 при АМН СССР. Он осуществляет свою деятельность на базе головного Всесоюзного научно-исследовательского института фармации (переименованного в НИИФ), функцией которого является организационное, материальное, кадровое и финансовое обеспечение деятельности Научного совета. В состав совета входят видные ученые, возглавляющие основные направления фармацевтической науки.

До 2000 г. НИИФ совместно с Научным советом осуществлял прогнозирование, комплексное планирование, экспертизу и координацию научных исследований по фармации в РФ. В 2001 г. научно-исследовательский институт фармации был передан в структуру Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова.

В научно-исследовательских институтах и вузах есть свои проблемные комиссии по различным направлениям, в области которых осуществляется научная деятельность коллектива. В задачи внутривузовской проблемной комиссии по фармации входят планирование научной работы, рассмотрение отчетов по науке, утверждение тем докторских и кандидатских диссертаций, контроль за ходом научных исследований и внедрением их результатов в практическую деятельность аптек и других учреждений здравоохранения, а также медицинской промышленности.

В настоящее время в России научные исследования в области фармации проводятся в трех фармацевтических академиях (Пятигорск, Санкт-Петербург, Пермь), в Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова и на 28 фармацевтических факультетах медицинских университетов и академий, а также в ряде НИИ фармацевтического и медицинского профиля.

Современная фармацевтическая наука в последние годы развивается с учетом изменившейся социально-экономической ситуации в России, обеспечивая потребности фармации и практического здравоохранения. К факторам, определяющим развитие фармацевтической науки, следует отнести прежде всего достижения смежных наук (химии, физики, биологии, медицины, экономики), а также сырьевые, материальные, финансовые, кадровые ресурсы, состояние законодательной базы, информационный потенциал.

Научные исследования в области фармации в России проводятся по 4 основным направлениям: организационно-экономические исследования, фармацевтическая технология и биофармация, фармацевтическая химия, изучение лекарственных растений. Эти направления тесно связаны между собой.

Исследования в области фармацевтической химии направлены на изыскание ЛВ синтетического и природного происхождения, разработку методов фармацевтического и биофармацевтического анализа. Основная практическая цель общих проблем фармацевтической химии — создание и обеспечение качества ЛС.

Расширение производства и номенклатуры ЛС, повышение требований к их качеству, необходимость оперативного получения результатов контроля настоятельно требуют использования современных достижений в области химии, физики, математики для развития исследований в области фармацевтического анализа. Причем результаты этих исследований чрезвычайно важны не только для теории и практики фармацевтической химии. Они совершенно необходимы для дальнейшего развития целого ряда других фармацевтических наук, т.к. невозможно вести исследования на современном уровне в области технологии лекарств, биофармации, фармакогнозии, фармакокинетики, токсикологической химии без предварительной разработки высокочувствительных, точных, быстровыполнимых, специфичных, экономичных способов анализа ЛВ и ЛФ.

Основным гарантом высокого качества ЛС при серийном производстве, обеспечения их эффективности и безопасности применения является стандартизация. Постоянное пополнение номенклатуры ЛС за счет создания отечественных и зарубежных ЛП, непрерывно возрастающие требования к качеству обуславливают необходимость постоянного совершенствования системы государственной стандартизации. Особо важное значение имеет стандартизация в нашей стране в связи с коренным реформированием экономики, переходом к рыночным отношениям. Выпуском и реализацией ЛС стали заниматься предприятия различных форм собственности, в т.ч. из отраслей, далеких от фармацевтической деятельности; возрастает поток зарубежных ЛП от малоизвестных фирм, недостаточен уровень требований НД к качеству ЛС. Все указанные и другие факторы настоятельно требуют новых подходов к оценке качества ЛС, обеспечивающих их высокую терапевтическую активность и безопасность. Вот почему стандартизация лекарственных средств — это одно из важнейших направлений фармацевтической науки.

В последние годы для подтверждения обоснованности выбора фармакопейного метода определения показателей и норм качества ЛС используется валидация. Она осуществляется при подготовке ФС (ФСП) на новые ЛС. Валидация методов фармацевтического анализа была впервые регламентирована фармакопеей США 24-го издания и Европейской фармакопеей 2000 г. ОФС «Валидация фармакопейных методов» будет включена в очередное издание фармакопеи Российской Федерации. Основная цель валидации — разработка новых, совершенствование и унификация существующих способов контроля качества ЛС на основе выбора оптимальных условий использования аналитического метода для стандартизации ЛВ и ЛФ по каждому разделу НД. Валидации подвергаются методы, применяемые для испытания подлинности, установления пределов содержания примесей, количественного определения ЛВ в субстанции и в ЛФ, примесей и консервантов в ЛФ.

Таким образом, наряду с созданием новых ЛС не менее важным направлением развития фармацевтической химии является разработка новых, совершенствование, унификация и валидация существующих способов контроля качества ЛС на всех этапах разработки, производства и обращения. Созданные на основе современных методов способы анализа ЛС являются основой для установления норм качества и стандартизации, обеспечивающей терапевтическую активность и безопасность ЛС. Перспективным современным направлением является разработка методик анализа ЛВ в биологических объектах, необходимых для проведения биофармацевтических и фармакокинетических исследований, судебно-химической и наркологической экспертизы.

1.6. Современные проблемы фармацевтической химии

Основными проблемами фармацевтической химии являются:

- создание и исследование новых лекарственных средств;
- разработка способов фармацевтического и биофармацевтического анализа.

Создание и исследование новых ЛС. Несмотря на огромный арсенал имеющихся ЛС, проблема изыскания новых высокоэффективных ЛВ остается актуальной.

Роль ЛС непрерывно растет в современной медицине. Это вызвано целым рядом причин, главными из которых являются:

- ряд тяжелых заболеваний еще не излечивается ЛС;
- длительное применение ряда ЛС формирует толерантные патологии, для борьбы с которыми необходимы новые ЛС с иным механизмом действия;
- процессы эволюции микроорганизмов приводят к возникновению новых заболеваний, для лечения которых нужны эффективные ЛС;
- некоторые из применяемых ЛВ вызывают побочные эффекты, в связи с чем необходимо создавать более безопасные ЛС.

Создание каждого нового оригинального ЛВ является результатом развития фундаментальных знаний и достижений медицинских, биологических, химических и других наук, проведения напряженных экспериментальных исследований, вложения крупных материальных затрат. Успехи современной фармакотерапии явились следствием глубоких теоретических исследований первичных механизмов гомеостаза, молекулярных основ патологических процессов, открытия и изучения физиологически активных соединений (гормоны, медиаторы, простагландины и др.). Получению новых химиотерапевтических средств способствовали достижения в изучении первичных механизмов инфекционных процессов и биохимии микроорганизмов. Создание новых ЛВ оказалось возможным на основе достижений в области органической и фармацевтической химии, использования комплекса физико-химических методов, проведения технологических, биотехнологических, биофармацевтических и других исследований синтетических и природных соединений.

Будущее фармацевтической химии связано с запросами медицины и дальнейшим прогрессом исследований во всех указанных направлениях. Это создаст предпосылки для открытия новых направлений фармакотерапии, получения более физиологичных, безвредных ЛС как с помощью химического или микробиологического синтеза, так и путем выделения БАВ из растительного или животного сырья. Приоритетны разработки в области получения инсулина, гормонов роста, препаратов для лечения СПИДа, алкоголизма, получения моноклональных тел. Активные исследования ведутся в области создания новых сердечно-сосудистых, противовоспалительных, диуретических, нейролептических, антиаллергических средств, иммуномодуляторов, а также полусинтетических антибиотиков, цефалоспоринов и гибридных антибиотиков. Наиболее перспективно создание ЛВ на основе исследования природных пептидов, полимеров, полисахаридов, гормонов, ферментов и других БАВ. Чрезвычайно важны выявление новых фармакофоров и целенаправленный синтез поколений ЛВ на основе еще не исследованных ароматических и гетероциклических соединений, родственных биологическим системам организма.

Получение новых синтетических ЛВ практически безгранично, так как число синтезируемых соединений возрастает с увеличением их молекулярной массы. Например, количество даже наиболее простейших соединений углерода с водородом с относительной молекулярной массой 412 превышает 4 млрд веществ.

В последние годы изменился подход к процессу создания и исследования синтетических ЛВ. От чисто эмпирического метода «проб и ошибок» исследователи все больше переходят к использованию математических методов планирования и обработки результатов экспериментов, применению современных физико-химических методов. Такой подход открывает широкие возможности прогнозирования вероятных видов биологической активности синтезированных веществ, сокращения сроков создания новых ЛС. В перспективе все большее значение будет приобретать создание и накопление банков данных для ЭВМ, а также использование ЭВМ для установления зависимости между химическим строением и фармакологическим действием синтезируемых веществ. В конечном счете эти работы должны привести к созданию общей теории направленного конструирования эффективных ЛВ, родственных системам организма человека.

Создание новых ЛС растительного и животного происхождения складывается из таких основных факторов, как поиск новых видов высших растений, исследование органов и тканей животных или других организмов, установление биологической активности содержащихся в них химических веществ.

Немаловажное значение имеют также изучение новых источников получения ЛВ, широкое использование для их производства отходов химической, пищевой, деревообрабатывающей и других отраслей промышленности. Это направление имеет непосредственную связь с экономикой химико-фармацевтической промышленности и будет способствовать снижению стоимости ЛС. Особенно перспективно использование для создания ЛВ современных методов биотехнологии и генной инженерии, которые находят все более широкое применение в химико-фармацевтической промышленности.

Таким образом, современная номенклатура ЛС в различных фармакотерапевтических группах требует дальнейшего расширения. Создаваемые новые ЛС только в том случае являются перспективными, если по своей эффективности и безопасности они превосходят существующие, а по качеству соответствуют мировым требованиям. В решении этой проблемы важная роль принадлежит специалистам в области фармацевтической химии, которая отражает общественно-медицинскую значимость этой науки. Наиболее широко с участием химиков, биотехнологов, фармакологов и клиницистов комплексные исследования в области создания новых высокоэффективных ЛС ведутся в рамках подпрограммы 071 «Создание новых ЛС методами химического и биологического синтеза».

Наряду с традиционными работами по скринингу БАВ, необходимость продолжения которых очевидна, все больший удельный вес приобретают исследования по направленному синтезу новых ЛВ. Такие работы базируются на изучении механизма фармакокинетики и метаболизма ЛС; выявлении роли эндогенных соединений в биохимических процессах, определяющих тот или иной вид физиологической активности; исследовании возможных путей ингибирования или активации ферментных систем. Важнейшей основой создания новых ЛС является модификация молекул известных ЛВ или природных БАВ, а также эндогенных соединений с учетом их структурных особенностей и, в частности, введение «фармакофорных» групп, разработка пролекарств. При разработке ЛВ необходимо достигать повышения биодоступности и избирательности, регулирования продолжительности действия путем создания транспортных систем в организме. Для направленного синтеза необходимо выявлять корреляционную зависимость между химической структурой, физико-химическими свойствами и биологической активностью соединений, используя для конструирования ЛВ компьютерную технику.

За последние годы существенно изменилась структура заболеваний и эпидемиологическая обстановка, в высокоразвитых странах увеличилась средняя продолжительность жизни населения, повысился уровень заболеваемости среди людей пожилого возраста. Указанные факторы определили новые направления поиска ЛС. Возникла необходимость расширения номенклатуры ЛП для лечения различных видов психоневрологических заболеваний (паркинсонизм, депрессия, расстройство сна), сердечно-сосудистых (атеросклероз, артериальная гипертензия, ИБС, нарушения сердечного ритма), болезней опорно-двигательного аппарата (артриты, заболевания позвоночника), заболеваний легких (бронхиты, бронхиальная астма). Эффективные ЛС для лечения указанных болезней могут существенно повлиять на качество жизни и значительно продлить активный период жизни людей, в т.ч. пожилого возраста. Причем основным подходом в этом направлении является поиск мягкодействующих ЛС, не вызывающих резких изменений основных функций организма, проявляющих лечебный эффект за счет влияния на метаболические звенья патогенеза болезни.

Основными направлениями поиска новых и модернизации имеющихся жизненно необходимых ЛС являются:

- синтез биорегуляторов и метаболитов энергетического и пластического обмена;
- выявление потенциальных ЛВ в ходе скрининга новых продуктов химического синтеза;
- синтез соединений с программируемыми свойствами (модифицирование структуры в известных рядах ЛВ, ресинтез природных фитосубстанций, компьютерный поиск БАВ);
- стереоселективный синтез эутомеров и наиболее активных конформаций социально значимых ЛВ.

Разработка способов фармацевтического и биофармацевтического анализа. Решение этой важной проблемы возможно только на основе проведения фундаментальных теоретических исследований физических и химических свойств ЛВ с широким применением современных химических и физико-химических методов. Использование этих методов должно охватывать весь процесс от создания новых ЛВ до контроля качества конечного продукта производства. Необходима также разработка новой и усовершенствованной нормативной документации на ЛВ и ЛФ, отражающей требования к их качеству и обеспечивающей стандартизацию.

На основе научного анализа методом экспертных оценок выявлены наиболее перспективные направления исследований в области фармацевтического анализа. Важное место в этих исследованиях будут занимать работы по повышению точности анализа, его специфичности и чувствительности, стремление анализировать очень малые количества ЛВ, в том числе в одной дозе, а также выполнять анализ автоматически и в короткие сроки. Несомненное значение приобретает снижение трудоемкости и повышение экономичности методик анализа. Перспективна разработка унифицированных методик анализа групп ЛВ, объединенных родством химической структуры на основе использования физико-химических методов. Унификация создает большие возможности повышения производительности труда химика-аналитика.

В ближайшие годы сохраняют свое значение химические титриметрические методы, имеющие ряд положительных сторон, в частности высокую точность определений. Необходимо также внедрять в фармацевтический анализ такие новые титриметрические методы, как безбюреточное и безиндикаторное титрование, диэлектрометрическое, биамперометрическое и другие типы титрования в сочетании с потенциометрией, в том числе в двухфазных и трехфазных системах.

В химическом анализе в последние годы используют волоконно-оптические сенсоры (без индикаторов, флуоресцентные, хемилюминесцентные, биосенсоры). Они дают возможность дистанционного изучения процессов, позволяют определять концентрацию без нарушения состояния пробы, стоимость их сравнительно невелика. Дальнейшее развитие полу-

чат в фармацевтическом анализе кинетические методы, отличающиеся высокой чувствительностью как при испытании чистоты, так и количественном определении.

Трудоемкость и малая точность биологических методов испытаний вызывают необходимость замены их более быстрыми и чувствительными физико-химическими методами. Изучение адекватности биологических и физико-химических способов анализа ЛС, содержащих ферменты, белки, аминокислоты, гормоны, гликозиды, антибиотики, — необходимый путь совершенствования фармацевтического анализа. В предстоящие 20–30 лет главенствующую роль займут оптические, электрохимические и особенно современные хроматографические методы как наиболее полно отвечающие требованиям фармацевтического анализа. *Получат развитие различные модификации этих методов, например разностная спектроскопия метода дифференциальной и производной спектрофотометрии. В области хроматографии наряду с газо-жидкостной (ГЖХ) все большее приоритет приобретает высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ).*

Доброкачественность получаемых ЛВ зависит от степени чистоты исходных продуктов, соблюдения технологического режима и т.д. Поэтому важным направлением исследований в области фармацевтического анализа является разработка способов контроля качества исходных и промежуточных продуктов получения ЛВ (постадийный контроль производства). Это направление вытекает из требований, которые предъявляют к производству ЛС правила GMP. В заводских контрольно-аналитических лабораториях будут развиваться автоматические методы анализа. Значительные возможности в этом отношении открывает использование автоматизированных проточно-инжекционных систем для постадийного контроля, а также ГЖХ и ВЭЖХ для посерийного контроля ГЛС. Сделан новый шаг на пути полной автоматизации всех операций выполнения анализа, в основе которого лежит использование лабораторных роботов. Робототехника нашла уже широкое использование в зарубежных лабораториях, особенно для осуществления пробоотбора и других вспомогательных операций.

Дальнейшего совершенствования потребуют способы анализа готовых, в том числе многокомпонентных ЛФ, включая аэрозоли, глазные пленки, многослойные таблетки, спансулы. С этой целью широкое применение получают гибридные методы, основанные на сочетании хроматографии с оптическими, электрохимическими и другими методами. Не потеряет своего значения экспресс-анализ ЛФ индивидуального изготовления, однако здесь на смену химическим методам все шире будут приходить физико-химические. Внедрение простых и достаточно точных методик рефрактометрического, интерферометрического, поляриметрического, люминесцентного, фотоколориметрического анализа и других методов позволяет повысить объективность и ускорить оценку качества ЛФ, изготавливаемых в аптеках. Разработка таких методик приобретает большую актуальность в связи с возникшей в последние годы проблемой борьбы с фальсификацией ЛС. Наряду с законодательными и правовыми нормами совершенно необходимо усиление контроля за качеством ЛС отечественного и зарубежного производства, в т.ч. экспресс-методами.

Чрезвычайно важным направлением является использование различных методов фармацевтического анализа для исследования химических процессов, происходящих при хранении ЛС. Понимание этих процессов даст возможность решать такие актуальные проблемы, как стабилизация ЛВ и ЛФ, разработка научно обоснованных условий хранения ЛС. Практическая целесообразность таких исследований подтверждается их экономической значимостью.

В задачу биофармацевтического анализа входит разработка способов определения не только ЛВ, но и их метаболитов в биологических жидкостях и тканях организма. Для решения проблем биофармации и фармакокинетики необходимы точные и чувствительные физико-химические методы анализа ЛВ в биологических тканях и жидкостях. Разработка таких методик входит в круг задач специалистов, работающих в области фармацевтического и токсикологического анализа.

Дальнейшее развитие фармацевтического и биофармацевтического анализа тесно связано с применением математических методов для оптимизации способов контроля качества ЛС. В различных областях фармации уже используют теорию информации, а также такие математические методы, как симплексная оптимизация, линейное, нелинейное, численное программирование, многофакторный эксперимент, теория распознавания образов, различные экспертные системы.

Математические методы планирования эксперимента позволяют формализовать процедуру исследования той или иной системы и получить в итоге ее математическую модель в виде уравнения регрессии, которое включает все наиболее существенные факторы. В результате достигается оптимизация всего процесса и устанавливается наиболее вероятный механизм его функционирования.

Все чаще современные методы анализа сочетают с применением электронно-вычислительной техники. Это привело к возникновению на стыке аналитической химии и математики новой науки — хеометрики. Она основана на широком использовании методов математической статистики и теории информации, применении ЭВМ и компьютеров на различных стадиях выбора метода анализа, его оптимизации, обработки и интерпретации результатов.

Весьма показательной характеристикой состояния исследований в области фармацевтического анализа является относительная частота применения различных методов. По данным на 2000 г., в России наблюдалась тенденция к снижению использования химических методов (7,7%, включая термехимию). Такой же процент использования методов ИК-спектроскопии и УФ-спектрофотометрии. Наибольшее число исследований (54%) выполнено с использованием хроматографических методов, особенно ВЭЖХ (33%). На долю других методов приходится 23% выполненных работ. Практически аналогична ситуация с частотой применения методов анализа ЛС за рубежом. Следовательно, и в России, и за рубежом наблюдается стабильная тенденция к расширению использования хроматографических (особенно ВЭЖХ) и абсорбционных методов для совершенствования и унификации методов анализа ЛС.

Сопоставление направленности научных исследований и разработок, проводимых в России и в мировой фармацевтической науке, позволяет сделать заключение, что российские ученые работают над аналогичными проблемами на современном уровне. По некоторым научным проблемам результаты исследований отечественных ученых опережают мировую науку, что подтверждается патентами на изобретения и результатами внедрения в практику.

Наиболее приоритетными научными направлениями в области фармацевтической химии на ближайшие 5-10 лет являются: синтез эффективных БАВ химическими, микробиологическими и генно-инженерными методами; исследование БАВ, содержащихся в растительном и животном сырье, и получение из них ЛС; разработка и совершенствование способов анализа ЛВ с учетом современных требований к их качеству; создание высокоэффективных методик контроля ЛС с использованием современных физико-химических и биологических методов, которые позволят повысить качество исследуемых ЛС, обосновать условия хранения и сроки годности; исследования в области стандартизации и совершенствования НД путем включения новых методик в ФС, ФСП, методические рекомендации для практических работников; разработка и совершенствование способов химико-токсикологического и биофармацевтического анализа.

Таким образом, основу методологии фармацевтической химии составляет комплекс физических, химических, физико-химических, биологических и биофармацевтических методов. Они используются при решении современных проблем фармацевтической химии.

ГЛАВА 2.

ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ И ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

2.1. Краткий исторический очерк развития фармацевтической химии

Создание и развитие фармацевтической химии тесно связаны с историей фармации. Фармация зародилась в глубокой древности и оказала огромное влияние на формирование медицины, химии и других наук.

История фармации представляет собой самостоятельную дисциплину, которая изучается отдельно. Чтобы понять, как и почему зародилась фармацевтическая химия в недрах фармации, как происходил процесс становления ее в самостоятельную науку, кратко рассмотрим отдельные этапы развития фармации, начиная с периода иатрохимии.

Период иатрохимии (XVI-XVII вв.). В эпоху Возрождения на смену алхимии пришла иатрохимия (лечебная химия). Ее основатель Парацельс (1493-1541) считал, что «не добытванию золота, а защите здоровья должна служить химия». Сущность учения Парацельса основывалась на том, что организм человека представляет совокупность химических веществ и недостаток какого-либо из них может вызвать заболевание. Поэтому для исцеления Парацельс применял химические соединения различных металлов (ртути, свинца, меди, железа, сурьмы, мышьяка и др.), а также извлечения из растений.

Парацельс провел исследование действия на организм многих веществ минерального и растительного происхождения. Он усовершенствовал ряд приборов и аппаратов для выполнения анализа. Вот почему Парацельса по праву считают одним из основоположников фармацевтического анализа, а иатрохимию — периодом зарождения фармацевтической химии.

Аптеки в XVI-XVII вв. были своеобразными центрами по изучению химических веществ. В них получали и исследовали вещества минерального, растительного и животного происхождения. Здесь был открыт целый ряд новых соединений, изучены свойства и превращения различных металлов. Это позволило накопить ценные химические знания, совершенствовать химический эксперимент. За 100 лет развития иатрохимии наука обогатилась большим количеством фактов, чем алхимия за 1000 лет.

Период зарождения первых химических теорий (XVII-XIX вв.). Для развития промышленного производства в этот период необходимо было расширить рамки химических исследований за пределы иатрохимии. Это привело к созданию первых химических производств и к формированию химической науки.

Вторая половина XVII в. — период зарождения первой химической теории — теории флогистона. С ее помощью пытались доказать, что процессы горения и окисления сопровождаются выделением особого вещества — «флогистона». Теорию флогистона создали И. Бехер (1635-1682) и Г. Шталь (1660-1734). Несмотря на некоторые ошибочные положения, она несомненно была прогрессивной и способствовала развитию химической науки.

В борьбе со сторонниками флогистонной теории возникла кислородная теория, которая явилась могучим толчком в развитии химической мысли. Наш великий соотечественник М.В. Ломоносов (1711-1765) одним из первых ученых в мире доказал несостоятельность теории флогистона. Несмотря на то что еще не был известен кислород, М.В. Ломоносов экспериментально показал в 1756 г., что в процессе горения и окисления происходит не разложение, а присоединение вещества «частиц» воздуха. Аналогичные результаты спустя 18 лет в 1774 г. получил французский ученый А. Лавуазье.

Кислород впервые выделил шведский ученый-фармацевт К. Шееле (1742-1786), заслугой которого также было открытие хлора, глицерина, ряда органических кислот и других веществ.

Вторая половина XVIII в. была периодом бурного развития химии. Большой вклад в прогресс химической науки внесли фармацевты, которыми сделан ряд замечательных открытий, имеющих важное значение как для фармации, так и для химии. Так, французский фармацевт Л. Воклен (1763-1829) открыл новые элементы — хром, бериллий. Фармацевт Б. Куртуа (1777-1836) обнаружил йод в морских водорослях. В 1807 г. французский фармацевт Сеген выделил морфин из опия, а его соотечественники Пельтье и Кавенту впервые получили из растительного сырья стрихнин, бруцин и другие алкалоиды.

Многое сделал для развития фармацевтического анализа аптекарь Мор (1806-1879). Он впервые применил бюретки, пипетки, аптечные весы, которые носят его имя.

Таким образом, фармацевтическая химия, зародившаяся в период иатрохимии в XVI в., получила свое дальнейшее развитие в XVII-XVIII вв.

2.2. Развитие фармацевтической химии в России

Истоки русской фармации. Возникновение фармации в России связано с широким развитием народной медицины и знахарства. До наших дней сохранились рукописные «лечебники» и «травники». В них содержатся сведения о многочисленных ЛС растительного и животного мира. Первыми ячейками аптечного дела на Руси были зелейные лавки (XIII-XV вв.). К этому же периоду следует отнести возникновение фармацевтического анализа, так как появилась необходимость в проверке качества ЛС. Русские аптеки в XVI-XVII вв. являлись своеобразными лабораториями по изготовлению не только ЛВ, но и кислот (серной и азотной), квасцов, купоросов, очистке серы и т.д. Следовательно, аптеки были местом зарождения фармацевтической химии.

Идеи алхимиков были чужды России, здесь сразу начало развиваться подлинное ремесло по изготовлению ЛВ. Приготовлением и контролем качества ЛС в аптеках занимались алхимики (термин «алхимист» не имеет ничего общего с алхимией).

Подготовка кадров фармацевтов осуществлялась открытой в 1706 г. в Москве первой медицинской школой. Одной из специальных дисциплин в ней была фармацевтическая химия. Многие русские химики получили образование в этой школе.

Подлинное развитие химической и фармацевтической науки в России связано с именем М.В. Ломоносова. По инициативе М.В. Ломоносова в 1748 г. была создана первая научная химическая лаборатория, а в 1755 г. открыт первый русский университет. Вместе с Академией наук это были центры русской науки, в том числе химической и фармацевтической. М.В. Ломоносову принадлежат замечательные слова о взаимоотношении химии и медицины: «...Медик без довольного познания химии совершенен быть не может, и всех недостатков, всех излишеств и от них происходящих во врачебной науке поползновений; дополнения, отвращения и исправления от одной почти химии уповать должно».

Одним из многочисленных преемников М.В. Ломоносова был аптекарский ученик, а затем крупный русский ученый Т.Е. Ловиц (1757-1804). Он впервые открыл адсорбционную способность угля и применил его для очистки воды, спирта, винной кислоты; разработал способы получения абсолютного спирта, уксусной кислоты, виноградного сахара. Среди многочисленных работ Т.Е. Ловица непосредственное отношение к фармацевтической химии имеет разработка микрокристаллокопического метода анализа (1798).

Достойным преемником М.В. Ломоносова был крупнейший русский ученый-химик В.М. Севергин (1765-1826). Среди многочисленных его работ наибольшее значение для фармации имеют две книги, изданные в 1800 г.: «Способ испытывать чистоту и неподложность химических произведений лекарственных» и «Способ испытывать минеральные воды». Обе книги являются первыми отечественными руководствами в области исследования и анализа ЛВ. Продолжая мысль М.В. Ломоносова, В.М. Севергин подчеркивает значение химии при оценке качества ЛС: «Без знания в химии испытание лекарств предпринимать не можно». Автор глубоко научно отбирает для исследования ЛВ только наиболее точные и доступные методы анализа. Предложенный В.М. Севергиным порядок и план исследования ЛВ мало изменился и используется сейчас при составлении Государственных фармакопей. В.М. Севергин создал научную основу не только фармацевтического, но и химического анализа в нашей стране.

«Энциклопедией фармацевтических знаний» по праву называют труды русского ученого А.П. Нелюбина (1785-1858). Он впервые сформулировал научные основы фармации, выполнил ряд прикладных исследований в области фармацевтической химии; усовершенствовал способы получения солей хинина, создал приборы для получения эфира и для испытания мышьяка. А.П. Нелюбин провел широкие химические исследования кавказских минеральных вод.

До 40-х гг. XIX в. в России было немало ученых-химиков, внесших своими трудами большой вклад в развитие фармацевтической химии. Однако работали они разрозненно, почти не существовало химических лабораторий, не было оборудования и научных химических школ.

Первые химические школы и создание новых химических теорий в России. Первые русские химические школы, основателями которых были А.А. Воскресенский (1809-1880) и Н.Н. Зинин (1812-1880), сыграли важную роль в подготовке кадров, в создании лабораторий, оказали большое влияние на развитие химических наук, в том числе фармацевтической химии. А.А. Воскресенский выполнил со своими учениками ряд исследований, имеющих непосредственное отношение к фармации. Ими выделен алкалоид теобромин, проведены исследования химической структуры хинина. Выдающимся открытием Н.Н. Зинина была классическая реакция превращения ароматических нитросоединений в аминосоединения.

Д.И. Менделеев писал, что А.А. Воскресенский и Н.Н. Зинин являются «основателями самостоятельного развития химических знаний в России». Мировую известность принесли России их достойные преемники Д.И. Менделеев и А.М. Бутлеров.

Д.И. Менделеев (1834-1907) является создателем Периодического закона и Периодической системы элементов. Огромное значение Периодического закона для всех химических наук общеизвестно, но он содержит и глубокий философский смысл, так как показывает, что все элементы образуют единую, связанную общей закономерностью систему. В своей многогранной научной деятельности Д.И. Менделеев уделял внимание и фармации. Еще в 1892 г. он писал о необходимости «устройства в России заводов и лабораторий для производства фармацевтических и гигиенических препаратов» с целью освобождения от импорта.

Работы А.М. Бутлерова также способствовали развитию фармацевтической химии. А.М. Бутлеров (1828-1886) получил в 1859 г. гексаметилентетрамин, изучая строение хинина, открыл хинолин. Он синтезировал сахаристые вещества из формальдегида. Однако мировую славу ему принесло создание (1861) теории строения органических соединений.

Периодическая система элементов Д.И. Менделеева и теория строения органических соединений А.М. Бутлерова оказали решающее влияние на развитие химической науки и ее связь с производством.

Исследования в области химиотерапии и химии природных веществ. В конце XIX в. в России были проведены широкие исследования природных веществ. Еще в 1880 г. задолго до работ польского ученого Функа русский врач Н.И. Лунин высказал предположение о наличии в пище кроме белка, жира, сахара «веществ, незаменимых для питания». Он экспериментально доказал существование этих веществ, которые позже были названы витаминами.

В 1890 г. в Казани была издана книга Е. Шацкого «Учение о растительных алкалоидах, глюкозидах и птоминах». В ней рассматриваются алкалоиды, известные к тому времени, в соответствии с их классификацией по производящим растениям. Описаны способы экстракции алкалоидов из растительного сырья, в том числе аппарат, предложенный Е. Шацким.

В 1897 г. в Петербурге была опубликована монография К. Рябинина «Алкалоиды (Химико-физиологические очерки)». В введении автор указывает о насущной необходимости «иметь на русском языке такое сочинение об алкалоидах, которое при небольшом объеме давало бы точное, существенное и всестороннее понятие об их свойствах». Монография имеет небольшое введение с описанием общих сведений о химических свойствах алкалоидов, а также разделы, в которых приведены суммарные формулы, физические и химические свойства, реактивы, используемые для идентификации, а также сведения о применении 28 алкалоидов.

Химиотерапия возникла на рубеже XX в. в связи с бурным развитием медицины, биологии и химии. Свой вклад в ее развитие внесли как отечественные, так и зарубежные ученые. Один из создателей химиотерапии — русский врач Д.Л. Романовский. Он сформулировал в 1891 г. и подтвердил экспериментально основы этой науки, указав, что нужно искать «вещество», которое при введении в заболевший организм окажет наименьший вред последнему и вызовет наибольшее деструктивное действие в патогенном агенте. Это определение сохранило свое значение до наших дней.

Широкие исследования в области применения красителей и элементоорганических соединений в качестве лекарственных веществ были проведены немецким ученым П. Эрлихом (1854–1915) в конце XIX в. Им впервые предложен термин «химиотерапия». На основе разработанной П. Эрлихом теории, названной принципом химической вариации, многие, в том числе русские (О.Ю. Магидсон, М.Я. Крафт, М.В. Рубцов, А.М. Григоровский), ученые создали большое число химиотерапевтических средств, обладающих противомаларийным действием.

Создание сульфаниламидных препаратов, положившее начало новой эры в развитии химиотерапии, связано с изучением азокрасителя прontosила, открытого в поисках ЛВ для лечения бактериальных инфекций (Г. Домагк). Открытие прontosила явилось подтверждением преемственности научных исследований — от красителей к сульфаниламидам.

Современная химиотерапия располагает огромным арсеналом ЛС, среди которых важнейшее место занимают антибиотики. Впервые открытый в 1928 г. англичанином А. Флемингом антибиотик пенициллин явился родоначальником новых химиотерапевтических средств, эффективных в отношении возбудителей многих заболеваний. Работам А. Флеминга предшествовали исследования русских ученых. В 1872 г. В.А. Манассеин установил отсутствие бактерий в культуральной жидкости при выращивании зеленой плесени (*Penicillium glaucum*). А.Г. Полотебнов экспериментально доказал, что очистка от гноя и заживление раны происходит быстрее, если к ней приложить плесень. Антибиотическое действие плесени было подтверждено в 1904 г. ветеринарным врачом М.Г. Тартаковским в опытах с возбудителем куриной чумы.

Исследование и производство антибиотиков привело к созданию целой отрасли науки и промышленности, совершило революцию в области лекарственной терапии многих заболеваний.

Таким образом, проведенные учеными России в конце XIX в. исследования в области химиотерапии и химии природных веществ заложили основы получения новых эффективных ЛС в последующие годы.

2.3. Развитие фармацевтической химии в СССР

Становление и развитие фармацевтической химии в СССР происходило в первые годы советской власти в тесной связи с химической наукой и производством. Сохранились созданные в России отечественные школы химиков, которые оказали огромное влияние на развитие фармацевтической химии. Достаточно назвать крупные школы химиков-органиков А.Е. Фаворского и Н.Д. Зелинского, исследователя химии терпенов С.С. Наметкина, создателя синтетического каучука С.В. Лебедева, В.И. Вернадского и А.Е. Ферсмана — в области геохимии, Н.С. Курнакова — в области физико-химических методов исследования. Центром науки в стране является Академия наук СССР (ныне — Российская Академия наук — РАН).

Подобно другим прикладным наукам, фармацевтическая химия может развиваться только на основе фундаментальных теоретических исследований, которые велись в научно-исследовательских институтах химического и медико-биологического профиля АН СССР (РАН) и АМН СССР (теперь РАМН). Ученые академических институтов принимают непосредственное участие и в создании новых ЛВ.

Еще в 30-е г. в лабораториях А.Е. Чичибабина были проведены первые исследования в области химии природных БАВ. Последующее развитие эти исследования нашли в трудах И.Л. Кнулянца. Он вместе с О.Ю. Магидсоном был создателем технологии производства отечественного противомаларийного препарата акрихина, позволившего освободить нашу страну от импорта противомаларийных средств.

Важный вклад в развитие химии ЛС, имеющих гетероциклическую структуру, внес Н.А. Преображенский. Им совместно с сотрудниками разработаны и внедрены в производство новые методы получения витаминов А, Е, РР, осуществлен синтез пилокарпина, проведены исследования коферментов, липидов и других БАВ.

Большое влияние на развитие исследований в области химии гетероциклических соединений и аминокислот оказал В.М. Родионов. Он был одним из основателей отечественной промышленности тонкого органического синтеза и химико-фармацевтической промышленности.

Существенный вклад в развитие фармацевтической химии внесли исследования школы А.П. Орехова в области химии алкалоидов. Под его руководством разработаны методы выделения, очистки и определения химической структуры многих алкалоидов, которые затем нашли применение в качестве ЛВ.

По инициативе М.М. Шемякина создан Институт химии природных соединений. Здесь ведутся фундаментальные исследования в области химии антибиотиков, пептидов, белков, нуклеотидов, липидов, ферментов, углеводов, стероидных гормонов. На этой основе созданы новые ЛВ. В институте заложены теоретические основы новой науки — биоорганической химии.

Тесные узы связывают Институт органической химии РАН с исследованиями в области фармацевтической химии. В годы Великой Отечественной войны здесь были созданы такие ЛС, как бальзам Шостаковского, фенамин, а позже промедол, поливинилпирролидон и др. Исследования, проведенные в институте в области химии ацетилена, позволили разработать новые способы синтеза витаминов А и Е, а реакции синтеза производных пиридина легли в основу новых путей получения витамина В₆ и его аналогов. Проведены работы в области синтеза противотуберкулезных антибиотиков и изучения механизма их действия.

Широкое развитие получили исследования в области элементоорганических соединений, проводимые в лабораториях А.Н. Несмеянова, А.Е. Арбузова и Б.А. Арбузова, М.И. Кабачника, И.Л. Кнунянца. Эти исследования явились теоретической основой создания новых лекарственных препаратов, представляющих собой элементоорганические соединения фтора, фосфора, железа и других элементов.

Развитию фармацевтической химии в немалой степени способствовали также достижения отечественной медицинской и биологической наук. Огромное влияние оказали работы школы великого русского физиолога И.П. Павлова, работы А.Н. Баха и А.В. Палладина в области биологической химии и т.д. В Институте биохимии им. А.Н. Баха под руководством В.Н. Букина осуществлена разработка методов промышленного микробиологического синтеза витаминов В₁₂, В₁₅ и др.

Проводимые в институтах РАН фундаментальные исследования в области химии и биологии создают теоретическую основу для разработки направленного синтеза ЛВ. *Особенно важны исследования в области молекулярной биологии, которая дает химическое истолкование механизма биологических процессов, происходящих в организме, в том числе под воздействием ЛВ.*

Большой вклад в создание новых ЛВ вносят научно-исследовательские институты РАМН. Широкие синтетические и фармакологические исследования ведут институты РАН совместно с Институтом фармакологии РАМН. Такое сотрудничество позволило осуществить разработку теоретических основ направленного синтеза ряда ЛВ. Ученые химики-синтики (Н.В. Хромов-Борисов, Н.К. Кочетков), микробиологи (З.В. Ермольева, Г.Ф. Гаузе и др.), фармакологи (С.В. Аничков, В.В. Закусов, М.Д. Машковский, Г.Н. Першин и др.) создали оригинальные ЛВ.

На основе фундаментальных исследований в области химических и медико-биологических наук развивалась в нашей стране и стала самостоятельной отраслью фармацевтическая химия. Уже в первые годы советской власти были созданы научно-исследовательские институты фармацевтического профиля.

В 1920 г. в Москве был открыт Научно-исследовательский химико-фармацевтический институт, который в 1937 г. переименован во ВНИХФИ им. С. Орджоникидзе. Несколько позже такие институты (НИХФИ) созданы в Харькове (1920), Тбилиси (1932), Ленинграде (1930). В 70-е гг. образован НИХФИ в Новокузнецке для оказания научно-технической помощи химико-фармацевтическим предприятиям Сибири.

ВНИХФИ — один из крупнейших научных центров в области синтеза новых ЛС. Силами ученых этого института была решена йодная проблема в нашей стране (О.Ю. Магидсон, А.Г. Байчиков и др.), разработаны способы получения оригинальных противомаларийных препаратов, сульфаниламидов (О.Ю. Магидсон, М.В. Рубцов и др.), противотуберкулезных средств (С.И. Сергиевская), мышьякорганических препаратов (Г.А. Кирхгоф, М.Я. Крафт и др.), стероидных гормональных препаратов (В.И. Максимов, Н.Н. Суворов и др.), проведены крупные исследования в области химии алкалоидов (А.П. Орехов). Сейчас этот институт носит название «Центр химии лекарственных средств» — ВНИХФИ им. С. Орджоникидзе. Здесь сосредоточены высококвалифицированные научные кадры, осуществляющие создание и внедрение в практику работы химико-фармацевтических предприятий новых ЛВ в Российской Федерации.

В Харьковском научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте (ХНИХФИ) ведутся исследования в области создания новых ЛС из растений, содержащих алкалоиды и гликозиды, совершенствуются и разрабатываются технологические процессы производства различных ГЛС (ампулированных растворов, таблеток, аэрозолей и др.). Затем институт был переименован во Всесоюзный научно-исследовательский институт химии и технологии лекарственных средств (ВНИИХТЛС). В настоящее время ВНИИХТЛС преобразован в Государственный научный центр лекарственных средств (ГНЦЛС) Государственного комитета Украины по химической, нефтехимической промышленности и медицинским препаратам (Госхимпром Украины).

Значительные исследования синтетических и природных веществ различной химической структуры проводятся в Институте фармакохимии в Грузии (Тбилиси), Институте химии растительных веществ в Узбекистане (Ташкент), Институте органического синтеза АН Латвии, Институте тонкой органической химии в Армении (Ереван) и др. Созданные в бывших союзных республиках СССР, они продолжают работать в странах СНГ.

В 2000 г. исполнилось 70 лет Всероссийскому институту лекарственных и ароматических растений (ВИЛАР), он передан сейчас в структуру Российской Академии сельскохозяйственных наук, здесь решаются проблемы изучения лекарственной флоры и создания из ЛРС новых ЛС. На основе исследования растительного сырья в институте было разработано более 100 ЛС. Из них зарегистрировано в МЗ РФ и внедрено в медицинскую практику 71 ЛС в виде 94 ЛФ. Среди них индивидуальные ЛВ или сумма веществ, лекарственные сборы, отдельные растения. Созданные ЛС относятся к различным фармакотерапевтическим группам, в т.ч. обладающие сердечно-сосудистым, нейротропным, противовирусным, противовоспалительным, антибактериальным, ранозаживляющим, бронхолитическим действием, регуляторы функции ЖКТ и мочеполовой сферы, иммуномодуляторы. Актуальным направлением в деятельности ВИЛАРа является разработка биологически активных добавок (БАД) на основе растительного сырья, обладающих общеукрепляющим и мягким тонизирующим действием.

На базе института осуществляется опытно-промышленное производство ЛС из ЛРС, исследованного в лабораториях института. В результате объединения института и опытного завода создано НПО «ВИЛР».

Открытая в 1928 г. в Москве Центральная аптечная научно-исследовательская лаборатория (ЦАНИЛ) в 1944 г. реорганизована в Центральный аптечный научно-исследовательский институт (ЦАНИИ). В 1976 г. ЦАНИИ переименован во

ВНИИФ — Всесоюзный научно-исследовательский институт фармации, затем — в Научно-исследовательский институт фармации Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Уже в первые годы после создания в нашей стране фармацевтических научных учреждений и учебных заведений систематические исследования в области фармацевтического анализа начали проводить во ВНИХФИ (А.К. Руженцева и др.), в ЦАНИИ (Н.И. Горяинова, Б.А. Клячкина и др.). Большой вклад в разработку методов анализа ЛВ внесли П.Л. Сеннов и его многочисленные ученики, разработавшие новые способы химического контроля ЛФ. Н.А. Валяшко является пионером в области спектрофотометрических исследований ЛВ, которые продолжил В.И. Ближников. Я.А. Фиалков посвятил свои работы изучению химических методов анализа ЛВ. Все эти исследования получили свое дальнейшее развитие на кафедрах фармацевтической химии Московской медицинской академии, С.-Петербургской химико-фармацевтической академии, Пензенской, Пермской фармацевтических академий, а также других фармацевтических факультетов медицинских университетов и академий.

Для улучшения контроля качества лекарств в 1976 г. был создан Государственный научно-исследовательский институт по стандартизации и контролю лекарственных средств (ГНИИСКЛС). Институт осуществляет фундаментальные и прикладные исследования по проблеме «Стандартизация лекарственных средств», в том числе разработку стандартных образцов (СО) и нормативной документации (НД) на ЛС, разработку методов контроля качества и изучение физико-химических и биологических свойств ЛВ. В 1999 г. ГНИИСКЛС был реорганизован в два НИИ: Институт контроля качества лекарственных средств и Институт стандартизации лекарственных средств. Оба они вошли в состав Государственного научного центра экспертизы и контроля лекарственных средств.

Большая работа в области создания и исследования ЛВ на основе синтеза новых органических соединений проводится в научно-исследовательских институтах, изучающих антибиотики (ВНИИА — в Москве и НИИ антибиотиков и ферментных препаратов — в С.-Петербурге), в созданном в 1936 г. Всесоюзном научно-исследовательском витаминном институте (ВНИВИ) и других отраслевых научно-исследовательских учреждениях МЗ РФ.

Актуальность проблемы создания и исследования новых ЛС привлекла к ее решению Московский, С.-Петербургский, Ростовский и другие университеты нашей страны, химико-технологические, научно-исследовательские институты и учебные заведения. Особенно эффективными оказались проводимые в этом направлении исследования в Российском химико-технологическом университете им. Д.И. Менделеева и в Институте тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова.

Решением проблемы создания ЛС занимаются научно-исследовательские учреждения РАМН: Институт биологической и медицинской химии, НИИ по изысканию новых антибиотиков, НИИ фармакологии, Институт питания, Институт вирусологии и др. Исследования ЛС проводятся в таких крупных медицинских научных центрах, как ВНИЦ биологически активных веществ и ВНИЦ по безопасности биологически активных веществ, ВНИИ профилактической медицины, Всероссийские онкологический и кардиологический центры РАМН.

Столь большое число НИИ, занимающихся решением данной проблемы, свидетельствует прежде всего о ее актуальности и важности для здравоохранения. Различие профиля указанных научных учреждений подтверждает сложность проблемы создания и исследования ЛС, необходимость проведения широких фундаментальных и прикладных работ в различных областях химии, физики, медицины, фармации.

2.4. Становление и развитие контрольно-аналитической службы в России

Служба контроля качества ЛС в России имеет более чем 200-летнюю историю, которая неразрывно связана со становлением всей системы управления фармацевтической деятельностью. В течение этих лет в России все положения, касающиеся контроля качества ЛС, имели законодательно закрепленную силу и утверждались высшими органами государственной власти. В первой половине XVII в. был создан Аптекарский приказ, который осуществлял в числе прочих задач контроль за качеством изготовления ЛС в аптеках. В 1784 г. Указом Сената было введено требование обязательной экспертизы новых ЛС. Сенат выдавал разрешения на их реализацию. Дальнейшее развитие система обеспечения качества ЛС в России получила с изданием первого Аптекарского Устава 1789 г., 8 из 23 параграфов которого были посвящены вопросам контроля качества ЛС. Этим же Уставом впервые в России был утвержден реестр разрешенных к применению ЛС. Реестр в дальнейшем ежегодно пересматривался Министерством внутренних дел, в ведении которого находилось фармацевтическое законодательство.

В становлении государственного контроля качества ЛС в России важную роль сыграло законодательное принятие Сенатом в 1807 г. заключения о специфическом характере фармацевтической деятельности. Суть его состояла в том, что торговля лекарствами отличается от всех прочих видов торговли и должна находиться под ближайшим надзором правительства.

Во втором издании Аптекарского Устава (1836 г.) требования к условиям обеспечения качества ЛС были расширены и направлены на соблюдение условий правильного хранения ЛС в аптеках. В 1892 г. вопросы контроля качества ЛС включены в Устав врачебный. В нем закреплялась обязательность представления данных о составе нового ЛС Медицинскому Совету, который оценивал его эффективность и устанавливал область применения. Уставом были определены критерии разрешения к медицинскому применению новых ЛС: оригинальность, преимущество по эффективности действия.

В конце XIX — начале XX в. в России в связи с расширением промышленного производства ЛС были разработаны и утверждены «Правила об условиях, порядке разрешения и об устройстве фабрик, лабораторий и особых отделений химических заводов для изготовления сложных фармацевтических препаратов». В них регламентированы требования к условиям производства ЛС. Они во многом сходны с современными требованиями, предъявляемыми при лицензировании.

Качество ввозимых зарубежных ЛС контролировалось в соответствии с «Правилами для пропуска заграничных лекарств», которые также во многом напоминают современные требования. При разрешении ввоза ЛС допускалось их использование от химического исследования в том случае, если заявитель представлял акт химического анализа ввозимого ЛС.

выполненного таким русским или иностранным учреждением, компетентность которого признана Медицинским Советом. В случае изменения дозы и вида ЛФ требовалось новое ходатайство с описанием состава и технологии получения и с приложением анализа, произведенного компетентной лабораторией.

Таким образом, система государственного контроля качества лекарств в России имела четкую законодательную основу и была ориентирована прежде всего на надзор за соблюдением условий изготовления и контроля качества лекарств.

В связи с изменением социально-экономических условий в России после 1917 г. произошла полная реорганизация системы аптечной службы и государственного контроля качества лекарств. В первые годы советской власти (декабрь 1918 г.) было подписано постановление Народного Комиссариата здравоохранения РСФСР «О национализированных аптеках, аптечных предприятиях, об организации управления ими и органах, их снабжающих». Общее руководство аптечной службой страны, включая надзорные и контрольные функции, возлагалось этим постановлением на Фармацевтический отдел Наркомздрава (НКЗ).

В начале 1919 г. на Первом Всероссийском съезде фармацевтических подотделов медико-санитарных отделов областных и уездных Советов рабочих, крестьянских и красноармейских депутатов были определены задачи аптечной службы страны. В соответствии с ними была введена в аптеках должность контролера проверки правильности изготовления ЛС ассистентами. Организация контрольно-аналитической службы аптечных управлений началась с создания в 1923 г. контрольно-аналитических лабораторий в Москве, Ленинграде, Свердловске, а затем и в других городах. Продажа отечественных и зарубежных ЛС допускалась только после предварительного химического анализа в контрольно-аналитических лабораториях. Выход в свет в 1926 г. первой советской фармакопеи создал необходимую научную основу организации контроля качества лекарств. Начиная с 1929 г. КАНЛ вменено в обязанность проведение выборочного контроля качества ЛС, изготовленных в аптеках.

Большое внимание улучшению контрольно-аналитической службы было уделено на проведенном в 1926 г. Всероссийском фармацевтическом совещании. На нем обсуждались итоги работы по созданию государственной системы лекарственного обслуживания населения. В 1926–1927 гг. было завершено формирование системы аптечного дела в СССР утверждением устава, прав и обязанностей аптекоуправлений при отделах здравоохранения. В 1930–1935 гг. созданы республиканские аптечные управления в РСФСР и на Украине, а затем и в других союзных республиках. Координацию их деятельности осуществляла Аптечная инспекция, созданная в 1936 г. при НКЗ.

Большое внимание уделялось контролю качества лекарств в процессе их производства на предприятиях химико-фармацевтической промышленности. Согласно утвержденной приказом ВСНХ СССР от 24.12.25 г. №224 «Инструкции о порядке открытия заводов и лабораторий для производства фармацевтических препаратов» управляющий и владельцы предприятия должны были нести ответственность, в т.ч. уголовную, за доброкачественность выпускаемых ЛС и за соответствие их требованиям действующих в СССР фармакопей и другой НД.

В 30-е гг. обеспечение качества ЛС промышленного изготовления возлагалось на отделы технического контроля (ОТК) и контрольные лаборатории предприятий. Несмотря на принимаемые меры, на проведенном Аптечной инспекцией НКЗ СССР в 1938 г. совещании по улучшению качества ЛС указывалось на недопустимо высокий уровень брака ЛС как промышленного (до 7,1% серий), так и аптечного (до 27,6%) изготовления. Основными причинами брака ЛС промышленного производства были: отсутствие должного контроля за качеством ЛС; несоблюдение требований технологических процессов производства; антисанитария в содержании помещений, аппаратуры, тары; недоброкачественное сырье и небрежное отношение к его хранению; недостаточное количество и качество профилактических мероприятий; крайне неблагоприятные условия для работы контрольных лабораторий и ОТК заводов. Характерно, что ряд этих недостатков имеет место и на современных ХФЗ и для их устранения требуется неуклонное соблюдение Правил GMP.

В последующие годы (1936–1940) аптечные управления усиливают внимание к контролю качества лекарств. Во всех областных центрах были созданы КАНЛ в соответствии с приказом НКЗ СССР от 3 марта 1939 г. К концу 1937 г. в стране их имелось 188. Это дало возможность расширить сферу деятельности КАНЛ и проводить выборочную ежемесячную контрольную проверку лекарств, приготовленных в аптеках. В 1938 г. по решению НКЗ в аптеках начинают создаваться контрольно-аналитические кабинеты и столы. К началу 1941 г. в стране имелось 295 КАНЛ и 1133 контрольно-аналитических кабинетов и столов. Наряду с увеличением числа подразделений контрольно-аналитической службы в стране большое внимание уделялось улучшению качества их работы. КАНЛ к этому времени стали организационно-методическими центрами контрольно-аналитической службы. Были определены виды внутриаптечного контроля качества ЛС, которые совершенствуются и не теряют своего значения в настоящее время.

Учитывая высокий процент брака, НКЗ СССР пересмотрел задачи и методы работы контрольно-аналитической службы. В 1939 г. НКЗ СССР утвердил «Инструкцию о внутриаптечном контроле», предусматривающую профилактический, опросный, органолептический, физический и, по мере надобности, качественный химический анализы. Управление химико-фармацевтической промышленностью обязало предприятия при отпуске товаров прилагать копии анализов с заключением ОТК заводов. В 1939 г. НКЗ утвердил положение о КАНЛ, контрольно-аналитических кабинетах при аптеках, инструкцию по оценке качества ЛС, изготавливаемых в аптеках. В результате принятых мер уже в 1940 г. удельный вес неудовлетворительно приготовленных лекарств снизился до 1%.

Война нанесла огромный урон здравоохранению и аптечной системе страны. Было уничтожено большое число аптек, аналитических лабораторий и других аптечных учреждений, вдвое сократилось число фармацевтов. Огромные задачи стояли перед аптечными работниками по восстановлению системы бесперебойного обслуживания населения лекарствами.

В 1945 г. Аптечная инспекция была реорганизована в Главное аптечное управление (ГАПУ) Наркомздрава СССР. Несмотря на трудности послевоенного периода, уже к 1946 г. число аптек превысило довоенный уровень, было восстановлено большинство разрушенных КАНЛ. Увеличившееся в годы Великой Отечественной войны количество фармацевтичес-

ких фабрик при аптечных управлениях обусловило необходимость совершенствования системы контроля качества выпускаемых ими ЛС. В связи с этим было пересмотрено положение об ОТК на этих предприятиях, в котором конкретизированы функции и значительно расширены права ОТК.

В 1951 г. ГАПУ Минздрава СССР обязало КАНЛ контролировать качество всех ЛС, поступающих на аптечные склады, независимо от наличия результатов заводского анализа. Через 5 лет был введен дифференцированный режим контроля качества ЛС, который был несколько изменен в 1963 г. Он предусматривал обязательный посерийный контроль всех новых ЛС, поступающих на аптечные склады от предприятий, в течение двух лет с момента освоения их промышленного выпуска; ядовитых ЛС, растворов в ампулах и флаконах для инъекций, остальные проверялись выборочно. Введение данного порядка способствовало активизации работы КАНЛ по контролю качества ЛС промышленного производства.

Вопросы контроля качества ЛС всегда находились и находятся в центре внимания деятельности правительства страны. До 1962 г. в Советском Союзе государственный контроль качества ЛС был возложен на Инспекцию по контролю за качеством медицинской продукции (Инспекция), которая являлась подразделением Управления лекарственных средств и медицинской техники с инспекцией по качеству МЗ СССР. Инспекция осуществляла контроль за качеством медицинской продукции, выпускаемой отечественными предприятиями, а также получаемой по импорту и отправляемой по экспорту. Постановлением Совета Министров СССР от 14.05.62 г. №438 Инспекция была реорганизована в Государственную инспекцию по контролю за качеством лекарственных средств и изделий медицинской техники МЗ СССР, которой были подчинены Государственный научно-исследовательский институт стандартизации и контроля лекарственных средств (ГНИИСКЛС) и КАНЛ аптечных управлений.

Просуществовавшая почти 30 лет (до начала 90-х гг.) государственная система контроля качества ЛС осуществлялась на общесоюзном (предварительный и последующий контроль), региональном (на аптечных базах), территориальном — республиканском, краевом, областном (на аптечных складах) и учрежденческом (в аптеках) уровнях. Система была ведомственного характера, функционировала в условиях централизованного распределения ЛС и предусматривала контроль их качества на всех этапах. Все синтетические ЛВ, антибиотики, витамины и препараты из животного и растительного сырья, выпускаемые промышленными предприятиями любых ведомств, подлежали государственному контролю качества в ГНИИСКЛС.

Следующий этап государственного контроля качества ЛС осуществлялся на аптечных складах (базах). Утвержденная приказом МЗ СССР от 28.12.84 г. №1475 Инструкция определяла порядок контроля, согласно которому при поступлении на склад предписывалось проведение тщательного осмотра внешнего вида ЛС, упаковки и маркировки выборочно от каждой поступившей серии.

Контроль качества импортных ЛС отличался от порядка контроля качества отечественных ЛС. Предварительный контроль проходили поступившие на центральные базы ГАПУ МЗ СССР первые три серии впервые закупленных ЛС. Объем последующего контроля дифференцировался по группам ЛС (по всем показателям НД, на стерильность и пирогенность выборочно). При поступлении на аптечные склады от транзитных баз импортные ЛС подлежали посерийной проверке внешнего вида, приведенного в НД.

Контрольно-аналитические лаборатории осуществляли контроль качества ЛС, изготавливаемых в аптеках, аптечных пунктах I группы, выпускаемых фармацевтическими фабриками и поступающих на аптечные склады от промышленных предприятий, а также организационно-методическое руководство деятельностью аптечных учреждений и предприятий в части контроля качества ЛС. Поскольку значительное количество ЛС в тот период изготавливалось в аптеках, была разработана и введена система внутриаптечного контроля качества ЛС, охватывающая все стадии процесса изготовления ЛС и включающая как предупредительные мероприятия, так и различные виды контроля (письменный, органолептический, опросный, физический, химический и др.). Проверка качества ЛС в аптеках осуществлялась провизорами-аналитиками аптек и КАНЛ и регламентировалась приказом Минздрава СССР от 30.04.85 г. №582.

Вопросы контроля качества лекарств с каждым годом приобретают все большее значение. Они всегда находились и находятся в центре внимания деятельности аптечных учреждений. По состоянию на 1 января 1990 г. в системе «Союзфармация» функционировало 277 КАНЛ. Они осуществляли общее руководство контролем качества ЛС, которые поступали на 270 аптечных складов (баз) от отечественных предприятий и по импорту, а также изготавливались 78 фармацевтическими фабриками и более чем 30 000 аптеками страны. В этих лабораториях работало 2100 специалистов, в том числе 94,3% провизоров. Кроме того, в аптеках страны имелось около 9500 аналитических кабинетов и более 23 000 контрольно-аналитических столов. В них контролировали качество лекарственных средств 14 300 провизоров. А всего в аналитической службе заняты более 19% провизоров от общего их числа. Сеть контрольно-аналитических лабораторий была размещена по административно-территориальному признаку. В СССР существовали республиканские, областные и городские лаборатории, а также лаборатории на аптечных складах и фармацевтических фабриках. Большинство из них сохранилось как в России, так и в странах ближнего зарубежья.

Таким образом, к началу 90-х гг. в России сформирована принципиально новая система государственного управления качеством ЛС, призванная обеспечивать эффективность и безопасность ЛС в условиях рыночных отношений. Правовые основы этой системы были затем еще отрегулированы в Федеральном законе «О лекарственных средствах».

В последующие до конца XX в. годы, пройдя длительный путь развития, претерпев неоднократные изменения, в России сложилась и действует единая многоуровневая служба контроля качества ЛС. В целях совершенствования системы регистрации и усиления контроля за качеством отечественных и импортных ЛС в Российской Федерации была создана контрольно-разрешительная система обеспечения качества ЛС, утвержденная приказом Минздрава России от 02.09.93 г. №211. Контролирующие функции выполняются на региональном уровне 165 территориальными КАНЛ и центрами контроля качества лекарственных средств (ЦККЛ).



Портал бесплатной медицинской литературы

MedWedi.ru

Уважаемый читатель!

Если вы скопируете данный файл, Вы должны незамедлительно удалить его сразу после ознакомления с содержанием.

Копируя и сохраняя его Вы принимаете на себя всю ответственность, согласно действующему международному законодательству. Все авторские права на данный файл сохраняются за правообладателем. Любое коммерческое и иное использование кроме предварительного ознакомления запрещено.

Публикация данного документа не преследует никакой коммерческой выгоды.

Но такие документы способствуют быстрейшему профессиональному и духовному росту читателей и являются рекламой бумажных изданий таких документов.

Все авторские права сохраняются за правообладателем. Если Вы являетесь автором данного документа и хотите дополнить его или изменить, уточнить реквизиты автора или опубликовать другие документы, пожалуйста свяжитесь с нами - мы будем рады услышать ваши пожелания.

*** Данный файл скачан с портала **MedWedi (<http://medwedi.ru>)** ***

Заходите - будем рады :-)

2.5. Основные этапы поиска лекарственных веществ

Поиск новых БАВ связан с огромной наукоемкостью работ, длительностью разработки технологии производства, сложностью медико-биологических испытаний и требует больших затрат.

Разработка нового ЛВ включает следующие стадии.

1. Замысел создания нового ЛВ. Он возникает обычно в результате совместной работы ученых двух специальностей: фармакологов и химиков-синтетиков. Уже на этой стадии осуществляется предварительный отбор синтезированных соединений, которые, по мнению специалистов, могут быть потенциально биологически активными веществами.

2. Синтез предварительно отобранных структур. На этой стадии также осуществляется отбор, в результате которого вещества, отличающиеся нестабильностью, невозможностью или чрезмерной трудоемкостью синтеза, дороговизной исходных веществ и т.д., не подвергаются дальнейшему исследованию.

3. Фармакологический скрининг и доклинические испытания. Основной этап, во время которого отсеиваются неперспективные вещества, синтезированные на предыдущем этапе.

4. Клиническая проверка. Ее выполняют только для перспективных БАВ, которые прошли все этапы фармакологического скрининга.

5. Разработка технологии производства нового ЛВ и наиболее рациональной ЛФ.

6. Подготовка нормативной документации, включающей способы контроля качества как самого ЛВ, так и его ЛФ.

7. Внедрение ЛВ в промышленное производство и отработка всех стадий его получения в заводских условиях.

Все эти этапы поиска и освоения производства нового ЛВ тесно связаны между собой. Каждый новый ЛП является итогом совместной работы химиков-специалистов в области синтеза и анализа, а также биологов, биохимиков, технологов, фармакологов и клиницистов. Нередко в этой работе участвует несколько научных учреждений различного профиля.

Испытания биологической активности химических соединений последовательно ведутся на самых разных уровнях: молекулярном, клеточном, субклеточном, на уровне тканей и органов животных, а также целостного организма. Новый ЛП должен обязательно иметь преимущества перед существующими и выдерживать необходимые требования в отношении токсичности, канцерогенности, тератогенности и других показателей безвредности. Все испытания выполняют на подопытных животных.

Важную роль в доклиническом изучении потенциальных ЛВ занимают биофармацевтические исследования. Последние дают возможность установить механизм воздействия ЛВ на организм, рекомендовать рациональные ЛФ и схемы их применения в клинике. Терапевтическая ценность нового ЛВ окончательно оценивается в процессе клинических испытаний. Проводятся они в клиниках и научно-исследовательских институтах медицинского профиля. По результатам клинических испытаний делается заключение о целесообразности применения ЛП в медицинской практике. На ЛП, прошедший клинические испытания, готовится регламент производства, отражающий технологию проведения и аналитический контроль каждой стадии получения ЛВ и ЛФ. Кроме того, разрабатывается ФС (ФСП) на субстанцию — конечный продукт производства.

Предпосылками для создания нового ЛВ являются накопленные теоретические и эмпирические представления о характере связи между структурой, физическими свойствами и фармакологической активностью химических соединений. Современные исследователи, говоря о существовании связи «структура — активность», понимают под структурой комплекс физических и химических свойств, обусловленных строением молекулы изучаемого соединения.

2.6. Связь между химической структурой, свойствами веществ и их действием на организм

Установление зависимости между химическим строением и действием вещества на организм имеет огромное значение в широком биологическом плане. Решение этой проблемы позволило бы осуществлять целенаправленный синтез ЛВ, обладающих заданным фармакологическим действием. Идея о наличии связи между химической структурой органических соединений и их биологической активностью была впервые высказана еще в 1869 г. Однако, несмотря на более чем вековой труд ученых многих поколений, к настоящему времени удалось установить лишь некоторые закономерности.

На многочисленных примерах показано, что ненасыщенные соединения более фармакологически активны, чем насыщенные. Введение галогенов усиливает фармакологическую активность алифатических и ароматических соединений, причем как активность, так и токсичность зависят от числа атомов галогена. Хлор- и бромпроизводные оказывают наркотическое действие и снижают кровяное давление. Йодпроизводные менее активны, но имеют более выраженное антисептическое действие.

Влияние кислорода находится в зависимости от функциональной группы, в состав которой он входит. Введение в молекулу вещества спиртового гидроксила, альдегидной и кетогрупп повышает фармакологический эффект. Карбоксильная группа снижает активность и токсичность («облагораживает» действие) и улучшает растворимость. Это относится как к алифатическим, так и к ароматическим соединениям. Большое влияние на активность и токсичность органических соединений оказывает процесс ацилирования. Он может привести к полному изменению фармакологической активности и токсичности исходных спиртов, аминов, фенолов.

Введение нитрогруппы в молекулу приводит к усилению влияния на продолговатый мозг. Алифатические сложные эфиры азотной кислоты и нитропроизводные оказывают сосудорасширяющее действие. Наличие в молекуле аминогрупп резко повышает токсичность. Соединения типа аммиака раздражают нервные центры и гладкую мускулатуру, вызывают спазмы и судороги. Присоединение метильных групп к атому азота дает различные эффекты. При введении их в молекулу аммиака или при алкилировании атомов водорода в аминогруппе, гидроксильной, карбоксильной группировках про-

исходит почти всегда снижение физиологической активности или выраженное ее изменение. Существует значительное различие между влиянием этильной и метильной групп, введенных в молекулу.

Введение в молекулу алифатических радикалов, разветвление их цепей приводит к изменениям в действии веществ на организм. Длина цепи алифатического радикала, вводимого в молекулу, — один из важных факторов, влияющих на активность и токсичность веществ. Обычно нарастание эффекта происходит при удлинении алифатической цепи до шести атомов углерода.

Значительно меньше исследован вопрос о направленности и силе действия веществ, содержащих две (или более) функциональные группы. Некоторые данные по этому вопросу получены на примере ароматических соединений. Токсичность анилина заметно снижается при введении фенольного гидроксила. Например, *п*-аминофенол и особенно его производные менее токсичны, чем анилин. В значительной мере уменьшается токсичность анилина при введении карбоксильной группы. *о*- и *п*-Аминобензойные кислоты не имеют ядовитых свойств анилина. Здесь сказывается «облагораживающее» влияние карбоксильной группы. Значительно снижается токсичность анилина в результате ацетилирования.

Большое значение имеет установление связи между фармакологической активностью и стереохимией молекул органических соединений. На примере ряда гетероциклических соединений установлено, что фармакологический эффект зависит как от самой гетероциклической системы, так и от относительной ориентации в ней различных заместителей. Замена атома углерода в ароматической или гетероциклической системе на гетероатомы, увеличение числа звеньев цикла, удлинение или разветвление алифатической цепи, присоединенной к гетероциклической системе, вызывают стереохимические изменения в молекуле. Последние могут привести к появлению геометрических, оптических и других изомеров, которые в свою очередь вызывают изменение фармакологического действия.

Исследованиями последних лет установлено наличие взаимосвязи между пространственной структурой веществ, их растворимостью в воде и в липидах, оптической активностью, с одной стороны, и биологическим действием — с другой. Например, такие простые вещества, как двухатомные фенолы, отличаются по своей токсичности. Наименее токсичен из них *мета*-изомер (резорцин). Биологическое действие зависит от *цис-транс*-изомерии, *трео-эритро*-изомерии, оптической изомерии.

Оптические изомеры, обладая одинаковым химическим строением и физическими свойствами, исключая лишь направление вращения плоскости поляризованного луча, имеют разную биологическую активность, причем иногда даже противоположную. Чаще всего один из энантиомеров, называемый *эутомером*, имеет выраженную фармакологическую активность одного вида, а другой энантиомер — *дистомер* — не активен. В качестве примеров можно привести ЛВ, имеющие в молекуле асимметрический атом углерода. Более высокой биологической активностью обладают левовращающие изомеры (гисосциамин — в 40 раз, адреналин — в 17 раз, тироксин в 4 раза активнее правовращающих антиподов). В других случаях (стероиды, антибиотики) активнее правовращающие изомеры, значительно реже (камфора) оптическая изомерия не влияет на фармакологическую активность.

Нередко наблюдается одновременное воздействие различных типов изомерии на фармакологический эффект. Так, из нескольких изомеров пилокарпина наибольшим фармакологическим эффектом обладает правовращающий *цис*-изомер, а у левометицина активен только левовращающий *D-трео*-изомер.

Химическая структура молекулы является далеко не единственным фактором, влияющим на фармакологическую активность БАВ. Даже если выбрана оптимальная химическая структура, важно, чтобы ЛВ могло быть перенесено к месту действия и поставлено в условия, необходимые для взаимодействия с биологическим субстратом. Для этой цели нужно, чтобы оно обладало комплексом физических и химических свойств, обеспечивающих распределение вещества в организме.

Биологическая активность данного соединения, или, точнее, биологический ответ организма на это соединение, зависит от суммы очень большого числа факторов: проницаемости вещества через липидный слой, транспорта, процессов адсорбции, ионизации, комплексообразования, метаболизма и др.

Физические или химические свойства вещества являются функцией его химического строения. Вместе с тем механизм первичной фармакологической реакции сводится к взаимодействию между клеткой и молекулой ЛВ.

Биологический ответ организма на ЛВ прежде всего зависит от такого физического свойства, как растворимость. Растворимость обуславливает распределение вещества в организме и во многом определяет фармакокинетические свойства ЛВ. Растворимость оказывает существенное влияние на проникновение ЛВ из кишечника в кровь, т.е. на такие процессы, как всасывание, фильтрация, диффузия и др.

Не менее важное значение имеет растворимость ЛВ в липидах. Наряду с растворимостью существенную роль играет коэффициент распределения ЛВ между водой и липидами. Этот фактор обуславливает проникновение ЛВ через мембраны к клеткам тканей. *Влияние растворимости и коэффициента распределения обусловлено двумя возможными путями проникновения молекул ЛВ в клетки. Один из них — проникновение молекул водорастворимых веществ и ионов через субмикроскопические (диаметром 0,7–1 нм) заполненные водой поры, пронизывающие протоплазму. Второй путь — растворение ЛВ в липидах, которые входят в состав протоплазмы, особенно ее поверхностного слоя. По этому пути осуществляется транспорт ЛВ, нерастворимых в воде, но растворимых в липидах.*

По современным представлениям, фармакологическая активность многих ЛВ в значительной степени обусловлена блокированием функции ионных каналов в биомембранах. В грубом приближении взаимодействие молекулы ЛВ с каналом биомембраны может быть представлено как перенос его молекулы (или ее части) из водной среды в органическую фазу. Последнюю представляет собой канальная система. *Представления о ионных каналах как молекулярных мишенях для ЛВ, а также относительной гидрофобности внутренней полости ионных каналов по сравнению с окружающей полярной средой позволяют коррелировать соотношение «структура-активность» для данного класса органических молекул. Это дает возможность предсказать эффективность данной группы соединений и вести направленный синтез БАВ, а также исследовать их влияние на организм.*

Скорость всасывания ЛВ зависит также от pH среды. Изменяя pH среды при пероральном введении ЛС, можно увеличивать или уменьшать число недиссоциированных молекул и таким образом усиливать или ослаблять процесс проникновения ЛВ в клетку.

Молекулярная масса является одним из факторов, влияющих на фармакологическую активность. Полимеры в зависимости от молекулярной массы нередко настолько меняют свое фармакологическое действие, что оно становится противоположным действию исходных мономеров.

При установлении зависимости между физико-химическими характеристиками и биологической активностью важное значение имеют параметры, определяющие фармакодинамические свойства ЛВ. К их числу относятся те, которые обуславливают его движение в межклеточной жидкости и проникновение через мембраны (липофильность, гидрофобность, растворимость). Все они прямо или косвенно зависят в растворах от такой фундаментальной характеристики, как поверхностное натяжение. *Существенное влияние поверхностного натяжения обусловлено тем, что оно имеет своей основой некомпенсированное взаимодействие между молекулами жидкости, образующими ее поверхностный и ближайший к нему слои.* Необходимо отметить, что каждый из рассмотренных факторов сам по себе не является определяющим в фармакологическом действии ЛВ. Они находятся во взаимосвязи между собой и в зависимости от химической структуры и других параметров. Установление такой связи в той или иной группе органических соединений требует колоссальной работы, связанной с синтезом и исследованием фармакологического действия многих сотен и тысяч соединений. В каждой из групп химических соединений существует определенная взаимосвязь между химическим строением, свойствами и фармакологическим действием. Многообразие факторов, влияющих на фармакологический эффект, усложняет процесс изыскания новых ЛВ. Тем не менее современные методы исследования позволили определить предпосылки решения этой важной проблемы.

2.7. Предпосылки создания новых лекарственных веществ

Изыскание новых ЛВ осуществляют различными путями. Ведущим направлением являются исследования в области модификации структуры известных природных БАВ. Одним из классических примеров этого направления может служить создание целого ряда синтетических местно-анестезирующих средств производных *пара*-аминобензойной кислоты (анестезин, новокаин, дикаин) на основе глубокого исследования химической структуры природного алкалоида — кокаина. Таким путем были синтезированы оригинальные ЛС, имеющие гетероциклическую структуру. Примером может служить ряд антимикробных средств производных 5-нитрофурана, «родоначальником» которых был фурацилин. Проведение этих и аналогичных исследований базировалось на предварительном установлении связи: химическая структура — свойство — активность.

За последние годы в этом направлении стали наблюдаться некоторые тенденции, которые носят характер общих закономерностей. Так, например, при создании ЛВ, механизм действия которых обусловлен их взаимодействием с биохимическими рецепторами, важным является неизменность в молекуле расстояний между реакционными центрами, которые отвечают за взаимодействие с активными участками рецепторов. Задача исследователя состоит в том, чтобы, варьируя химической структурой молекулы и ее пространственными характеристиками, сохранить указанные расстояния и тем самым усилить реакционную способность этих центров.

Наряду с исследованием зависимости между химической структурой и фармакологическим действием немаловажное значение имеет и изучение метаболизма ЛВ в организме. Метаболизм определяет такие важные свойства ЛВ, как токсичность, побочные эффекты, продолжительность действия. Метаболизму подвергается подавляющее большинство ЛВ. Как правило, они инактивируются, значительно реже происходит их активация или изменение характера действия.

Возможность создания ЛВ, не образующих метаболитов, малоперспективна, так как практически все ксенобиотики изменяются в организме. Поэтому при конструировании наиболее реальным является получение так называемых «мягких» ЛВ, т.е. структурных аналогов уже известных ЛС с предсказуемым метаболическим превращением, в результате которого образуются нетоксичные метаболиты.

Одним из направлений поиска новых ЛВ является химическая модификация уже известных лекарств и получение пролекарств. Это создает большие потенциальные возможности в усилении активности, снятии побочных явлений, повышении стабильности ЛС. Впервые на это указал в 1958 г. Альберт, который ввел специальный термин «лекарства-предшественники» (пролекарства). К ним отнесены ЛВ, проявляющие фармакологическую активность после того, как они были подвергнуты в организме химическим или метаболическим (ферментативным) превращениям. Исследования таких веществ — активных метаболитов — дают возможность создавать новые ЛВ. Главное условие при этом — необходимость оптимальной скорости превращения предшественника в активный метаболит и проявление достаточной фармакологической активности. Установлены некоторые закономерности, которые используются в осуществлении этой цели. При создании новых ЛВ чаще всего требуется повысить активность, иногда же, наоборот, целесообразно замедлить абсорбцию лекарственного вещества (сульфаниламиды). В ряде случаев, например при создании противоопухолевых средств, необходимо, чтобы ЛВ действовали только по отношению к нужному органу или ткани. Пролонгирования действия можно добиться, если лекарство-предшественник будет кумулироваться в жировой ткани. Для увеличения продолжительности действия применяют также этерификацию (спиртов и кислот). Алкильные эфиры спиртов устойчивы к действию кислот и щелочей. Иногда превращение в эфиры значительно изменяет физико-химические и биофармацевтические свойства (пенициллины).

Одним из способов получения лекарств-предшественников является присоединение к активной форме группы носителя через различные формы связи (ионная, ковалентная, комплексная, водородная). Носителем может быть сахароза (сердечные гликозиды). Хорошим носителем является пировиноградная кислота, так как это физиологический компонент, и ее освобождение безвредно для организма.

Создаются «контейнерные» ЛС с использованием, например, макроциклов. При этом известные ЛВ соединяют с ионофорными фрагментами, которые способствуют проникновению через биологические мембраны. Так синтезированы «контейнерные» препараты феназепам. Большой интерес проявляется к пептидам, позволяющим получить лекарства-предшественники, включающие фрагменты аминокислот.

Установлен ряд признаков, позволяющих предсказать возможность появления у данного вещества активного метаболита. Например, большая активность ЛВ при пероральном введении, чем при парентеральном, отсутствие исходного вещества в организме во время проявления действия и др. Можно также предсказать наличие фармакологической активности у метаболита, например, если он ее проявляет при любом пути введения в организм.

Ряд лекарств-предшественников проявляют фармакологическое действие до того, как метаболизируются, и после этого. Это послужило основой для создания лекарств-предшественников, которые, попадая в организм, последовательно проявляют вначале один, а затем другой фармакологический эффект.

Свои особенности имеет процесс конструирования ЛВ в том случае, когда механизм действия связан с их участием в метаболизме путем изменения или блокады ферментативных процессов. При этом, варьируя химической структурой, стремятся сохранить общий объем молекулы, чтобы обеспечить возможность ее взаимодействия с ферментами. В таких случаях меняют характер распределения электронной плотности в молекуле, реакционную способность отдельных ее участков, вводят или удаляют реакционные центры, необходимые для нормального течения процессов биохимических превращений, и т.д. Таким образом, исследование метаболитов и лекарств-предшественников — один из перспективных путей создания новых ЛВ.

Важнейшим современным направлением поиска новых ЛВ является исследование эндогенных физиологически активных соединений, т.е. веществ, синтезируемых организмом и принимающих участие в осуществлении процесса жизнедеятельности. Одним из первых таких веществ стал открытый в 1895 г. гормон адреналин. В настоящее время выделено и идентифицировано большое число эндогенных соединений, представляющих по химической структуре амины, аминокислоты, пептиды, гликопротеиды, пурины. Они влияют на регуляцию нервных процессов, метаболизма, иммунные реакции, рост тканей и другие жизненные функции. Исследование этих соединений имеет очень большое теоретическое и прикладное значение для различных областей медицинской, химической, фармацевтической науки.

С точки зрения поиска новых ЛС эндогенные соединения представляют интерес в тех случаях, когда проявляют выраженную специфическую фармакологическую активность. Учитывая «родство» по отношению к организму, они не вызывают аллергических реакций, а токсичность, как правило, минимальна. Изучение эндогенных физиологически активных соединений открывает широкий простор для синтеза аналогов, которые обладают улучшенными или измененными свойствами, более высокой эффективностью, избирательностью, специфичностью и т.д.

Ниже приведены некоторые примеры применения эндогенных соединений и их синтетических аналогов в качестве ЛВ, а также перспективы создания новых ЛС.

1. Исследование биосинтеза и физиологических функций адреналина привело к открытию его предшественников в организме — норадреналина и дофамина. Последующее изучение ряда биогенных веществ — асептилхолина, аминалона и других эндогенных веществ аминокислот (аспаргиновой, глутаминовой, метионина) — пополнило арсенал большой группой психотропных средств и ноотропных ЛВ (пирацетам).

2. Высокоэффективными ЛС являются эндогенные вещества стероидной и белково-пептидной природы: инсулин, гормоны гипофиза, кора надпочечников, гипоталамус, щитовидная железа, половые гормоны и другие, а также их полусинтетические и синтетические аналоги.

3. Новой группой физиологически активных эндогенных соединений являются простагландины, на основе которых уже созданы эффективные препараты (динопрост, простенон и др.), применяемые в гинекологической практике. Последующее изучение простагландинов показало их широкие возможности для лечения целого ряда других заболеваний (сердечно-сосудистых, легочных, желудочно-кишечных).

4. Исследованные в последние годы эндогенные ферменты (протеолитические, фибринолитические) оказались перспективными для создания на их основе ЛС для лечения сердечно-сосудистых, легочных, нервных и других заболеваний.

5. Новым вкладом в исследование эндогенных веществ явилось открытие в 70-х гг. энкефалинов и эндорфинов, представляющих собой нейропептиды и обладающих анальгетической, спазмолитической, нейрорегуляторной, антидепрессивной и другой активностью.

6. Проведенные в последние годы исследования эндогенных иммунорегулирующих факторов привели к созданию ЛВ, модулирующих иммунные процессы. Иммуностимулирующей, противовирусной и противоопухолевой активностью обладают интерфероны, получаемые из донорской крови. Большие перспективы в создании новых ЛВ имеет использование пептидных биорегуляторов — цитокинов. Из тимуса (вилочковой железы) получены препараты — иммуностимуляторы: тимозин, тивинин, тималин, а из костного мозга — β -активин.

Число открываемых эндогенных физиологически активных соединений растет с каждым днем благодаря усилиям ученых различных отраслей науки. Расширяются сведения о спектре их возможной лекарственной активности. В настоящее время привлекали к себе внимание вырабатываемые различными органами и тканями факторы роста, являющиеся веществами белковой или гликопротеиновой природы. Так, например, изучаются в качестве потенциальных лекарственных средств фактор некротизации опухолей, фактор роста нервных клеток и др.

2.8. Эмпирический и направленный поиск лекарственных веществ

Сложность создания новых высокоэффективных ЛВ обусловлена многообразием факторов, влияющих на фармакологический эффект. Поиск БАВ состоит из двух основных этапов: химического синтеза и установления фармакологической

активности полученного соединения. Для каждого из этих этапов требуется перебор множества вариаций химической структуры прототипа, положенного в основу поиска. Такая стратегия поиска связана с большой затратой времени, реактивов, растворителей и труда, но в конечном счете малоэффективна.

Возможны два направления в создании новых лекарственных веществ: направленный поиск и эмпирический поиск.

Направленный поиск заключается в теоретическом предсказании биологической активности вещества на основе исследования ее связи с химической структурой. Поиск ведется с широким использованием методов математического моделирования и заложенных в ЭВМ банков данных об известных БАВ. Однако современный уровень развития науки не позволяет пока прогнозировать создание новых ЛВ за счет направленной модификации структур веществ. Слишком сложным является характер связи между химической структурой и биологической активностью. Наши знания физиологических и патологических процессов, молекулярных механизмов действия тех или иных функциональных групп еще недостаточны для теоретически обоснованного прогнозирования терапевтической ценности синтезируемых соединений. Иными словами, пока еще не создана общая теория направленного поиска новых ЛВ.

Эмпирический поиск осуществляется классическим методом проб и ошибок. Исходя из эмпирически установленных закономерностей о влиянии тех или иных функциональных групп на биологическую активность, осуществляют синтез ряда соединений. Затем проводят предварительные испытания, отбирают наиболее активные вещества, которые подвергают всестороннему фармакологическому исследованию.

Эмпирический поиск новых ЛС имеет многовековую историю. Еще в глубокой древности были открыты лечебные свойства ряда минералов и растений. Начиная со второй половины XIX в. в связи с развитием синтетической химии эмпирическим путем были установлены сосудорасширяющие свойства амилнитрита, снотворное действие хлоралгидрата, противовоспалительная активность кислоты салициловой, антисептические свойства серебра нитрата и раствора формальдегида и др. С каждым годом расширялось число синтетических ЛВ. Этот процесс происходил не только за счет синтеза новых соединений, но и создания на их основе химической модификации структуры молекул природных и синтетических веществ, фармакологическая активность которых была установлена ранее.

Принцип модификации молекул используется и в настоящее время как один из путей создания новых ЛВ, в том числе полусинтетических аналогов антибиотиков, гормонов, противоопухолевых, сердечно-сосудистых и других средств. Конечно, техника проведения эмпирического поиска в наши дни стала значительно более совершенной. Оценка эффективности проводится не только субъективно, используются многочисленные современные тесты, метод скрининга и другие методы, позволяющие обследовать большое число синтезированных соединений. Однако применение и этих современных методов поиска новых ЛВ не является достаточно результативным. Обычно он приводит к созданию БАВ, являющихся аналогами в известных фармакологических группах. Новые оригинальные ЛВ обнаруживаются при этом очень редко.

К числу эмпирических методов поиска новых ЛВ относится метод скрининга (отсевание) биологически активных соединений из огромного числа синтезируемых или получаемых из природного сырья химических веществ.

Одним из современных вариантов скрининга является многопараметрический функциональный метод, который позволяет одновременно регистрировать на животных показатели функционального состояния различных органов и систем (регистрация артериального давления, температуры, дыхания, сердечного ритма и т.д.). На этой основе осуществляются дифференциация и классификация испытуемых соединений, исключаются непригодные для использования в качестве будущих ЛВ.

Сейчас в ряде крупных научных лабораторий скрининг осуществляется по 60-80 параметрам с использованием современных физико-химических и биологических методов испытаний, результаты которых обрабатываются на ЭВМ. Результаты обработки ЭВМ выдает в такой форме, которая может помочь исследователю найти полезные закономерности и разработать новые подходы к созданию ЛВ.

Однако с каждым годом число синтезируемых веществ все более возрастает. Подвергнуть их скринингу с использованием биологических экспериментов на животных малоэффективно и экономически невыгодно. Поэтому разрабатывают пути совершенствования скрининга на основе использования не только физических, физико-химических, биофизических, биохимических, но и вычислительных методов. В результате созданы новые варианты применения скрининга, позволяющие отобрать из огромного потока синтезированных веществ те, которые могут проявить биологическую активность и должны быть испытаны на животных. Так, например, метод расчетного скрининга позволяет не только осуществлять отсев малоперспективных соединений, но и на основании изучения математической зависимости между химической структурой и биологическим действием дать рекомендации для направленного синтеза БАВ.

ЛВ, созданные в результате направленной трансформации природных соединений, относят к лекарственным средствам первого поколения. Им на смену приходят лекарственные вещества второго поколения, полученные в результате направленного скрининга, причем стратегия поиска новых ЛВ основана на знании молекулярных механизмов действия химических соединений, а также возникновения, развития и коррекции патологических состояний. ЛВ первого и второго поколений созданы эмпирическим путем. Обобщение и развитие результатов эмпирического подхода послужили основой для разработки будущих теорий направленного поиска ЛВ.

Третье поколение — это рациональное создание структуры ЛВ с учетом гидрофильно-гидрофобных, электронных, пространственных, биохимических и фармакокинетических факторов. Лекарственные вещества четвертого поколения получены на основе математического прогнозирования их химической структуры с использованием накопленного массива данных о функциональной зависимости биологической активности от химической структуры. Таким образом, происходил последовательный переход от эмпирического к направленному поиску ЛВ.

По прогнозу зарубежных экономистов, в предстоящее десятилетие резко возрастет число новых ЛС, создаваемых в результате стратегии направленного скрининга активных ингредиентов, причем имеется в виду широкое использование для этой цели ЭВМ, т.е. речь идет о конструировании лекарств.

2.9. Вычислительные и информационные методы конструирования лекарств

Для установления корреляций между структурой вещества и его фармакологической активностью все шире используют математические и кибернетические методы. Это привело к созданию путей направленного поиска ЛВ — конструирования лекарств. Процесс конструирования состоит из двух этапов: предположения о существовании перспективных биологически активных химических соединений и отсеивания из них бесперспективных с помощью математических методов прогнозирования. Затем осуществляют проверку биологической активности перспективных веществ (доклинические испытания).

Вычислительные методы используют для конструирования лекарств в двух направлениях: для поиска наиболее активного вещества в заданном ряду и для выявления биологически активных веществ среди ранее не изучавшихся групп соединений.

Для установлений связей между биологическими свойствами молекул и их химической структурой предложены различные математические модели. Биологическое действие согласно этим моделям является аддитивной суммой вкладов различных факторов:

$$\lg C = \sum a_i X_i,$$

где C — концентрация вещества, вызывающего биологический эффект; X_i — параметры, характеризующие физико-химические свойства этого вещества; a_i — коэффициенты, устанавливаемые методами регрессионного анализа.

Из большого числа методов, применяемых для конструирования лекарств, наиболее часто используют регрессионный анализ, методы теории распознавания образов, дискриминантный анализ.

Регрессионный анализ. Математический метод, основанный на предположении, что между биологическими параметрами и физико-химическими свойствами существует линейная зависимость. Одним из вариантов регрессионного анализа, наиболее часто применяемым для установления соотношения структуры и биологической активности, является полупирический метод Ханша. Другой вариант — многопараметрическая регрессионная модель — дает возможность коррелировать вклад введения или изменения положения заместителя в молекуле на биологический эффект. Область применения регрессионного анализа в основном ограничена рамками какого-то одного ряда соединений.

Методы теории распознавания образов. Сущность методов заключается в установлении правила, позволяющего относить объекты к соответствующему классу. Исходную информацию получают, используя представительный набор объектов различных классов. В задаче распознавания образами являются виды биологической активности, объектами — химические соединения, а их описанием — различные способы представления информации о структуре и физико-химических свойствах соединений. Методы распознавания образов позволяют определять, какие из свойств исследуемых объектов являются общими. Когда эти соотношения установлены, с их помощью можно предсказать свойства объектов, которые не входили в исходную группу данных. Преимущество этих методов заключается в возможности предсказания активности значительно различающихся классов соединений и включения в общий массив исследования неактивных соединений. Это позволяет на основании небольшой выборки объектов получить характеристики, присущие всему классу исследуемых веществ.

Дискриминантный анализ. Метод позволяет относить испытуемые вещества к той или иной фармакологической группе на основании обработки результатов большого числа количественных испытаний. Одновременно с помощью дискриминантных функций оценивается до 30-40 тестов, а расчеты ведутся на ЭВМ.

Помимо выполнения рассмотренных вычислительных функций, одним из направлений использования ЭВМ является создание «банка» данных, т.е. использование информационных технологий. В таком банке накапливаются и хранятся сведения о химическом строении и биологическом действии нескольких тысяч различных веществ. Они определенным образом классифицированы и позволяют с помощью ЭВМ оценивать вновь синтезированные соединения. Новые сведения систематически пополняют банк. Проведение массовых испытаний с помощью банка данных экономит значительное количество времени и средств, так как выполнение биологических испытаний осуществляется для малого числа отобранных потенциальных БАВ.

Наличие банка данных, накопленных в ЭВМ, позволяет создать информационно-поисковую систему. Она дает возможность проводить так называемый информационный анализ химического соединения на основе использования той обширной информации, которая заложена в банке данных. Чем больше информации будет находиться в нем, тем достовернее будет прогнозирование биологической активности.

Очень важно провести точное и полное индексирование информации, занесенной в информационно-поисковую систему. Поэтому создаются специальные информационно-поисковые *тезаурусы* — словари, в которых систематизированы термины, отражающие биологическую активность химических соединений, и связь между этими терминами.

Статистическая обработка большой информации, накопленной в банке данных с помощью ЭВМ, позволяет прогнозировать биологическую активность синтезированных соединений. Применяя простой логический алгоритм, исследователь осуществляет отбор, оценку и использование для прогноза структурных признаков биологической активности химических

ких соединений. По этим признакам можно провести направленный синтез новых соединений, обладающих заданным спектром фармакологического действия, т.е. оптимизированный процесс поиска новых ЛВ.

В последние годы для прогнозирования биологической активности химических соединений используют систему Интернет. Разработана Интернет-версия программы PASS, обеспечивающая с помощью имеющейся базы данных возможность получения по структурной формуле химического соединения прогноза спектра биологической активности, включающего более 700 фармакологических эффектов и механизмов действия.

Разработан и отлажен сервер прогноза биологической активности химических соединений. При входе на сайт программы PASS пользователь может получить информацию о программе и выполнить прогноз спектра биологической активности интересующего его вещества. Для этого он посылает на прогноз структуру молекулы и принимает результаты прогноза.

ГЛАВА 3.

ИСТОЧНИКИ И МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

3.1. Источники получения лекарственных веществ

Источником получения неорганических ЛВ является минеральное сырье, причем используют либо сами минералы, либо отдельные элементы.

Для получения синтетических органических ЛВ применяют продукты сухой перегонки каменного угля, дерева, горючих сланцев, а также различные фракции нефти. Переработкой этих видов сырья занимается коксохимическая, лесохимическая и нефтеперерабатывающая промышленность. Продукты переработки широко используются в самых различных отраслях народного хозяйства, в том числе в медицинской промышленности.

Каменноугольная смола представляет собой сложную смесь, которая включает более 480 различных ароматических и гетероциклических соединений. С помощью ректификационных колонок каменноугольную смолу подвергают разделению на фракции. В табл. 3.1 указаны температурные интервалы (пределы выкипания) и основные продукты, содержащиеся в каждой фракции.

Затем каждую фракцию перегоняют в более узком температурном интервале, выделяя индивидуальные вещества. Для их очистки используют адсорбцию, обработку серной кислотой (сульфирование), щелочами (выделение фенолятов) и т.д. Выделенные индивидуальные вещества служат исходными продуктами для основного и тонкого органического синтеза различных соединений, в том числе ЛВ.

Аналогично перерабатывают древесину, которая при сухой перегонке образует древесный уголь и две фракции жидкостей (древесную смолу). Одна из них содержит метиловый спирт, ацетон и уксусную кислоту, а другая (древесный деготь) — фенолы, фенолокислоты, жирные кислоты, углеводы и некоторые другие органические вещества. Древесина является также источником получения фурфурола, крезолов, эфиров пирокатехина и пирогаллола.

3.1. Фракции каменноугольной смолы

Фракции	Пределы выкипания, °С	Основные компоненты
Легкая	80-160	Бензол, толуол, ксилол, тиофен, сероуглерод, пиридин и др.
Фенольная	165-210	Фенол, крезолы, нафталин, азотистые и сернистые соединения (инден, кумарон и др.)
Нафталиновая	216-230	Нафталин, метилнафталин, тionaфен, индол и др.
Поглотительная	235-300	Производные нафталина, ацетанафтен, флуорен, индол и др.
Антраценовая	280-360	Антрацен, фенантрен, карбазол, их аналоги, парафины и др.
Пек каменноугольный	Выше 360	Парафины, пирен, хризен и др.

Используют в качестве исходных веществ для синтеза ЛВ продукты переработки нефти, которая представляет собой смесь около 1000 соединений — главным образом углеводородов различных классов, а также сернистых и азотистых соединений (производные пиррола, пиридина, хинолина, индола, карбазола). В медицине и фармации применяют смеси жидких и твердых предельных углеводородов и азотистые соединения, получаемые при перегонке нефти.

Более 40% ЛС, используемых в медицине, имеют растительное происхождение. Как правило, их отличают малая токсичность и отсутствие побочных эффектов при длительном применении. В настоящее время, по данным ВОЗ, в 73 странах мира для лечебных целей применяют около 10 000 видов лекарственных растений, но в официальные издания 38 стран входит только около 2000 видов. *Экспертами ВОЗ составлен «Перечень наиболее широко используемых во всем мире видов лекарственных растений», в который вошли 235 наименований. В нашей стране применяют примерно 170 видов растений и получают из них более 100 ЛВ.*

Растительное сырье — листья, цветки, корки, семена, плоды, корни растений — само по себе может представлять лекарственные средства. В растениях обнаружено более 12 000 химических соединений различных классов. Из ЛРС выделяют эфирные и жирные масла, смолы, белки, углеводы, которые либо прямо используют как ЛС, либо в качестве исходного сырья для их получения. ЛРС является источником получения природных БАВ: алкалоидов, терпенов, гликозидов, витаминных. Выделенные в виде индивидуальных соединений, они представляют собой ЛВ. Путем экстракции из растительного сырья получают также галеновые препараты.

Из сырья животного происхождения получают индивидуальные вещества — гормональные препараты. К этому виду сырья относят органы, ткани, железы убойного скота. Продуцентами антибиотических веществ являются микроорганизмы. Они стали источниками получения ценнейших ЛП — антибиотиков.

Большие перспективы имеет использование гидробионтов (морских организмов) для получения ЛВ. Гидробионты оказались носителями азотсодержащих, алифатических веществ, галогенсодержащих соединений ароматического ряда (производных бензола), гетероциклических производных, содержащих гетероатом азота, полиеновых кислот, терпеноидов и др.

Одной из общих тенденций развития химико-фармацевтической промышленности в стране был переход от выделения индивидуальных ЛВ из труднодоступного растительного и другого сырья к осуществлению их полного синтеза. Уже в 30-х гг. осуществлен промышленный синтез пилокарпина, в последующие годы — кофеина, теофиллина, теобромона, затем левомицетина, эфедрина, атропина, гоматропина и др.

3.2. Основные направления создания новых лекарственных веществ

Научные принципы создания ЛС стали формироваться в начале XX в. До этого их обнаруживали случайно или, используя опыт народной медицины, среди растений. Случайно было обнаружено наркотизирующее действие хлороформа, этанола, закиси азота, снотворное действие барбитуратов, сосудорасширяющий эффект нитратов и т.д. *Но уже в конце XIX в. ряд ЛВ был создан в результате эмпирического поиска. Исследуя жаропонижающую активность производных анилина, получили ацетанилид и фенацетин, из фенола и салициловой кислоты был получен сложный эфир — фенолсалицилат, проявляющий после гидролиза в кишечнике антисептическое и противовоспалительное действие более «мягкое», чем исходные компоненты и т.д.*

Несмотря на то что в последующие годы все шире стали применять научные подходы создания ЛВ, эмпирический поиск своего значения полностью не потерял. И сейчас продолжают им пользоваться, подвергая скринингу как вновь синтезированные органические соединения, так и продукты природного происхождения, выделенные из растений, грибов, животного сырья. Исходя из рассмотренных предпосылок создания новых ЛВ, можно выделить следующие основные направления в решении этой проблемы.

Выделение и изучение биологически активных веществ (алкалоидов, гормонов, терпенов, гликозидов, сапонинов, кумаринов). Это один из важнейших принципов получения ЛВ, имеющий уже вековую историю. Так были получены кокаин, морфин, хинин, пилокарпин, платифиллин и др.

Химическая модификация структуры известных синтетических и природных ЛВ. Сущность ее заключается в изменении химического строения известного ЛВ с целью получения нового, более активного. Примером может служить модификация структуры природных пенициллинов или цефалоспоринов с целью получения более активных синтетических аналогов. Используется также прием получения структурных аналогов с новой направленностью фармакологического действия. Например, в результате исследования побочного диуретического действия у сульфаниламидов создан целый ряд диуретических средств, производных сульфонилмочевины.

Воспроизведение биогенных физиологически активных веществ. Получение витаминов, гормонов, ферментов, аминокислот из растительного и животного сырья сопряжено с рядом трудностей. Основной из них является малое их содержание и сложность выделения. Поэтому более эффективной является разработка способов синтеза этих веществ химическим, микробиологическим, генноинженерным путем. Так получают рибофлавин, кислоту никотиновую, ряд гормональных препаратов и др.

Введение фармакофора известного ЛВ в молекулу нового органического соединения. Фармакофором называют фрагмент молекулы, обуславливающий фармакологическую активность ЛВ. Так, например, получение многочисленных противоопухолевых ЛВ было осуществлено путем введения в молекулу дихлорэтиламинового фрагмента.

Принцип молекулярного моделирования, сущность которого состоит в предварительном установлении стереохимических особенностей молекулы ЛВ и биорецептора. Например, измерение с помощью рентгеноструктурного анализа расстояний между атомами или зарядами у стероидных соединений и синтез на этой основе аналогов с заданными на молекулярном уровне параметрами. На основе этого принципа созданы синтетические аналоги эстрогенных гормонов, не имеющие стероидной структуры.

Создание ЛВ на основе естественных метаболитов используется в различных направлениях. Способность возмещать необходимое физиологически активное вещество при недостатке его поступления или образования в организме открывает большие возможности заместительной терапии. Вместе с тем полученное на основе естественного метаболита ЛВ может оказывать при наличии определенного патологического состояния выраженный фармакологический эффект. Он возникает за счет активации или корреляции биохимических процессов и физиологических реакций и направлен на ликвидацию патологических сдвигов. Это позволило создать на основе метаболитов ЛВ — антидепрессанты, антиконвульсанты, антиаритмики, анальгетики, иммуномодуляторы, ноотропы и др. Особенно важно, что эти ЛВ отличаются безопасностью и быстрым проявлением указанной активности (в течение нескольких минут).

Использование антиметаболитов основано на создании синтетического ЛВ, сходного по химической структуре с метаболитом. При применении такого антиметаболита происходит процесс подмены метаболита в естественных биологических реакциях. Возникает нарушение (торможение) функций ферментных систем имитаторами метаболита. Этот принцип лежит в основе действия сульфаниламидных, многих противоопухолевых и противовирусных средств. Как правило, антиметаболиты не вызывают побочных эффектов благодаря сходству химической структуры с биогенными веществами.

Использование комбинаторной химии, сущность которой состоит в совмещении химических и биологических методов. Создана эта методология в 1990-х гг. и основана на параллельном синтезе и биологических испытаниях большого числа новых соединений в очень малых количествах. На твердых подложках в миниатюрных реакционных ячейках получают до нескольких тысяч соединений в день и тут же тестируют их в виде смесей или после выделения индивидуальных веществ. В совокупности с автоматизацией параллельного синтеза целых семейств веществ значительно сокращаются затраты реагентов при очень большом росте производительности.

Поиск экономичных схем синтеза осуществляется также блочным методом, позволяющим получать БАВ малым числом стадий из крупных фрагментов молекул или блоков, которые связывают между собой. Уже в самой химической структуре многих сложных природных соединений заложена информация о возможных путях их синтеза. Извлечь ее помогает блочный метод на основе деструктивного подхода, позволяющего осуществить подбор блоков, необходимых для последующего синтеза.

Генная фармакология возникла на основе достижений современной генетики в последние годы. Суть ее заключается в использовании для лечебных целей и для управления действием ЛС «клонированных» генов и других генетических приемов. Эти исследования находятся на начальной стадии и требуют еще серьезного изучения с точки зрения безопасности для больного.

Таким образом, в настоящее время используются самые разнообразные принципы создания новых ЛВ от различных вариантов скрининга до выявления и исследования биологически активных веществ растительного и животного происхождения, воспроизведения их синтетическим путем и получения различных модификаций молекул.

3.3. Получение лекарственных веществ из растительного и животного сырья

3.3.1. Общие методы выделения биологически активных веществ

Основой для проведения исследований в области выделения новых ЛВ из растений обычно являются сведения, имеющиеся в народной медицине, или другие предпосылки, позволяющие считать, что в растении содержатся БАВ. Обязательным условием является наличие необходимых ресурсов для исходного сырья. Если его в природе недостаточно, то оно вводится в культуру, что требует проведения необходимых испытаний.

Для получения БАВ перспективные растения подвергают химическим исследованиям. При этом изучается процесс накопления БАВ в зависимости от климатических, возрастных, сезонных, суточных изменений. Это позволяет выбирать оптимальные условия выращивания или заготовки дикорастущего ЛРС. Затем осуществляют разработку оптимальных условий выделения суммы и последующего разделения БАВ.

Выделение БАВ из растительного и животного сырья, их разделение и очистка представляют собой сложную задачу. Несмотря на многообразие видов сырья, физических и химических свойств извлекаемых соединений, процесс их выделения состоит в основном из следующих стадий: измельчение исходного сырья, приведение его в тесный контакт с растворителем, отделение экстракта от сырья, удаление и регенерация растворителя из экстракта и исходного сырья, выделение и очистка биологически активного вещества.

Экстракция природных веществ из растительных или животных тканей может быть осуществлена либо извлечением комплекса содержащихся в них соединений с последующим разделением на отдельные компоненты, либо последовательной экстракцией отдельных соединений или классов соединений. Обычно в растениях содержится несколько биогенетически связанных соединений, сходных по химической структуре и свойствам, что значительно усложняет задачу. Вот почему чаще всего извлекается сумма БАВ с примесью других сопутствующих природных соединений, содержащихся в исходном сырье.

Из ранее не исследованного растительного или животного сырья экстракцию последовательно проводят растворителями с повышающейся полярностью. Если объектом служат сухие ткани, то проводят возгонку или перегонку с водяным паром с последующей экстракцией следующими растворителями: петролейным эфиром, эфиром, хлороформом, этанолом, водой (последовательно — холодной, теплой, подкисленной, подщелоченной). В случае необходимости создают более узкие интервалы pH водных растворов. Нередко из полученных водных извлечений БАВ экстрагируют растворителем, не смешивающимся с водой (эфиром, хлороформом). Затем после отделения экстракта и отгонки растворителя получают выделяемое вещество.

При выделении БАВ необходимо учитывать возможность их разложения под влиянием растворителей, температуры, условий выполнения экстракции, а также воздействия ферментов, содержащихся в растительном или животном сырье. Особенно важно учитывать эти обстоятельства при проведении перекристаллизации, возгонки, различных видов перегонки. Поэтому для очистки лабильных органических веществ обычно пользуются перегонкой в вакууме при $13,33\text{--}19,99 \cdot 10^2$ Па (10–15 мм рт. ст.) или высоком вакууме при $1,33\text{--}0,133$ Па (0,01–0,001 мм рт. ст.).

Главную массу растительного сырья составляют клетчатка, белки, хлорофилл, смолы, слизи, дубильные и другие вещества. Поэтому очень сложно отделить БАВ от этих сопутствующих веществ. В химико-фармацевтической промышленности для этой цели пока еще широко используются различные варианты экстракции (непрерывная, полунепрерывная, ректификация и др.). Применяют также более современные методы разделения, например метод многократного фракционного экстрагирования, или метод противоточного экстрагирования, а также электрофорез, диализ, позволяющие разделять сложные смеси высокомолекулярных веществ. Недостатками указанных методов являются возможная дезактивация БАВ вследствие низкой их стабильности и недостаточная степень очистки.

Наряду с этими методами все шире используют различные варианты хроматографии. Для выделения, разделения и очистки от примесей органических соединений пользуются колоночной и ионообменной хроматографией.

Более перспективно использование для выделения метода гельпроникающей хроматографии, позволяющего разделять смеси на составляющие компоненты, различающиеся по молекулярной массе. Химическая инертность используемых при этом неподвижной и подвижной фаз исключает возможность дезактивации выделяемых веществ. В случае необходимости хроматографический процесс разделения нестабильных веществ можно проводить в холодильной камере.

Выделенное соединение подвергают структурному химическому исследованию, а затем изучают его фармакологическое действие.

3.3.2. Получение лекарственных веществ методом культуры тканей высших растений

В нашей стране заготавливаются десятки тысяч тонн ЛРС. Однако потребность в БАВ, содержащихся в растениях, с каждым годом возрастает, а природные запасы лекарственных растений снижаются вследствие интенсивной урбанизации, освоения новых пахотных земель, сокращения лесных угодий и т.д.

Указанные обстоятельства потребовали изыскания новых путей получения БАВ. Одним из них является принципиально новый метод получения этих веществ, основанный на использовании в качестве сырья изолированных тканей и клеток, растущих на искусственных питательных средах. Доказано, что в этих условиях растительные клетки способны синтезировать различные БАВ подобно тому, как это происходит при выращивании самого растения. Кроме того, клетки культуры тканей могут быть использованы для биотрансформации ряда БАВ. Все это дает возможность разработки технологии получения БАВ, обладающих различным фармакологическим действием.

Исследования в области культуры тканей и клеток различных растений проводятся в последние десятилетия во многих странах, особенно в США, Англии, Японии. Основные направления исследований — получение штаммов культур лекарственных растений и скрининг выделяемых ими БАВ, полученных в условиях культур тканей растений, для выявления наиболее эффективных ЛВ.

Научные основы метода культуры тканей высших растений начали разрабатываться в нашей стране в 1959 г. в Институте физиологии растений АН СССР им. К.А. Тимирязева. Здесь проведены исследования культуры ткани мака снотворного — источника морфиновых алкалоидов. Учитывая сложность синтеза этой группы алкалоидов и ликвидацию посевов мака снотворного, культура его ткани остается единственным путем получения алкалоидов группы морфина.

Систематические исследования культуры ткани раувольфии змеиной и жень-шеня проведены в С.-Петербургской химико-фармацевтической академии. Разработана оригинальная технология выращивания тканей. Активизируются работы в ВИЛАР по культивированию тканей таких ЛР, как крестовник ромболистный, скополия гималайская, наперстянка шерстистая и красная, паслен дольчатый, диоскорея дельтовидная, стефания гладкая и др. Экстракцию алкалоидов можно производить как из высушенной (выход до 88%), так и из сырой (до 80%) биомассы. Технология выделения алкалоидов из биомассы мало отличается от их получения из ЛРС.

Конечно, культура растительных тканей не всегда может заменить традиционные способы выращивания ЛРС. В тех случаях, когда сырьевая база может быть легко обеспечена за счет гарантированных запасов дикорастущих видов в природе или в условиях сельскохозяйственного производства, не имеет смысла заниматься клеточной промышленной технологией. Однако несомненный интерес такая технология представляет для эндемичных видов, многих тропических и субтропических растений, выращивание которых в силу климатических условий невозможно в нашей стране (строфант, пилокарпус, физостигма, ипекакуана, чилибуха и др.).

3.4. Получение лекарственных веществ на основе применения биологического синтеза

3.4.1. Общие представления о биотехнологии и ее основные отрасли

Одним из перспективных путей получения ЛВ является биотехнология с использованием методов генной инженерии. Ее основу составляют генетические ресурсы, заложенные в клетках растений, животных и микроорганизмов. Современный уровень развития химии, биологии и других наук позволяет изменять молекулы, входящие в состав биологических систем, и создавать их варианты, которые не могли появиться в процессе естественной эволюции.

Биотехнология — это технология получения различных продуктов из живых клеток различного происхождения. Успешное развитие биологии значительно обогатило такие направления биотехнологии, как техническая биохимия, микробиология, и привело к возникновению принципиально новых, перспективных направлений — генетической и клеточной инженерии. Объектами биотехнологии являются культивируемые ткани и клетки животных и растений (высших организмов), а также микроорганизмы, созданные методами генной инженерии, т.е. путем переноса генетического материала от одних организмов к другим, в том числе от высших к одноклеточным.

Понятие «клеточная инженерия» включает использование либо самих культивируемых клеток, либо различных манипуляций с ними для создания новых технологий. Клеточное конструирование осуществляют гибридизацией или введением в них чужеродного генетического материала (клеточных органелл, бактерий). Результатом клеточного конструирования является улучшение клеток-продуцентов в культуре или получение клеточных систем с новыми свойствами, а в случае растительных клеток — получение растений с новыми свойствами.

Биотехнология обеспечивает самые прогрессивные методы получения новых ЛВ. Начиная со второй половины 70-х гг. в нашей стране и за рубежом, особенно в США, Японии, ФРГ, создана отрасль биотехнологии, обеспечивающая получение ЛВ на основе использования генной инженерии. С помощью генной инженерии были разработаны новые штаммы микроорганизмов, позволившие получить гормональные вещества, осуществить микробиологический синтез инсулина, интерферона и других ценных веществ, синтезируемых только организмом человека.

Чрезвычайно важно, что в качестве источников сырья для биотехнологии все шире используются непищевые растительные ресурсы и отходы сельского хозяйства, пищевой промышленности. Это позволяет превратить биотехнологию в безотходное производство. Сравнительная оценка продолжительности традиционных и биотехнологических методик убедительно подтверждает преимущества последних.

Наибольший интерес для фармации представляют такие отрасли биотехнологии, как производство вторичных метаболитов, протеиновая технология, получение моноклональных антител, инженерная энзимология.

Традиционная методика получения ЛВ путем выращивания растений на опытном поле требует длительного времени (1–6 мес.). Более экономично использование биотехнологической методики, основанной на выращивании каллусных и меристемных клеточных культур (7–14 дней). При получении биологически активных веществ из животных тканей традиционный способ разведения животных требует 1–9 мес., выращивание культуры клеток ткани на твердой фазе — 7–10 дней. Меньше всего времени, всего 1–3 дня, требуется для получения БАВ путем культивирования микроорганизмов, так как они растут быстрее клеток растений и животных и требуют простых питательных сред.

Сущность протеиновой технологии заключается в применении генетически измененных микроорганизмов. Это позволяет значительно снизить стоимость дорогостоящих ЛВ, например таких, как инсулин или интерферон, требующих для производства дефицитного природного сырья.

Так, наиболее продуктивными для получения интерферона являются дрожжевые клетки. Введение в них чужого гена осуществляют с помощью вектора, которым служат минихромосомы (плазмиды), содержащиеся во многих бактериях и состоящие из маленьких кольцевых молекул ДНК. Технология введения гена состоит в его выделении из бактерии, создании рекомбинантных ДНК, встройке их в микробную или животную клетку — реципиент, которая приобретает новое свойство — продуцировать заданный белок.

Получение моноклональных антител — метод иммунной биотехнологии. Он основан на создании гибридов, продуцирующих моноклональные антитела ко многим антигенам бактерий, вирусов, животных и растительных клеток. Метод позволяет получать чистые ферменты и белки.

Важной составной частью современной биотехнологии является инженерная энзимология. Одно из ее достижений — создание иммобилизованных ферментов — нового типа биокатализаторов. В отличие от природных ферментов они обладают термостабильностью, работают в широком интервале pH, могут использоваться многократно, легко отделяются от продуктов реакции. В химико-фармацевтической промышленности иммобилизованные ферменты используются для разделения рацемических смесей аминокислот, биосинтеза ряда природных веществ и их полусинтетических аналогов, в частности 6-аминопенициллановой (6-АПК) и 7-аминодезацетоксицефалоспоровановой кислот и др.

3.4.2. Микробиологический синтез

Промышленный способ получения химических соединений и других продуктов, осуществляемый благодаря жизнедеятельности микробных клеток, известен под названием микробиологического синтеза. Такие его продукты, как пекарские дрожжи, известны давно, однако широкое использование микробиологического синтеза началось с 50-х гг. XX в. в связи с освоением производства пенициллина. С этого времени начала бурно развиваться микробиологическая промышленность.

В процессе микробиологического синтеза происходит образование сложных веществ из более простых в результате функционирования ферментных систем микробной клетки. Этим он отличается от брожения, в процессе которого также образуются продукты обмена веществ микроорганизмов (спирты, кислоты и др.). Однако брожение сопровождается, наоборот, ферментативным распадом органических веществ. Микробиологический синтез использует способность микроорганизмов размножаться с большой скоростью и выделять избыточные количества продуктов обмена веществ (аминокислот, витаминов и др.), во много раз превышающие потребности микробной клетки. Такие микроорганизмы-продуценты выделяют из природных источников или получают мутантные штаммы, более активные, чем природные. В последние годы в качестве продуцентов применяют культуры, полученные методами генной инженерии, в которых функционирует чужеродный для них ген. Исходным сырьем для микробиологического синтеза органических соединений служат дешевые источники азота (нитраты) и углерода (углеводороды, углеводы, жиры).

Микробиологический синтез включает ряд последовательных стадий, основными из которых являются: подготовка необходимой культуры микроорганизма-продуцента, выращивание продуцента, ферментация (культивирование продуцента в заданных условиях) или собственно процесс синтеза, фильтрация и отделение биомассы, выделение и очистка полученного продукта, высушивание.

В настоящее время микробиологический синтез широко используют для промышленного получения аминокислот, витаминов, провитаминов, коферментов и ферментов, нуклеозидфосфатов, алкалоидов и ряда других ЛВ.

Микробиологический синтез витаминов и коферментов все шире включается в новые технологические схемы. Использование достижений в области физиологии микроорганизмов — продуцентов БАВ — позволяет оптимизировать биосинтез и увеличивать их выход. Использование в промышленности указанных методов дает возможность применять более дешевые источники сырья, увеличивать выход продукции, заменять дорогостоящие и трудоемкие стадии химического синтеза.

Изучение химии и биохимии микробных ферментов не только расширяет возможности получения, но и позволяет выявить существование новых витаминов и ферментов. Это открывает пути создания новых ЛВ природного происхождения.

Большинство органических кислот получают химическими методами из продуктов переработки нефти и сухой перегонки древесины. Однако, когда кислота используется для пищевых или медицинских целей или синтез ее является сложным, целесообразно использовать микробиологические методы. Сейчас лимонную, глюконовую, кетоглуоновую и итаконную кислоты получают только микробиологическим путем, а молочную и уксусную — как химическим, так и микробиологическим методами. Многие из этих кислот либо сами являются ЛВ, либо используются в качестве исходных продуктов их синтеза или получения солей. Основным сырьем для производства органических кислот ранее служили углеводы (глюкоза, сахароза, крахмал). Начиная с 60-х гг. XX в. для этой цели все шире используется непищевое сырье — нормальные парафины нефти в сочетании со специально селекционированными штаммами дрожжей.

Микроорганизмы являются продуцентами аминокислот, используемых в медицинской практике, или полупродуктами синтеза ЛВ. Производство аминокислот в настоящее время — широко развитая отрасль биотехнологии. В нашей стране широко развито промышленное производство триптофана, лизина, лейцина, изолейцина, пролина и других аминокислот. Технология производства основана на управляемом процессе ферментации с использованием методов традиционной селекции. С этой целью предварительно производится отбор мутантов для создания штаммов — продуцентов той или иной аминокислоты. Такие штаммы являются активными продуцентами аминокислот, в том числе применяемых в медицине.

При получении ряда ЛВ используется микробиологическая трансформация органических соединений, т.е. превращение одних органических соединений в другие, осуществляемое ферментами микроорганизмов. Преимущество микробиологической трансформации по сравнению с органическим синтезом заключается в специфичности действия ферментов и выполнении биосинтеза в «мягких» условиях (в водной среде при температуре не выше 100°C), что значительно упрощает технологию. При этом существенно уменьшается образование побочных продуктов и вредных отходов.

Микробиологическая трансформация может быть применена для превращений органических соединений с помощью таких процессов, как окисление, восстановление, аминирование, декарбоксилирование, дезаминирование, гидролиз, метилирование, конденсация, этерификация, галогенирование, изомеризация, расщепление на оптические антиподы, синтез нуклеотидов из предшественников и др.

Установлена таксономическая специфичность ряда микробиологических трансформаций. Так, например, гидроксилирование стероидов происходит в присутствии ряда грибов, а восстановление стероидов — мукобактерий. Окислению аминогруппы способствует наличие стрептомицетов, а дезаминированию и восстановлению — дрожжи; окисление различных углеводов и расщепление ароматического кольца происходит под влиянием псевдомонад, а гидроксилирование ароматического ядра — в присутствии артробактерий и т.д.

Сущность биохимического окисления заключается в использовании изолированных органов животных. Так, например, получают 11-окистероиды, пропуская через изолированные надпочечники или их гомогенаты раствор соответствующего стероида.

Для микробиологического окисления стероидных соединений (например, прогестерона в положении 11) используют микроорганизмы некоторых видов *Rhizopus*. Такого типа окисление отличается от биохимического сравнительно более простой технологией выделения, очистки и значительным выходом (30-60%) конечного продукта.

В нашей стране микробиологическая трансформация широко используется при промышленном получении стероидных гормонов, в частности преднизолона из гидрокортизона, преднизона из кортизона, гидрокортизона из кортексолона и т.д. Применение микроорганизмов в синтезе таких ЛВ, как кортизон, гидрокортизон и др., позволило во много раз снизить стоимость производства.

Ряд полисахаридов, используемых в медицине в качестве заменителя плазмы крови, также продуцируется микроорганизмами. Перспективным оказалось использование полисахаридов в качестве антисептиков. Ученые Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии на основе оригинального полисахарида создали ранозаживляющую губку — аубазилор, а НИИ вакцин и сывороток — новый антисептический препарат катацил (полимерная соль на основе целлюлозы и аммонийного основания).

Большие преимущества у биотехнологии алкалоидов на основе микробиологического синтеза по сравнению с методами их получения из растительного сырья. Зная биохимические особенности микроорганизмов-продуцентов и механизм биосинтеза алкалоидов, можно направленно управлять процессом микробиологического синтеза, который к тому же не зависит от погодных условий и может быть максимально автоматизирован. Методами селекции и генетики на основе диких штаммов получают высокоактивные продуценты алкалоидов. Большой интерес представляют, например, грибы и, в частности, аскомицеты рода *Claviceps*, синтезирующие эргоалкалоиды.

Ферменты, являясь сложными по химической структуре соединениями, в большинстве случаев могут быть получены только на основе микробиологического синтеза. Ферменты все шире применяются в качестве ЛВ.

Интенсивное развитие биотехнологии открывает новые перспективы практического применения микроорганизмов для получения витаминов и коферментов, создает возможности для совершенствования технического уровня этих производств, внедрения в практику процессов управляемого непрерывного культивирования. Большие возможности создаст применение в биотехнологии витаминов таких источников сырья, как углеводороды, низшие спирты и кислоты.

С помощью биотехнологии была решена проблема получения рибофлавина, широко применяемого в медицинской практике. Методы генной инженерии позволяют в бактериях размножать гены, отвечающие за биосинтез рибофлавина. В результате проведенных исследований количество продуцируемого рибофлавина возросло в 4-5 тыс. раз. Микроорганизмы служат продуцентами аскорбиновой кислоты (на ряде этапов ее получения), β -каротина, некоторых цитохромов и нуклеотидов, тиамина, цианкобаламина и др.

Основную часть биотехнологической продукции занимают антибиотики, потребность в которых очень велика. При этом биотехнология позволяет решить две проблемы: увеличить объем производства антибиотиков и вместе с тем уменьшить их отрицательное влияние на организм. Решению этих проблем способствовало создание научным коллективом ВНИИ антибиотиков под руководством акад. АМН С.М. Навашина так называемых «ключевых соединений» для производства новых антибиотиков. Для этой цели из микроорганизмов выделены вещества, ускоряющие процессы образования антибиотиков. Помещенные в специальные полимерные гранулы, они в течение длительного времени позволяют получать новые антибиотики в промышленном масштабе. Реакторы, в которых происходит этот процесс, отличаются высокой производительностью, занимают мало места, отходов практически не дают. Полученное новое поколение антибиотиков имеет более широкий спектр антимикробного действия. Они практически не вызывают аллергических реакций.

Очень активно исследования в области биотехнологии и генной инженерии ведутся в Государственном научном центре — ГосНИИ особо чистых биопрепаратов. Совместно с учеными других НИИ здесь разрабатываются технологии получения ЛП на основе рекомбинантных белков, полипептидов и микроорганизмов; конструируются новые формы доставки ЛС и т.д. На опытном заводе этого НИИ выпускаются генноинженерные препараты: интерлейкин 1, эритропоэтин, интерферон 2 и бактериальный препарат витафлор. Вместе со специалистами Российской военно-медицинской академии удалось создать на основе интерлейкина 1-бета ЛП для лечения последствий поражений лучевой и химической природы, а эритропоэтин оказался эффективным при железодефицитной анемии.

Ученые ГНЦ прикладной микробиологии на основе генной инженерии с использованием бактерий *E. coli* создали технологию культивирования гибридного белка-предшественника инсулина человека. Это позволит решить проблему производства отечественного инсулина.

В Новосибирском ГНЦ вирусологии и биотехнологии разработаны ЛП на основе рекомбинантных цитокинов. Один из — альнорин — перспективное противоопухолевое средство, а второй — бефнорин — прошел клинические испытания как иммуномодулятор.

Важной отраслью использования микроорганизмов является получение вакцин для медицинских целей. Вакцинам принадлежат большие перспективы в создании новых высокоэффективных ЛС для лечения таких опасных для человека заболеваний, как ВИЧ-инфекция, злокачественные и другие заболевания. Исследователи Вирусологического центра НИИ микробиологии вплотную подошли к созданию суперсовершенной вакцины. Она будет вызывать пожизненный иммунитет после однократного введения, содержать антигены максимального количества возбудителей инфекции, быть безопасной, устойчивой к положительным температурам, вводиться безопасным пероральным путем. И это не утопия, а реальный путь, в основе которого лежит создание генноинженерных, рекомбинантных вакцин. Исследования в этом направлении начались еще в 1982 г. и в результате уже создано несколько рекомбинантных конструкций, в частности вакцин против гепатита В и клещевого энцефалита. Эти вакцины показали гораздо большую безопасность и пониженную реактогенность по сравнению с вакцинами на основе «родительских штаммов».

Ученые пришли к выводу о том, что лечение ВИЧ-инфекции возможно только с помощью вакцины. Все остальные ЛС неэффективны и к тому же нарушают иммунную систему. Из 50 созданных вакцин две дошли до клинических испытаний (испытываются в США и Таиланде). Перспективными оказались вакцины на основе вирусов (в т.ч. убитых вирусов), а также на основе сальмонелл. Наиболее близки к созданию вакцины для лечения СПИДа ученые США. Предполагается ее создание в течение 5 лет, для чего имеется уже специальный фонд (1 млрд долларов). Предполагаемая стоимость такой вакцины очень высока, поэтому в другие страны она попадет не ранее чем через 15–25 лет.

3.5. Пути синтеза лекарственных веществ

Подавляющее большинство ЛВ представляют собой органические вещества.

Органический синтез осуществляется в лабораторных и промышленных условиях. Это раздел органической химии, в котором рассматриваются пути и методы создания новых соединений. Возникновение данного направления органической химии тесно связано с разработкой теории химического строения и накоплением данных о химических свойствах органических соединений (вторая половина XIX в.).

В последние десятилетия исследования в области органического синтеза направлены на воспроизведение природных соединений и их аналогов, а также создание теории и надежных методов органического синтеза. В результате были синтезированы сложнейшие по химической структуре природные соединения (алкалоиды, гормоны, витамины, гликозиды, ферменты) и их синтетические аналоги. Синтез органического соединения с заранее заданной структурой осуществляют из относительно простых и доступных соединений, выпускаемых химической промышленностью. Из них формируется будущая молекула.

Получение органического ЛВ — сложный процесс, нередко состоящий из 10–20 стадий и более. Он включает множество технологических операций, основанных на химических, физических и физико-химических методах. Выход готовой продукции зависит от сложности технологии и других факторов. Он колеблется в очень широких пределах (от 1–2 до 50–80%).

Химические реакции, используемые для синтеза органических ЛВ, можно классифицировать на три основные группы: реакции замещения, реакции превращения заместителей и реакции окисления — восстановления.

Реакции замещения. Эти реакции основаны на замещении атомов водорода в алифатической цепи, ароматическом, гетероциклическом ядре или в функциональной группе различными заместителями. Реакции замещения используют для того, чтобы придать синтезируемому веществу какие-либо новые свойства или получить промежуточный продукт со свойствами, необходимыми для его дальнейшего превращения в ЛВ.

Реакции превращения заместителей. Эта группа реакций основана на химических превращениях заместителей, имеющих в молекуле промежуточного продукта, чтобы придать ему новые свойства или изменить его реакционную способность.

Реакции окисления — восстановления. Восстановление и окисление — единый процесс, в результате которого одна группа атомов восстанавливается, приобретая при этом электроны, а другая группа атомов окисляется. В окислительно-восстановительных реакциях происходит изменение не только степени окисления, но и состава молекулы.

Различают основной органический синтез и тонкий органический синтез.

Основной органический синтез — промышленное многотоннажное производство органических соединений, осуществляемое из продуктов переработки угля, нефти, природного газа. Основной синтез отличается от тонкого органического синтеза сравнительной малостадийностью. Он осуществляется на крупных производственных комплексах, мировое производство продуктов достигает 180 млн тонн/год. Продукты основного органического синтеза используются в различных отраслях химической промышленности, в т.ч. химико-фармацевтической. Некоторые из них применяют в качестве ЛВ, но главным образом это исходные продукты синтеза органических ЛВ. И в том, и в другом случаях необходима тщательная дополнительная очистка продуктов основного синтеза от различных примесей. Требования к качеству ЛВ отражены в соответствующей нормативной документации.

Тонкий органический синтез отличается от основного тем, что его продукция представляет собой результат малотоннажного производства органических веществ сложного строения. Осуществляется тонкий органический синтез из продуктов основного органического синтеза. Для него характерны многостадийность, высокие энерго- и трудозатраты, сложное оборудование, использование гибких блочно-модульных систем, автоматических систем управления, привлечение методов биотехнологии, лазерной химии и др. Большое число стадий приводит к образованию не только промежуточных, но и различных побочных продуктов синтеза, а следовательно, требует постадийного контроля качества и дополнительной очистки от примесей и отходов производства.

Поскольку современные ЛВ отличаются сложным химическим строением, тонкий органический синтез — единственный путь синтетического получения субстанций из числа алкалоидов, гормонов, антибиотиков, их аналогов, а также других органических ЛВ.

Для получения ЛВ используются различные синтетические методы. Более простые по химическому строению органические соединения, имеющие алифатическую, ароматическую, гетероциклическую структуру, получают с помощью полного органического синтеза. Его применяют и для получения ряда природных БАВ: алкалоидов (атропин, кофенин), витаминов (кислота никотиновая), антибиотиков (левомицетин) и др. Исходными продуктами синтеза служат главным образом продукты сухой перегонки каменного угля.

Широкое применение в медицинской промышленности нашел частичный синтез (полусинтез) на основе природных веществ, имеющих сходную с ЛВ химическую структуру. Так получают многие ЛВ, являющиеся синтетическими аналогами алкалоидов, витаминов, продуктами гидролиза гликозидов, полусинтетические антибиотики, а также аналоги андрогенных, гестагенных, эстрогенных гормонов, анаболические стероидные препараты и др.

Синтез лекарственных веществ — важнейшая составная часть фармацевтической химии. Вместе с тем фармацевтический синтез — составная часть органической химии. Развитие исследований в области фармацевтического синтеза (первый этап) берет свое начало с работ Д.Л. Романовского, И.И. Мечникова и П. Эрлиха после открытия и становления принципов химиотерапии. Затем в 30-х гг. последовала эра создания сульфаниламидов (Г. Домагк, О.Ю. Магидсон, М.В. Рубцов и др.), а в 40-х гг. — эра антибиотиков (Э. Чейн, Э. Ваксман, А. Флеминг и др.).

Второй этап развития фармацевтического синтеза связан с установлением химической структуры и получением синтетическим путем витаминов, кортикостероидов, анаболических, противотуберкулезных, противоопухолевых, холинолитических, анестезирующих и других средств (Р. Вудворд, С.А. Гиллер, М.Н. Щукина, Н.А. Преображенский, И.Я. Постовский и др.).

Третьим этапом явилось создание простагландинов и нейrogормонов. После классических исследований лауреатов Нобелевской премии Р. Елоу, Р. Гиллемана, А. Шеллы была установлена структура нейrogормонов и синтезированы различные пептиды (Г.И. Чиппенс).

Благодаря успехам современной органической химии удалось осуществить полный синтез многих природных соединений, в том числе таких сложных, как витамин В₁₂. Некоторые из таких природных БАВ синтезируют в промышленных масштабах. Однако сложность технологических процессов, многостадийность синтеза сдерживают расширение указанного пути получения ряда ценных ЛВ. Это вызывает необходимость разработки направленного органического синтеза, поиска рациональных синтетических схем.

Вторая половина XX в. характеризуется бурным ростом числа работ по синтезу ЛВ и созданием новых синтетических аналогов антибиотиков, стероидных гормонов, ЛВ для лечения нервной и сердечно-сосудистой систем. Были синтезированы и исследованы тысячи БАВ, десятки из них пополнили арсенал ЛВ.

Создание нового, оригинального ЛВ — чрезвычайно сложный и длительный процесс. Из нескольких тысяч синтезированных веществ отбирается лишь около 500 для тестирования на органолептических препаратах, из которых до 250 изучаются на животных, 5 допускаются к клиническим испытаниям и только один становится полноценным лекарственным веществом. На его создание уходит от 8 лет (60-е гг.) до 15 лет (90-е гг.). Соответственно растут затраты на разработку ЛС, которые в 90-е гг. XX в. достигли 300-500 млн долл. США.

Разработка новых методов синтеза ЛВ, необходимость их тщательной очистки тесно взаимосвязаны с проблемами исследования качества. Большие перспективы в решении этих проблем создает использование комплекса современных физико-химических методов. Применявшиеся ранее химические методы давали лишь ориентировочное представление о наличии тех или иных примесей в ЛВ. Различные хроматографические методы и их сочетание с абсорбционными и другими современными физико-химическими методами позволяют не только идентифицировать, но и количественно определить содержание малых количеств (десятых долей процента) примесей исходных и промежуточных продуктов тонкого органи-

ческого синтеза. Отраженное в нормативной документации (ФС, ФСII) допустимое содержание примесей устанавливают при проведении доклинических испытаний. Фармакопейный анализ должен подтверждать требования НД к качеству лекарственного средства. От степени чистоты ЛВ во многом зависит терапевтический эффект и наличие побочных явлений.

К вновь создаваемым синтетическим ЛВ предъявляются разносторонние жесткие требования. Как и ЛВ, полученные иными путями, они прежде всего должны обладать более высокой активностью, избирательностью, продолжительностью фармакологического действия по сравнению с уже имеющимися аналогами. Они не должны иметь нежелательных побочных эффектов и токсичности, быть достаточно стабильными при хранении и не содержать недопустимых примесей иных веществ. Эти ЛВ должны иметь достаточно низкую себестоимость и приносить прибыль на фармацевтическом рынке. Только при соблюдении всех указанных требований новое ЛВ будет пользоваться достаточным спросом.

ГЛАВА 4.

ГОСУДАРСТВЕННЫЕ ЗАКОНЫ И ПОЛОЖЕНИЯ, РЕГЛАМЕНТИРУЮЩИЕ КАЧЕСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

4.1. Закон о лекарствах

Функционирование системы здравоохранения в Российской Федерации осуществляется в соответствии с Конституцией страны и «Основами законодательства в РФ об охране здоровья граждан», принятыми 22 июля 1993 г. Решающую роль в создании законодательной базы для специалистов, осуществляющих фармацевтическую деятельность в России, сыграл Федеральный закон «О лекарственных средствах», «Основные положения о стандартизации в здравоохранении» и «Система сертификации лекарственных средств Системы сертификации ГОСТ Р», утвержденные МЗ РФ. Многие положения Закона «О лекарственных средствах» имеют непосредственное отношение к проблемам обеспечения государственной системы контроля качества, безопасности и эффективности ЛС.

Федеральный закон Российской Федерации «О лекарственных средствах» был принят Государственной Думой и одобрен Советом Федерации в июне 1998 г. Этот закон создает правовую основу, устанавливает систему государственных органов и распределяет полномочия исполнительных органов в сфере обращения ЛС. Закон регулирует отношения на территории РФ во всей сфере обращения ЛС, начиная от их создания и до применения больными для лечения. В закон включено все, что связано с разработкой, производством, изготовлением, доклиническими и клиническими исследованиями ЛС, контролем их качества, эффективности, безопасности, реализацией и другими действиями в сфере обращения лекарств. Необходимо отметить, что закон устанавливает приоритет государственного контроля производства, качества, эффективности и безопасности ЛС.

В Законе «О лекарственных средствах» определены структура государственной системы контроля качества, эффективности и безопасности ЛС, порядок проведения исследований в области разработки ЛС, их производства и изготовления, регулирования отношений в сфере обращения ЛС, государственной регистрации. Указанные положения федерального закона имеют непосредственное отношение к профессиональной деятельности провизора, занимающегося контролем качества ЛС.

В главе I Закона «О лекарственных средствах» сформулированы основные термины и понятия, использованные при изложении закона. Ряд терминов являются общими: лекарственные средства (ЛС), лекарственные препараты (ЛП), иммунобиологические (МИБС), наркотические ЛС, психотропные вещества, патентованные ЛС, оригинальные ЛС, воспроизведенные ЛС. Другая группа терминов и понятий используется для характеристики качества ЛС: качество ЛС, безопасность ЛС, эффективность ЛС, фармакопейная статья (ФС), государственная фармакопея (ГФ), регистрационный номер, сертификат качества ЛС. Третья группа терминов отражает сферу обращения ЛС: обращение ЛС, субъекты обращения ЛС, фармацевтическая деятельность, предприятие, организация, аптечное учреждение. (Содержание терминов указано в «Словаре терминов».)

Термины и понятия, приведенные в тексте закона, используются при последующем его изложении. Ими следует пользоваться в практической деятельности, при написании различных документов, научно-методических рекомендаций, при выполнении организационно-методических и других фармацевтических исследований, в учебном процессе, проводимом в фармацевтических высших и средних учебных заведениях.

В главе II закона рассматривается государственное регулирование отношений, возникающих в сфере обращения ЛС. Оно осуществляется федеральным органом исполнительной власти и органами исполнительной власти субъектов РФ, наделенными правом осуществлять государственный контроль качества, эффективности и безопасности ЛС. Государственное регулирование отношений в сфере обращения ЛС осуществляется путем: государственной регистрации ЛС; лицензирования деятельности в сфере обращения ЛС, аттестации и спецификации специалистов, работающих в этой сфере; государственного контроля производства, изготовления, качества, эффективности, безопасности ЛС.

В законе разграничены полномочия федеральных и региональных исполнительных органов в сфере обращения ЛС. Правительство РФ обеспечивает проведение единой государственной политики в области обеспечения населения ЛС и развития медицинской промышленности; разрабатывает и осуществляет федеральные программы по осуществлению этой политики; устанавливает порядок социальной защиты граждан в отношении льготного или бесплатного обеспечения граждан ЛС; утверждает «Положение о деятельности федерального органа контроля качества ЛС». Органы исполнительной власти субъектов РФ разрабатывают и осуществляют региональные программы обеспечения населения регионов ЛС; проводят экспертизу экологической и санитарно-эпидемиологической безопасности производства ЛС на территории субъектов РФ.

В главе III федерального закона отражены структура и функции государственной системы контроля качества, эффективности и безопасности ЛС. Закон устанавливает, что государственному контролю подлежат все ЛС, как произведенные на территории РФ, так и ввозимые из-за рубежа. Государственная система контроля включает: федеральный орган и органы исполнительной власти Российской Федерации, уполномоченные осуществлять государственный контроль качества ЛС; НИИ, лаборатории, осуществляющие исследования, необходимые для проведения государственного контроля; экспертные советы при Правительстве РФ; этические советы при учреждениях здравоохранения; информационную систему, обеспечивающую субъекты обращения ЛС необходимой информацией.

Федеральный орган, уполномоченный Правительством, является самостоятельным и единственным в РФ, который несет всю полноту ответственности за осуществление государственного контроля качества, эффективности и безопасности ЛС в РФ. Он может создавать территориальные органы в субъектах РФ или передавать им часть своих полномочий по контролю качества ЛС.

Федеральный орган осуществляет экспертизу качества, эффективности и безопасности всех ЛС, как производимых, так и ввозимых на территорию РФ. Он проводит их государственную регистрацию, составление государственного реестра ЛС, утверждение текстов ФС, составление и издание ГФ, составление перечней ЛС, отпускаемых без рецепта врача, осуществляет надзор за фармацевтической деятельностью и выполнением предприятиями-изготовителями правил организации производства и контроля их качества, проводит аттестацию и сертификацию специалистов, занятых в сфере обращения ЛС, а также иные полномочия, возложенные на него Правительством РФ.

В главе IV закона рассмотрен порядок производства и изготовления ЛС. Оно может осуществляться только предприятиями и аптечными учреждениями, имеющими необходимые лицензии, в соответствии с утвержденными правилами организации производства и контроля качества ЛС. Запрещается производство ЛС, не прошедших государственную регистрацию в РФ.

Государственный контроль производства ЛС в РФ осуществляется федеральными и территориальными органами контроля качества ЛС. Федеральный орган разрабатывает и утверждает правила организации производства и контроля качества ЛС, проводит проверку деятельности предприятий-производителей, составляет заключение о соответствии их деятельности утвержденным правилам. Территориальные органы (по поручению федерального органа) осуществляют аналогичный контроль деятельности предприятий-производителей, расположенных на их территории. Федеральный и территориальные органы могут осуществлять различные меры по улучшению качества производимых ЛС вплоть до запрещения продажи уже произведенных ЛС.

В законе отражены правила маркировки и оформления ЛС на внешней и внутренней упаковках. На русском языке должны быть указаны названия ЛС (в т.ч. международное непатентованное), название предприятия, номер серии и дата изготовления, способ применения, доза и количество доз в упаковке, срок годности, условия отпуска и хранения, меры предосторожности при применении. ЛС должны поступать в обращение только с инструкцией (на русском языке). В ней, наряду со сведениями, указанными на упаковке, приводятся данные о компонентах, входящих в состав ЛС, область применения, противопоказания и побочные действия, взаимодействие с другими ЛС.

Изготовление ЛФ в аптечных учреждениях, имеющих лицензию на фармацевтическую деятельность, осуществляется по рецептам врача только на основе ЛВ, зарегистрированных в Российской Федерации.

В главе V закона рассматриваются порядок и правила проведения государственной регистрации ЛС. Регистрация осуществляется федеральным органом контроля качества ЛС (в течение не более 6 месяцев) и только после этого ЛС поступает в обращение. Государственной регистрации подлежат новые ЛС; воспроизведенные ЛС; новые комбинации зарегистрированных ранее ЛС, в т.ч. произведенных в виде других ЛФ с новой дозировкой или с другим составом вспомогательных веществ. Не подлежат государственной регистрации ЛС, изготавливаемые по рецептам врачей в аптеках.

Для проведения государственной регистрации заявитель представляет в федеральный орган комплект документов, характеризующих ЛС, в том числе заявление о регистрации, названия и синонимы ЛС, перечень компонентов, входящих в состав ЛС, инструкцию о его применении, сертификат качества, данные о производстве ЛС и первоначальный текст ФС, методы контроля качества ЛС, результаты доклинических, фармакологических, токсикологических и клинических исследований (по каждому в отдельности), образцы ЛС для проведения экспертизы его качества. Указанные документы позволяют сделать всестороннюю оценку ЛС. Зарегистрированное ЛС заносится в государственный реестр лекарственных средств.

В главах VI, VII, VIII рассматриваются порядок ввоза и вывоза ЛС с территории Российской Федерации, оптовая и розничная торговля лекарственными средствами. Необходимо отметить, что все указанные виды деятельности могут осуществляться только при наличии лицензии на каждую из них. Лицензии выдаются уполномоченным федеральным или региональными органами исполнительной власти. Розничная торговля осуществляется аптечными учреждениями. Разрешается реализация только ЛС, зарегистрированных в РФ.

В законе (глава IX) всесторонне рассматриваются все направления разработки новых ЛС. Они включают поиск новых БАВ и последующие исследования созданных на их основе ЛС. Подробно рассматривается в законе последовательность проведения доклинических и клинических исследований ЛС, соблюдение правовых норм при их проведении.

Целью доклинических исследований ЛС является установление научными методами оценок и доказательств эффективности и безопасности ЛС. Доклинические исследования проводятся организациями-разработчиками ЛС по правилам лабораторной практики, утвержденным федеральным органом контроля качества ЛС. Выполняются они на животных в соответствии с международными правилами и с соблюдением этических и правовых норм использования животных. Результаты исследований заносятся в протокол, завершаются составлением отчета, на основании которого организация-разработчик выдает заключение о возможности проведения клинических исследований.

Целью клинических исследований ЛС является установление научными методами оценок и доказательств не только эффективности и безопасности ЛС, но и данных об ожидаемых побочных эффектах при их применении, а также об эффектах взаимодействия с другими ЛС. Клинические исследования проводятся по утвержденной программе на пациентах и здоровых людях-добровольцах в учреждениях здравоохранения, имеющих лицензию на этот вид деятельности. Решение о проведении клинических испытаний принимает федеральный орган контроля качества ЛС на основании комплекта документов, в т.ч. заключения комитета по этике, отчета и заключения о доклинических исследованиях. Испытания завершаются составлением отчета о полученных результатах. Они могут быть прерваны на любом этапе, если обнаружена опасность для здоровья пациентов.

В законе детально оговорены права пациентов, участвующих в клинических исследованиях. Оно должно быть добровольным, что подтверждается письменным согласием и подробным ознакомлением с сущностью испытаний, всех возможных эффектов, в т.ч. непредвиденных. В законе оговорены условия, когда в особых случаях испытания проводятся на несовершеннолетних, беременных, военнослужащих, заключенных, психически больных. Как правило, на этих категориях испытания проводить запрещено.

В главе X Федерального закона «Государственные гарантии доступности ЛС» изложено содержание государственной системы доступности ЛС, которая включает федеральные и региональные программы обеспечения населения РФ лекарственными средствами, а также обязательное медицинское страхование.

Осуществление информации о ЛС и требования к содержанию рекламы о ЛС изложены в главе XI закона. Информация должна осуществляться в соответствии с требованиями государственного информационного стандарта. Информация о ЛС, отпускаемых без рецепта врача, и их реклама может публиковаться в средствах массовой информации, в общих печатных изданиях. Информация о ЛС, отпускаемых по рецепту врача, допускается только в специализированных печатных изданиях, рассчитанных на медицинских и фармацевтических работников (монографии, справочники, каталоги, научные статьи и др.).

Закон «О лекарственных средствах» (глава XII) предусматривает ответственность за вред, нанесенный здоровью человека применением лекарственных средств. Если причиной вредного воздействия оказались ошибки производства ЛС, то ущерб пострадавшему возмещает предприятие-изготовитель. Если вред здоровью нанесен ЛС, пришедшим в негодность вследствие нарушений правил оптовой торговли или фармацевтической деятельности, то ущерб возмещает, соответственно, предприятие или аптечное учреждение, по вине которых поступило в продажу или было отпущено ЛС.

В заключительных положениях закона (глава XIII) указывается, что Правительство РФ должно привести все свои нормативные правовые акты в соответствие с данным федеральным законом. Ему должны соответствовать и все издаваемые МЗ РФ приказы и распоряжения, касающиеся сферы обращения ЛС.

4.2. Система стандартизации в здравоохранении

4.2.1. Основные направления стандартизации

Государственная система стандартизации в нашей стране начала функционировать с 1968 г. Она рассматривается не только как важнейшая экономическая, но социальная и политическая задача. За истекшие годы в соответствии с постановлениями правительства был принят целый ряд программ, позволивших на основе совершенствования стандартов повысить качество продукции и услуг в различных отраслях народного хозяйства.

Разработка нормативно-правовых документов, регламентирующих деятельность в сфере здравоохранения, осуществляется в соответствии с «Основными положениями стандартизации в здравоохранении», утвержденными Минздравом РФ, Госстандартом России и Федеральным фондом ОМС в январе 1998 г.

Целью стандартизации в здравоохранении является повышение качества профилактических и лечебно-диагностических мероприятий, решение задач сохранения и улучшения здоровья населения. Основные направления развития стандартизации в здравоохранении: стандартизация медицинских услуг, стандартизация лекарственного обеспечения, регламентация требований к условиям оказания медицинской помощи, стандартизация профессиональной деятельности, стандартизация информационного обеспечения.

Как следует из указанного перечня, лекарственное обеспечение не только является основным самостоятельным направлением стандартизации, но и входит как составная часть в другие направления — например, в стандартизацию медицинских услуг, которые невозможно оказывать без ЛС. Следовательно, лекарственные средства, их производство, качество, условия реализации являются важнейшими объектами стандартизации в здравоохранении, особенно в условиях рыночных отношений. По каждому из указанных объектов и направлений стандартизации разработана и систематически совершенствуется система нормативных документов. Имеем в «Основных положениях стандартизации в здравоохранении» раздел «Стандартизация в области лекарственного обеспечения» предусматривает создание нормативной базы по разработке, производству, стандартизации качества и реализации ЛС.

Требования к разработке новых ЛС включают регламентацию процессов создания, доклинических и клинических испытаний, разработки технологии, правил регистрации, нормативов производства, контроля качества продукции. Требования к реализации регламентируют условия хранения, транспортировки, сертификации, правил оптовой и розничной продажи, выдачи ЛС пациентам лечебных учреждений. Конечной целью стандартизации в области лекарственного обеспечения является создание нормативной базы, позволяющей реализовать задачи по обеспечению населения безопасными и качественными лекарственными средствами.

4.2.2. Стандартизация лекарственных средств

Под стандартизацией качества продукции понимают процесс установления и применения стандартов. Стандартом называют эталон или образец, принимаемый за исходный, для сопоставления с ним других аналогичных объектов. Стандарт как нормативный документ устанавливает комплекс норм или требований к объекту стандартизации. Применение стандартов способствует улучшению качества продукции.

Проблемы совершенствования стандартизации в нашей стране нашли отражение в постановлении Совета Министров СССР №13 от 7 января 1985 г. «Об организации работы по стандартизации в СССР». Основной задачей стандартизации является определение единой системы показателей качества продукции, методов и средств ее испытания и контроля. Стандартизация позволяет обеспечить единство и правильность измерений во всей стране, создание и совершенствование государственных эталонов единиц измерения, а также методов и средств измерений. Эта задача решается путем создания системы нормативной документации (НД), определяющей требования к изготавливаемой продукции, ее производству и применению. Не менее важен также контроль за правильностью применения НД. В Российской Федерации установлены следующие категории НД: Государственные стандарты (ГОСТ), отраслевые стандарты (ОСТ), республиканские стандарты (РСТ) и технические условия (ТУ). Стандартами на ЛС являются ФС, ТУ, регламентирующие их качество, а также производственные регламенты, нормирующие их технологию. ФС — нормативные документы, определяющие комплекс норм качества и методы их определения. Эти документы обеспечивают одинаковую эффективность и безопасность ЛС, а также постоянство и единообразие их производства независимо от серии. Основным документом, нормирующим качество выпускаемых в нашей стране лекарств, является Государственная фармакопея (ГФ). Нормативными документами, отражающими дополнительные технические требования к производству, контролю, хранению, маркировке, упаковке, транспортировке ЛС, являются отраслевые стандарты (ОСТы).

Все направления стандартизации в здравоохранении, связанные с применением ЛС, предполагают их высокое качество. Поэтому организация производства и контроля качества ЛС — это сфера, в которой стандартизация имеет особую, все возрастающую роль. Истоки стандартизации ЛС берут свое начало в периоде появления первых руководств по контролю качества лекарств и созданию первых российских фармакопей. Качество современных ЛС во многом зависит от наличия и строгого соблюдения требований соответствующих стандартов, используемых в процессе производства и контроля качества ЛС. Поэтому в соответствии с Федеральным законом «О лекарственных средствах» разработаны и утверждены новые стандарты.

С июня 2000 г. в России введен в действие отраслевой стандарт «Правила организации производства и контроля качества ЛС». Это стандарт, идентичный международным правилам GMP.

Кроме указанного стандарта, обеспечивающего получение качественных ЛС, введен в действие стандарт, нормирующий качество ЛС, регламентирующий порядок создания новой и совершенствования действующей нормативной документации на ЛС. Он утвержден МЗ РФ 1 ноября 2001 г. (приказ №388), зарегистрирован Минюстом РФ 16 ноября 2001 г. и представляет собой отраслевой стандарт ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения». Ранее действовавший стандарт ОСТ 42-506-96 утратил свою силу.

Новый ОСТ 91500.05.001-00 разработан с учетом требований, принципов и правил, установленных в стандартах Государственной системы стандартизации РФ (ГОСТ Р 1.0.92), относится к группе 05 «Требования к лекарственному обеспечению». При его составлении учтен практический опыт отечественной и международной стандартизации в области здравоохранения.

Цель создания отраслевого стандарта — установление категорий и единого порядка разработки, изложения, оформления, экспертизы, согласования, обозначения и утверждения стандартов качества ЛС. Требования данного стандарта являются обязательными для организаций-разработчиков, предприятий-изготовителей ЛС, организаций и учреждений, осуществляющих экспертизу стандартов качества отечественных ЛС, независимо от ведомственной принадлежности, юридического статуса и форм собственности. Требования стандарта не распространяются на сырье животного происхождения, кровь и ее компоненты, ЛС, изготовленные в аптеках и производимые за рубежом.

Во вновь утвержденном ОСТе произведено изменение категорий стандартов качества ЛС. Стандарт качества лекарственного средства — это нормативный документ (НД), содержащий перечень нормируемых показателей и методов контроля качества ЛС. Он должен обеспечивать разработку эффективного и безопасного ЛС.

Новый ОСТ предусматривает наличие двух категорий стандартов качества:

I. Государственные стандарты качества лекарственных средств (ГСКЛС), к которым относятся: общая фармакопейная статья (ОФС) и фармакопейная статья (ФС);

II. Стандарт качества (СКЛС): фармакопейная статья предприятия (ФСП).

Содержание указанных стандартов отличается друг от друга.

ОФС содержит основные общие требования к лекарственной форме или описание стандартных методов контроля ЛС. ОФС включает перечень нормируемых показателей и методов испытаний конкретной ЛФ или описание методов анализа ЛС, требования к реактивам, титрованным растворам, индикаторам.

ФС содержит обязательный перечень показателей и методов контроля качества лекарственного средства (с учетом его ЛФ), соответствующих требованиям ведущих зарубежных фармакопей.

ОФС и ФС разрабатываются и пересматриваются через 5 лет Научным центром экспертизы и государственного контроля ЛС, а на иммунобиологические препараты — Национальным органом контроля МИБП.

ОФС и ФС составляют Государственную фармакопею (ГФ), которая издается Минздравом РФ и подлежит переизданию каждые 5 лет. Государственная фармакопея — это сборник государственных стандартов качества ЛС, имеющий законодательный характер.

ФСП — это стандарт качества, который содержит перечень показателей и методов контроля качества ЛС, производимых конкретным предприятием, учитывающий особенности технологии данного предприятия и прошедший экспертизу и регистрацию в установленном порядке. Разрабатывается ФСП с учетом требований ОСТ, ГФ и ОФС. Срок действия ФСП устанавливается с учетом уровня технологического процесса на конкретном предприятии, но не более 5 лет. Ответственность за содержание и обоснованность стандартов норм качества в ФСП и их соответствие современному уровню науки и производства несут руководители учреждений-разработчиков и предприятий-производителей данного ЛС.

Организацией-держателем подлинников ОФС, ФС, ФСП является Минздрав РФ. Держателем подлинников ФСП является также соответствующее предприятие-производитель или организация-разработчик.

4.2.3. Правила построения и изложения СКЛС

В ОСТе 91500.05.001.00 подробно изложены порядок и правила построения стандартов качества на субстанции, лекарственное растительное сырье, различные лекарственные формы, в т.ч. гомеопатические.

ОФС, ФС и ФСП должны иметь установленные ОСТом единые формы титульного листа и последнего листа для каждой категории стандартов. Содержание СКЛС излагается с помощью терминов, понятий, методов, норм, предусмотренных Федеральным законом «О лекарственных средствах», ГФ и отраслевыми стандартами.

Все разделы ФС и ФСП на субстанции (более 30) можно условно разделить на несколько групп (по содержанию изложенных в них требований): названия и характеристика ЛВ, испытания подлинности, оценка чистоты, биологический контроль, количественное определение, упаковка и хранение, фармакологическая группа и меры предосторожности при работе с ЛВ.

Кроме НД на субстанции, в ОСТе приведена структура ФС и ФСП на различные лекарственные препараты: лекарственные формы для инъекций, глазные капли, растворы для внутреннего и наружного применения, аэрозоли, таблетки и драже, капсулы, суппозитории, мази (кремы, линименты, пасты, гели), настойки (эликсиры), экстракты (жидкие, густые, сухие), гомеопатические препараты, МБИП, препараты крови человека. Их содержание изложено в целом по тому же принципу, что и НД на лекарственные вещества. Поэтому целесообразно более детально рассмотреть структуру и содержание ФС и ФСП на субстанции.

В стандарте качества на индивидуальное лекарственное вещество (субстанцию) последовательно приводятся: русское название, МНН (на русском языке), химическое название (в соответствии с правилами ИЮПАК), эмпирическая и структурная формулы. Относительная молекулярная масса должна быть указана по последним международным атомным массам. Содержание основного действующего вещества указывается в процентах или в единицах действия.

В разделе «Описание» указываются показатели внешнего вида лекарственного средства (физическое состояние, цвет, запах), возможные изменения при хранении на воздухе, на свету (указание на гигроскопичность, отношение к действию света и воздуха). Для лекарственных средств ядовитых и сильнодействующих запахи не указываются.

В разделе «Подлинность» указываются характеристики УФ- и ИК-спектров поглощения и др. физические константы и при необходимости 2-3 химические реакции, наиболее специфичные для данного ЛВ.

В разделе «Растворимость» приводятся показатели растворимости ЛВ в воде, этаноле 95%, хлороформе и эфире, при необходимости в других растворителях.

Температурные пределы перегонки, плавления или затвердевания, а также плотность, удельное вращение, удельный показатель поглощения, показатель преломления и др. физические константы даются в виде отдельных разделов, в которых указываются верхние и нижние пределы этих нормативных показателей.

Прозрачность и цветность растворов приводятся для определенной концентрации, в случае окрашенных растворов указываются номер эталона цветности и буквы шкалы или соответствующие характеристики спектров поглощения этих растворов.

При установлении пределов кислотности и щелочности растворов с помощью индикаторов пользуются растворами кислот или щелочей с концентрацией от 0,01 М до 0,1 М, pH определяют потенциометрически.

В разделе «Посторонние (специфические) примеси» приводятся методика обнаружения и допустимые нормы в отношении соединений технологического характера или образующихся впоследствии при хранении.

В разделе «Остаточные органические растворители» должны быть указаны эталоны цветности, нормирующие допустимое количество органических примесей, или другие современные методы, например хроматографические.

В разделах «Хлориды», «Сульфаты» и др. указываются допустимые пределы этих примесей, связанных с технологией производства.

В разделах «Потеря в массе при высушивании» и «Вода» указываются навеска ЛВ, методика определения конца титрования по К. Фишеру, условия сушки и нормы потери в массе при высушивании или содержание влаги.

В разделе «Сульфатная зола и тяжелые металлы» указываются навеска ЛВ и допустимые пределы примесей сульфатной золы и тяжелых металлов.

В разделе «Мышьяк» указываются допустимые пределы примесей мышьяка или требования к его отсутствию.

В разделах «Токсичность», «Пирогенность», «Содержание веществ гистаминоподобного действия» указываются тест-дозы, способы введения и срок наблюдения для испытуемых лекарственных средств.

Раздел «Стерильность» вводится в случае, когда нельзя стерилизовать лекарственную форму. В разделе «Микробиологическая чистота» описывается метод определения микроорганизмов и их допустимые пределы.

В разделе «Количественное определение» дается описание метода количественного определения основного вещества, содержащегося в ЛС, а также процентное содержание основного вещества или активность в единицах действия в миллиграмме (ЕД/мг) при пересчете на активное вещество.

В разделе «Упаковка» указывают первичную упаковку (банки, ампулы, флаконы, пакеты и т.п.), количество единиц продукции в первичной упаковке, вторичную (потребительскую) упаковку и количество первичных упаковок в ней, способы герметизации и пр. Упаковка должна обеспечить сохранность ЛС в течение установленного срока годности.

Раздел «Маркировка» оформляется в соответствии с требованиями методических указаний по графическому оформлению ЛС.

В разделе «Транспортирование» приводится ссылка на действующий стандарт.

В разделе «Хранение» следует указывать условия хранения продукции, обеспечивающие сохранность ее качества и товарного вида, и при необходимости требования по защите продукции от влияния внешней среды, влаги, солнечного света, температурного режима и особенности хранения для лекарственных средств, отнесенных к ядовитым, сильнодействующим, психотропным, наркотическим средствам и их прекурсорам.

В разделе «Срок годности» указывается время, в течение которого лекарственное средство может быть использовано.

В разделе «Фармакологическое (биологическое) действие» указывают фармакологическую группу ЛВ.

Построение, содержание и изложение стандартов качества на ЛП (лекарственные формы) имеет некоторые отличия. В названии ЛП первым словом должно быть наименование действующего вещества (в именительном падеже) или торговое название (в именительном падеже), а последующими — название ЛФ, дозировка (концентрация), объем. Например: Анальгин таблетки 0,5 г или Анальгин раствор для инъекций 25% 1 мл. Отдельные разделы могут совмещаться или отсутствовать, а в случае необходимости могут вводиться другие: кислотное число, число омыления, йодное число, эфирное число, вязкость, плотность, номинальный объем, средняя масса и однородность по массе, однородность дозирования, растворение или распадаемость, зола и др. *Свои специфические особенности имеет построение стандартов качества на лекарственное растительное сырье.*

4.2.4. Порядок представления стандартов на экспертизу, согласование и утверждение

Государственная фармакопея РФ утверждается министром здравоохранения РФ, а ОФС, ФС и ФСП утверждает руководитель Департамента государственного контроля качества, эффективности, безопасности лекарственных средств и медицинской техники.

Проект стандарта качества ЛС, составленный в соответствии с ОСТом, подписанный руководителем предприятия-производителя (разработчика), представляется на утверждение вместе со следующей документацией: сопроводительным письмом; пояснительной запиской; таблицей аналитических данных (не менее чем на 5 сериях), подтверждающих числовые показатели, приведенные в стандарте; таблицей аналитических данных, подтверждающих срок годности ЛП; выпиской из протокола Номенклатурной комиссии Научного центра экспертизы и госконтроля ЛС; проектом инструкции по применению ЛП (представляемого впервые); патентным формуляром и справкой о патентной чистоте ЛП; таблицей сравнения показателей, приведенных в проекте стандарта, с аналогичными показателями отечественной и зарубежных фармакопей; образцом ЛП в упаковке с маркировкой; справкой о метрологическом обеспечении контроля качества ЛП.

Пояснительная записка к проекту СКЛС должна содержать следующие сведения: наименование предприятия-производителя (разработчика) ЛС, краткое описание синтеза (технологии) получения ЛП, подробное обоснование и описание методов исследования, показателей и норм, приведенных в проекте, с помощью которых анализировался данный ЛП или ЛВ; число образцов, на которых разрабатывался проект СКЛС и по какой технологической документации; подробное обоснование каждого случая отклонения от общих требований ГФ; сравнительные данные об оценке качества ЛС по сравнению с аналогичными зарубежными ЛС (указать, где описано); указание о том, что ЛС является новым или оригинальным либо не относится к таковым.

Экспертиза проекта СКЛС проводится Научным центром экспертизы и государственного контроля лекарственных средств и Фармакопейным Государственным комитетом. При экспертизе проверяется научно-технический уровень проекта СКЛС и его соответствие современным требованиям, предъявляемым к ИД на ЛС. В частности, проверке подлежат: соответствие показателей и норм качества ЛС требованиям ГФ и стандартов; обоснованность перечня показателей, оптимальности значений норм качества и срока годности ЛС; точность и однозначность употребляемых терминов, определений, химической номенклатуры и единиц физических величин.

4.2.5. Порядок регистрации, присвоения обозначений и внесения изменений в СКЛС

После регистрации в организациях, уполномоченных на это Минздравом РФ, ОФС, ФС и ФСП присваивается соответствующее обозначение. Оно несколько отличается для ОФС и ФС от ФСП.

Например: ОФС или ФС 42-00001-00.

ОФС или ФС — наименование категории СКЛС;

42 — индекс, присвоенный МЗ РФ для обозначения документов по стандартизации;

00001 — регистрационный номер документа;

00 — две последние цифры года утверждения документа (00 — 2000 г., 01 — 2001 г.).

ФСП 42-0001-00001-00.

В ФСП добавляются цифры:

0001 — четырехразрядный код предприятия, указываемый после ФСП-42. Он присваивается предприятию-производителю при подаче первой ФСП. Регистрационный номер указывается в порядке последовательной нумерации, начиная с 0001.

СКЛС должны систематически пересматриваться с учетом новых достижений медицинской, фармацевтической и других наук, а также требований Международной, Европейской и других зарубежных фармакопей (США, Великобритания, Франция, Германия). Изменения в СКЛС производятся в тех случаях, когда повышение научного и технологического уровня позволяет улучшить качество ЛС или уточнить показатели его качества. Вносимые изменения не должны повлечь за собой ухудшение качества ЛС.

4.2.6. Роль НД в повышении качества ЛС

Стандартизация осуществляется уже на стадии доклинических испытаний и является важным этапом в создании новых ЛВ. Она гарантирует доброкачественность испытуемого фармакологического средства, так как обуславливает требования ко всем параметрам его качества. Это имеет важное значение, так как любое изменение физических и химических свойств может привести к изменению его фармакологического действия.

Результаты доклинической стандартизации включаются в НД. Обязательные требования, предъявляемые к разработчикам по составлению НД, изложены в «Методических указаниях по представлению в Фармакологический комитет проектов ФС на фармакологические средства перед клиническими испытаниями». После проведения клинических испытаний осуществляется окончательная доработка проекта ФС, который затем представляется на экспертизу и подготовку к утверждению в Фармакопейный государственный комитет МЗ РФ.

Качество ЛС находится в зависимости от уровня требований, заложенных в соответствующие ФС (ФСП), и от точности, чувствительности и специфичности используемых методов анализа. Вновь утверждаемая в последние годы НД содержит требования более широкого круга испытаний ЛС, что имеет важное значение для их стандартизации и соответственно улучшения качества в процессе изготовления. Дальнейшее совершенствование стандартизации требует планомерного и систематического изучения всего комплекса информации о физических и химических свойствах ЛВ и их изменениях на всех этапах разработки, получения, хранения и применения. Указанная информация нужна для разработки и отбора необходимых способов испытаний и контроля различных параметров, характеризующих качество ЛВ. Особенно важна оценка ЛВ, имеющих сложную химическую структуру, так как их фармакологическая активность зависит от наличия в молекуле различных функциональных групп. Количественная оценка по одному из свойств или элементов химической структуры может дать неверное заключение о качестве. Кроме того, эти вещества имеют тенденцию к образованию различных продуктов разложения при хранении, в том числе изомеров, полиморфных форм и др., причем появляющиеся продукты деструкции нередко токсичны для организма человека. Нежелательные побочные явления могут вызвать и так называемые «неактивные ингредиенты» (наполнители, вспомогательные вещества). Поэтому наряду с определением количественного содержания необходим тщательный контроль чистоты ЛВ.

Перспективы развития стандартизации ЛС тесно связаны с их специфическими особенностями. Происходит непрерывное изменение номенклатуры как за счет ее расширения в результате синтеза новых эффективных ЛВ в известных фармакологических группах, так и за счет расширения области применения известных ЛП по новым терапевтическим показателям. Вот почему так необходимо создание новых и совершенствование существующих Государственных стандартов на составление НД для ЛС.

Объективная оценка качества ЛС зависит не только от достоинств самих методов анализа. Необходимо также, чтобы применение этих методов в различных лабораториях позволяло получать идентичные результаты. Иначе говоря, необходима стандартизация способов оценки качества ЛС, т.е. их валидация. Точное соблюдение приведенных в ФС (ФСП) одних и тех же условий при осуществлении контроля качества ЛС достигается стандартизацией способов приготовления растворов реактивов, используемых в анализе, достаточной степенью чистоты растворителей, соблюдением температурного режима, необходимого значения pH среды и других условий.

Очень важны стандартизация приборов, используемых в фармацевтическом анализе, строгое соблюдение идентичных условий при измерениях и расчетах физических и физико-химических констант, построении калибровочных графиков и т.д.

Стандартизация должна рассматриваться в динамике, т.е. как осуществление систематического повышения требований к качеству ЛС, совершенствование существующих и разработка новых методов анализа для включения их в ФС (ФСП), затем в ГФ.

4.3. Государственная фармакопея

Государственная фармакопея (ГФ) — сборник обязательных общегосударственных стандартов и положений, нормирующих качество ЛВ. Она основана на принципах отечественного здравоохранения и отражает современные достижения в области фармации, медицины, химии и других смежных наук. Ее требования, предъявляемые к ЛС, являются обязательными для всех предприятий и учреждений, которые изготавливают, хранят, контролируют качество и применяют ЛС (независимо от форм собственности и ведомственной подчиненности).

История создания первых русских фармакопей начинается со второй половины XVIII в. В 1765 г. впервые в России была издана Военная фармакопея, а в 1778 г. — первая официальная русская Государственная фармакопея. Последняя содержит описание 770 ЛП минерального, растительного и животного происхождения, а также многокомпонентных ЛС. В 1798 г. вышла в свет вторая Государственная русская фармакопея, изданная, как и первая, на латинском языке (переведена на русский язык в 1802 г.).

После 1798 г. в России издавались Военные фармакопеи (1808, 1812, 1818, 1840 гг.), Морская фармакопея (1864 г.), Фармакопеи для бедных (1807, 1829, 1845, 1860 гг.) и Придворные фармакопеи (1825, 1872, 1874 гг.).

Каждая из фармакопей являлась отражением уровня развития фармацевтического анализа. В первой и второй русских фармакопеях рекомендовались главным образом органолептические методы исследования (определение цвета, запаха, вкуса) и приводилось описание важнейших свойств ЛС.

Выход в свет в 1866 г. нового издания Российской фармакопеи явился исторической вехой в развитии отечественной фармации. Эта фармакопея включала 906 статей, в которых описаны минеральные вещества, алкалоиды, гликозиды, растительное сырье, готовые лекарственные средства. Особенностью новой фармакопеи было включение в нее наряду с органолептическими химическими методов контроля лекарств. В фармакопее 1866 г. приведен список сильнодействующих средств, указаны правила их хранения.

Фармакопея 1866 г. стала I изданием Российской фармакопеи. Затем вышли в свет II, III, IV, V, VI издания соответственно в 1871, 1880, 1891, 1902 и 1910 гг.

Первое издание советской фармакопеи, названное VII изданием Государственной фармакопеи СССР (ГФ VII), было введено в действие в июле 1926 г. Эта фармакопея отличалась от предыдущих изданий повышенным научным уровнем, стремлением к возможной замене ЛВ, изготавливаемых из импортного сырья, на ЛС отечественного производства. В ГФ VII было включено 116 статей на новые ЛС и исключено 112 статей. Существенные изменения были внесены в требования к контролю качества ЛС. Был предусмотрен взамен органолептического контроля ряд новых методов химической и биологической стандартизации ЛС, включено 30 общих статей в виде приложений, даны описания некоторых общих реакций, применяемых для определения качества ЛС, и т.д. Таким образом, в ГФ VII первостепенное внимание было уделено совершенствованию контроля качества ЛС. Этот принцип нашел свое дальнейшее развитие в последующих изданиях фармакопей.

В 1949 г. вышло в свет VIII издание, а в октябре 1961 г. — IX издание Государственной фармакопеи СССР. X издание Государственной фармакопеи (ГФ X) введено в действие с 1 июля 1969 г. Оно отразило новые успехи отечественной фармацевтической и медицинской науки и промышленности.

Принципиальным отличием ГФ IX и ГФ X является переход на новую международную терминологию ЛВ, а также существенное обновление (на 30%) ее номенклатуры. В ГФ X значительно повышены требования к качеству ЛС, расширена область применения физико-химических методов.

После выхода в свет ГФ X произошло существенное изменение номенклатуры ЛС, повысились требования к их качеству, разработаны новые высокоэффективные способы фармакопейного анализа. Число исключенных из номенклатуры устаревших, малоэффективных, недостаточно безвредных ЛС составило около 1000 наименований. Все это потребовало от Фармакопейного комитета внесения соответствующих дополнений и изменений в НД, создания новых ФС.

Начиная с 1971 г. МЗ СССР на каждое новое ЛВ и ЛФ, разрешенную к применению, утверждает ФС или ВФС, а на общие методы анализа — общие фармакопейные статьи (ОФС). Все они имеют одинаковую юридическую силу и законодательный характер наряду с ГФ X. Проведенная работа представляла собой подготовительный этап к выпуску нового, XI, издания ГФ.

В настоящее время вышли в свет вып. 1 и 2 ГФ XI. Вып. 1 приказом по МЗ СССР введен в действие с 1 января 1988 г. С этого времени потеряла силу вся ранее действующая НД, в том числе соответствующие статьи ГФ X, замененные на статьи вып. 1 ГФ XI. *Остальные материалы, содержащиеся в ГФ X (с учетом вносимых в них в установленном порядке изменений), сохраняют силу до выхода в свет соответствующих выпусков и статей ГФ XI.*

Вып. 1 ГФ XI включает 54 общие статьи на физические, физико-химические, химические методы анализа и методы анализа лекарственного растительного сырья. Во «Введении» к выпуску указаны все изменения, которые внесены в общие фармакопейные статьи, по сравнению с ГФ X. Имеются разделы, содержащие правила пользования фармакопейными статьями, единицы измерения и сокращения, принятые в ГФ XI. Впервые дополнительно введено 10 статей и разделов на такие методы анализа, как газовая хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография, метод определения степени белизны порошкообразных лекарственных средств, метод фазовой растворимости, ЯМР-спектроскопия, радиоактивность, электрофорез, эмиссионная и атомно-абсорбционная пламенная спектрометрия, люминесцентная микроскопия и определение примесей химических элементов в радиофармацевтических препаратах. Большинство остальных статей на общие методы анализа дополнены или подвергнуты переработке в соответствии с современными достижениями в области фармацевтического анализа.

В 1990 г. вышел в свет вып. 2 ГФ XI, содержащий два раздела: «Общие методы анализа» и «Лекарственное растительное сырье» (ЛРС). Первый раздел включает описание отбора проб, определения зольности, измельченности порошков, процесса стерилизации, активности ферментных препаратов, белка в ферментных препаратах, цинка в препаратах инсулина, консервантов в гормональных препаратах, методов количественного определения витаминов в ЛФ, а также статьи на стандартные образцы, титрованные растворы, индикаторы, реактивы и на методы биологического и микробиологического контроля ЛС. Требования, предъявляемые к титрованным растворам, индикаторам и реактивам, указанные в вып. 2 ГФ XI, уточнены по сравнению с вып. 1. Поэтому при пользовании частными статьями необходимо руководствоваться требованиями вып. 2 ГФ XI. Здесь же приведены общие статьи на лекарственные формы. Всего в раздел «Общие методы анализа» включено 40 статей, из них шесть — впервые, а остальные переработаны и дополнены с учетом современного развития фармацевтического анализа.

Во второй раздел вып. 2 ГФ XI включены 83 частные статьи на ЛРС. Отобраны те его виды, которые используются в медицинской промышленности в качестве исходного сырья для получения ЛС, а также в аптеках для приготовления настоев и отваров. Расширена по сравнению с ГФ X номенклатура лекарственных растений, разрешенных к применению в медицине. Во многие статьи впервые включены методики идентификации и количественного определения содержащихся в ЛРС действующих веществ. Это позволяет дать объективную оценку их качества.

После введения в действие вып. 1 и 2 ГФ XI Фармакопейным комитетом проводится систематическая работа по пересмотру ФС на ЛС, выпускаемые в РФ. При этом в них вносятся изменения, направленные на повышение доброкачественности ЛВ, на использование более объективных методов анализа. В частности, расширяется применение УФ- и ИК-спектрофотометрии для установления подлинности, ТСХ, ГЖХ и ВЭЖХ для испытаний на чистоту. Вводятся более узкие интервалы температуры плавления, уточняется растворимость ЛВ или вводятся новые растворители в раздел «Растворимость». Определение кислотности и щелочности растворов заменяется более объективным параметром — установлением рН. Более жесткие критерии применены для установления потери в массе при высушивании, определения сульфатной зольности и тяжелых металлов, контроля прозрачности и цветности растворов. Снижаются допустимые уровни содержания различных примесей. Для ряда ЛВ корректируются процентное содержание действующего вещества, сроки годности.

Все указанные изменения предварительно обосновываются глубокими исследованиями, проводимыми в НИИСКЛС и других научно-исследовательских институтах и учебных фармацевтических вузах. Разработанные и утвержденные новые ОФС и ФС являются основой создания ГФ XII.

4.4. Международная фармакопея

Идея создания Международной фармакопеи вызвана необходимостью унификации номенклатуры и требований к качеству ЛС во всех странах мира. Первые попытки реализации этой идеи относятся к концу XIX — началу XX вв. Они завершились ратификацией в 1906 г. в Брюсселе 19 государствами соглашения «О единообразном приготовлении сильнодействующих лекарственных средств». Второе международное соглашение ратифицировано там же в 1929 г. Оно включало 41 статью, содержало описание 77 ЛВ и их комбинаций. Это соглашение касалось главным образом общих принципов получения галеновых препаратов, номенклатуры ЛС и их высших доз.

Международные соглашения явились основой создания международной фармакопеи, национальных и региональных фармакопей. Всемирная организация здравоохранения при ООН образовала в 1947 г. Комитет экспертов и Секцию унификации фармакопей. Итогом ее работы было создание в 1951 г. первого тома Международной фармакопеи, который включает 218 статей и 43 приложения. В 1955 г. вышел в свет второй том первого издания (217 статей, 26 приложений), а в 1959 г. — дополнение к первому изданию. В 1967 г. издано на английском языке, а в 1969 г. — в русском переводе второе издание Международной фармакопеи, которое имеет подзаголовок «Спецификации для контроля качества фармацевтических препаратов». Это издание включает 555 статей и 69 приложений. Исключение из первого издания 116 статей и включение 163 статей явилось свидетельством прогресса фармации за истекшие 16 лет. В 1971 г. вышло дополнение ко второму изданию.

Отличие Международной фармакопеи от национальных фармакопей заключается в том, что ее требования имеют не законодательный, а рекомендательный характер. Таким образом, Международная фармакопея — это своеобразная основа для разработки национальных фармакопей. Требованиями на ЛС, изложенными в Международной фармакопее, руководствуются страны, не имеющие своих фармакопей или приобретающие ЛС из других стран. Учитывая, что из 150 стран мира — членов ООН только 33 имеют свои национальные или региональные фармакопеи, значение Международной фармакопеи в деле улучшения контроля за качеством лекарств очень велико.

Построение фармакопейных статей на ЛС в Международной фармакопее мало отличается от ГФ X. Большинство физических, химических и физико-химических методов анализа, рекомендованных вторым изданием Международной фармакопеи, используется также в ГФ X.

В 1979 г. вышел в свет первый том третьего издания Международной фармакопеи, названный «Основные методы анализа». Он состоит из «Предисловия», «Общих замечаний», пяти разделов, включающих описания физических, физико-химических, химических, биологических, фармакогностических методов анализа и «Приложения».

В 1981 г. вышел в свет второй том третьего издания Международной фармакопеи, который в 1983 г. выпущен на русском языке. Он содержит спецификации (статьи) для контроля качества 126 ЛС, которые, по мнению экспертов ВОЗ и других специалистов, наиболее широко применяются в медицинской практике. Построение статей во втором томе третьего издания несколько отличается от ГФ X и от второго издания Международной фармакопеи. После латинского и русского названий ЛВ приводятся его брутто-формула, относительная молекулярная масса, структурная формула, химическое название и синонимы. Затем следуют описание внешнего вида, сведения о растворимости, применении в медицине (категории), хранении ЛС и в случае необходимости дополнительная информация о нем, излагаются требования к количественному содержанию ЛВ и только после этого приводятся способы оценки подлинности, чистоты и количественного определения. В качестве приложения во втором томе имеется список реактивов, испытательных растворов и титрованных растворов, а также международных химических стандартных образцов.

По сравнению со вторым изданием Международной фармакопеи в третье издание впервые введены новые статьи на такие физические методы, как установление фазовой растворимости; химические методы: комплексонометрическое и нитритометрическое титрование; физико-химические методы: атомная абсорбционная спектрофотометрия, ионнообменная хроматография, ВЭЖХ, ГЖХ, электрофорез. Значительно расширены статьи: турбидиметрия и нефелометрия; спектрофотометрия в видимой и ультрафиолетовой областях; определение воды методом Фишера. Указанные дополнения свидетельствуют о перспективности этих методов в фармацевтическом анализе. В третьем издании Международной фармакопеи отражены новые требования к точности измерений температуры и рН, даны нормы отклонений, допустимых при их количественном определении. В отдельную статью выделены единицы измерения, соответствующие принятой новой международной системе.

Третий том третьего издания Международной фармакопеи «Спецификации для контроля качества фармацевтических препаратов» выпущен ВОЗ в 1988 г. В 1990 г. вышло в свет его издание на русском языке. Оно является продолжением второго тома и содержит спецификации для контроля качества остальных 157 субстанций, которые вошли в «Примерный

список основных лекарственных средств». Данный список был составлен специалистами ВОЗ на основе экспертной оценки номенклатуры ЛС, применяемых в большинстве стран мира.

В 1995 г. опубликован на русском языке четвертый том третьего издания Международной фармакопеи «Спецификации для контроля качества фармацевтических препаратов, вспомогательных веществ и дозированных лекарственных форм». Этот том состоит из нескольких разделов, дополняющих содержание трех предыдущих томов. В раздел «Испытания, методы и общие требования» включены общие статьи, в которых рассмотрены испытания на стерильность, методы стерилизации, атомно-эмиссионная и атомно-адсорбционная спектроскопия, гидроксильное число. В этом же разделе приведены общие требования к таким дозированным ЛФ, как таблетки, капсулы, парентеральные препараты, полутвердые ЛФ для местного применения, а также требования к однородности количества и массы ЛВ в ЛП, содержащих одну дозу, и испытания на распадаемость таблеток и капсул. Следующий раздел включает требования к 25 субстанциям. Некоторые из них ранее не входили ни в одну из национальных или международных фармакопей. Новым для МФ является включение в четвертый том спецификации на 65 вспомогательных веществ, а также на 39 дозированных ЛФ, в т.ч. капсул, таблеток, растворов и порошков для инъекций. Приведен также список реактивов, испытательных и титрованных растворов.

4.5. Национальные и региональные фармакопеи

Систематически через 5–8 лет осуществляют выпуск национальных фармакопей такие крупные государства, как США, Великобритания, Франция, Германия, Япония, Италия, Швейцария и некоторые др. Первый опыт создания региональной фармакопеи осуществили Скандинавские страны (Норвегия, Финляндия, Дания и Швеция). Изданная Скандинавская фармакопея с 1965 г. приобрела законодательный характер для этих стран.

Восемь западноевропейских государств (Великобритания, ФРГ, Франция, Бельгия, Люксембург, Нидерланды и Швейцария), входящих в ЕЭС (Европейское экономическое сообщество), создали в 1964 г. Фармакопейную комиссию. Она подготовила и в 1969 г. выпустила в свет первый, а в 1971 г. — второй том Фармакопеи ЕЭС (в 1973 г. выдано дополнение к этим изданиям). В 1976 г. Фармакопея ЕЭС была признана Скандинавскими странами, Исландией и Ирландией. Фармакопея ЕЭС имеет законодательный характер, но не заменяет национальные фармакопеи этих стран.

Региональные фармакопеи способствуют унификации номенклатуры и требований к качеству ЛС, получаемых в различных странах региона.

В 1976 г. выпущен третий том Европейской фармакопеи. В нем опубликованы более 300 частных статей на ЛС. Уже само их число свидетельствует о том, что региональная фармакопея не охватывает всей номенклатуры ЛС, применяемых в этих странах. Однако она оказывает влияние на специфику национальных фармакопей, используемые в них методы исследования, критерии оценки, причем главенствующая роль при арбитражной и других видах оценки качества препаратов принадлежит Европейской фармакопее, являющейся изданием Европейского Директората по повышению качества лекарственных средств.

Четвертое издание Европейской фармакопеи состоит из основного тома Фармакопеи 2002 г. и приложений. Оно вступило в силу с 1 января 2002 г., заменяя третье издание. Включает в себя все тексты третьего издания и дополнительно — новые тексты, принятые в 2002 г. Фармакопейные статьи охватывают более широкий спектр ЛС, ряд статей пересмотрен, удалены опасные реактивы (ртуть, бензол, хлороформ), предложены альтернативные методы определения активности биологически активных ЛВ, исключающие использование животных.

Основной том Европейской фармакопеи 2002 г. включает примерно 1700 фармакопейных статей, в том числе около 200 новых или пересмотренных статей, охватывающих все типы ЛС: неорганические вещества, антибиотики, вещества биологического происхождения, вакцины, ветеринарные препараты, радиофармацевтические препараты, галеновые препараты, гомеопатические ЛС. Описано 285 методов анализа (с иллюстрациями и хроматограммами), 1585 химических реагентов. Четвертое издание Европейской фармакопеи публикуется на двух языках — английском и французском.

Выпущенная в 1988 г. Британская фармакопея включает два тома. Первый из них содержит введение, предисловие, общие положения, состав Британской и Европейской фармакопейных комиссий. Здесь изложены требования к индивидуальным ЛВ. Во втором томе приведены требования к ЛФ как заводского, так и индивидуального изготовления, а также к иммунологическим средствам и препаратам, изготовленным из крови. Сюда включены общие и частные статьи на ЛФ, в том числе суппозитории, пасты и др. В частных статьях указаны состав, соотношение компонентов, описаны методики контроля каждого из них. Для идентификации использована ИК-спектrophотометрия с выделением характерных полос поглощения.

Британская фармакопея содержит ФС на стандарты для всех ЛП, выпускаемых фармацевтической промышленностью Великобритании. Переиздается и обновляется ежегодно. Британская фармакопея 2001 г. вступившая в законную силу взамен Британской фармакопеи 2000 г., содержит 122 новых фармакопейных статьи (монографии) — 44 статьи из национальных фармакопей и 78 из Европейской фармакопеи. В двух томах издания собраны в общей сложности более 2980 фармакопейных статей (включая ветеринарный подраздел, вынесенный в третий том). Данное издание используется всеми производителями ЛП, включая работников химической и фармацевтической промышленности, а также специалистов по контролю за качеством лекарств, сотрудников государственных медицинских служб. Британская фармакопея имеет базу данных на компакт-диске, доступ в Интернете к обновлениям и текущей информации, а также к полному тексту Британской фармакопеи 2000 и 2001 г. и к списку британских стандартных названий ЛС.

Фармакопея США XXII издания (1990 г.) включала 2958 частных статей на ЛС, в том числе 1015 на индивидуальные ЛВ и 1943 на лекарственные формы, суммарные препараты и растительное сырье. Структура фармакопейной статьи сходна с Международной фармакопеей: название ЛС (на английском языке), графическая и структурная формулы, молекулярная масса, рациональное химическое название. Затем указаны содержание ЛВ (в %), упаковка и правила хранения, рекомендуемый стандартный образец, способы идентификации ЛС, его температура плавления, потеря в массе при высушивании,

остаток после прокалывания, испытания на присутствие примесей, количественное определение. В фармакопейных статьях отсутствует описание физических свойств ЛС. Они изложены во второй части фармакопеи в разделе «Описание и растворимость». Там же приведены общие испытания и методы, используемые для количественного определения, общие правила проведения и критерии испытаний и определений, аппаратура для их выполнения, микробиологические, биологические, физические и химические тесты, испытания на подлинность, чистоту, химические методы количественного определения. В разделе «Физические тесты и определения» описаны методы установления подлинности и количественного определения с помощью спектрофотометрии в УФ- и ИК-области, масс-спектрометрии, поляриметрии, дифракции рентгеновских лучей, термического анализа, рН-метрии, полярографии, ЯМР-спектроскопии, хроматографии и др.

В приложениях к Фармакопее США имеется обширный справочный материал, представленный в виде таблиц, включающих сведения о растворимости, реагентах, буферных растворах, титрантах, индикаторах, атомных и молекулярных массах, а также алкоholeметрические таблицы.

В фармакопею включен также национальный формуляр США, содержащий 243 статьи на не вошедшие в фармакопею ЛС. Первое издание «Национального формуляра неофициальных препаратов» вышло в свет в 1888 г. и, как следует из самого названия, включало только неофициальные ЛП. Начиная с 1906 г. (третье издание) название изменилось на «Национальный формуляр» и он, так же как и Фармакопея, стал признанным официальным компендиумом. Первые 14 изданий Национального формуляра выпускались отдельным томом вначале один раз в 10 лет, а с 1936 г. — раз в 5 лет. С января 1975 г. они издаются в одном томе, что создает удобства при пользовании.

В последующие годы были выпущены XXIII, XXIV и XXV издания Фармакопеи США. Фармакопея США XXV издания включает 3777 частных статей на ЛС и 164 статьи общего характера. По сравнению с предыдущим изданием число частных статей увеличилось на 543, из них в саму фармакопею включены 504 и в Национальный формуляр — 39. Прибавилось 8 новых общих фармакопейных статей.

Хотя Фармакопея и Национальный формуляр США готовятся и издаются неправительственными организациями, они имеют официальную юридическую силу и статус государственного стандарта на ЛС. Федеральные законы, принятые в США, требуют, чтобы все ЛС отвечали требованиям Фармакопеи по стандартам эффективности, качества и чистоты, упаковке и маркировке. В США имеется Конвенция Фармакопеи, которая выполняет примерно те же функции, что и Фармакопейный комитет в России. *В состав Конвенции входят представители медицинских и фармацевтических высших учебных заведений, научных учреждений, медицинских и фармацевтических ассоциаций, химических обществ, других научных и торговых ассоциаций, различных федеральных бюро и департаментов.*

4.6. Система сертификации лекарственных средств

4.6.1. Основы создания, цели и задачи системы сертификации ЛС

Сертификация ЛС представляет собой процесс компетентного и авторитетного подтверждения соответствия качества ЛС требованиям НД, осуществленного специально аккредитованными органами. Сертификация ЛС состоит из двух взаимосвязанных частей: сертификации соответствия производства и сертификации соответствия ЛС.

Сертификация производства ЛС — подтверждение компетентным органом, прошедшим аккредитацию, соответствия производства ЛС предъявляемым требованиям, которые содержатся в российских и международных «Правилах организации производства ЛС», фармакопеях, стандартах. Если производство ЛС соответствует установленным требованиям, выдается документ — сертификат производства ЛС.

Сертификация соответствия ЛС — подтверждение компетентным органом, прошедшим аккредитацию, соответствия ЛС требованиям НД, утвержденным в установленном порядке. Документ, удостоверяющий прохождение сертификации, — сертификат соответствия ЛС.

Система сертификации ЛС в Российской Федерации введена в действие с декабря 1998 г. Она была создана на основе требований целого ряда принятых ранее нормативных документов:

- Основы законодательства РФ об охране здоровья граждан (от 22.07.93);
- Федерального закона «О лекарственных средствах» (июнь 1998 г.);
- Постановлений Правительства РФ «О лицензировании отдельных видов деятельности» (от 24.12.94, №1418) и «Положения о министерстве» (от 03.06.97, №659).

Система сертификации ЛС (Система) — это совокупность участников сертификации, осуществляющих ее по правилам, установленным Законом РФ «О сертификации продукции и услуг».

Система сертификации ЛС утверждена МЗ РФ и Государственным комитетом РФ по стандартизации, метрологии и сертификации (Госстандарт РФ), зарегистрирована Минюстом РФ с целью усиления государственного контроля и совершенствования порядка сертификации ЛС, обеспечения его полного соответствия требованиям законов РФ «О сертификации продукции и услуг» и «О защите прав потребителей», а также упрощения процедуры сертификации и исключения дублирования.

На основе «Правил по проведению сертификации ЛС в РФ» и «Порядка проведения сертификации ЛС в РФ» были разработаны: «Положение о системе сертификации ЛС» и «Правила проведения сертификации ЛС», которыми руководствуются в практической деятельности органы сертификации ЛС.

Положение о сертификации ЛС устанавливает ее основные цели и принципы, состав, функции участников Системы, требования и правила к проведению сертификации.

Система создана и функционирует для достижения следующих целей: обеспечения населения РФ ЛС, безопасность и качество которых гарантируется изготовителем и подтверждается при сертификации; создания условий для деятельнос-

ти предприятий, учреждений, организаций на едином товарном рынке РФ; участия отечественных производителей в международном экономическом, научно-техническом сотрудничестве и международной торговле.

Созданная Система является постоянно развивающейся, обязательной для всех ведомств и учреждений, занимающихся обращением ЛС, вне зависимости от форм собственности. **Государственный реестр Системы (Реестр)** представляет собой специальный вид учета объектов, участников и различных элементов Системы сертификации после их регистрации (документы, магнитные носители и др.). Он является источником официальной информации о результатах работы по сертификации ЛС. Аттестаты аккредитации и сертификаты имеют юридическую силу только при наличии регистрационного номера Реестра.

Участники Системы обязаны соблюдать порядок, правила, изложенные в документах Системы. В случае их нарушения они могут быть исключены из нее путем отмены их регистрации в Реестре.

Сертификация ЛС проводится аккредитованными в Системе органами (центрами) на основании протоколов анализа, выданных аккредитованными испытательными лабораториями: КАНЛ (ЦККЛ).

Аккредитацию органов (центров) по сертификации и контрольных (испытательных) лабораторий организует и проводит в установленном порядке соответствующий орган управления.

Обязательной сертификации подлежат все отечественные и зарубежные ЛС, разрешенные к применению и зарегистрированные в РФ (имеющие регистрационное удостоверение МЗ РФ). Без наличия сертификата соответствия ЛС его реализация не разрешается.

В «Правилах по проведению сертификации ЛС» определены основные положения и требования, связанные с порядком сертификации зарегистрированных на территории РФ лекарственных средств отечественного и зарубежного производства с целью защиты интересов и прав потребителей и проведения единой государственной политики в области лекарственного обеспечения страны. В связи с этим на территории РФ введен сертификат соответствия ЛС единого образца. Он выдается органами по сертификации, аккредитованными Федеральным органом исполнительной власти, и действует либо на территории всей Российской Федерации, либо на территории, подведомственной этому органу. При поставках в аптечные учреждения все ЛС сопровождаются сертификатом соответствия или его заверенной копией.

4.6.2. Структура Системы сертификации ЛС

Система сертификации имеет определенную структуру, включающую участников системы, осуществляющих сертификацию ЛС, их функции и документальную часть Системы. Участниками Системы являются:

Орган управления Системой (ОУ) — Министерство здравоохранения РФ.

Создает систему сертификации ЛС, устанавливает правила процедуры и управления для проведения сертификации соответствия производства ЛС и сертификации соответствия ЛС, проводит аккредитацию и инспекционный контроль органов (центров) по сертификации и контрольно-аналитических лабораторий (ЦККЛ).

Центральный орган по сертификации (ЦО) — назначается ОУ и функционирует на базе, имеющей статус юридического лица и возможности обеспечить его деятельность в Системе. ЦО должен иметь специалистов, знающих нормы, правила, нормативные документы Системы и владеющих методами исследования. Такими ЦО являются: Центр по сертификации лекарственных средств МЗ РФ и Государственный НИИ по стандартизации лекарственных средств МЗ РФ.

Орган по сертификации (ОС) — аккредитованный орган регионального подчинения, возглавляющий работы по сертификации ЛС. Аккредитуется ОУ по представлению федеральных или региональных органов исполнительной власти.

Контрольная (испытательная) лаборатория — аккредитованная для проведения испытаний ЛС на соответствие требованиям НД, КАНЛ (ЦККЛ).

Заявитель — юридическое или физическое лицо любой формы собственности, получившее лицензию на производство, реализацию или ввоз ЛС на территорию РФ.

По состоянию на 01.01.2000 Минздравом РФ было аккредитовано 35 органов по сертификации в 33 субъектах Российской Федерации. Из них 9: Центр по сертификации ЛС Минздрава РФ, Центр сертификации и контроля качества ЛС Москвы, Северо-Западный центр по контролю качества и сертификации ЛС, Центры и органы по сертификации Свердловской, Новосибирской, Иркутской области, Татарстана, Министерства обороны и Медицинского центра Управления делами Президента РФ имеют право оформлять сертификаты соответствия ЛС с областью действия — территория Российской Федерации. Причем эти сертификаты распространяются на отечественные и зарубежные ЛС, реализуемые предприятиями оптовой торговли, имеющими федеральную лицензию на фармацевтическую деятельность, независимо от места их расположения.

Остальные 26 органов по сертификации имеют право выдавать сертификаты соответствия ЛС с областью действия — субъект РФ — только на ЛС, выпускаемые предприятиями, а также на отечественные и зарубежные ЛП, реализуемые предприятиями оптовой торговли, расположенными на подведомственной органу территории.

В последующие годы в системе сертификации РФ произошли некоторые изменения. Они нашли отражение в постановлении Госстандарта России от 24 мая 2002 г. №36 «Об утверждении и введении в действие «Правил проведения сертификации в Системе сертификации лекарственных средств Системы сертификации ГОСТ — Р». Правила устанавливают единую в Российской Федерации форму сертификата, изготавливаемого централизованно. Сертификация осуществляется однократно при производстве отечественных ЛС внутри страны или при ввозе ЛС зарубежного производства. Срок действия выданного сертификата составляет не менее 3-х лет или до истечения срока годности ЛС. Вместе с тем сохраняется инспекционный контроль за качеством ЛС на всех этапах его реализации.

Структура системы сертификации также претерпела некоторые изменения. С 15 декабря 2002 г. обязательная сертификация ЛС проводится 8 аккредитованными органами сертификации. К их числу относятся: ФГУ «Центр сертификации МЗ РФ», ОАО «Межрегиональный центр сертификации» (Москва) и шесть «Окружных центров сертификации», пред-

ставляющих собой ООО и расположенных в округах РФ (г.г. Новосибирск, Екатеринбург, С.-Петербург, Ростов-на-Дону, Нижний Новгород, Хабаровск). По мере совершенствования Системы обязательной сертификации ее структура будет изменяться. Заявитель (производитель) может подавать заявку на сертификацию ЛС в любой из указанных центров по сертификации. Сертификация проводится по указанным выше схемам для отечественных и зарубежных производителей в зависимости от наличия у них сертификата соответствия производства ЛС. Органы по сертификации привлекают к проведению этой работы аккредитованные испытательные лаборатории (центры).

4.6.3. Функции участников и документальная база Системы

Орган управления — осуществляет комплексное управление и определяет единую политику в области сертификации ЛС в РФ; утверждает центральные органы Системы; аккредитует органы (центры) по сертификации и испытательные лаборатории; устанавливает правила признания зарубежных сертификатов соответствия и результатов испытаний, а также правила аккредитации и выдачи лицензий на работу по сертификации; осуществляет государственный надзор и контроль за соблюдением правил сертификации; проводит обучение и аттестацию экспертов-аудиторов системы; создает фонды НД по сертификации в Системе; устанавливает контакты с международными организациями по вопросам сертификации ЛС и др.

Центральные органы по сертификации ЛС — Центр по сертификации ЛС МЗ РФ — принимает участие в разработке правил процедуры аккредитации и управления Системы; проводит экспертизу результатов анализов, выполненных аккредитованными испытательными лабораториями; содействует внедрению в практику работы этих лабораторий достижений отечественных и зарубежных ученых в области контроля качества ЛС.

Проведение непосредственной сертификации возлагается на аккредитованные органы по сертификации. Они создаются на базе организаций, имеющих статус юридического лица и обладающих необходимой компетентностью в области сертификации, квалифицированным персоналом, фондом нормативных документов и другими возможностями, необходимыми для проведения сертификации ЛС.

Орган по сертификации — принимает и рассматривает заявки на сертификацию ЛС в пределах своей компетенции (федеральной или региональной); взаимодействует с испытательными (контрольными) лабораториями по вопросам сертификации ЛС; взаимодействует с ОС по вопросам инспекционного контроля; выдает сертификаты соответствия ЛС (в рамках лицензии); приостанавливает или отменяет действие выданных им сертификатов; ведет реестр сертифицированных ЛС и информирует ОУ о результатах сертификации; формирует и ведет фонд нормативных документов, необходимых для сертификации ЛС; представляет заявителю необходимую информацию в пределах своей компетенции; взаимодействует с поставщиками ЛС и органами государственного контроля за их производством, хранением и реализацией.

Контрольная (испытательная) лаборатория (ЦККЛ) — аккредитованная в установленном порядке для проведения испытаний ЛС на соответствие требованиям НД. Проводит испытания ЛС с целью последующей сертификации, оформляет и направляет в орган по сертификации протоколы анализа с результатами испытаний; проводит испытания ЛС в рамках инспекционного контроля; взаимодействует с другими контрольными (испытательными) лабораториями; формирует и ведет фонд нормативных документов, применяемых при сертификации. В РФ аккредитовано в настоящее время 165 КАНЛ и ЦККЛ.

Документальная база Системы состоит из трех групп документов:

- нормативные организационно-методические документы, регламентирующие функционирование Системы (приказы, инструкции, распоряжения МЗ РФ, ОУ, ЦО);
- нормативные документы, используемые при сертификации ЛС, — фармакопеи: ГФ СССР, международная, зарубежные; ОФС, ФС, НД фирм на ЛС, утвержденные МЗ РФ;
- документы, являющиеся результатом проведения сертификации: сертификаты соответствия производства, сертификаты соответствия ЛС, протоколы результатов контроля качества ЛС, объекты по сертификации.

Участники Системы должны строго соблюдать Правила, изложенные в ее документах. *Они несут административную, гражданскую и уголовную ответственность за нарушение правил Системы, а также требований к юридическим и физическим лицам, занимающимся производственной и торговой деятельностью, за фальсификацию протоколов анализа или сертификатов соответствия.*

4.6.4. Порядок выдачи сертификатов соответствия производства ЛС

Проверка условий производства и хранения ЛС является составной частью их сертификации. Она осуществляется с целью установления готовности изготовителя производить ЛС, соответствующие требованиям НД. На основании проведенной проверки составляется акт с заключением о наличии на предприятии условий для обеспечения стабильного уровня качества ЛС. В случае необходимости в акте отмечаются рекомендации по совершенствованию существующей системы производства. При положительных результатах проверки предприятию выдается сертификат соответствия производства ЛС установленным требованиям. Предприятия, получившие такой сертификат, освобождаются от посерийного контроля своей продукции, одновременно выдается знак соответствия для маркирования сертификатов соответствия производства ЛС.

Инспекционный контроль за производством осуществляется ОУ в течение всего срока действия сертификата. Для его проведения привлекаются территориальные органы сертификации. Периодичность инспекционных проверок и организация их проведения зависят от объема и продолжительности выпуска ЛС, стабильности его производства. Учитывается также фармакотерапевтическая группа, к которой относится выпускаемое ЛС. По результатам инспекционной проверки составляется акт, в котором делается заключение о возможности сохранения или продления срока действия сертификата. Внеплановые инспекционные проверки проводятся при получении ОУ информации о нарушениях технологии производства, которые могут привести к снижению качества выпускаемых ЛС.

4.6.5. Порядок сертификации лекарственных средств

Для проведения сертификации ЛС заявитель подает в орган по сертификации заявку, к которой прилагает: регистрационное удостоверение МЗ РФ с разрешением применения ЛС; лицензию на право производства или реализации ЛС; акт отбора средней пробы ЛС, проведенного в соответствии с требованиями ГФ, и образец ЛС, подлежащего сертификации; протокол анализа ОТК изготовителя (для отечественных ЛС) или сертификат анализа фирмы (для зарубежных ЛС) с результатами проверки качества ЛС на соответствие требованиям НД.

Орган по сертификации на основании заявки проводит работу по подготовке к проведению сертификации, которая включает: регистрацию заявки; определение количества, порядка отбора образцов, подлежащих испытаниям, и объем испытаний; определение схемы сертификации; определение КАНЛ (ЦККЛ), которой поручается проведение испытаний.

КАНЛ (ЦККЛ) проводит испытания ЛС, обработку результатов испытаний и направляет в Орган по сертификации протокол анализа с результатами испытаний. Протоколы анализов имеют право выдавать органам сертификации ЛС не только аккредитованные территориальные (региональные) КАНЛ (ЦККЛ), а также аналитические лаборатории НИИ и вузов фармацевтического профиля. Допускается аккредитация контрольно-аналитических отделов ОТК предприятий химико-фармацевтической промышленности. Сотрудники всех указанных лабораторий должны быть аттестованы по профилю работы, а лаборатория иметь лицензию на право сертификации ЛС.

Протокол анализа должен содержать фактические данные, полученные при экспериментальной проверке, иметь заключение о соответствии ЛС требованиям НД и быть подписан руководителем лаборатории. В случае выявления несоответствия качества ЛС требованиям НД лаборатория немедленно сообщает об этом органу управления и поставщику с одновременным представлением протокола анализа.

Органы по сертификации признают протоколы анализов, выданных аккредитованной контрольной лабораторией, только в том случае, если анализ выполнен по всем показателям, предусмотренным НД. При одновременном поступлении на сертификацию более 5 серий одного ЛС контроль можно проводить выборочно (1–2 серий). Остальные серии этого ЛС (при наличии положительных результатов проверенных серий) контролируются только по показателям «Описание», «Подлинность», «Упаковка», «Маркировка».

Если территориальные контрольные лаборатории (ЦККЛ) не могут оценить качество ЛС в соответствии с установленными требованиями, образцы этих ЛС вместе с сопроводительными документами направляются в НИИКЛС. Аналогичным образом поступают в том случае, если по отрицательному заключению контрольной лаборатории поставщик предъявляет претензию и отказывается признать несоответствие качества ЛС. НИИКЛС при этом выступает в роли арбитра, проводя арбитражный контроль.

После признания протокола анализа, выполненного КАНЛ (ЦККЛ), достоверным орган сертификации оформляет и выдает заявителю сертификат соответствия на ЛС и знак соответствия ЛС для маркирования сертификатов. Сертификат соответствия регистрируется в Государственном Реестре Системы. ЛС, получившие сертификаты соответствия, должны реализовываться в сроки, указанные в НД. Продление сроков не допускается.

Орган управления вправе заключать с отечественными производителями или инофирмами соглашения (договоры) по признанию документов изготовителя о качестве ЛС достаточным основанием для выдачи сертификатов. В таком случае эти производители систематически подвергаются плановому выборочному контролю или внеплановому инспекционному контролю при возникновении сомнений в качестве выпускаемых ЛС.

В соответствии с этим правом Департаментом государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники МЗ РФ 70 отечественных предприятий и 173 зарубежных фирмы были освобождены от посерийного контроля выпускаемых и поставляемых в РФ лекарственных средств. При этом учитывалось, что они длительно работают на российском рынке и потребители не имеют претензий к качеству их продукции. Согласно «Правилам проведения сертификации ЛС» указанные предприятия и фирмы могут получить сертификат соответствия (в органе по сертификации) на основании протокола анализа ОТК (отечественные) или сертификата анализа (зарубежные) после проверки по показателям «Описание», «Упаковка», «Маркировка». Однако такой порядок допускается только в том случае, если поставка выпускаемых ЛС осуществляется по прямым контрактам. Если же реализация продукции идет от этих производителей через посреднические организации, то они при поставке ЛС в аптечную сеть обязаны получать сертификат только после проведения анализа по всем показателям НД.

Кроме того, даже при прямых поставках не освобождаются от посерийного контроля и подлежат обязательному контролю по всем показателям: лекарственные вещества, используемые для изготовления ЛС в аптеках; наркотические ЛС (как в виде субстанций, так и ЛФ); ЛС для наркоза (кроме кислорода и закиси азота); ЛС для детей; препараты инсулина и рентгеноконтрастные средства.

При сертификации кровезаменителей, выпускаемых производителями, освобожденными от посерийного контроля, ЛП дополнительно должны контролироваться по показателям: «Подлинность», «Прозрачность», «рН», «Механические включения», «Стерильность», а при сертификации препаратов крови — по показателям: «Подлинность», «Прозрачность», «Общий белок», «рН», «Механические включения», «Пирогенность», «Стерильность».

Сертификацией медицинских иммунобиологических препаратов (МИБП) занимается НИИ стандартизации и контроля медико-биологических препаратов (ГИСК им. Л.А. Тарасевича). К числу МИБП относятся вакцины, сыворотки, бактериофаги, иммуноглобулины, интерфероны, аллергены, диагностические тест-системы, питательные среды и др.

Принятие Системы сертификации в РФ способствует повышению ответственности изготовителя за качество производимых им ЛС, позволяет упорядочить работу по обеспечению качества ЛС, усиливает объективность пострегистрационного контроля эффективности и безопасности ЛС в стране. Для унификации процесса сбора и накопления информации

о работе по сертификации и о выданных сертификатах соответствия, последующего распространения этой информации в региональные органы создана информационная система «Клифар. 4.0. Сертификат», которая базируется на электронной версии Государственного Ресстра ЛС.

ГЛАВА 5. ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

5.1. Контрольно-разрешительная система

5.1.1. Структура и функции контрольно-разрешительной системы (КРС)

В СССР существовала система Государственного контроля качества ЛС, возглавляемая МЗ СССР. Она была призвана оценивать эффективность, безвредность и качество ЛС, их соответствие требованиям ГФ и другой НД. Эта система включала два основных направления. Одно из них связано с контролем вновь создаваемых ЛС, а другое — с контролем качества ЛС, выпускаемых предприятиями медицинской промышленности или изготавливаемых в аптеках.

Начало создания контрольно-разрешительной системы Российской Федерации относится к 1993 г. Ее основой стала имевшаяся в структуре МЗ РФ Инспекция (затем — Управление) государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники. Система включает экспертизу, стандартизацию, сертификацию и контроль качества лекарственных, профилактических, диагностических средств, медицинской техники и изделий медицинского назначения на всех этапах обращения ЛС.

Контрольно-разрешительная система охватывает практически все этапы обращения и контроля качества ЛС от создания до реализации, включая стадии разработки, доклинических и клинических исследований ЛС, производства и экспортно-импортного изготовления, разработку НД, предусматривающую упаковку, маркировку и хранение, транспортировку, а также сертификацию, реализацию и импорт ЛС.

В современных условиях рынка ЛС роль контрольно-разрешительной системы непрерывно возрастает. В связи с необходимостью усиления контрольных и разрешительных функций Минздравом РФ были произведены структурные изменения в ее административных подразделениях.

Существовавшее Управление было в 1999 г. преобразовано в Департамент государственного контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных средств и медицинской техники (далее — Департамент). Расширен его состав, в который входят отделы экспертизы и стандартизации ЛС; государственного контроля, сертификации и инспектирования производства ЛС; организации испытаний новой медицинской техники; стандартизации и государственного контроля медицинской техники; стандартизации и контроля фармацевтической деятельности.

На региональном уровне контрольно-разрешительная система представлена контрольно-аналитическими лабораториями (КАнЛ) и центрами по контролю качества лекарств (ЦККЛ).

Главное направление деятельности Департамента — регистрация, стандартизация и государственный контроль ЛС. В его функции входят: разрешение медицинского применения и регистрация ЛС; утверждение государственных стандартов на ЛС; сертификация и государственный контроль за качеством медицинской продукции; выдача лицензий на производство и реализацию ЛС и медицинской техники. Кроме того, Департамент разрабатывает проекты нормативных актов, информационно-методические материалы и информационные письма по вопросам лекарственного обеспечения, экспертизы, регистрации и государственного контроля качества ЛС и изделий медицинского назначения.

Реализацию этих функций Департамент осуществляет с помощью созданного в феврале 1999 г. Государственного научного центра экспертизы и контроля лекарственных средств (ГНЦЭКЛС). В его составе функционируют: Институт контроля качества лекарственных средств (с отделами химико-фармацевтического, биологического контроля), Институт стандартизации ЛС, Институт доклинической экспертизы ЛС, Институт клинической экспертизы ЛС, Институт клинической фармакологии, отдел инспектирования предприятий и организаций, производящих, хранящих и реализующих ЛС. Эти подразделения обеспечивают научное и методическое руководство системой организации контроля ЛС и ее инспектирование.

Основными направлениями деятельности ГНЦЭКЛС являются: организация экспертизы нормативной документации на новые препараты; подготовка экспертных заключений; научная экспертиза ЛС, включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших; исследования побочных действий ЛС; разработка и внедрение отраслевых стандартов на информацию о ЛС; совершенствование организационных форм системы государственного контроля ЛС.

Составной частью контрольно-разрешительной системы являются находящиеся в ведении Департамента Фармакологический государственный комитет (ФГК) и Фармакопейный государственный комитет (ФПК). Они координируют свою деятельность с ГНЦЭКЛС.

Оба комитета являются экспертными органами Минздрава РФ. В их состав входят наиболее известные и компетентные ученые, ведущие специалисты различных областей медицины и фармации. Каждый из комитетов возглавляется председателем и имеет в своем составе президиум (ФГК имеет также Бюро), специализированные экспертные комиссии. Эти комиссии осуществляют первичную проработку и экспертизу представляемых документов и готовят их для утверждения на президиуме комитета.

Фармакологический государственный комитет является основным экспертным органом Минздрава РФ по вопросам разрешения клинических испытаний. На этот комитет возлагаются следующие функции: экспертная оценка специфической активности, токсичности и безопасности ЛС; разрешение клинических испытаний или изучения ЛС с целью их ре-

комендации к регистрации и медицинскому применению; изменение показаний к применению разрешенных ранее ЛВ; экспертиза и одобрение инструкций по медицинскому применению ЛС и листов-вкладышей; пересмотр номенклатуры с целью исключения из Государственного реестра устаревших, малоэффективных и небезопасных ЛС; подготовка и участие в издании информационных материалов. При ФГК имеются специализированные экспертные комиссии по: акушерству и гинекологии, антибактериальным и противовирусным ЛС, гастроэнтерологии, дерматологии и венерологии, иммунологии, кардиологии, онкологии, педиатрии, инструкциям и номенклатуре, препаратам растительного и животного происхождения и гомеопатическим средствам, урологии, токсикологии и др. В функции комиссий входит рассмотрение материалов на новые оригинальные ЛС, новые комбинации ЛС, новые показания и новые (повышенные) дозировки ЛС. В функции Бюро ФГК входит оперативное решение вопросов по регистрации воспроизведенных, лицензированных ЛС, витаминов, препаратов растительного, животного происхождения и гомеопатических средств. Президиум ФГК определяет стратегию совершенствования системы экспертизы, клинических испытаний и регистрации ЛС, а также решает наиболее важные вопросы экспертной оценки эффективности и безопасности ЛС.

Фармакопейный государственный комитет, который осуществляет экспертизу нормативной документации на ЛС, возглавляет президиум, в состав которого входят председатель, два заместителя председателя, главный Ученый секретарь, председатели специализированных комиссий: химической, фармацевтической, фармакологической, микробиологической, фитопрепаратов, антибиотиков, гормональных и ферментных препаратов, препаратов крови и кровезаменителей, радиофармацевтических препаратов, гомеопатических средств, препаратов, получаемых генноинженерными методами, а также комиссии по экспертизе документации на отечественные ЛС (создана в связи с подготовкой нового издания Фармакопеи России). Комиссии производят экспертную оценку представляемой в ФПК нормативной документации для обеспечения ее соответствия современным требованиям к качеству ЛС (согласно ОСТ) и готовят рекомендации для рассмотрения на президиуме ФПК. В функции ФПК входят: разработка общих положений и требований по совершенствованию ГФ и подготовка очередных ее изданий; экспертиза ОФС, ФС и ФСП на новые ЛС и лекарственное растительное сырье, рекомендованное ФГК для медицинского применения; экспертиза проектов изменений и дополнений к ФС и ФСП; составление и подготовка к изданию списков сроков годности на отечественные и зарубежные ЛС, разрешенные к применению в РФ; экспертиза документации на зарубежные ЛС.

Таким образом, скоординированная деятельность Департамента, Государственного научного центра экспертизы и контроля ЛС совместно с Фармакологическим и Фармакопейным государственными комитетами обеспечивает единство в проведении всех этапов контроля качества на федеральном уровне: от создания ЛС, его экспертизы и регистрации до выпуска серийной продукции и ее применения. Важную роль в контрольно-разрешительной системе играют территориальные органы контроля качества: КАНЛ и ЦККЛ. Их деятельность позволила создать двухуровневую систему, разграничив функции федеральных и региональных органов. При этом была обеспечена вертикальная подчиненность подразделений, расположенных в субъектах Федерации, органам государственной власти, т.е. единство всей системы контроля качества ЛС.

5.1.2. Проведение доклинических и клинических исследований

Правовые нормы, которые необходимо соблюдать при проведении этих исследований, были узаконены в Федеральном законе «О лекарственных средствах». Сущность проведения комплекса доклинических испытаний состоит в выполнении фармакологических исследований на основе химических и физических свойств полученных БАВ. Затем проводится отбор на основе скрининга фармакологической активности или путем конструирования наиболее перспективных соединений, изучение их общей и специфической фармакологической активности и безопасности. На данном этапе основным фактором, определяющим качество ЛС, является уровень научных исследований. Он зависит от наличия необходимых приборов и оборудования, подопытных животных, биологических моделей, современных методик, квалифицированных специалистов. Для гарантии безопасности исследуемых БАВ чрезвычайно важно обеспечить достоверность результатов доклинических исследований. Этого можно достичь только путем внедрения и строгого соблюдения соответствующих национальных правил доклинической оценки безопасности БАВ.

Переход к проведению клинических испытаний разрешается только после проведения Департаментом (на основе заключения его подразделений) экспертизы результатов доклинических исследований. Основной целью клинических испытаний является установление эффективности и безопасности нового ЛС, выявления побочных эффектов и взаимодействия с другими ЛС, изучение процессов всасывания, распределения, биотрансформации и экскреции, установления диапазона терапевтических доз при применении ЛС.

Клинические испытания проводятся в четыре фазы. На первой фазе получают предварительные данные о безопасности ЛС для здорового добровольца (реже — пациента) и устанавливают диапазон переносимых доз и концентраций в крови. На второй фазе исследуют эффективность и безопасность ЛС при кратковременном приеме больными, страдающими заболеванием, при котором предполагается терапевтическое применение ЛС. Этот этап испытаний позволяет установить зависимость клинической эффективности и безопасности от дозы и служит основой для проведения дальнейших более широких клинических испытаний. Цель третьей фазы — установление соотношения безопасности и эффективности ЛС при продолжительном применении, оценка его терапевтической ценности по сравнению с плацебо или с общепринятым ЛС, применяемым по аналогичным показаниям. На этой фазе могут быть выявлены побочные эффекты, особенности индивидуальной реакции на испытуемое ЛС, различие эффективности в зависимости от течения заболевания, взаимодействия с другими ЛС. Четвертую фазу испытаний проводят после регистрации ЛС. При этом всесторонне отрабатывается методика его применения и дозирования в зависимости от различных клинических вариантов патологического процесса, для больных различного возраста и т.д.

Таким образом, оценка качества ЛС на этапе клинических испытаний определяется, прежде всего, уровнем и условиями их проведения. Эти испытания проводятся в различных клиниках с использованием многочисленных медицинских процедур, с участием большого контингента (до нескольких тысяч) пациентов или добровольцев с привлечением десятков самых разнообразных специалистов. Поэтому оценка качества ЛС на данном этапе во многом зависит от степени унификации требований, предъявляемых к испытаниям.

5.1.3. Порядок регистрации и экспертизы отечественных и зарубежных ЛС

В Российской Федерации регистрации подлежат все ЛС как отечественного, так и зарубежного производства. Затем на них оформляется сертификат о регистрации. Пока еще в России существуют различные требования к экспертизе и клиническим требованиям для отечественных и зарубежных ЛС. Основные различия имеются на начальном и конечном этапах процедуры регистрации. Для отечественных ЛС во всех случаях является обязательным проведение фармацевтической экспертизы образцов. Только при положительном решении по результатам такой экспертизы ЛС может быть допущено для рассмотрения на ФГК. Для зарубежных ЛС фармацевтическая экспертиза является обязательной только при решении ФГК о проведении клинических исследований или оценки биоэквивалентности. В отдельных случаях ФГК назначает выборочный контроль образцов ЛП.

Второе различие имеется на заключительном этапе регистрации. Только по отечественным, в отличие от зарубежных ЛС, готовится приказ Минздрава РФ о разрешении медицинского применения данного ЛП. В приказе приводится краткая аннотация на ЛС.

За последнее время система регистрации существенно изменена, она приближена к международным стандартам. Правила GSP распространены на клинические испытания как отечественных, так и зарубежных ЛС. Разработаны принципы оценки биоэквивалентности ЛС. Это особенно важно, т.к. значительная часть регистрируемых ЛС представляют дженерики (воспроизводимые ЛС). Дополнены и переработаны требования к инструкциям по применению ЛС.

Регистрации ЛС предшествует проведение экспертизы, которую осуществляет Государственный научный центр экспертизы и контроля ЛС по результатам доклинических и трех фаз клинических испытаний. При этом оценка качества ЛС зависит от уровня экспертизы представленных материалов, квалификации и объективности эксперта, оснащенности центров экспертизы. Однако, на каком бы уровне не производилась разработка и экспертиза ЛС, решающим фактором является организация и соблюдение технологии его производства. Несоблюдение этих условий может привести к появлению недоброкачественных или опасных для здоровья человека ЛС. Важным этапом экспертизы ЛС является изучение физических или химических процессов, происходящих при хранении и транспортировке ЛС. Факторы внешней среды (температура, влажность, освещение, контакт с другими веществами и т.п.) способны изменить физико-химические свойства ЛС, повлиять на их эффективность и безопасность.

Таким образом, на всех этапах создания, испытания, производства и реализации ЛС необходима действенная оценка качества. Конечным ее этапом является экспертиза, предшествующая регистрации ЛС. Контроль качества ЛС должен иметь предупредительный характер и не допускать появления на фармацевтическом рынке неэффективных и небезопасных ЛС, которые представляют серьезную угрозу здоровью и жизни человека. Одной из таких угроз является фальсификация ЛС.

С проблемой фальсификации ЛС Россия столкнулась начиная с 1998 г. В 2001 г. в РФ было выявлено 74 серии 40 наименований фальсифицированных ЛС. Из них 67% приходится на отечественные ЛП, 31% — на зарубежные, 2% — на производимые в странах СНГ. Как правило, фальсифицированные ЛС маскируются под номенклатуру повышенного спроса. Угроза последствий фальсификации ЛС приобретает общегосударственный характер, т.к. эти подделки коварным образом влияют на лечение больного. Проблема фальсификации явилась предметом обсуждения в таких инстанциях, как коллегия МЗ РФ, а также межведомственная комиссия Совета безопасности РФ по охране здоровья граждан. В структуре МЗ РФ создана Государственная инспекция по надзору за фармацевтической деятельностью. Одной из ее функций является выявление и устранение случаев фальсификации ЛС.

Помимо введения административной и уголовной ответственности, одной из первоочередных мер предотвращения производства и реализации фальсифицированных ЛС является совершенствование государственной системы контроля качества ЛС. В частности, переход к сплошным, многократным, посерийным проверкам всех (100%) выпускаемых в России и ввозимых на территорию РФ импортных ЛС с последующим инспекционным и выборочным контролем на каждом этапе оборота ЛС. В этой связи огромная ответственность возлагается на органы сертификации и КанЛ (ЦККЛ) в субъектах Российской Федерации. Возникла необходимость разработки новых экспрессных методов, без которых невозможен огромный объем работы по контролю качества ЛС.

5.2. Роль аналитических методов в процессе создания и исследования новых ЛВ

Анализ играет важную роль на всех этапах создания новых ЛВ. На этапе получения потенциальных ЛВ необходимо выполнение элементного анализа нового соединения, проведение химического и физико-химического анализа для определения функциональных групп. Результаты аналитических исследований используют для установления химической структуры вещества.

На стадии отработки технологического режима синтеза нового ЛВ в условиях лаборатории задача аналитика заключается в разработке способов анализа исходного сырья и промежуточных продуктов синтеза, если на них отсутствуют технические условия или другая НД. Эти исследования служат основой для разработки регламента производства и контроля технологического процесса как на стадии экспериментального, так и серийного производства ЛВ.

Промышленное получение ЛВ — как правило, процесс многостадийный. Он включает подготовку сырья, синтез, выделение, очистку, контроль качества полученного ЛВ. Процесс синтеза имеет ряд особенностей. Исходное сырье, побочные продукты синтеза, полупродукты отдельных стадий могут загрязнять синтезируемое ЛВ. Полупродукты и их примеси сходны по химическому строению между собой и с конечным продуктом. Содержание синтезируемого ЛВ в полупродуктах на разных стадиях синтеза колеблется в очень широких пределах, и во всех случаях анализу подвергаются смеси сложного состава. Указанные особенности предъявляют высокие требования к межстадийному аналитическому контролю. Поскольку основная его цель — определение содержания действующего вещества, главным критерием является селективность к нему используемого метода анализа. Важными критериями являются продолжительность анализа, необходимая для выполнения процесса контроля во времени, критерий полноты анализа, учитывающий влияние примесей на его результат. Не менее важны также точность и чувствительность, соответствующие требованиям условий соблюдения технологии проведения процесса, а также критерий, учитывающий миграцию примесей и продуктов их превращения, которые могут повлиять на качество конечного продукта.

Помимо органического синтеза, для получения ЛВ широко используют растительное сырье, органы и ткани убойного скота, микробиологический синтез. С каждым годом увеличивается число ЛВ, получаемых с использованием методов генной инженерии.

Генноинженерный путь получения ЛВ является главным стратегическим направлением для фармации будущего. Например, рДНК-технология имеет огромные потенциальные возможности получения в промышленных условиях нового поколения белковых, гормональных, ферментных препаратов, антибиотиков, вакцин и др. В условиях генноинженерной технологии необходимо строго соблюдать меры предосторожности и техники безопасности. В случае их нарушения или искажения технологии могут образовываться опасные для организма токсины и другие нежелательные продукты. Вот почему обязательными условиями для ЛВ, получаемых методами генной инженерии, являются более строгие требования к контролю их качества по сравнению с изготавливаемыми обычными методами. При этом необходимо использование современных методов физико-химического анализа. В частности, для контроля чистоты и подлинности используются ВЭЖХ, электрофорез в полиакриламидном геле, изoeлектрическая фокусировка белка. Обязателен строгий контроль пирогенности и токсичности ЛВ с использованием нескольких методов, а также биологический и иммунологический контроль с использованием как природных, так и полученных методами генной инженерии стандартных образцов.

Следующим очень важным этапом аналитических исследований является разработка НД на ЛВ. Здесь также тесно переплетаются синтез и анализ. Установление критериев оценки подлинности, чистоты, определение количественного содержания ЛВ осуществляется на основе использования физических, химических и физико-химических методов. При выполнении этой работы необходимо, чтобы оценка качества осуществлялась по фармакологически активной части молекулы ЛВ. Очень важно также предусмотреть в НД определение допустимых пределов примесей, которые могут оказать воздействие на фармакологическую активность ЛВ.

Широкие аналитические исследования проводятся на этапе создания готовой лекарственной формы, качество которой зависит от многих параметров. Наряду с отработкой всех технологических операций получения ЛФ готовится ФС или ФСII, которые должны содержать все критерии, необходимые для оценки качества нового ЛС. Работа продолжается на стадии клинической проверки и освоения серийного промышленного производства ЛФ. В процессе этой работы аналитик получает дополнительную информацию, которую учитывают при окончательной отработке НД.

На основе использования аналитических методик устанавливают оптимальный состав ингредиентов, стабильность ЛФ, оптимальные сроки ее хранения. Биофармацевтическая оценка ЛФ также осуществляется на основе применения различных химических и физико-химических методов анализа.

Фармакокинетические исследования могут быть проведены только после разработки методик анализа ЛВ в биологических жидкостях (крови, моче). Вот почему все более широкое развитие приобретает биофармацевтический анализ при проведении исследований новых ЛС.

Различные этапы исследования потенциальных ЛС в соответствии с современными Правилами организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP) требуют привлечения определенного набора физических, химических и физико-химических методов. На этапе синтеза новых соединений и изучения их фармакологической активности с помощью физических и химических методов устанавливают физико-химические константы и степень чистоты. При переходе к доклиническим и клиническим испытаниям происходит формирование НД. На этом этапе для испытаний подлинности используют качественный функциональный анализ, определение температуры плавления, а также методы УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии. Для контроля степени чистоты применяют хроматографические (ТСХ, ГЖХ, ВЭЖХ) и химические методы. Для количественного определения биологически активного вещества используют титриметрические методы, УФ-спектрофотометрию, ГЖХ, ВЭЖХ и другие методы. Биофармацевтические и фармакокинетические исследования требуют применения высокочувствительных методов (УФ-спектрофотометрия, флуориметрия, масс-спектрометрия, радиохимические методы). Этап перехода к промышленному производству сопровождается адаптацией разработанных методик оценки доброкачественности к условиям фармацевтического предприятия и проверки стабильности основных показателей качества на опытно-промышленных сериях ЛС.

Таким образом, аналитические методы широко применяются на всех стадиях разработки новых ЛС, включая синтетические, технологические, биофармацевтические, фармакокинетические исследования. Разработка НД на ЛВ и ЛФ — это итог аналитических исследований, связанных с созданием ЛС. Руководствуясь НД, провизор-аналитик осуществляет затем систематический контроль за качеством ЛС как в процессе их производства, так и при поступлении на аптечные базы (склады) и в аптеки.

5.3. Аналитическое обеспечение качества ЛС в соответствии с требованиями международных стандартов

Предпосылками для появления на отечественном рынке ЛС, качество которых соответствует мировым стандартам, стала разработка в Российской Федерации специального законодательства. Оно является унифицированным и отвечает имеющимся во всем мире нормативным правилам клинической оценки (GCP), доклинических испытаний (GLP), фармацевтических исследований, организации производства и последующего контроля качества ЛС (GMP). Именно на этих документах основывается нормативная база оценки эффективности, безопасности и обеспечения контроля качества ЛС в таких высокоразвитых странах, как США, Канада, Япония, страны ЕС. В указанных нормативных актах учтены также рекомендации международных организаций, в частности Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Конвенции по взаимному признанию фармацевтической инспекции и др.

Только такой подход позволяет интегрировать отечественную фармацевтическую промышленность в мировую экономику и выйти не только на внутренний, но и на внешний рынок ЛС.

Гарантией качества при проведении доклинических испытаний является соблюдение правил GLP (Рекомендации по организации и проведению лабораторных исследований). Они включают строго регламентированные правила к содержанию и содержанию животных, стандартизации всей документации, а также набору стандартных методов оценки токсических свойств. Качество и воспроизводимость доклинических испытаний потенциальных ЛС в большой степени зависят от биомodelей лабораторных животных — основных объектов исследований. Стандартизация последних в возможных пределах может быть достигнута в эксперименте с помощью жесткой регламентации содержания животных в экспериментально-биологических клиниках. Требования к таким клиникам и их персоналу, к лабораторным животным и их содержанию, помещениям и оборудованию, санитарно-гигиеническим мероприятиям изложены в виде специальных «Правил содержания животных в токсикологическом эксперименте». Их основу составляют отечественные и зарубежные законодательные акты и правила GLP.

Ведущие страны Европы и Америки при проведении клинических испытаний руководствуются едиными международными стандартами «Добротной клинической практики» (Good Clinical Practice — GCP). Они представляют собой свод требований, которые позволяют получить достоверные унифицированные формализованные данные, удовлетворяющие международным требованиям GCP, создают возможность для научно обоснованного суждения о внедрении в производство и использовании в медицине нового ЛС. Единая методология испытаний и статистическая обработка данных гарантируют качество проводимых исследований и сопоставимость их с результатами аналогичных испытаний, проводимых в других странах. Вместе с тем GCP предусматривают защиту интересов пациента, участвующего в испытаниях, с точки зрения защиты прав человека, провозглашенных Хельсинкской декларацией. Предусмотрена также юридическая ответственность лиц, проводящих испытания.

На основе рекомендаций GCP и GLP разрабатываются руководства по проведению доклинических и клинических испытаний новых ЛС в Российской Федерации. Ряд положений, содержащихся в GCP, уже нашли свое воплощение в работе Фармакологического комитета и других органов, осуществляющих руководство проведением испытаний новых фармакологических средств.

Проблема качества продукции приобретает все большее значение во многих странах мира. С этой целью в последние десятилетия используются «Правила правильного производства» (Good Manufacturing Practices), сокращенно GMP. Непотъемлемой их частью является валидация, т.е. документированная оценка и подтверждение соответствия производственного процесса, качества полупродуктов и готового продукта установленным требованиям. Процесс валидации включает такие обязательные этапы, как составление письменной схемы контроля производства с учетом его особенностей и показателей качества конечного продукта, осуществление контроля производства с фиксированием методик оценки процесса в контрольных точках, описание приборов и достоверности использованных методик, составление, обсуждение и утверждение протоколов.

Валидация процесса получения и контроля качества ЛС должна начинаться уже на этапе наработки партий для клинической проверки, а затем осуществляться периодически на действующих производствах. Если валидацию невозможно организовать на всех производствах, то предпочтительными должны быть производства стерильных ЛС.

В зависимости от фактора времени различают перспективную валидацию, ретроспективную и ревалидацию. Перспективной называется валидация, осуществляемая предварительно до начала производства нового продукта. Она включает две фазы: квалификацию оборудования и квалификационную характеристику процесса. Первая фаза заключается в подтверждении способности оборудования надежно работать с учетом допустимых пределов отклонений и ошибок. За каждую единицу оборудования устанавливаются ответственные лица, выделяются конкретные контрольные точки процесса. Перспективная валидация обязательно должна включать проверку оборудования и процесса в условиях «наихудшего случая», т.е. проведения процесса в нижнем и верхнем пределах параметров оборудования и процессов, влияющих на качество продукта.

Ретроспективная валидация проводится на существующем производстве, если вначале оно не было подвергнуто валидации. В определенной степени само производство продукта удовлетворительного качества в течение длительного времени является своего рода валидацией процесса.

Ревалидация осуществляется периодически в запланированные сроки, а также в случаях изменения поставщика сырья, введения новых критериев оценки процессов, повышения требований к качеству или выявления инспектирующими организациями недоброкачества продукции (рекламации).

5.4. Производство лекарственных средств

5.4.1. Основное содержание правил GMP

Первые правила GMP были приняты в 1963 г. в США, затем в Канаде, Италии, Англии и 40 других государствах. Правила GMP являются общим руководством, устанавливающим порядок организации производственного процесса и проведения контроля, а также содержащим минимальные практические указания по современному правильному ведению производства. На основе правил GMP в каждой стране создаются стандарты и документы, регламентирующие ведение производства отдельных видов фармацевтической продукции.

В России правила GMP («Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств» — РД 64-125-91) впервые были разработаны в 1991 г. с учетом опыта действующих Правил других стран. В последующие годы появились новые правила GMP и международные стандарты. В них включены впервые или развиты новые положения, такие как управление качеством, валидация. Это потребовало переработки отечественных правил GMP. В результате с учетом законодательной базы России был создан новый стандарт отрасли ОСТ 42-510-98. Он разработан в соответствии с Федеральным законом «О лекарственных средствах».

Приказом Минздрава и Минэкономики РФ ОСТ 42-510-98 «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)» был введен в действие поэтапно, начиная с 1 июля 2000 г., и является обязательным для всех организаций, производящих ЛС и ЛВ (субстанции). *Поэтапное внедрение ОСТа 42-510-98 будет осуществлено в полном объеме до 31 марта 2005 г., а для предприятий, производящих субстанции, — до 31 декабря 2008 г.*

Новый стандарт представляет собой свод правил по организации производства и качества ЛС, в т.ч. субстанций, предназначенных для изготовления ГЛС. По уровню требований он не уступает аналогичным документам ВОЗ, Европейского Союза, США. Его внедрение позволит России обеспечить производство ЛС на современном уровне, гарантировать их высокое качество.

В основе концепции GMP лежит понимание ограниченных возможностей контроля качества ЛС после его получения в условиях проведения лабораторных испытаний. Существенным недостатком оценки качества конечного продукта является условность перенесения оценки испытываемых образцов на всю контролируемую серию.

Правила GMP носят системный и профилактический характер. Они направлены на предотвращение ошибок и отклонений путем учета всех факторов, способных повлиять на качество готовой продукции с самого начала и до окончания производственного цикла. Внедрение этих правил невозможно без должного внимания к санитарии и личной гигиене на производстве, к технологической и контрольной документации, без современного оборудования.

В соответствии с системой GMP весь процесс производства должен быть проверен, «валидирован», оборудование «квалифицировано», контрольно-измерительная аппаратура «откалибрована». Причем все эти операции должны быть «задокументированы». Правила GMP, содействуя выработке продукции, однородной внутри серий и между сериями, существенно повышают значимость выборочного анализа готовой продукции при всех видах контроля, как на предприятии-изготовителе — выходного, так и потребительского — государственного.

Таким образом, правила GMP нацелены на снижение риска, присущего фармацевтическому производству, который нельзя устранить только путем контроля качества конечного продукта.

5.4.2. Управление качеством производства ЛС

Под управлением качеством в фармацевтической промышленности понимают обеспечение надлежащего производства и контроля качества на всех этапах процесса производства ГЛС. Взаимосвязанными частями управления качеством являются: «Обеспечение качества», «Правила правильного производства (GMP)», «Контроль качества».

Обеспечение качества. Это широко распространенная концепция, включающая комплекс мероприятий, оказывающих влияние на качество готового продукта и гарантирующих соответствие его требованиям НД. Система обеспечения качества предназначена для того, чтобы фармацевтическое предприятие могло гарантировать, что разработка, испытания и изготовление ЛП проведены с учетом требований GLP, GCP и GMP. Производство должно быть обеспечено утвержденными технологическими регламентами, методиками и инструкциями, а также должностными инструкциями, в которых четко определена ответственность руководящего персонала за качество готового продукта. Контроль качества исходного сырья, вспомогательных, упаковочных материалов должен быть проведен на стадиях их изготовления или перед применением в производстве. Обязательным является проведение регистрации всех контрольных испытаний сырья, вспомогательных и других материалов, полупродуктов, готовых продуктов, поэтапного контроля производства, калибровки приборов и валидация. Предприятие гарантирует, что готовый продукт произведен в соответствии с утвержденными техническими регламентами, а реализация готового продукта осуществлена только после разрешения начальника ОТК (ОКК).

На предприятии должна быть в наличии документация, позволяющая контролировать условия хранения продукта в течение срока годности у производителя, а также при транспортировке и до реализации. Фармацевтическое предприятие должно нести ответственность за качество выпускаемых им ЛС и гарантировать соответствие их требованиям НД.

Правила GMP являются составной частью системы обеспечения качества. Они гарантируют, что производство и контроль осуществляются на предприятии согласно требованиям соответствующей документации. Правила позволяют свести к минимуму риск производственных ошибок, которые нельзя предотвратить или устранить только путем контроля качества готового продукта. Наиболее часто встречаются два типа ошибок: перекрестная контаминация и смешивание и перепутывание готовых продуктов.

Правила правильного пользования (GMP) предусматривают:

- четкую регламентацию всех процессов производства и контроля качества пригодных для выпуска ГЛС требуемого качества;
- проведение валидации всех стадий производства, которые могут оказать влияние на качество продуктов;
- обеспеченность производства обученным и квалифицированным персоналом, необходимыми помещениями, оборудованием и обслуживанием, сырьем, вспомогательными и иными материалами необходимого качества, соответствующими условиями для хранения и транспортировки сырья и материалов;
- наличие однозначных и четко изложенных технологических регламентов и инструкций для каждого конкретного производства;
- регистрацию всех этапов производства, подтверждающую выполнение всех требуемых по регламенту операций и соответствие полученных продуктов установленным требованиям по количеству и по качеству;
- хранение текущей производственной документации (в т.ч. по реализации готового продукта), что позволяет проследить прохождение каждой серии ЛС;
- обеспечение хранения и реализации готового продукта в условиях, позволяющих свести к минимуму риск снижения его качества;
- порядок возврата любой серии ГЛС с анализом причин нарушения его качества и предупреждения повторения выявленных недостатков.

Контроль качества — это часть «Правил GMP», включающая отбор проб, проведение испытаний и выдачу соответствующих документов, гарантирующих, что все необходимые испытания действительно проведены, процесс производства соответствует требованиям регламентов, а готовый продукт был реализован только в том случае, если его качество отвечало требованиям НД.

Система контроля качества (объекты контроля, операции, техническое оснащение, методы и др.) является неотъемлемой частью производственного процесса.

В структуре каждого фармацевтического предприятия должен быть отдел контроля качества (ОКК). Пока еще многие предприятия сохранили отделы технического контроля (ОТК). Это самостоятельное и независимое структурное подразделение, которое возглавляется квалифицированным специалистом и руководствуется в своей работе государственными и отраслевыми документами, регламентирующими его деятельность.

5.4.3. Процесс производства

Основной целью фармацевтического производства является изготовление ЛВ и ГЛС. При этом используется исходное сырье, вспомогательные, упаковочные и маркировочные материалы. Важнейшей частью системы обеспечения качества готовых продуктов является составленная должным образом документация. Она должна быть связана со всеми разделами правил GMP и отражать их основные требования. Процесс производства должен осуществляться в строгом соответствии с технологическим регламентом, в котором отражены требования правил GMP, что обеспечивает должное качество готовой продукции.

Важное значение придается качеству исходного сырья. Фармацевтические предприятия должны иметь утвержденную НД на исходное сырье, а также стандарт предприятия на него. Последний включает: описание сырья, ссылку на НД, указание возможных поставщиков, объемы и сроки поставки, инструкции по отбору проб и проведению входного контроля, требования к качеству, надлежащие условия хранения и меры предосторожности, срок годности или дату дополнительной проверки качества. Все указанные требования строго соблюдаются и контролируются.

Полученное сырье подвергают входному контролю по НД, для чего от каждой серии отбирают средние пробы. В производство выдается только сырье, соответствующее НД, по разрешению ОКК. От каждой серии сырья оставляют образцы на случай проведения повторных аналитических проверок. Большое внимание уделяется недопущению вторичной контаминации при доставке сырья. Все компоненты, входящие в состав нестерильных ЛС, подвергаются проверке на микробную контаминацию, а входящие в состав стерильных ЛС — также проверке на стерильность, при необходимости — на пирогенность и отсутствие механических включений.

Процесс производства должен строго соответствовать технологическому регламенту и гарантировать выпуск ЛВ или ГЛС, качество которых отвечает требованиям НД. Условия проведения технологического процесса должны обеспечивать его точность, согласованность, безопасность и безаварийность работы технологического оборудования, оптимальную загрузку. Необходимо исключить или свести к минимуму контакты персонала с сырьем, упаковочным материалом, готовым продуктом в процессе его получения. Обеспечивается строгое документирование всех стадий технологического процесса. Производится переработка образующихся отходов. Необходимо обеспечить максимальную автоматизацию и компьютеризацию технологических процессов, механизацию погрузочно-разгрузочных работ. Особое внимание уделяется процессу производства стерильных ЛС, требующему специального комплекса мероприятий.

В процессе производства осуществляется постадийный контроль. Его проводят сотрудники цеховой лаборатории (регулярно) и ОКК (периодически). Цель постадийного контроля — не допустить выпуск готового продукта, не соответствующего требованиям НД. Контроль проводится с периодичностью проверок применительно к данному продукту и условиям производства в строгом соответствии с действующими отраслевыми документами, технологическими регламентами и письменными инструкциями.

В ходе постадийного контроля проверяются: соответствие требованиям НД используемого сырья, полупродуктов, вспомогательных, упаковочных и других материалов; санитарное состояние цехов, рабочих мест и оборудования; выпол-

нение технологических операций и соблюдение технологических режимов работы. Результаты поэтапного контроля отражаются в соответствующих журналах. В случае обнаружения отклонений от режимов и норм технологического процесса необходимо выявить причины и принять меры по их ликвидации, которые также документируются и вносятся в досье.

Большое значение придается ведению документации в процессе производства. Она должна соответствовать всем требованиям производства, быть тщательно разработана, составлена, проверена и утверждена.

Основные документы, используемые в процессе производства: технологические регламенты, инструкции, производственные регистрационные записи, аналитические методики, спецификации качества и другие стандарты предприятия. Процесс производства каждого ЛС описывается по требованиям специальных инструкций, которые должны содержать следующие данные: название, вид ЛФ и дозировку ЛС; подлинность, количество и качество каждого вида исходного сырья для всех стадий производства; описание операций по производству и хранению полупродуктов и ЛС; теоретический выход и допустимые пределы фактического выхода готового продукта на разных стадиях; описание способов упаковки и маркировки ЛС; описание необходимых контрольных анализов на каждой стадии производства и название подразделений, осуществляющих контроль.

Таким образом, процесс производства ЛС на каждом его этапе сопровождается контролем качества исходного сырья, упаковочных, вспомогательных и других материалов, полупродуктов и конечного продукта.

5.4.4. Валидация и внедрение правил GMP

Согласно новым правилам GMP основными элементами проведения валидации являются: оценка монтажа и работоспособности всего технологического оборудования (в т.ч. компьютерных систем); оценка условий и параметров технологического процесса и допустимого предела возможного отклонения в его проведении; оценка методов анализа, составление протоколов и отчета, аттестующих технологический процесс.

Валидация должна проводиться для каждого нового технологического процесса перед его внедрением в производство, а также для действующих процессов производства стерильных ЛС (валидация технологического процесса и оборудования).

Повторная валидация (ревалидация) проводится в случаях: изменения НД на ЛС, сырье, вспомогательные, упаковочные и другие материалы; изменения технологической документации; замены или ремонта оборудования; переоборудования производственных помещений, отопительной, вентиляционной и других вспомогательных систем; выявления нерегламентированных отклонений в технологическом процессе; плановой валидации в соответствии с утвержденными графиками.

Внедрение правил GMP — это средство достижения устойчивого высокого качества продукции, мера доказательства надежности системы качества. Концепция в GMP является гибкой и учитывает местные условия, а также особенности конкретного предприятия. Система GMP включает ряд самостоятельных правил: правила и нормы проектирования производства, правила регистрации ЛС, правила лицензирования и валидации производства, правила самоинспектирования и государственного инспектирования производства.

Для того чтобы внедрить правила GMP, каждое предприятие должно:

- разработать «Сертификаты производителя» на все выпускаемые им ЛС;
- провести оценку эффективности используемой системы контроля качества ЛС;
- ввести систему компьютерной регистрации состояния качества на всех этапах технологического процесса производства ЛС;
- создать и ввести в действие систему постоянного повышения квалификации персонала.

Соблюдение правил GMP — это прежде всего переход от контроля качества готовой продукции к обеспечению качества на всех этапах производства. Именно этому должны быть подчинены вопросы реконструкции производственных помещений и обновление оборудования. Большое значение приобретает валидация применительно не только к технологическим и контрольным процессам, но и к аппаратуре, помещениям, системам, продуктам производства.

5.5. Система контроля качества ЛС в условиях химико-фармацевтического предприятия

5.5.1. Связь контроля качества с технологическим процессом

Основным документом, нормирующим технологию и контроль качества серийно выпускаемых ЛС в условиях химико-фармацевтических предприятий, является промышленный регламент. Цель разработки и использования в производстве промышленного регламента состоит в создании таких ЛС, которые обладают максимальной фармакологической активностью при минимальном побочном действии, требуют малых доз для проявления терапевтического эффекта и сохраняют эти качества в течение максимально возможного промежутка времени.

Промышленные регламенты разрабатываются отраслевыми научно-исследовательскими институтами совместно с промышленными предприятиями, опытными или экспериментальными подразделениями этих предприятий. Требования по контролю качества ЛС, указанные в промышленном регламенте, имеют такой же законодательный характер, как требования ГФ, ФС (ФСП). Контроль за выполнением этих требований возлагается на ОТК (ОКК) предприятия.

Разработка промышленного регламента осуществляется поэтапно в соответствии с отраслевым стандартом ОСТ 42-505-96 и включает четыре стадии.

I. Разработка лабораторного регламента — документа, которым завершаются научные исследования по получению ЛС в лабораторных условиях.

II. Разработка опытно-промышленного регламента — документа, которым завершается отработка технологии получения и контроля производства ЛС в условиях опытно-промышленного цеха.

III. Разработка пускового регламента, осуществляемая на основе опытно-промышленного регламента и проектной документации на производство ЛС. Это документ, позволяющий осуществить промышленное производство нового ЛВ или ЛФ.

IV. Оформление пускового регламента в промышленный осуществляется только тогда, когда достигнуты проектные данные по технико-экономическим показателям и по мощности, а качество ЛС соответствует требованиям, установленным ГФ, ФС или ФСП. Серийный выпуск продукции осуществляется только на основе промышленного регламента.

Промышленный регламент включает следующие разделы: характеристика конечного продукта производства; химическая схема производства; технологическая схема производства; промежуточные продукты, сырье и материалы; аппаратурная схема производства и спецификация оборудования; изложение технологического процесса; отходы производства, выбросы в атмосферу, их использование и обезвреживание; контроль производства; техника безопасности, пожарная безопасность, производственная санитария; перечень производственных инструкций; технико-экономические нормативы; информационные материалы.

Технический и аналитический контроль осуществляется на всех стадиях производства ЛС. Это находит отражение в промышленном регламенте в виде так называемых «контрольных точек», обеспечивающих соблюдение установленного технологического режима. Под контрольной точкой понимают место, название определяемого параметра, норматив, техническое средство и метод его определения.

В регламенте должен быть изложен точный порядок проведения контроля, т.е. перечислены объекты и средства контроля, контролируемые параметры, их нормативы, методы и частота контроля.

В разделе промышленного регламента «Контроль производства» приводят описание последовательности выполнения постайдийного контроля. Указывают места технологической схемы, в которых осуществляется забор проб для выполнения анализа, дается перечень параметров, которые необходимо проверять, описываются методы анализа. В промышленном регламенте подробно отражается система контроля качества исходных и промежуточных продуктов, сырья и материалов. Качество ЛС обеспечивается до начала его производства тщательным контролем исходного сырья.

Раздел «Характеристика конечного продукта производства» включает название и основное назначение ЛС, информацию о документах, дающих право на его производство и устанавливающих показатели его качества, краткое описание свойств, виды и формы упаковок. В этом же разделе даны фармакологическая характеристика и область применения ЛВ. Здесь же описывают основные результаты исследований, характеризующие изменения свойств, внешнего вида, количественного содержания ЛВ, происходящие под воздействием нагрева, охлаждения, влаги, водной среды с разными значениями pH, кислорода воздуха, света, углекислого газа и других факторов. Эти данные позволяют сделать заключение о том, в какой степени указанные факторы ускоряют процессы разрушения ЛВ, а следовательно, установить условия хранения и срок годности. Последний указывают в данном разделе регламента, причем должна быть оговорена зависимость условий и сроков хранения от вида упаковки. Указанные данные в разделе «Характеристика конечного продукта производства» в сочетании с НД (ГФ, ФС или ФСП) полностью отражают требования, предъявляемые к качеству выпускаемого ЛС, и дают право на его промышленное производство.

Интенсификация химико-фармацевтических производств находится в прямой зависимости от взаимодействия всех звеньев технологического процесса: технологической схемы, оборудования, контроля и управления. В этой системе особое место занимает аналитический контроль производства, который осуществляется на трех основных уровнях. Первый, локальный, уровень обеспечивает контроль какого-то одного процесса, например одной стадии реакции, упаривания, фильтрования и т.д. Его итогом является получение промежуточного продукта, который тут же передается для очистки, кристаллизации и т.д. На этом уровне необходимы быстродействующие способы анализа, которые, не задерживая технологического процесса, позволяют дать заключение о качестве промежуточного продукта. Для этой цели используют рефрактометрию, колориметрию, pH-метрию, ГЖХ, ВЭЖХ. Нередко этот контроль обеспечивается непрерывно (автоматизированный контроль).

Второй уровень предполагает управление и контроль за целой стадией разнотипных реакционных процессов, а также очистки и выделения. В данном случае суммируются выход и затраты на все стадии, а итогом является выпуск полупродукта для последующих стадий производства. На этом уровне не требуется быстрых методов, так как потребность в полупродукте на последующих этапах может возникнуть через несколько часов и даже суток. Для анализа используются селективные физико-химические методы: все виды хроматографии, спектрофотометрии, полярографии, потенциометрическое титрование. Основная задача этого уровня — контроль соотношения исходных и конечного продуктов (выход) и установление ряда параметров качества с целью коррекции в последующем производстве.

Третий, высший, уровень должен давать возможность установить количество и качество выпускаемого конечного продукта, а также всех произведенных сырьевых, энергетических и других затрат (экономичность производства). Оценка выпускаемого продукта производится по НД (ГФ, ФС, ФСП). В данном случае быстрдействие и периодичность анализа существенного

значения не имеют. Они влияют только на производительность труда службы аналитического контроля. На первое место выдвигаются селективность и точность используемых методов. Применяются на этом уровне рекомендуемые НД химические и физико-химические методы анализа.

Таким образом, задачи и возможности контроля находятся в тесной взаимосвязи с технологическими процессами.

5.5.2. Роль ОКК (ОТК) в контроле качества ЛС

Отделы контроля качества (ОКК) или ОТК осуществляют аналитический контроль на всех уровнях производства. ОКК (ОТК) должен быть укомплектован высококвалифицированным персоналом, иметь полный набор современного лабораторного оборудования, приборов, реактивов, утвержденной НД, аналитических методик и инструкций по проведению постадийного контроля процесса производства. Сотрудники ОКК (ОТК) осуществляют проведение отбора проб исходного сырья, вспомогательных, упаковочных материалов, полупродуктов и готового продукта в соответствии с утвержденными инструкциями. Важным разделом работы является осуществление входного контроля исходного сырья, вспомогательных и других материалов, полупродуктов и готового продукта по соответствующей НД, а также контроля за соответствием их установленным требованиям при передаче из помещений хранения, из цеха в цех или на склад. Крайне важным разделом работы является валидация методов проведения анализа.

ОКК (ОТК) проводит контроль качества готового продукта на соблюдение всех требований ФС и наблюдение за его стабильностью при хранении в течение 1 года после истечения установленного срока годности (но не менее 3 лет). Совместно с работниками других цехов и отделов принимает участие в планировании, организации и проведении постадийного контроля процесса производства. Функцией ОКК (ОТК) является регистрация всех полученных результатов анализов, проведенных в процессе изготовления серии ЛС, в т.ч. результатов постадийного контроля (любое отклонение тщательно анализируется).

Систематически проверяются правильность хранения исходного сырья, качество тары и упаковки, маркировка, оформление документации. Последняя должна обязательно сопровождать каждую партию или серию выпущенных ЛС. Следовательно, ОКК (ОТК) несет ответственность за качество выпускаемых ЛС и осуществляет всесторонний технический контроль на всех стадиях от приемки сырья до выпуска и отправки готовой продукции.

Одной из основных задач ОТК является контроль за выполнением требований технологического регламента и их соответствием фактическому ведению производства ЛС.

Структура ОТК зависит от объема и характера производства. Обычно она включает несколько лабораторий: аналитическую, биологическую, бактериологическую и др. В крупных цехах ОТК имеет аналитические лаборатории, которые осуществляют текущий контроль производства и проводят выборочные анализы сырья, полуфабрикатов, промежуточных продуктов получения ЛВ. Большое внимание цеховые лаборатории уделяют первичному контролю готовой продукции, например ампулированных растворов на наличие механических примесей, внешней формы таблеток и т.д. Если цех не имеет аналитической лаборатории, то в нем работают контролеры ОТК.

Каждой серии изготавливаемой продукции в цехе (на участке) присваивается номер. Нумерация серий начинается с начала календарного года для каждого наименования продукции. Номер серии образуется из последовательно и слитно записываемых порядкового номера и цифры, обозначающей месяц изготовления продукции и двух последних цифр года.

За одну серию настоек и жидких экстрактов считают продукцию, полученную после загрузки сырья одной серии в один или несколько перколяторов. Объем продукции в серии устанавливается по емкости отстойника. Если используются перколяторы малой емкости, то за одну серию считают продукцию массой не более 1 тонны.

Одной серией растворов считают продукцию, полученную из одной емкости при одной загрузке сырья. При изготовлении растворов в небольших емкостях за одну серию принимают продукцию массой не более 100 кг. Аналогичным образом устанавливают одну серию мазей, но в случае их изготовления в небольших емкостях за одну серию принимают массу продукции не более 500 кг.

За одну серию таблеток принимают продукцию таблетированной массы из одного смесителя. При небольшой его емкости за одну серию принимают продукцию не более 200 кг. Одной серией растворов для инъекций считают количество бутылок (ампул), раствор для которых был приготовлен в одной емкости при одной загрузке сырья.

Каждая серия изготавливаемой продукции подвергается контролю в КАНЛ ОТК. Требования к контрольно-аналитическим лабораториям ОТК промышленных предприятий, производящих ЛС, регламентируются ОСТом 42-503-95, утвержденным Минздравмедпромом РФ 10 октября 1995 г. Принципиальное отличие функций таких лабораторий от региональных КАНЛ (центров) состоит в том, что объектами контроля качества являются исходное сырье и конечная продукция собственного производства. В связи с этим в лаборатории должна быть система обозначения образцов, предназначенных для анализа их документирования, приемки, хранения и списания. Во всем остальном и те и другие лаборатории имеют много общего. Это относится к технической компетентности, помещениям и окружающей среде, испытательному оборудованию, средствам измерения, квалификации персонала, наличию лицензии и сертификатов, наличию необходимой документации и регистрации результатов проводимых испытаний.

Контрольная лаборатория ОТК должна располагать документацией, устанавливающей методы анализа и требования к качеству продукции, нормативной документацией (ФС, ФСП, ГФ, ТУ); документами по обеспечению поддержания в должном состоянии оборудования и средств измерения; документами, определяющими систему хранения информации и результатов испытаний, а также порядок проведения анализов.

Контрольная лаборатория ОТК должна иметь систему регистрации, в т.ч. образцов ЛС, поступивших на контроль, результатов проверки их качества с расчетами и протоколами анализа, регистрацию лиц, получивших образцы.

5.6. Контроль качества ЛС в контрольно-аналитической лаборатории (центрах по контролю качества лекарственных средств)

5.6.1. Документы, нормирующие деятельность КАНЛ

Деятельность аккредитованной территориальной (региональной) контрольно-аналитической лаборатории (КАНЛ) включает организационно-методическую и производственную работу. КАНЛ должна иметь лицензию на виды деятельности, а все сотрудники должны быть аккредитованы по профилю работы. Функции КАНЛ определены приказом Минздрава РФ «Об усилении контроля качества лекарственных средств» от 25.03.94 №53. Этот приказ направлен на усиление эффективности контроля качества ЛС, производимых в России и закупаемых за рубежом, на исключение возможности реализации ЛС, не соответствующих требованиям НД.

Для реализации указанных целей приказом МЗ РФ №53 утверждены: «Инструкция о порядке проведения государственного контроля качества ЛС, используемых на территории РФ»; «Инструкция о порядке проведения КАНЛ контроля качества отечественных и зарубежных ЛС, поступающих в аптечные и лечебные учреждения»; «Положение о территориальной (региональной) контрольно-аналитической лаборатории (центре контроля качества лекарственных средств)».

5.6.2. Порядок проведения государственного контроля качества ЛС

Инструкция устанавливает, что государственный контроль качества химико-фармацевтических, гормональных, витаминных, ферментных препаратов, антибиотиков, ЛС, полученных из животного и растительного сырья, радиофармацевтических препаратов, диагностических наборов осуществляет Департамент МЗ РФ через контрольно-аналитические лаборатории (ЦКЛ), НИИКЛС и другие НИИ. Государственному контролю подлежат все ЛС, выпускаемые как отечественными предприятиями, независимо от форм собственности и подчиненности, так и поступающие по импорту через аптечные базы (склады).

Государственный контроль ЛС осуществляется в виде:

- предварительного, т.е. контроля первых 5 серий ЛП, впервые произведенного данным предприятием или переведенного по какой-либо причине на этот вид контроля Департаментом МЗ РФ;
- выборочного (последующего), т.е. контроля любой серии ЛП, изъятого на складе предприятия-изготовителя, с места хранения или из аптеки;
- арбитражного контроля, проводимого при возникновении споров о качестве ЛС между поставщиком и потребителем.

Анализ образцов, поступивших на госконтроль, должен быть проведен в течение не более 30 дней. В случае выявления брака Департамент даст указание об изъятии забракованных ЛС.

Государственный контроль осуществляется также в процессе сертификации ЛС и при проведении инспектирования. Инспекционные проверки заключаются в плановом контроле за качеством ЛС на предприятиях и в организациях, которые производят, хранят и реализуют ЛС, вне зависимости от их организационно-правового статуса.

В «Инструкции о порядке проведения государственного контроля качества ЛС, используемых на территории РФ» предусматриваются общие особенности и различия в порядке проведения государственного контроля отечественных и зарубежных ЛС по всем трем его видам: предварительному, последующему выборочному и арбитражному.

Из отечественных препаратов предварительному выборочному контролю подлежат: впервые разрешенные к медицинскому применению или впервые выпускаемые серийно на данном предприятии; серийно выпускаемые на данном предприятии по измененной технологии или при получении лицензии на производство; переведенные на этот вид контроля Департаментом МЗ РФ в связи с переходом на использование импортных субстанций. Перевод (обратный) с предварительного на последующий выборочный контроль Департамент разрешает в том случае, если его качество отвечает всем требованиям НД не менее чем пяти серий подряд.

Последующему выборочному контролю подвергаются все серийно выпускаемые ЛС (по планам-заданиям Департамента). Образцы ЛП с сопроводительным письмом и актом отбора средней пробы направляются в НИИКЛС. При положительных результатах анализа НИИКЛС уведомляет о них предприятие-изготовитель, у которого отобраны образцы. При выявлении несоответствия качества образцов требованиям НД НИИКЛС направляет в тот же адрес письменное заключение с протоколом анализа.

Арбитражный контроль проводит НИИКЛС. Образцы ЛП для проведения арбитражных анализов направляются в НИИКЛС с сопроводительным письмом, актом отбора средней пробы, протоколом анализа по всем показателям НД и письменным заключением предприятия-изготовителя об отказе удовлетворить претензии потребителя.

Зарубежные ЛП также проходят все указанные этапы государственного контроля.

Предварительному контролю подлежат первые три серии впервые закупаемых ЛС. Образцы на его проведение направляются аптечной базой (складом) в десятидневный срок с момента их поступления.

Последующему контролю подвергаются антибиотики, гормональные, ферментные и другие ЛП из животного сырья по всем показателям НД; химико-фармацевтические препараты, требующие испытания на стерильность и пирогенность (выборочно по этим показателям, по указанию Департамента МЗ РФ). Остальные закупаемые ЛС подвергаются последующему контролю выборочно по плану НИИКЛС.

Арбитражному контролю подлежат все серии зарубежных ЛС, при оценке качества которых были выявлены отклонения от требований НД. Образцы на анализ в НИИКЛС направляет организация, выявившая несоответствие ЛП требованиям НД. фирме-изготовителю предъявляется претензия.

5.6.3. Отбор средней пробы для проведения государственного контроля

При отборе проб (выборок) лекарственных средств руководствуются требованием ГФ XI (вып. 2, с. 15) и требованиями ФС (ФСП).

Пробы (выборки) отбирают из отдельных серий (партий) ЛС после проведения наружного осмотра, только из неповрежденных, укупоренных и упакованных согласно требованиям НД упаковочных единиц. При отборе проб ядовитых и наркотических ЛС необходимо руководствоваться правилами, предусмотренными соответствующими приказами, положениями, инструкциями, утвержденными Минздравом РФ.

Для проведения испытаний ЛС на соответствие требованиям НД проводят многоступенчатый отбор проб (выборок). При этом пробу образуют по ступеням и ЛС в каждой ступени отбирают случайным образом в пропорциональных количествах из единиц, отобранных в предыдущей ступени. Число ступеней определяется видом упаковки:

1-я ступень: отбор единиц упаковочной тары (ящиков, мешков, коробок и др.);

2-я ступень: отбор упаковочных единиц, находящихся в упаковочной таре (коробок, флаконов, банок и др.);

3-я ступень: отбор продукции в первичной упаковке (ампул, флаконов, туб и др.).

Из отобранных на последней ступени упаковочных единиц после контроля по внешнему виду берут пробу для контроля качества ЛС на соответствие требованиям НД. Количество ЛС должно быть достаточным для проведения 4 полных анализов по всем разделам ФС (ФСП). Порядок отбора проб для контроля ЛС на стерильность, пирогенность, токсичность и другие специальные виды контроля указан в ОФС (ГФ XI, в. 2) или ФС (ФСП).

Отбор средней пробы завершается составлением «Акта отбора средней пробы», в котором указывается наименование ЛС, номер серии, общее количество ЛС, количество отобранного ЛС. Акт составляется и подписывается комиссией, в состав которой входят начальник ОТК, представитель КАНЛ (или заказчика).

5.6.4. Порядок проведения КАНЛ контроля качества ЛС, поступающих в аптечные учреждения

Утвержденная приказом МЗ РФ от 25.03.94 №53 Инструкция устанавливает единый порядок контроля качества отечественных и зарубежных ЛС, поступающих в аптечные учреждения из аптечных баз (складов), предприятий. Перед реализацией все лекарственные средства (за исключением бактериальных и вирусных) подлежат обязательному контролю на аптечных базах (складах) или в территориальных КАНЛ (ЦККЛ). Затем в установленном порядке на основании протоколов анализа ЛС сертифицируются органами сертификации.

Обязательному посерийному контролю на соответствие требованиям НД по всем показателям подлежат: ЛС, изготовленные предприятиями негосударственных форм собственности и закупленные нецентрализованно; ЛС, используемые для приготовления глазных капель и инъекционных растворов в условиях аптеки; наркотические ЛС (включая ЛФ); ЛС для наркоза (исключая кислород и закись азота); ЛС, используемые в детской практике; рентгеноконтрастные ЛС; препараты инсулина; ЛС, вызывающие сомнение в их качестве.

Качество остальных ЛС, закупленных централизованно или изготовленных предприятиями государственных форм собственности, *оценивается выборочно* от каждой серии (партии) по показателям НД: «Описание», «Подлинность», «Упаковка», «Маркировка». После оценки качества все перечисленные ЛС проходят сертификацию на основании протоколов анализа. ЛС для инъекций и глазные капли подвергаются обязательному посерийному контролю на соответствие НД по показателям «РН» и «Механические примеси».

Образцы всех поступивших по импорту серий гормональных, ферментных и других ЛП из животного сырья и антибиотиков направляются в НИИЛС, а препаратов крови, консервантов и кровезаменителей — в гематологический научный центр РАМН. Образцы ЛП, требующих проверки на стерильность и пирогенность, направляются по указаниям Департамента МЗ РФ в соответствующие НИИ для выполнения испытаний по этим показателям.

Каждая партия лекарственного растительного сырья (ЛРС) должна проверяться на соответствие требованиям ГФ XI или НД по показателям: «Подлинность», «Измельченность», «Степень зараженности амбарными вредителями», а также на отсутствие радиоактивности.

Все направляемые на контроль отечественные препараты должны сопровождаться паспортом ОТК предприятия, а зарубежные — сертификатом качества фирмы-производителя.

В случае выявления несоответствия ЛС требованиям НД или обнаружения скрытого брака в процессе хранения до истечения срока годности предъявляется рекламация предприятию или фирме-изготовителю ЛС. Если последний отказывается от удовлетворения претензий, образцы этих ЛС направляются на арбитражный контроль в соответствующий НИИ.

5.6.5. Положение о территориальной контрольно-аналитической лаборатории

Предусмотренный утвержденными приказом №53 Инструкциями порядок проведения контроля качества ЛС осуществляется в КАНЛ (ЦККЛ). На региональном уровне контрольно-разрешительная система и система сертификации, осуществляющие в РФ контроль качества ЛС, представлены органами по сертификации ЛС (ОС) и контрольно-аналитическими лабораториями (центрами контроля качества лекарств). Таким образом, аккредитованная КАНЛ является частью контрольно-разрешительной системы обеспечения качества ЛС и вместе с тем частью системы по сертификации ЛС. Ряд функций ОС и КАНЛ (ЦККЛ) осуществляют в результате совместной деятельности. Вместе с тем каждая из них имеет свои конкретные задачи.

Согласно «Правилам по проведению сертификации ЛС» КАНЛ и ЦККЛ осуществляют свою деятельность в соответствии с «Положением о контрольно-аналитической лаборатории». КАНЛ (ЦККЛ) подотчетна Департаменту МЗ РФ по производственной деятельности как часть системы сертификации. Она осуществляет контроль качества ЛС в строгом соответствии с требованиями НД.

КАНЛ должна быть полностью независимой от коммерческого, финансового или иного давления, которое может повлиять на объективность заключения о качестве ЛС. Являясь государственным учреждением, КАНЛ по финансовым вопросам подчинена органам государственной власти. Она работает в тесном взаимодействии с территориальными органами здравоохранения и органами управления аптечной службой, руководствуясь в работе законами РФ, постановлениями Правительства и нормативными актами МЗ РФ.

Основные задачи, предусмотренные «Положением о территориальной КАНЛ (ЦККЛ)» и «Правилами по проведению сертификации ЛС в РФ»:

1. Контроль за качественным обеспечением лекарственной помощи населению, предотвращение случаев отпуска недоброкачественных ЛС.

2. Проведение Государственного контроля качества ЛС, поступающих на оптовые предприятия (независимо от форм их собственности) от всех отечественных производителей ЛС и от зарубежных фирм; ЛС, поступающих в предприятия, занятые их реализацией и закупкой.

3. Проведение контроля качества ЛС, изготавливаемых аптеками всех типов, мелкорозничными аптечными учреждениями, фармацевтическими предприятиями, акционерными обществами и другими предприятиями территориального подчинения (независимо от организационно-правового статуса).

4. Осуществление Государственного надзора за производственной деятельностью аптечных учреждений и предприятий территориального подчинения.

КАНЛ выполняет следующие основные функции:

1. Проводит выборочный контроль качества ЛС.

2. Осуществляет контроль за качеством воды очищенной, за скоропортящимися и нестойкими ЛП в аптеках.

3. Биологический контроль качества ЛС и ЛРС, содержащих сердечные гликозиды.

4. Проводит (при наличии микробиологической службы в КАНЛ) микробиологический контроль изготовленных в аптеках стерильных ЛС, воды очищенной, смывов с флаконов, упаковочных и других материалов.

5. Контролирует выполнение аналитическими кабинетами (столами) аптек требований «Инструкции по контролю качества ЛС, изготавливаемых в аптеках».

6. Осуществляет государственный надзор за соблюдением технологических и санитарных норм при изготовлении ЛС, за соответствием прав изготовителя выданным лицензиям на те или иные лекарственные формы, за соблюдением порядка учета и правил хранения ЛС.

7. Анализирует условия производственной деятельности аптечных учреждений и на этой основе делает заключение о возможности соблюдения технологии производства ЛС, фармацевтического порядка и санитарного состояния.

8. Делает соответствующие предписания на основе полученного при фармобследовании заключения по улучшению производственной деятельности аптек и контролирует их выполнение.

9. В случае выявления недоброкачественных ЛС приостанавливает их реализацию и направляет заключение в Департамент МЗ РФ и территориальные органы управления здравоохранения или аптечной службы.

Для проведения в КАНЛ контроля качества изготовленных ЛС производится изъятие из аптек лекарственных форм в соответствии со следующими нормами. Из хозрасчетных аптек и аптечных пунктов первой категории изымается не менее 0,1% приготовленных ЛС (при наличии провизора-аналитика в аптеке) и 0,3% (при его отсутствии). Из аптек лечебно-профилактических учреждений ежемесячно изымается не менее: 20 ЛФ — из аптек 1 группы; 15 — 2 группы; 10 — 3 группы; 5 — 4-5 группы; 3 — 6-8 группы.

Из числа изымаемых на анализ ЛС 40% должны составлять ЛФ с одним ингредиентом, 40% — с двумя, 10% — с тремя и 10% — с четырьмя и более ингредиентами.

В КАНЛ изымаемые из аптек ЛФ анализируются по всем входящим в их состав ингредиентам. Рефрактометрическим методом допускается осуществлять контроль не более 10% ЛС.

Согласно указанным нормам КАНЛ имеет право беспрепятственно изымать ЛС и проводить отбор проб в необходимых количествах из аптечных учреждений, получать от них все необходимые документы по результатам контроля качества ЛС.

Для нормальной деятельности КАНЛ необходимо иметь соответствующую материальную базу. Она должна располагаться в нескольких помещениях, в которых размещаются аналитическая, весовая, физико-химическая, хроматографическая лаборатории, лаборантская и др. Между ними должны быть обеспечены рациональная взаимосвязь, благоприятные условия для выполнения контроля качества ЛС, удобное размещение необходимого оборудования, приборов и аппаратов, применение безопасных методов труда (соблюдение техники безопасности). КАНЛ должна иметь правовые документы (Положение о КАНЛ, копия устава, договор об аренде помещения), нормативные документы (ГФ, зарубежные фармакопеи, ОСТы, инструкции, приказы МЗ РФ, ФС, НД фирм-изготовителей и др.).

Для проведения биологического и микробиологического контроля должны быть оборудованы помещения, отвечающие требованиям этих видов контроля (посевная с боксом, термостатная, диагностическая, стерилизационная, моечно-дистилляционная, кладовая, биопункт). Поддержание необходимых условий в помещениях баклаборатории должно отражаться в журнале контроля и в эксплуатационной документации.

КАнЛ должна быть оснащена приборами, оборудованием, реактивами, стандартными образцами, эталонами, растворителями, справочной литературой, а также копируемыми аппаратами и компьютерной техникой. Очень важно иметь модемную связь с органами сертификации, оборудование и средства измерений должны отвечать требованиям стандартов и НД на используемые методы анализа.

В КАнЛ должны быть документы на все испытательное и измерительное оборудование: регистрационные документы (журналы, карты, листы), данные об аттестации оборудования, о неисправностях, ремонтах, документы по эксплуатации и техническому обслуживанию (паспорта, акты проверок и др.). Окружающая среда, в условиях которой проводятся анализы, не должна влиять на их результаты и являться причиной погрешности измерений.

В КАнЛ должен быть установлен порядок регистрации и хранения документов. Обязательной регистрации подлежат все поступающие на контроль образцы ЛС, результаты проверки их качества, протоколы анализов и др.

К числу документов на контролируемые образцы ЛС относятся: журнал регистрации ЛС, поступивших на контроль; аналитический паспорт (на отечественные ЛС); оригинал или заверенная копия сертификата (на зарубежные ЛС); акт отбора средней пробы.

Документация на порядок проведения анализов и регистрации полученных данных: рабочие журналы с расчетными данными оценки качества ЛС; протоколы анализов; журнал регистрации протоколов анализа.

Срок хранения документов с результатами проверки качества ЛС должен соответствовать сроку годности ЛС.

В КАнЛ должны быть инструкции о порядке обеспечения сохранности изъятых на контроль образцов ЛС и о порядке возврата заказчику образцов, оставшихся от проведения контроля.

КАнЛ принимает участие в работе или вносит предложения лицензионным, аттестационным, аккредитационным комиссиям, в том числе и по вопросам лишения лицензий. Оказывает организационно-методическую помощь аптечным учреждениям по вопросам улучшения контроля качества ЛС. Организует и проводит на рабочих местах стажировку сотрудников, назначенных на должность провизора-аналитика. Выполняет роль учебно-методической базы для студентов фармацевтических учебных заведений.

Коллектив КАнЛ несет ответственность за своевременность выполнения своих функций, за достоверность результатов контроля ЛС, объективность итогов надзора за фармацевтической деятельностью, за правильность отражения в документах результатов проверок и ведения учета показателей производственной деятельности, достоверность содержания отчета, качество приготовленных реактивов и титрованных растворов, объективность отражения результатов оценки качества ЛС в аналитических паспортах. Полную ответственность за качество и своевременность выполняемых КАнЛ функций несет ее заведующий. О результатах производственной деятельности он ежегодно отчитывается перед Департаментом.

5.7. Контроль качества лекарств, изготавливаемых в аптеках

5.7.1. Общие положения о внутриаптечном контроле

Вся производственная деятельность аптеки направлена на обеспечение высококачественного изготовления ЛС для населения и лечебно-профилактических учреждений. Достигается это за счет строгого выполнения технологии изготовления ЛФ, соблюдения фармацевтического порядка и санитарного режима, правильно и четко организованного внутриаптечного контроля, правил и сроков хранения и отпуска ЛС.

Внутриаптечный контроль осуществляется в соответствии с Приказом МЗ РФ от 16 июля 1997 г. №214 «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках». Приказом утверждены три документа (приложения к приказу 1, 2, 3):

1. «Инструкция по контролю качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках», содержащая 8 приложений.
2. «Типовые профессионально-должностные требования к провизору, занятому контролем качества ЛС, изготавливаемых в аптеках (провизору-аналитику)».
3. «Сроки годности, условия хранения и режим стерилизации ЛС, изготовленных в аптеках».

В соответствии с Приказом МЗ РФ №214 в аптеках должны быть созданы условия, необходимые для выполнения всех утвержденных требований, инструкций, нормативов, положений. Контроль качества ЛС, изготавливаемых в аптеках, должен осуществляться провизором-аналитиком высокой квалификации, владеющим теоретическими знаниями и практическими навыками в соответствии с «Типовыми требованиями» (приложение 2 к приказу). Провизоры-аналитики должны быть аккредитованы на этот вид фармацевтической деятельности и обязаны владеть всеми видами внутриаптечного контроля. Выполнение отдельных видов внутриаптечного контроля осуществляет провизор-технолог.

Внутриаптечный контроль — это комплекс мероприятий, направленных на своевременное предупреждение и выявление ошибок, неточностей, возникающих при изготовлении, оформлении и отпуске лекарств.

Контроль осуществляется в строгом соответствии с «Инструкцией по контролю качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках», утвержденной Приказом МЗ РФ №214 (приложение 1). В ней предусмотрены все необходимые мероприятия, обеспечивающие изготовление в аптеках ЛС, качество которых соответствует требованиям, регламентированным ГФ, действующими НД (ОФС, ФС, ФСП), приказами и инструкциями Минздрава РФ. Действие Приказа МЗ РФ №214 распространяется на все аптеки (в т.ч. госомпатические), находящиеся на территории России независимо от форм собственности и ведомственной принадлежности.

Система внутриаптечного контроля включает проведение предупредительных мероприятий и различных видов контроля, таких как **приемочный, органолептический, письменный, опросный, физический, химический, контроль при отпуске**. Руководитель аптеки обязан обеспечить условия для проведения всех указанных видов контроля. Для выполнения внутри-

аптечного контроля в аптеках должны быть оборудованы аналитические кабинеты (столы), оснащенные всем необходимым согласно «Инструкции» (приложение 1).

Независимо от источника поступления все ЛС и ЛВ, поступающие в аптеку, подвергаются приемочному контролю. Все ЛС, изготовленные в аптеке по индивидуальным рецептам и требованиям лечебных учреждений (в т.ч. гомеопатические), а также внутриаптечная заготовка, фасовка, концентраты и полуфабрикаты подвергаются письменному, органолептическому контролю и контролю при отпуске обязательно, опросному и физическому — выборочно, химическому — в соответствии с разделом 8 Инструкции — «Химический контроль» — обязательно или выборочно (в зависимости от вида ЛФ).

5.7.2. Предупредительные мероприятия

Большое значение в обеспечении фармацевтического порядка и качества изготовления ЛС имеет организация и проведение предупредительных мероприятий. К ним относится соблюдение санитарных норм и правил противозидемического режима, правил асептики при изготовлении ЛС в соответствии с действующими нормативными документами, инструкциями и приказами. Все это способствует изготовлению высококачественных ЛС.

Соблюдение требований и правил получения, сбора, хранения и изъятия для испытаний на стерильность воды очищенной, воды для инъекций, стерильных растворов, требований к приготовлению и контролю качества растворов для новорожденных, а также правил приготовления ЛС в асептических условиях, изготовления нестерильных ЛС определены «Инструкцией по санитарному режиму аптечных учреждений (аптек)», утвержденной Приказом МЗ РФ №309 от 21 октября 1997 г. Чем строже соблюдается санитарный режим, тем меньше микробная загрязненность ЛС.

Предупредительные мероприятия включают обеспечение исправности и точности приборов, аппаратов и весового хозяйства, систематической их проверки. Важное значение имеет контроль за правильностью выписываемых рецептов и требований лечебных учреждений, за соблюдением технологии ЛС, ее соответствием требованиям ГФ, НД и методических указаний, действующих приказов и инструкций. Любые отклонения и нарушения норм метрологии и технологии влияют на качество изготавливаемых ЛС. Приготовление ЛС по индивидуальным прописям, а также внутриаптечной заготовки, концентратов и полуфабрикатов считается законченным только после оценки их качества и правильности оформления. В аптеке должны быть созданы необходимые условия для хранения ЛС в соответствии с их физико-химическими свойствами и требованиями ГФ, чтобы они выдерживали установленные НД сроки годности.

Особые требования предъявляются в аптеке к правильности оформления и заполнения штангласов. В помещениях хранения на всех штангласах с ЛС должны быть указаны: номер серии предприятия-изготовителя, номер анализа КАНЛ (ЦККЛ), срок годности, дата заполнения и подпись заполнившего штанглас. На штангласах, заполненных ЛС, содержащими сердечные гликозиды, должно быть указано количество ЕД/г ЛРС или ЕД/мл ЛС.

В ассистентских комнатах на всех штангласах с ЛВ должны быть указаны: дата заполнения, подпись заполнившего штанглас и проверившего подлинность ЛВ. На штангласах с ЛВ списков А и Б должны быть указаны высшие разовые и суточные дозы, а на штангласах с ЛВ, предназначенными для изготовления стерильных ЛФ, — предупредительная надпись «Для стерильных лекарственных форм».

Штангласы с растворами, настояками, концентратами должны быть обеспечены нормальными каплемерами или пипетками. На штангласе указывается число капель в определенном объеме. Заполнение штангласа или бюретки в бюреточной установке должно производиться только после полного использования ЛС и соответствующей обработки штангласа (бюретки).

Номенклатура концентратов, полуфабрикатов и внутриаптечной заготовки ЛС, изготавливаемых в аптеках региона, должна утверждаться территориальной КАНЛ. В этот перечень могут включаться только те прописи, на которые имеются методики анализа для химического контроля и установлены сроки годности. Исключение составляют некоторые внутриаптечные заготовки для ЛФ наружного применения и гомеопатические разведения, анализ которых не может быть произведен в условиях аптеки. Их готовят в присутствии провизора-аналитика или провизора-технолога.

5.7.3. Приемочный контроль

Цель приемочного контроля — предупреждение поступления в аптеку некачественных ЛС. Он заключается в проверке всех поступающих ЛС на соответствие требованиям ФС по показателям: «Описание», «Упаковка», «Маркировка», а также наличия сертификатов и других документов, подтверждающих качество ЛС в соответствии с действующими приказами и инструкциями. Этот вид контроля осуществляет зав. отделом запасов.

Контроль по показателю «Описание» предусматривает проверку внешнего вида, запаха. В случае сомнения в качестве образцы ЛС направляются в КАНЛ (ЦККЛ). Эти ЛС хранятся в аптеке изолированно от других с обозначением «Забраковано при приемочном контроле».

При проверке по показателю «Упаковка» главное внимание обращается на ее целостность и соответствие упаковки физико-химическим свойствам лекарственных средств.

При контроле по показателю «Маркировка» уделяют внимание правильности оформления этикетки, а также соответствию маркировки на первичной, вторичной и групповой упаковке и наличию листовки-вкладыша (на русском языке). На этикетках должны быть указаны: предприятие-изготовитель, название ЛС, масса или объем, концентрация или состав, номер серии, номер анализа, срок годности, дата фасовки. На ЛС, содержащих сердечные гликозиды, должно быть указано количество ЕД/г ЛРС или ЕД/мл ЛС. Если ЛС предназначены к изготовлению растворов для инъекций и инфузий, то на этикетке должно быть указано «Годен для инъекций». Упаковки с ядовитыми и наркотическими ЛС должны быть оформлены в соответствии с требованиями действующих приказов и инструкций.

Лекарственное растительное сырье, поступающее от населения, проверяется по показателю «Внешние признаки» в соответствии с требованиями ГФ или другой НД, после чего направляется на анализ в территориальную КЛнЛ (ЦККЛ).

5.7.4. Письменный контроль

Письменный контроль осуществляет провизор-технолог. Суть его состоит в оформлении паспортов письменного контроля при изготовлении ЛФ по рецептам и требованиям лечебных учреждений. В паспорте должны быть указаны: дата изготовления, номер рецепта (номер больницы), наименования взятых ЛВ, их количества, число доз, подписи изготовившего, расфасовавшего и проверившего изготовленную ЛФ.

Все расчеты должны производиться до изготовления ЛФ и записываться на оборотной стороне паспорта. Паспорт заполняется немедленно после изготовления ЛФ, по памяти, на латинском языке, в соответствии с последовательностью технологических операций. В случае использования полуфабрикатов и концентратов в паспорте указываются их состав, концентрация, взятый объем или масса. При изготовлении порошков, суппозиториев, пилюль указываются общая масса, количество и масса отдельных доз. Общая масса пилюль или суппозиториев, концентрация и объем (масса) изотонирующих и стабилизирующих веществ, добавленных в глазные капли, растворы для инъекций (инфузий), должны быть указаны не только в паспорте, но и на рецептах.

Ведение паспортов письменного контроля обязательно и в том случае, когда ЛФ изготавливаются и отпускаются одним и тем же лицом. Паспорт при этом заполняется в процессе изготовления ЛФ.

Изготовленные ЛФ, рецепты и паспорта передаются фармацевтом на проверку провизору-технологу, который осуществляет контроль. Суть контроля состоит в установлении соответствия записей в паспорте и в рецепте, а также в проверке правильности расчетов. Если провизором-аналитиком проведен полный химический контроль качества данного ЛС, то на паспорте проставляется номер анализа и подпись провизора-аналитика. Паспорт письменного контроля хранится в аптеке в течение двух месяцев.

5.7.5. Опросный контроль

Опросный контроль осуществляется провизором-технологом в течение рабочего дня после изготовления фармацевтом не более пяти ЛФ. Суть опросного контроля состоит в том, что провизор-технолог называет первое входящее в ЛФ лекарственное вещество, а при контроле ЛФ сложного состава указывает также его количество. После этого фармацевт должен назвать все остальные ЛВ, входящие в ЛФ, и их количества. При использовании для приготовления ЛФ полуфабрикатов или концентратов фармацевт называет их состав и концентрацию.

5.7.6. Органолептический контроль

Является обязательным и проводится провизором-технологом или провизором-аналитиком. Органолептический контроль заключается в проверке каждой ЛФ (в т.ч. гомеопатической) по показателям: «Описание», включая внешний вид, запах, однородность, отсутствие механических включений (в жидких ЛФ). На вкус проверяются выборочно ЛФ, предназначенные для детей. Однородность порошков, гомеопатических тригатурций, мазей, пилюль, суппозиториев проверяется до разделения массы на дозы в соответствии с требованиями ГФ. Проверка однородности этих ЛФ осуществляется выборочно у каждого фармацевта в течение рабочего дня.

5.7.7. Физический контроль

Выполняется провизором-аналитиком и заключается в проверке общей массы (объема) ЛФ, количества и массы отдельных доз (не менее трех), входящих в данную ЛФ. Физическому контролю подлежат:

- каждая серия фасовки и внутриаптечной заготовки (включая фасовку промышленной продукции и гомеопатических ЛС) — не менее трех упаковок;
- ЛФ, изготавливаемые по индивидуальным рецептам (требованиям), выборочно в течение рабочего дня с учетом всех видов ЛФ, но не менее 3% от количества ЛФ, изготовленных за день;
- каждая серия ЛФ, требующих стерилизации после расфасовки (до стерилизации), в количестве не менее пяти флаконов (бутылок);
- число гомеопатических гранул в определенной массе навески в соответствии с требованиями НД.

Нормы отклонений, допустимых при изготовлении ЛФ, регламентируются «Инструкцией по оценке ЛС, изготавливаемых в аптеке», утвержденной Приказом МЗ РФ №305 от 16.10.97 г.

5.7.8. Химический контроль

Выполняется только провизором-аналитиком и заключается в оценке качества изготовленного ЛС по показателям «Подлинность», «Испытания на чистоту и допустимые пределы примесей» (качественный анализ) и «Количественное определение» (количественный анализ) лекарственных веществ, входящих в его состав.

Качественный анализ выполняется обязательно или выборочно в зависимости от объекта исследования. Также обязательным или выборочным может быть полный химический контроль, включающий как качественный, так и количественный анализ.

Обязательно подвергаются качественному анализу: вода очищенная, вода для инъекций ежедневно (из каждого баллона, а при подаче воды по трубопроводу — на каждом рабочем месте) на отсутствие хлоридов, сульфатов и солей кальция. Вода для приготовления инъекционных растворов подвергается дополнительным испытаниям на наличие восстанавливающих веществ, солей аммония и диоксида углерода (в соответствии с требованиями ГФ XI). Вода очищенная ежеквартально направляется в региональную КАНЛ для полного химического анализа.

Качественному анализу обязательно подлежат все лекарственные средства, концентраты и полуфабрикаты (в том числе для приготовления гомеопатических ЛС), поступающие из помещений хранения в ассистентскую, а в случае сомнения — ЛС, поступающие в аптеку со склада, а также ЛС, расфасованные в аптеке, и внутриаптечная заготовка, изготовленная и расфасованная в аптеке (каждая серия), концентраты, полуфабрикаты, жидкие ЛС в бюреточной установке и в штангласах с пипетками в ассистентской комнате при заполнении.

Выборочному качественному анализу подлежат ЛФ, изготовленные по индивидуальным рецептам и требованиям лечебных учреждений, у каждого фармацевта в течение дня, но не менее 10% от общего количества изготовленных ЛФ. Проверке при этом подвергаются различные виды ЛФ, но особое внимание уделяется: ЛФ для детей, ЛФ, применяемым в глазной практике, ЛФ, содержащим наркотические и ядовитые вещества, гомеопатическим ЛФ четвертого десятичного разведения, содержащим ядовитые и сильнодействующие вещества различной химической природы. Результаты качественного анализа регистрируются в журнале.

Обязательному полному химическому контролю (качественному и количественному анализу) подвергаются:

- все растворы для инъекций и инфузий до стерилизации, включая определение рН изотонирующих и стабилизирующих веществ;
- у тех же растворов после стерилизации проверяются значение рН, подлинность и количественное содержание действующих веществ (стабилизаторы после стерилизации проверяются в случаях, предусмотренных инструкциями и НД);
- стерильные растворы для наружного применения (интравaginaльные, офтальмологические — для орошений, растворы для лечения ожогов, открытых ран и др.);
- глазные капли и мази, содержащие наркотические и ядовитые вещества (содержание изотонирующих и стабилизирующих веществ в глазных каплях проверяется до стерилизации);
- все лекарственные формы для новорожденных детей;
- растворы атропина сульфата и кислоты хлористоводородной (для внутреннего употребления), растворы ртути дихлорида и серебра нитрата;
- все концентраты, полуфабрикаты, тритурации, в т.ч. жидкие гомеопатические разведения и их тритурации;
- вся внутриаптечная заготовка ЛС (каждая серия);
- стабилизаторы, применяемые при приготовлении растворов для инъекций, и буферные растворы, используемые при изготовлении глазных капель;
- концентрация спирта этилового при разведении в аптеке, в случае необходимости — при приеме в аптеку со склада, а также в водно-спиртовых гомеопатических растворах и каплях (каждая серия);
- гомеопатические гранулы на распадаемость (каждая серия) в соответствии с требованиями НД.

В порядке исключения сложные по своему составу ЛФ для новорожденных детей и гомеопатические ЛФ, не имеющие методик качественного и количественного анализа, изготавливаются под наблюдением провизора-аналитика или провизора-технолога или на них выполняются только качественные реакции.

Выборочному полному химическому контролю подвергаются ЛФ, изготовленные в аптеке по индивидуальным рецептам или требованиям лечебных учреждений — не менее трех при работе в одну смену с учетом всех видов ЛФ. Особое внимание при этом уделяется на: ЛФ для детей, ЛФ, применяемые в глазной практике, ЛФ, содержащие наркотические и ядовитые вещества, растворы для лечебных клизм.

5.7.9. Особые требования к контролю качества стерильных растворов

К стерильным растворам аптечного изготовления относятся: растворы для инъекций и инфузий, глазные капли, офтальмологические растворы для орошений, все растворы для новорожденных, некоторые растворы для наружного применения. Контроль их качества осуществляется в соответствии с требованиями ГФ, «Методических указаний по изготовлению стерильных растворов в аптеках» и утвержденной Приказом №214 «Инструкции по контролю качества ЛС, изготовленных в аптеках».

Изготовление стерильных растворов не допускается при отсутствии данных о химической совместимости ингредиентов, входящих в их состав, о технологии изготовления и режиме стерилизации, а также при отсутствии методик для их полного химического контроля. Вода очищенная, вода для инъекций, лекарственные вещества, вспомогательные материалы, используемые для приготовления стерильных растворов, должны соответствовать требованиям ГФ и другой НД. До стерилизации растворы для инъекций и инфузий подвергаются полному химическому контролю. После стерилизации растворы вновь контролируют по внешнему виду, значению рН, подлинности и количественному содержанию каждого ингредиента. Для испытаний от каждой серии растворов для инъекций отбирается один флакон.

Микробиологический контроль на стерильность и испытания на пирогенность растворов для инъекций и инфузий проводят согласно ГФ XI, а контроль на механические включения — в соответствии с Инструкцией (приложение 8). В Инструкции по контролю инъекционных и офтальмологических растворов и глазных капель, изготовленных в аптеке, на механические включения рассмотрен порядок проведения контроля (первичного и вторичного).

Первичный контроль (до стерилизации) осуществляется после фильтрования и фасовки растворов. Просматривается каждая бутылка. При обнаружении механических включений повторно фильтруют, вновь просматривают, укупоривают, маркируют, стерилизуют.

Вторичному контролю (после стерилизации) подлежат все 100% флаконов, которые прошли стадию стерилизации, до их оформления и упаковки. Асептически приготовленные растворы просматривают только один раз (после разлива или стерилизующего фильтрования).

Контроль на отсутствие механических включений выполняет провизор-технолог, руководствуясь разделами Инструкции, в которых описаны условия проведения и техника контроля.

При наличии механических включений бутылки (флаконы) укладывают отдельно в специальную тару. Они считаются забракованными, т.к. не удовлетворяют требованиям ГФ, НД, приказов и инструкций МЗ РФ. Одновременно проверяется объем раствора в упаковке и качество укупорки. Хранят стерильные растворы в условиях, соблюдения которых требуют физико-химические свойства входящих в них компонентов, и не более установленного срока годности. По его истечении они подлежат изъятию. Повторная стерилизация не допускается.

5.7.10. Сроки годности, условия хранения и режим стерилизации лекарственных средств, изготовленных в аптеках

Указанные сведения изложены в Приказе МЗ РФ №214 от 16 июля 1997 г. «О контроле качества ЛС, изготовленных в аптеках» (приложение 3). Это важнейший нормативный документ, включающий наименование ЛС, состав ЛФ, срок годности (в сутках) при определенных температурных интервалах, условия хранения, режим стерилизации (температура, время). Содержит 246 наименований ЛС (в т.ч. гомеопатических), концентратов и полуфабрикатов, номенклатура которых подразделяется на 9 групп: стерильные растворы во флаконах и бутылках, герметично укупоренные с резиновыми пробками под обкатку (растворы для инъекций и инфузий, другие стерильные растворы, капли глазные, офтальмологические растворы для орошения, концентраты для изготовления глазных капель); ЛС для новорожденных детей, в т.ч. растворы для внутреннего употребления, растворы и масла для наружного применения, глазные капли, порошки, мази; прочие мази; порошки; микстуры и растворы для внутреннего применения; концентрированные растворы для изготовления жидких ЛС; полуфабрикаты для изготовления наружных жидкостей, капель для носа, порошков и мазей; гомеопатические гранулы и водно-спиртовые разведения (потенции). Сроки годности указанных ЛС рассмотрены в главе 8 (раздел 8.5). По истечении указанных сроков годности неустаревшие ЛФ изымаются.

5.7.11. Контроль при отпуске

Этому виду контроля обязательно подвергаются все изготовленные в аптеке ЛС (в т.ч. гомеопатические) при отпуске. При этом проверяется соответствие: упаковки ЛС физико-химическим свойствам входящих в его состав ингредиентов; указанных в рецепте доз ядовитых, наркотических и сильнодействующих ЛВ возрасту больного; номера на рецепте и этикетке; фамилии больного на квитанции, этикетке и рецепте (или его копии); содержания копий рецептов и их оригиналов; оформления ЛС действующим требованиям.

Особое внимание при отпуске обращается на оформление предупредительными надписями ЛФ, изготавливаемых в аптеках для лечебных учреждений. Например, на все ЛС, отпускаемые в детские отделения лечебных учреждений, наклеивается предупредительная надпись «Детское», на растворы для дезинфекции — надпись «Для дезинфекции», «Обращаться с осторожностью» и т.д.

На этикетках ЛС, изготовленных в аптеках для лечебных учреждений, должны быть указаны: состав ЛС, номер лечебного учреждения, название отделения (кабинета), номер анализа, срок годности. Гомеопатические ЛС оформляются и отпускаются из аптек в соответствии с требованиями действующих НД и приказов. Работник, отпустивший приготовленное в аптеке ЛС, должен поставить свою подпись на оборотной стороне рецепта (требования).

5.7.12. Основные требования, предъявляемые к проведению внутриаптечного контроля и его результатам

Внутриаптечный контроль, являясь частью фармацевтического анализа, отличается экспрессностью, т.е. быстротой проведения испытаний на подлинность и количественного определения, минимальными затратами анализируемого ЛС, возможностью проведения анализа без изъятия изготовленного ЛС.

Качественные реакции могут быть выполнены на предметном или часовом стеклах, в фарфоровых чашечках, на полосках фильтровальной бумаги, что позволяет работать с 1-5 каплями раствора или 0,001-0,02 г порошков. Некоторые испытания выполняют в пробирках. Используют также реактивные бумажки (фильтровальную бумагу, пропитанную реактивом), реактивные пленки, палочки.

При выполнении количественного определения в большинстве случаев отбирают 1-2 мл жидкой лекарственной формы или 0,05 г порошка и титруют с помощью микробюретки соответствующим титрантом.

Для решения вопроса о доброкачественности анализируемого ЛС следует сопоставить результаты количественного определения (в т.ч. при выполнении количественного химического контроля) с допустимыми нормами отклонений, регламентированными приказом МЗ РФ №305 от 16 октября 1997 г. В утвержденной этим приказом «Инструкции по

оценке качества ЛС, изготавливаемых в аптеках» указаны нормы отклонений от прописи по массе или объему (табл. 5.1).

5.1. Допустимые отклонения в массе твердых и жидких ЛФ

Порошки и суппозитории		Жидкие ЛФ	
Прописанная масса отдельных ЛВ, г	Отклонения, %	Прописанный общий объем, мл	Отклонения, %
До 0,02	± 20	До 10	± 10
0,02-0,05	± 15	10-20	± 8
0,05-0,2	± 10	20-50	± 4
0,2-0,3	± 8	50-150	± 3
0,3-0,5	± 6	150-200	± 2
0,5-1,0	± 5	Свыше 200	± 1
1,0-2,0	± 4		
2,0-5,0	± 3		
5,0-10	± 2		
Свыше 10	± 1		

Кроме отклонений по массе и объему от прописи, Инструкцией предусмотрено, что неудовлетворительность изготовления ЛС, в т.ч. стерильных, устанавливается по таким показателям качества, как: несоответствие по описанию (внешний вид, цвет и запах), по прозрачности и цветности, распадаемости, измельченности или смешиванию порошков, мазей, суппозиториям; наличие видимых механических включений; несоответствие по подлинности (ошибочная замена одного ЛВ другим, отсутствие в ЛФ прописанного или наличие непрописанного ЛВ); замена ЛВ на аналоги по фармакологическому действию без указания на рецепте или требовании (в случае необходимости замена состава ЛФ может производиться только с согласия врача, за исключением случаев, предусмотренных ГФ, приказами и инструкциями МЗ РФ, и должна отмечаться на рецепте); несоответствие по значению pH или величине плотности; несоответствие по стерильности или микробиологической чистоте; нарушение фиксированности упаковки (для стерильных ЛФ); нарушение правил оформления ЛС, предназначенных к отпуску.

Все случаи неудовлетворительного изготовления ЛС фиксируются в специальных журналах.

Для оценки качества ЛС, изготовленных в аптеке, согласно той же «Инструкции», утвержденной Приказом МЗ РФ №305, применяются два термина: «удовлетворяет» (годная продукция) и «не удовлетворяет» (брак) требованиям ГФ, ИД, действующих приказов и инструкций. Брак устраняется, ЛС вновь контролируется, а в случае необходимости готовится заново, проверяется и только после этого отпускается. Обо всех случаях неудовлетворительного изготовления ЛС, а также о нарушениях санитарного режима или фармацевтического порядка провизор-аналитик обязан докладывать руководителю аптеки, который разрабатывает и осуществляет мероприятия по их предупреждению и устранению.

5.7.13. Нормативное обеспечение и регистрация результатов внутриаптечного контроля

Перечни и нормативы обеспечения аналитическим оборудованием, лабораторной посудой, растворами реактивов, растворителями, а также формы журналов регистрации результатов всех видов внутриаптечного контроля качества ЛС и годового отчета о работе контрольно-аналитического кабинета (стола) приведены в приложениях к «Инструкции по контролю качества ЛС, изготавливаемых в аптеках», утвержденной Приказом МЗ РФ №214 (приложения 1-7).

Средства измерений и испытательное оборудование, применяемое для аналитических работ в аптеках (приложение 1). Перечень оснащения контрольно-аналитического кабинета (стола) включает:

- *испытательное оборудование: весы аналитические, ручные, технические, гири, колориметр-нефелометр, микроскоп, термометры, ареометры, денситометры, пикнометры и др.;*
- *лабораторная посуда, применяемая для аналитических работ в аптеках (бюретки, воронки, капельницы, цилиндры, колбы, пипетки, пробирки, тигли и др.);*
- *вспомогательные материалы, инструменты, приспособления (штативы, зажимы, трубки, бумага фильтровальная, вата и др.);*
- *титрованные растворы (йода, йодмоноклорида, бромата калия, хлороводородной кислоты, гидроксида натрия, нитрита натрия, нитрата серебра и др.);*
- *индикаторы (22 наименования);*
- *бумага индикаторная (РИФАН, универсальная, лакмусовая красная, нейтральная, синяя и др.);*
- *реактивы (156 наименований), готовятся только в КАНЛ;*
- *растворители (ацетон, глицерин, спирт этиловый, хлороформ, эфир и др.).*

В приложениях 2-6 указаны формы журналов регистрации результатов органолептического, физического и химического контроля (приложение 2); контроля воды очищенной и воды для инъекций (приложение 3); контроля ЛС на подлинность (приложение 4); контроля отдельных стадий изготовления растворов для инъекций и инфузий (приложение 5); регистрации режима стерилизации (приложение 6). Срок действия всех перечисленных журналов 1 год.

В приложении 7 приведена форма отчета контрольно-аналитического кабинета (стола) аптеки за год. В отчете указываются объекты анализа, количество анализов по видам контроля (физического, качественного, полного химического), общее число анализов по видам контроля и суммарное число анализов, в т.ч. с неудовлетворительным результатом. Отчет подписывают провизор-аналитик и руководитель аптеки.

5.7.14. Типовые профессионально-должностные требования к провизору, занятому контролем качества ЛС, изготавливаемых в аптеках

Контролем качества ЛС, изготавливаемых в условиях аптек, занимается провизор-аналитик, прошедший аккредитацию. Профессионально-должностные требования к работающему в аптеке провизору-аналитику изложены в Приказе МЗ РФ от 16 июля 1997 г. №214 «О контроле качества ЛС, изготавливаемых в аптеках» (приложение 2). Они включают два направления. Одно из них содержит требования к тому, что провизор-аналитик должен знать (теоретическая подготовка), а второе — что он должен уметь (практическая подготовка). Оба эти направления связаны между собой, т.к. овладеть практическими умениями невозможно без соответствующих теоретических знаний. В предусмотренных типовыми требованиями знаниями и умениями можно выделить три основных раздела деятельности провизора-аналитика: организаторско-методическая работа, профессиональная деятельность по контролю качества ЛС в аптеках, учет работы и контрольные функции.

Знания и умения провизор-аналитик приобретает в процессе получения высшего фармацевтического образования, постдипломного обучения и практической деятельности.

ГЛАВА 6.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

6.1. Специфические особенности фармацевтического анализа

Фармацевтический анализ — это наука о химической характеристике и измерении биологически активных веществ на всех этапах производства: от контроля сырья до оценки качества полученного ЛВ, изучения его стабильности, установления сроков годности и стандартизации ЛФ. Фармацевтический анализ имеет свои специфические особенности, отличающие его от других видов анализа. Эти особенности заключаются в том, что анализу подвергают вещества различной химической природы: неорганические, элементарноорганические, радиоактивные, органические соединения от простых алифатических до сложных природных биологически активных веществ. Чрезвычайно широк диапазон концентраций анализируемых веществ. Объектами фармацевтического анализа являются не только индивидуальные ЛВ (субстанции), но и смеси, содержащие различное число компонентов.

Способы фармацевтического анализа нуждаются в систематическом совершенствовании в связи с созданием новых ЛС и непрерывным повышением требований к их качеству. Причем растут требования как к степени чистоты ЛВ, так и к количественному содержанию. Поэтому необходимо широкое использование для оценки качества ЛС не только химических, но и более чувствительных физико-химических методов.

К фармацевтическому анализу предъявляют высокие требования. Он должен быть достаточно специфичен и чувствителен, точен по отношению к нормативам, обусловленным ГФ, ФС и другой НД, выполняться в короткие промежутки времени с использованием минимальных количеств испытуемых ЛС и реактивов.

Фармацевтический анализ в зависимости от поставленных задач включает различные формы контроля качества ЛС: фармакопейный анализ, поэтапный контроль производства ЛВ, анализ ЛФ индивидуального изготовления, экспресс-анализ в условиях аптеки и биофармацевтический анализ.

Составной частью фармацевтического анализа является фармакопейный анализ. Он представляет собой совокупность способов исследования ЛВ и ЛФ, изложенных в Государственной фармакопее или другой нормативной документации. На основании результатов, полученных при выполнении фармакопейного анализа, делается заключение о соответствии ЛС требованиям ГФ (ФС, ФСП). При отклонении от этих требований ЛС к применению не допускают.

Заключение о качестве ЛС можно сделать только на основании анализа пробы (выборки). Порядок ее отбора указан либо в частной ФС, либо в общей статье ГФ XI (вып. 2).

Выполнение фармакопейного анализа позволяет установить подлинность ЛВ, его чистоту, определить количественное содержание фармакологически активного вещества или ингредиентов, входящих в состав ЛФ. Несмотря на то что каждый из этих этапов имеет свою конкретную цель, их нельзя рассматривать изолированно. Они взаимосвязаны, взаимно дополняют друг друга и отражают комплексный характер оценки качества ЛС. Так, например, температура плавления, растворимость, pH среды водного раствора и т.д. являются критериями как подлинности, так и чистоты ЛВ. Указанные особенности фармакопейного анализа существенно отличают его от норм и требований к методам анализа, используемых в Государственных стандартах (ГОСТ) и технических условиях (ТУ).

В ФС описаны методики соответствующих испытаний применительно к тому или иному фармакопейному ЛС. Многие из этих методик идентичны. В целях унификации способов анализа в ГФ включены общие фармакопейные статьи (ОФС), в которых систематизированы сведения о выполнении испытаний на ряд ионов и функциональных групп, а также единых методов количественного определения. Для обобщения большого объема частных сведений по фармакопейному анализу будут рассмотрены основные критерии фармацевтического анализа и общие принципы испытаний на подлинность, чистоту и количественного определения ЛВ.

6.2. Критерии фармацевтического анализа

На различных этапах фармацевтического анализа в зависимости от поставленных задач имеют значение такие критерии, как избирательность, чувствительность, точность, время, затраченное на выполнение анализа, израсходованное количество анализируемого ЛВ или ЛФ.

Избирательность метода очень важна при проведении анализа смесей веществ, поскольку дает возможность получать истинные значения каждого из компонентов. Только избирательные методики анализа позволяют определять содержание основного компонента в присутствии продуктов разложения и других примесей.

Требования к точности и чувствительности фармацевтического анализа зависят от объекта и цели исследования. При испытании степени чистоты ЛВ используют методики, отличающиеся высокой чувствительностью, позволяющие устанавливать минимальное содержание примесей.

При выполнении поэтапного контроля производства, а также при проведении экспресс-анализа в условиях аптеки важную роль имеет фактор времени, которое затрачивается на выполнение анализа. Для этого выбирают методы, позволяющие провести анализ в наиболее короткие промежутки времени и вместе с тем с достаточной точностью.

При количественном определении ЛВ используют метод, отличающийся избирательностью и высокой точностью. Чувствительностью метода пренебрегают, учитывая возможность выполнения анализа с большой навеской ЛВ.

Мерой чувствительности реакции является предел обнаружения. Он означает наименьшее содержание, при котором по данной методике можно обнаружить присутствие определяемого компонента с заданной доверительной вероятностью. Термин «предел обнаружения» введен вместо такого понятия, как «открываемый минимум», им пользуются также взамен термина «чувствительность». На чувствительность качественных реакций оказывают влияние такие факторы, как объемы растворов реагирующих компонентов, концентрации реактивов, pH среды, температура, продолжительность опыта. Для установления чувствительности реакций все шире используют показатель поглощения (удельный или молярный), устанавливаемый спектрофотометрическим методом. Высокой чувствительностью отличаются физико-химические методы анализа. Наиболее высокочувствительны радиохимические и масс-спектральный методы, позволяющие определять 10^{-8} – 10^{-9} г анализируемого вещества, полярографические и флуориметрические (10^{-6} – 10^{-9} г); чувствительность спектрофотометрических методов 10^{-3} – 10^{-6} , потенциометрических — 10^{-2} г.

Термин «точность анализа» включает одновременно два понятия: воспроизводимость и правильность полученных результатов. Воспроизводимость характеризует рассеивание результатов анализа по сравнению со средним значением. Правильность отражает разность между действительным и найденным содержанием вещества. Точность анализа у каждого метода различна и зависит от многих факторов: калибровки измерительных приборов, точности отweighивания или отмеривания, опытности аналитика и т.д. Точность результата анализа не может быть выше, чем точность наименее точного измерения.

Так, при вычислении результатов титриметрических определений наименее точная цифра — количество миллилитров титранта, израсходованного на титрование. В современных бюретках в зависимости от класса их точности максимальная ошибка отмеривания около $\pm 0,02$ мл. Ошибка от натекания тоже равна $\pm 0,02$ мл. Если при указанной общей ошибке отмеривания и натекания $\pm 0,04$ мл на титрование расходует 20 мл титранта, то относительная погрешность составит 0,2%. При уменьшении навески и количества миллилитров титранта точность соответственно уменьшается. Таким образом, титриметрическое определение можно выполнять с относительной погрешностью $\pm(0,2-0,3)\%$.

Точность титриметрических определений можно повысить, если пользоваться микробюретками, применение которых значительно уменьшает ошибки от неточного отмеривания, натекания и влияния температуры. Погрешность допускается также при взятии навески.

Отweighивание навески при выполнении анализа ЛВ осуществляют с точностью до $\pm 0,2$ мг. При взятии обычной для фармакопейного анализа навески 0,5 г ЛВ и точности взweighивания $\pm 0,2$ мг относительная погрешность будет равна 0,4%. При анализе ЛФ и выполнении экспресс-анализа такая точность при отweighивании не требуется, поэтому навеску берут с точностью $\pm(0,001-0,01)$ г, т.е. с предельной относительной погрешностью 0,1–1%.

При выполнении количественного определения любым химическим или физико-химическим методом могут быть допущены три группы ошибок: грубые (промахи), систематические (определенные) и случайные (неопределенные).

Грубые ошибки являются результатом просчета наблюдателя при выполнении какой-либо из операций определения или неправильно выполненных расчетов. Результаты с грубыми ошибками отбрасываются как недоброкачественные.

Систематические ошибки отражают правильность результатов анализа. Они искажают результаты измерений обычно в одну сторону (положительную или отрицательную) на некоторое постоянное значение. Причиной систематических ошибок в анализе могут быть, например, гигроскопичность ЛВ при отweighивании его навески, несовершенство измерительных и физико-химических приборов, опытность аналитика и т.д. Систематические ошибки можно частично устранить внесением поправок, калибровкой прибора и т.д.

Случайные ошибки отражают воспроизводимость результатов анализа. Они вызываются неконтролируемыми переменными.

Правильность результатов определений выражают абсолютной ошибкой и относительной ошибкой (погрешностью). Абсолютная ошибка представляет собой разность между полученным результатом и истинным значением. Эта ошибка выражается в тех же единицах, что и определяемая величина (граммах, миллилитрах, процентах).

Относительная погрешность определения равна отношению абсолютной ошибки к истинному значению определяемой величины. Выражают относительную погрешность обычно в процентах (умножая полученную величину на 100). Относительная погрешность определений физико-химическими методами включает как точность выполнения подготовительных операций (взweighивание, отмеривание, растворение), так и точность выполнения измерений на приборе (инструментальная ошибка).

Индивидуальные вещества можно определять при анализе спектрофотометрическим методом в УФ- и видимой областях с относительной погрешностью $\pm(2-3)\%$, ИК-спектрофотометрией $\pm(5-12)\%$, газожидкостной хроматографией $\pm(3-3,5)\%$, полярографией $\pm(2-3)\%$, потенциометрией $\pm(0,3-1)\%$. При анализе ЛВ в многокомпонентных смесях относи-

тельная погрешность определения этими методами возрастает примерно в два раза. Сочетание хроматографии с другими методами позволяет выполнять анализ ЛВ в ЛФ с относительной погрешностью $\pm(3-7)\%$.

Точность биологических методов намного ниже, чем химических и физико-химических. Относительная погрешность биологических определений достигает 20-30 и даже 50%. Для повышения точности в ГФ XI введен статистический анализ результатов биологических испытаний.

Относительная погрешность определения может быть уменьшена за счет увеличения числа параллельных измерений. Однако эти возможности имеют определенный предел. Уменьшать случайную ошибку измерений, увеличивая число опытов, целесообразно до тех пор, пока она станет меньше систематической. Обычно в фармацевтическом анализе для расчетов берут среднее из трех параллельных измерений. При статистической обработке результатов определений с целью получения достоверных результатов выполняют не менее семи параллельных измерений.

6.3. Физические свойства, используемые для установления подлинности лекарственных веществ

Испытание на подлинность — это подтверждение идентичности анализируемого лекарственного вещества (лекарственной формы), осуществляемое на основе требований Фармакопеи или другой НД (ФС, ФСП). Испытания выполняют физическими, химическими и физико-химическими методами. Свои особенности имеют испытания неорганических, элементоорганических и органических ЛВ.

Подлинность ЛВ подтверждают показатели: описание внешнего вида, его физические свойства, физические константы и растворимость в различных растворителях. Они дают ориентировочную характеристику испытуемого ЛВ.

Физические свойства твердых ЛВ оценивают по форме кристаллов или по виду аморфного вещества, его устойчивости к свету, кислороду, содержащемуся в воздухе, гигроскопичности и степени выветривания, запаху, цвету, степени белизны. Степень белизны (по ГФ XI) ЛВ оценивают на спектрофотометрах СФ-18 по спектру отражения образца при его освещении белым светом. Для жидкостей устанавливают цвет, запах, летучесть, подвижность, воспламеняемость.

Температура плавления — это температура, при которой вещество переходит из твердого состояния в жидкое. По ГФ XI под температурой плавления понимают интервал температур между началом плавления (появление первой капли жидкости) и концом плавления (полным переходом вещества в жидкое состояние). Интервал между началом и концом плавления не должен превышать 2°C . Температура плавления — постоянная характеристика для индивидуального ЛВ. В присутствии даже небольшого количества примесей она изменяется, что используется для подтверждения степени чистоты ЛВ.

Для ЛВ, неустойчивых при нагревании, согласно требованиям ГФ XI устанавливают **температуру разложения**, т.е. температуру, при которой происходит резкое изменение вещества (вспенивание). Если переход вещества из твердого в жидкое состояние нечеткий, то устанавливают только температуру начала или температуру конца плавления, что оговаривается в ФС или ФСП.

В ГФ XI (вып. I, с. 17) приведены три метода определения температуры плавления. Применение того или иного метода зависит от физических свойств веществ: метод I и Ia применяют для легкорастираемых в порошок твердых ЛВ, устойчивых (метод I) и неустойчивых (метод Ia) при нагревании; методы 2 и 3 используют для ЛВ, не растирающихся в порошок (жиры, воск, парафин, вазелин, смолы).

Температура затвердевания — наиболее высокая температура, при которой в течение короткого времени происходит переход ЛВ из жидкого в твердое состояние.

Температуру кипения устанавливают для жидких ЛВ. Это температура, при которой жидкость превращается в пар. Для практических целей по ГФ XI используют температурные пределы перегонки — интервал между начальной и конечной температурой кипения при нормальном атмосферном давлении 101,3 кПа (760 мм рт. ст.). Начальной считают температуру кипения, при которой в приемник перегоняются первые 5 капель жидкости, а конечной — 95% жидкости.

Плотностью называют массу единицы объема вещества (массу 1 см^3) при стандартной температуре (обычно 20°C). Определение плотности проводят с помощью пикнометра в тех случаях, когда следует установить эту константу с точностью до 0,001, или ареометра (в случае определения плотности с точностью до 0,01). Соответствующие методики описаны в ГФ XI (в. I, с. 24-26).

Вязкость (внутреннее трение) — свойство текучих тел (жидкостей) оказывать сопротивление перемещению одной их части относительно другой при определенной температуре. Для подтверждения качества жидких ЛВ, имеющих вязкую консистенцию, обычно определяют относительную вязкость ($\eta_{\text{отн.}}$), принимая вязкость воды за единицу. Различают также динамическую (абсолютную), удельную, приведенную, характеристическую и кинематическую вязкость. Последнюю устанавливают с помощью вискозиметра Оствальда (ГФ XI, в. I, с. 87-94).

Растворимость — свойство газообразных, жидких и твердых веществ переходить в растворенное состояние. Растворимость в фармакопейном анализе рассматривают как свойство ЛВ растворяться в различных растворителях. Растворимость при постоянной температуре является одной из основных характеристик, с помощью которой подтверждают доброкачественность большинства ЛВ.

Для обозначения растворимости в ГФ XI приняты условные термины, указывающие количество растворителя (мл), необходимое для растворения 1 г ЛВ. Различают очень легко растворимые (до 1 мл), легко растворимые (от 1 до 10), растворимые (от 10 до 30), умеренно растворимые (от 30 до 100), мало растворимые (от 100 до 1000), очень мало растворимые (от 1000 до 10 000), практически нерастворимые (более 10 000 мл).

Методика определения растворимости по ГФ XI (вып. 1, с. 175-176) состоит в том, что навеска ЛВ вносится в отмеренный объем растворителя и непрерывно перемешивается в случае необходимости до 10 мин. при $20 \pm 2^\circ\text{C}$. Растворившимся ЛВ считают в том случае, если в растворе при наблюдении в проходящем свете не наблюдается частиц вещества. Отклонения от этого общего правила: образование мутных растворов, растворение более продолжительное, чем в течение 10 мин. (такие ЛВ называют медленно растворимыми). Показатели растворимости в различных растворителях указываются в ФС. В качестве растворителей, кроме воды, используются растворы кислот и щелочей (карбонатов), а также различные органические растворители (этанол, метанол, хлороформ, эфир, ацетон, гексан, дихлорэтан, этилацетат) и масла.

Метод фазовой растворимости основан на правиле фаз Гиббса, которое устанавливает зависимость между числом фаз и числом компонентов в условиях равновесия. Суть установления фазовой растворимости состоит в последовательном прибавлении увеличивающейся массы ЛВ к постоянному объему растворителя при постоянной температуре и непрерывном встряхивании. Затем с помощью диаграмм количественно определяют массу растворенного ЛВ, устанавливая процентное содержание в нем примеси. Таким образом, метод фазовой растворимости позволяет осуществить количественную оценку степени чистоты ЛВ путем точных измерений значений растворимости. Он применим ко всем соединениям, которые образуют истинные растворы, и используется для изучения стабильности и получения очищенных (до 99,5%) образцов ЛВ.

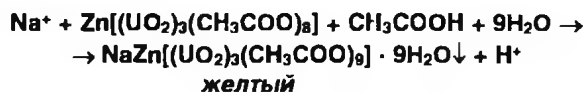
6.4. Химические методы установления подлинности

6.4.1. Идентификация неорганических лекарственных веществ

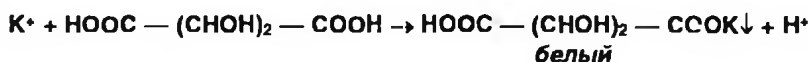
Установление подлинности неорганических ЛВ основано на обнаружении с помощью химических реакций катионов и анионов, входящих в состав их молекул. С точки зрения приемов выполнения испытаний и получаемых при этом результатов можно выделить несколько общих способов.

Реакции осаждения основаны на образовании нерастворимых в воде продуктов реакции, аналитический эффект можно охарактеризовать по окраске или по растворимости осадков (в органических растворителях, кислотах, щелочах).

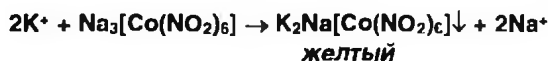
Ионы натрия осаждают цинкуранилацетатом:



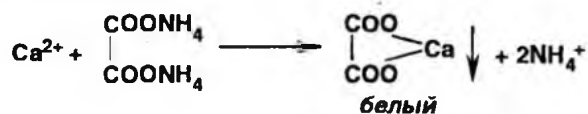
Ионы калия осаждают винной кислотой:



Ионы калия можно осадить раствором гексанитрокобальтата (III) натрия:

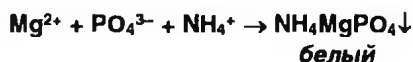


Ионы кальция осаждают оксалатом аммония:



Некоторые реакции осаждения можно использовать для обнаружения и катионов, и анионов.

Ионы магния образуют в присутствии фосфат- и аммоний-ионов осадок фосфата магния-аммония:



Эту же реакцию используют для обнаружения фосфат-ионов.

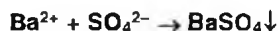
Арсенат-ионы дают аналогичные результаты:



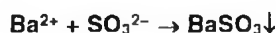
Фосфат-ионы образуют с раствором молибдата аммония желтый осадок фосфор-молибдата аммония:



Ионы бария образуют белый осадок с сульфат-ионами:

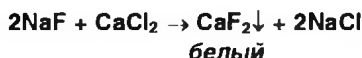


Аналогичную реакцию дают сульфиты:

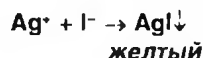
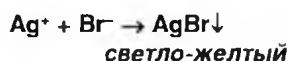
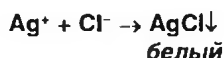


Сульфит бария, в отличие от сульфата бария, растворим в хлороводородной кислоте.

Ионы фтора открывают реакцией осаждения из раствора хлорида кальция:

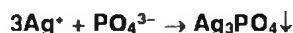


Ионы серебра образуют осадки с хлоридами, бромиды, йодидами:

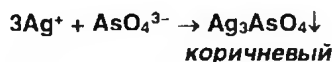
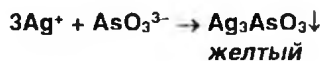


Образующиеся галогениды различаются по растворимости в растворе аммиака.

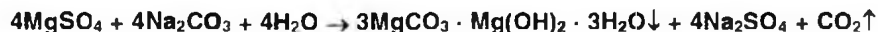
Желтый осадок образуют ионы серебра с фосфатами:



Образует осадки ион серебра также с арсенит- и арсенат-ионами:



Ионы магния с растворами карбонатов образуют белый осадок основного карбоната магния:

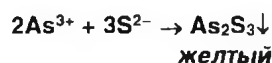
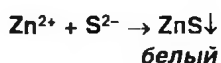
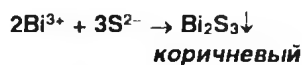
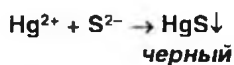


Ионы железа (III) в растворе приобретают красное окрашивание в присутствии роданид-ионов, образуя малодиссоциирующее соединение:

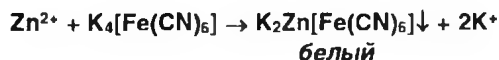
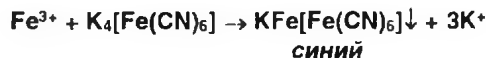


Ряд реактивов образуют белые или окрашенные осадки с несколькими катионами.

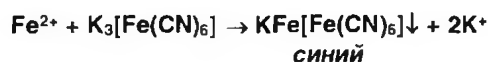
Ионы ртути, цинка, висмута, мышьяка взаимодействуют с сульфидами:



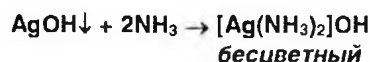
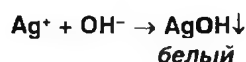
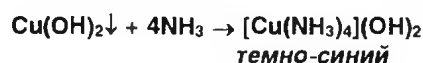
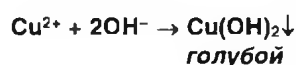
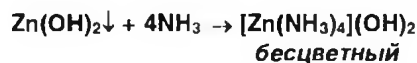
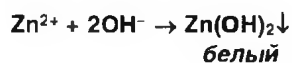
Ионы железа (III) и цинка осаждаются растворами гексацианоферрата (II) калия:



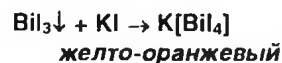
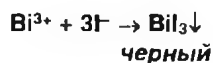
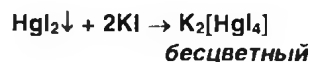
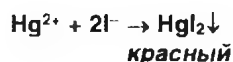
Ионы железа (II) дают аналогичные результаты с гексацианоферратом (III) калия:



Ионы цинка, меди и серебра осаждаются гидроксидом аммония с образованием осадков, растворимых в избытке реактива:

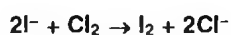
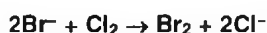


Ионы ртути (II) и висмута (III) осаждаются йодидами, осадки растворяются в избытке реактивов:



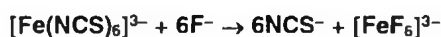
Окислительно-восстановительные реакции, используемые для испытаний подлинности, сопровождаются изменением окраски образующихся продуктов взаимодействия.

Бромид- и йодид-ионы окисляют хлором (хлорамином, другими окислителями):

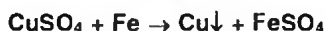
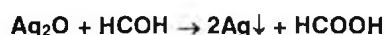


Выделившийся бром окрашивает слой хлороформа в оранжевый цвет, а йод — в фиолетовый. Йод обнаруживают также по синему окрашиванию крахмального клейстера.

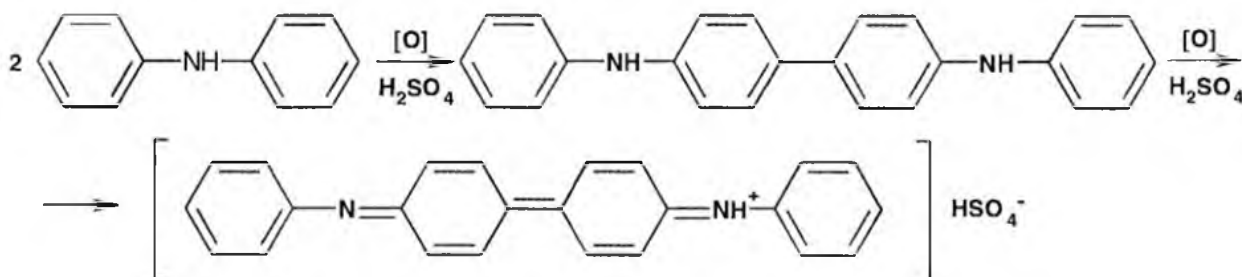
Фторид-ионы обесцвечивают красную окраску раствора роданида железа:



Ионы меди, серебра восстанавливаются из оксидов и солей до свободных металлов:



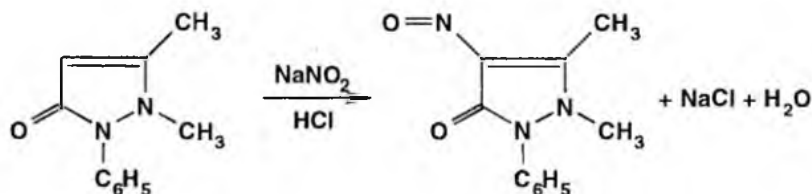
Нитрат- и нитрит-ионы обнаруживают путем окисления дифениламина до дифенилбензидина, а затем до дифенилдифенохинондиимина гидросульфата (синее окрашивание) в присутствии концентрированной серной кислоты:



Нитрит-ионы (в отличие от нитратов) обесцвечивают раствор перманганата калия, подкисленный серной кислотой:



Взаимодействуя с антипирином (феназоном), нитриты образуют продукт замещения — нитрозоантипирин (зеленое окрашивание):



Реакции разложения сопровождаются образованием газообразных продуктов, которые обнаруживают органолептически (запах, окраска).

Ионы аммония разлагаются под действием растворов гидроксидов (запах аммиака или изменение окраски красной лакмусовой бумаги):



Карбонат-ионы под действием насыщенного раствора сульфата магния образуют белый осадок, а гидрокарбонат образует осадок только при кипячении смеси (см. реакцию на магний).

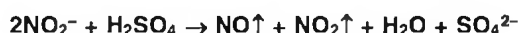
Карбонат- и гидрокарбонат-ионы образуют газ — диоксид углерода под действием минеральных кислот:



Сульфит-ионы в тех же условиях образуют диоксид серы (резкий запах):



Нитрит-ионы, в отличие от нитрат-ионов, под действием кислот выделяют оксиды азота (диоксид азота имеет красно-бурю окраску):



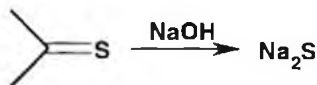
Превращения, происходящие при нагревании и прокаливании некоторых ЛВ. Йод кристаллический, соединения мышьяка, ртути возгоняются (испытания выполнять под тягой!). Цинка оксид при прокаливании желтеет (после охлаждения окраска исчезает). Висмута нитрат основной разлагается с образованием оксида висмута (желтое окрашивание) и диоксида азота (желто-бурые пары). Соли алюминия при прокаливании с нитратом кобальта образуют плав синего цвета, представляющий собой алюминат кобальта (тенарова синь). Соли цинка в этих условиях образуют плав зеленого цвета (зелень Ринмана).

Установить наличие ряда элементов в неорганических и элементарноорганических ЛВ можно по изменению окраски бесцветного пламени горелки. Так, соль натрия, внесенная в пламя, окрашивает его в желтый цвет, калия — в фиолетовый, кальция — в кирпично-красный, лития — в карминово-красный. Соли бора, смоченные этанолом, окрашивают кайму пламени в зеленый цвет.

6.4.2. Идентификация элементарноорганических лекарственных веществ

Поскольку атомы у большинства элементарноорганических соединений связаны ковалентно, необходимым условием испытания их подлинности является предварительная минерализация. При этом происходит частичное или полное разрушение органической части молекулы до оксида углерода (IV) и воды. Другие элементы образуют соответствующие ионы. Последние идентифицируют с помощью рассмотренных выше или иных реакций.

Серу обнаруживают либо путем восстановления до сульфид-ионов, либо окислением до сульфат-ионов. Образование сульфида происходит также из соединений, содержащих тиозфирную или тиокетонную серу, при нагревании с 10% раствором гидроксида натрия:



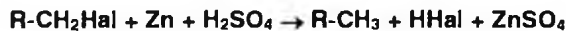
Образовавшийся при восстановлении органически связанной серы сульфид натрия идентифицируют цветной реакцией с нитропруссидом натрия (красно-фиолетовое окрашивание), осаждением раствором соли свинца (чернос) или по выделению сероводорода:



Окисление органически связанной серы осуществляют действием концентрированной азотной кислоты или сплавлением со смесью нитрата и карбоната калия. Образовавшийся сульфат-ион открывают реакцией с солями бария.

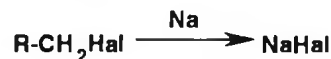
Фосфорсодержащие соединения минерализуют смесью концентрированных серной и азотной кислот до фосфат-ионов, которые обнаруживают реакциями образования фосфата магния-аммония или фосфор-молибдата аммония (см. реакции на фосфат-ион).

Галогенсодержащие соединения под действием цинковой пыли в кислой или щелочной среде образуют галогениды:



Затем обнаруживают образовавшиеся галогенид-ионы с помощью рассмотренных выше реакций. Проба Бейльштейна основана на образовании окрашенных в зеленый цвет галогенидов меди при внесении в бесцветное пламя медной проволоки с галогенсодержащим соединением.

Фтор и хлор открывают аналитическими реакциями на соответствующие ионы после разрушения органической части молекулы расплавленным металлическим натрием:

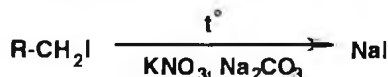


Йод обнаруживают либо нагреванием йодпроизводного в пробирке на пламени горелки, либо действуя концентрированной серной кислотой:



Наблюдают выделение фиолетовых паров йода или фиолетовую окраску хлороформного извлечения.

Можно также применить спекание со смесью нитрата калия и карбоната натрия:



Затем обнаруживают йодид-ионы.

Метод спекания можно использовать при наличии в одном соединении хлора и серы с последующим обнаружением образовавшихся хлорид- и сульфат-ионов.

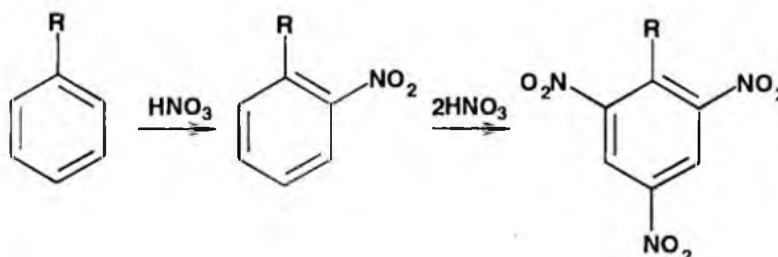
Кобальт обнаруживают в виде ионов реакцией с нитрозо-R-солью (динатриевой солью 1-нитрозо-2-нафтол-3,6-ди-сульфокислоты) после спекания кобальтсодержащего соединения с гидросульфитом калия (красное окрашивание).

6.4.3. Идентификация органических лекарственных веществ

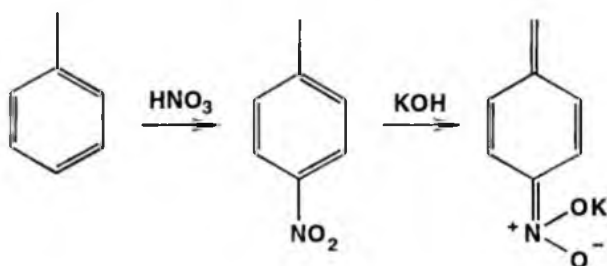
6.4.3.1. Общие химические реакции

В фармацевтическом анализе используются различные химические реакции органических соединений, которые дают определенный аналитический эффект (выпадение осадка, выделение газа, образование окрашенного раствора и т.д.).

Реакции **нитрования** сопровождаются образованием окрашенных в желтый цвет моно-, ди- и тринитропроизводных ароматического ряда:



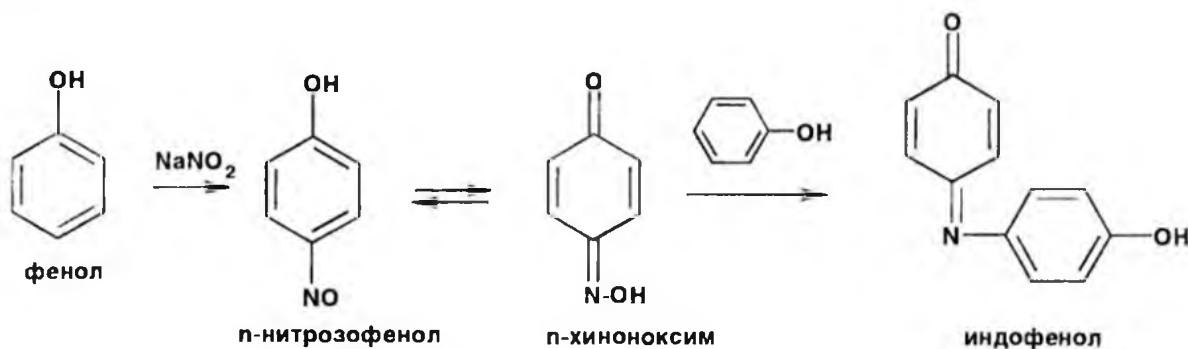
Под действием гидроксидов калия (натрия) продукты нитрования образуют окрашенные ацисоли:



Реакции нитрозирования приводят к образованию окрашенных, флюоресцирующих или имеющих стабильную температуру плавления нитрозосоединений:

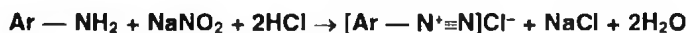


Фенолы образуют нитрозосоединения, бесцветные или окрашенные в сине-зеленый (фенол), сине-фиолетовый (резорцин) цвет. При нитрозировании фенолов с последующим окислением образуются индофенолы (интенсивно-синее окрашивание):

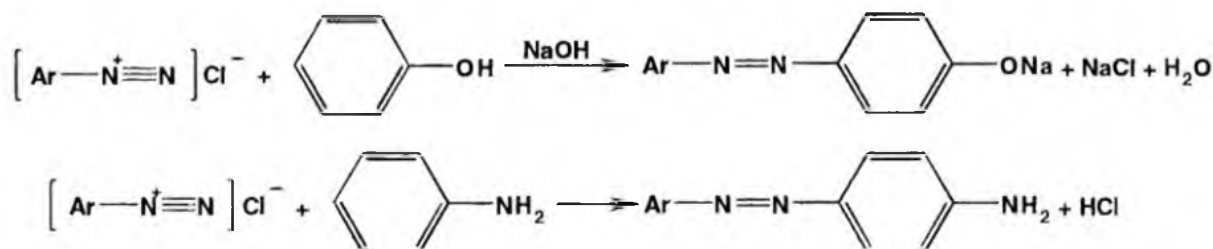


Реакции диазотирования и азосочетания используют для идентификации производных первичных ароматических аминов и фенолов. Азосоединения — окрашенные (в красный, коричневый и оранжевый цвет) продукты, получаемые в две стадии:

1. Диазотирование (получение соли диазония):



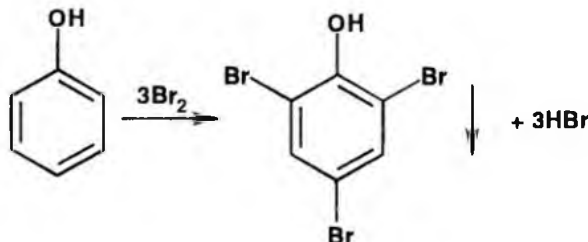
2. Азосочетание (взаимодействие соли диазония с фенолом или ароматическим амином). Сочетание происходит в *орто*- или *пара*-положениях по отношению к гидроксильной или аминогруппе, но идет легче в *пара*-положении:



Азосочетание с фенолами (нафтолами) происходит в слабощелочной (pH 9,0-10,0), а с аминами — в слабокислой среде. Процесс азосочетания обусловлен наличием в этих соединениях электронодонорных -ОН и -NH₂ групп, создающих частично отрицательные заряды в орто- и пара-положениях ароматического ядра. В этих положениях происходит электрофильное замещение водорода катионом диазония и образуется азосоединение.

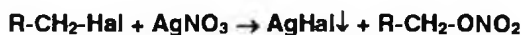
Реакцию азосочетания используют также для идентификации сложных эфиров фенолов, ацилированных первичных ароматических аминов (после гидролиза) и нитропроизводных (после гидрирования).

Реакции галогенирования (бромирования и йодирования) по типу реакции электрофильного замещения используют для обнаружения производных фенолов и первичных ароматических аминов. Наличие в их молекулах заместителей первого рода (оксид- и аминогруппы) обуславливает происходящий процесс образования трибромфенола или триброманилина (белый осадок):



Аналогично происходит процесс образования трийодпроизводных. При наличии в молекулах фенола и анилина радикалов в пара- или орто-положениях образуются моно- или дигалогенпроизводные.

Реакции дегалогенирования можно выполнять без предварительной минерализации (если галогены связаны с углеродом непрочной ковалентной связью). Отщепление галогена при этом происходит под действием раствора нитрата серебра:



Дегалогенируют также, используя щелочное отщепление, путем нагревания галогенпроизводного в присутствии цинковой пыли (бромкамфора) или в спиртовом растворе гидроксида натрия:



Затем обнаруживают галогенид-ион.

Реакции конденсации альдегидов и кетонов с первичными аминами, гидроксиламином, гидразинами используются для идентификации всех указанных групп органических соединений по общей схеме:

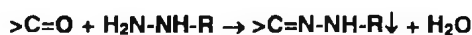


Альдегиды, конденсируясь с первичными аминами, образуют окрашенные в желтый, красный или оранжевый цвет соли оснований Шиффа:

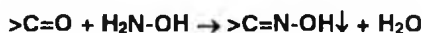


Эта реакция лежит в основе лигниновой пробы на первичные ароматические амины, которые взаимодействуют с лигнинами, содержащимися в бумаге.

Кетопроизводные образуют гидразоны:



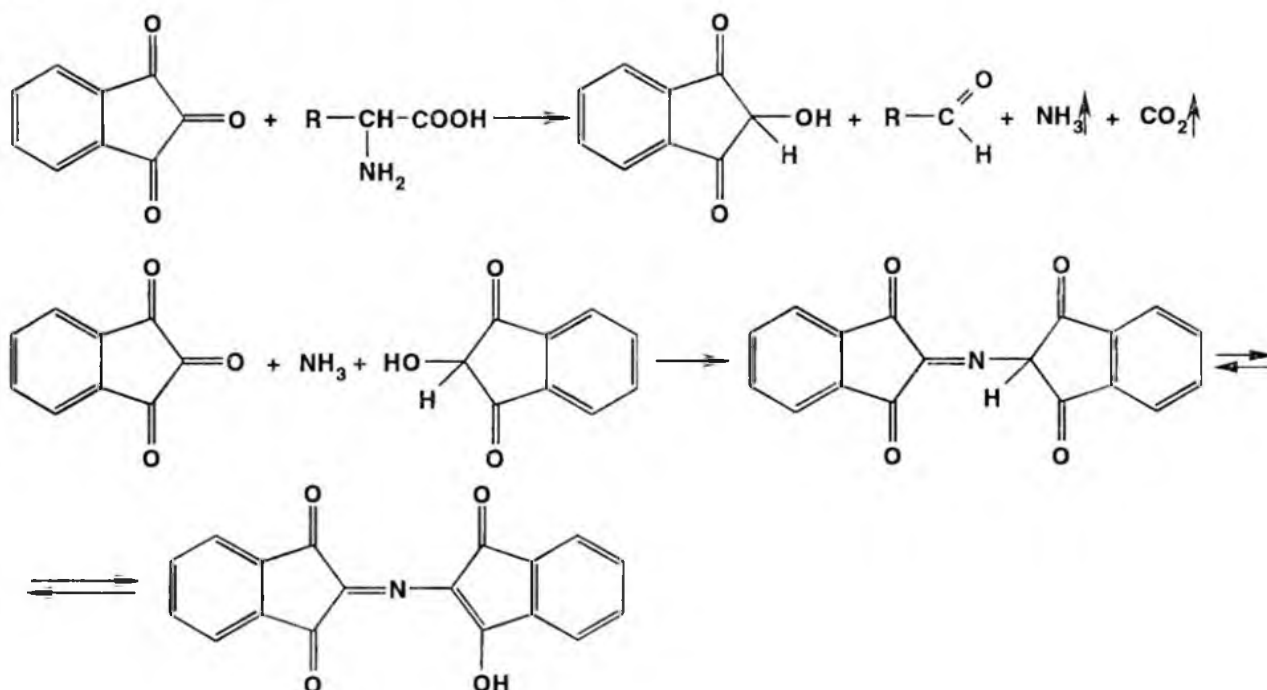
и кетоксимы:



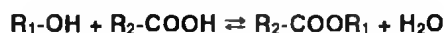
Гидразоны и кетоксимы — белые или окрашенные нерастворимые в воде соединения со стабильной температурой плавления. По этим признакам можно идентифицировать исходные для их получения соединения.

Окислительная конденсация с участием альдегидов лежит в основе таких широко применяемых в фармацевтическом анализе реакций, как образование ауринового красителя, нингидриновая реакция, мурексидная проба, проба Ле Розена и др.

Нингидриновая реакция является общей для α-аминокислот, иминокислот, полипептидов. Нингидрин (1,2,3-трикетогидринденгидрат) образует с аммиаком, выделившимся из этих соединений, продукт конденсации — ион дикетогидрин-лилидендиктогидрамина, имеющий сине-фиолетовое окрашивание:



Реакции этерификации, ацилирования и гидролиза. Для подтверждения подлинности спиртов и карбоновых кислот широко используют реакцию этерификации, а подлинность сложных эфиров подтверждают с помощью обратного процесса — гидролиза:



Этерификацию проводят в присутствии дегидратирующих веществ (концентрированная серная кислота), а гидролиз — в кислой или щелочной среде.

Сходен с этерификацией процесс ацилирования (особенно ацетилирования) аминокислотных производных:



а также обратный процесс — гидролиз ацильных производных.

Образовавшиеся в результате этерификации, ацилирования, гидролиза продукты идентифицируют по аналитическому эффекту (цвету, запаху, образованию газа или осадка, температуре плавления осадка и др.).

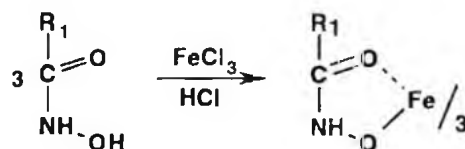
Очень широко используют, например, реакцию образования этилацетата, имеющего своеобразный фруктовый запах. Этилацетат образуют органические соединения, выделяющие при гидролизе этанол или уксусную кислоту:



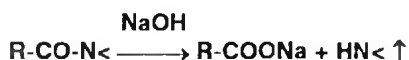
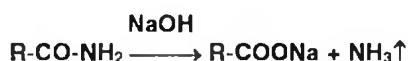
Общим способом испытаний ЛВ, содержащих в молекуле сложноэфирную, лактонную, лактамную, амидную, имидную группы, является реакция, основанная на образовании гидроксамовых кислот (гидроксамовая проба):



Гидроксамовые кислоты, взаимодействуя с ионами железа (III) или меди (II), образуют окрашенные соли:



Реакции разложения амидов происходят при нагревании в растворах едких щелочей с образованием аммиака или алкиламинов, имеющих характерный запах:



Первичные, вторичные и третичные амины в тех же условиях образуют соответственно метиламин, диметиламин, триметиламин, например:



Указанные химические реакции используют для испытания подлинности солей первичных аммониевых оснований, амидов ароматических и гетероциклических кислот, производных уретанов.

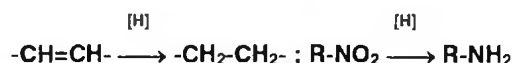
Ациклические и циклические уреиды, алкилуреиды сульфокислот, производные гуанидина и семикарбазона, имеющие в молекуле уреидную группу, гидролизуются в щелочной среде с образованием аммиака. Например, уреиды:



К этой группе реакций можно отнести используемый в фармацевтическом анализе пиролиз (термическое разложение в сухой пробирке). Используют пиролиз для идентификации сульфаниламидов, производных бензодиазепина, пиридина и других ЛВ, которые образуют плавы с различной окраской и выделяют газообразные продукты с характерным запахом.

Реакции окисления-восстановления.

Процесс гидрирования осуществляют, как правило, водородом в момент выделения (при взаимодействии металлического цинка с хлороводородной кислотой). Эту реакцию используют для идентификации непредельных соединений, превращая их в предельные, или для восстановления нитросоединений до аминопроизводных:



Широко используются в фармацевтическом анализе реакции окисления. Первичные спирты идентифицируют, последовательно окисляя до альдегидов и кислот, которые затем обнаруживают с помощью характерных реакций:



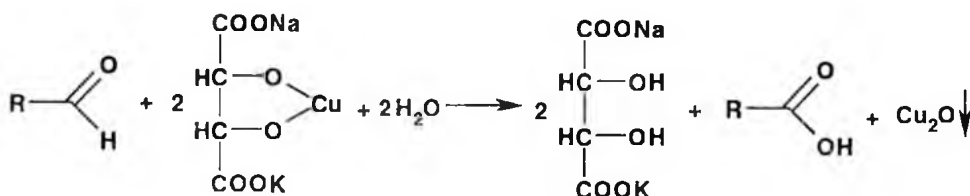
Так, например, восстановительные свойства альдегидов устанавливают с помощью реакции образования «серебряного зеркала»:



Этот же процесс лежит в основе взаимодействия реактива Несслера с альдегидами:



Реакция окисления альдегидов лежит в основе использования реактива Фелинга, представляющего собой смесь отдельно приготавливаемых растворов сульфата меди и калий-натриевой соли винной кислоты. В щелочной среде при нагревании в присутствии альдегидов образуется красный осадок оксида меди (I). Общая схема этой реакции:



6.4.3.2. Реакции образования солей и комплексных соединений

Соли органических кислот идентифицируют по наличию катионов натрия, калия, кальция и др. (с помощью рассмотренных выше реакций), а также по наличию анионов органических кислот (ацетат-, бензоат-, салицилат-, тартрат-, пикрат- и других ионов).

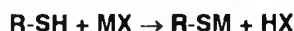
Широко пользуются при испытаниях на подлинность реакцией нейтрализации натриевых (калиевых) солей органических кислот (бензойной, салициловой и др.):



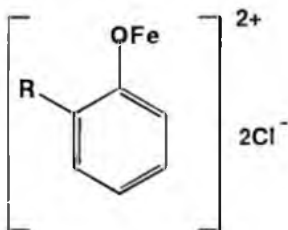
Нерастворимые в воде кислоты при этом осаждаются, и их идентифицируют по температуре плавления.

Нерастворимые в воде или окрашенные соли и комплексные соединения образуют с ионами тяжелых металлов органические ЛВ, содержащие в молекуле: спиртовый и фенольный гидроксил, вторичную аминогруппу, имидную группу и др. В качестве реактивов при этом используют соли железа (III), меди (II), ртути (II), кобальта, свинца, кадмия, серебра, сурьмы и др.

Меркаптаны с солями этих металлов (М) образуют меркаптиты:

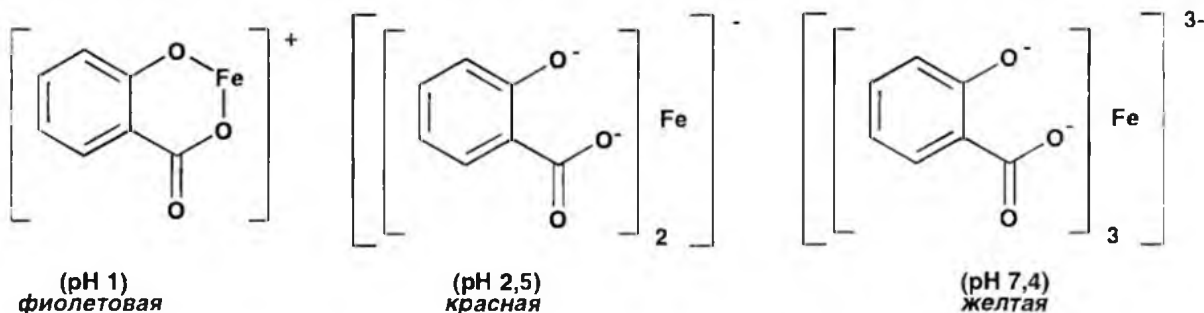


Ион железа (III) — наиболее широко используемый в фармацевтическом анализе реактив. Взаимодействуя с фенолами, он образует ионы феноксида железа, окрашенные в синий, фиолетовый или красный цвет, например:



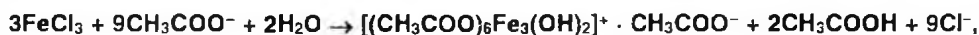
Окрашенные комплексы с ионами железа (III) образуют практически все органические соединения, содержащие в молекуле фенольный гидроксил. Если он связан в сложноеэфирную группу, то реакцию выполняют после гидролиза.

Различную окраску в зависимости от pH среды имеют комплексные соединения иона железа (III) и салицилат-иона:

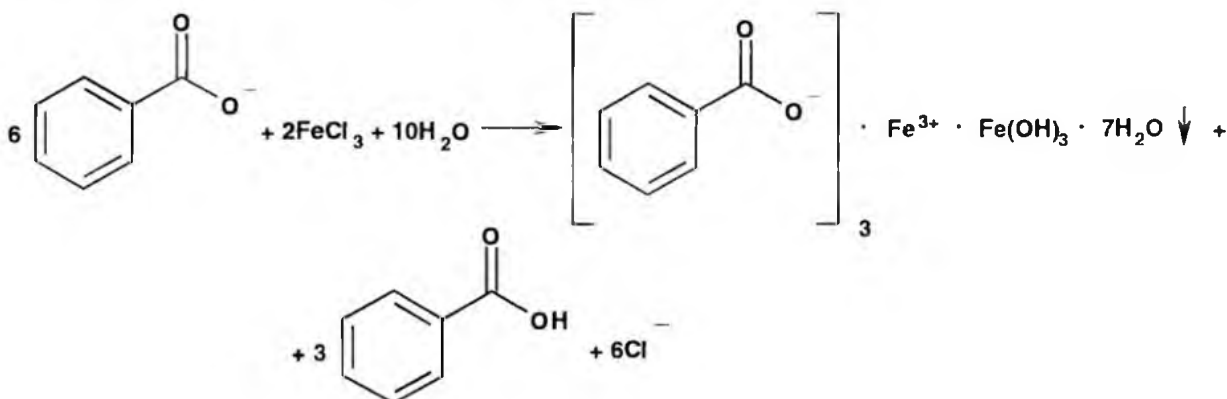


Структура этих комплексов обусловлена наличием у салицилат-иона не только фенольного гидроксила, но и карбоксильной группы.

Ионы железа (III) образуют окрашенные в красный цвет соли с ацетат-ионом:

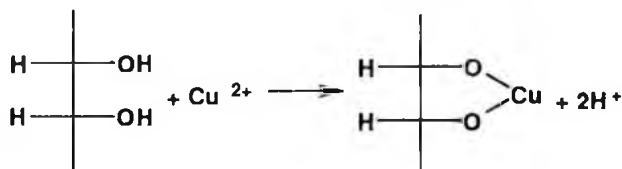


а с бензоат-ионом — бензоат железа (розовато-желтый осадок):

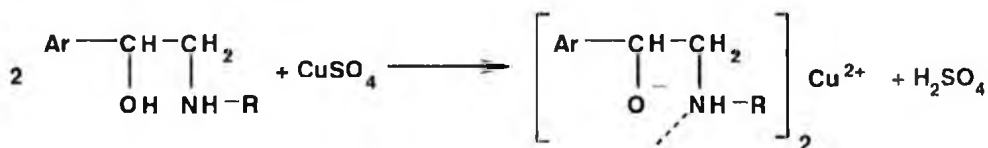


Окрашенные комплексные соли образуют с ионами железа (III) также глюконат-, аминосалицилат-ионы, кислота ас-
корбиновая, производные пиразолона, 8-оксихинолина, 4-оксикумарина, аминифенолы, флавоноиды и др.

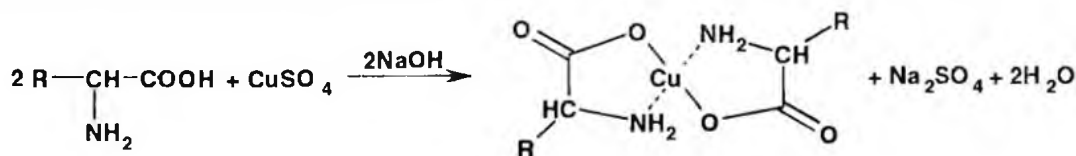
Ион меди (II) образует окрашенные комплексные ионы с многоатомными спиртами (глицерол, аминоспирты):



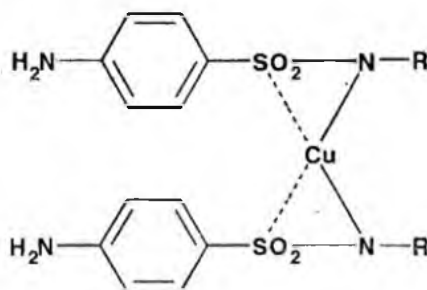
Наличие спиртового гидроксила и вторичной аминогруппы в молекулах аминоспиртов создаст условия для образова-
ния окрашенных внутрикомплексных соединений:



Аминокислоты с солями меди (II) образуют комплексные соединения, имеющие темно-синюю окраску:

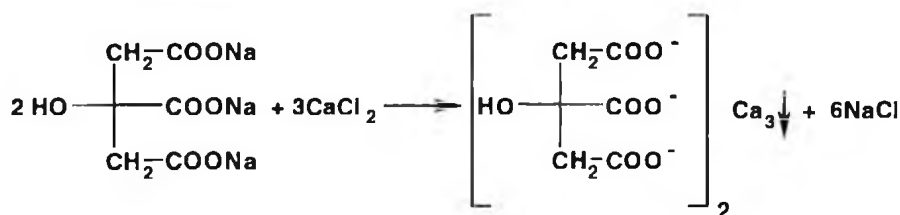


Различные по растворимости и окраске внутрикомплексные соединения меди (II) образуются с сульфаниламидами.
Ион меди при этом замещает подвижный атом водорода:



Подобные комплексы с амидами сульфаниловой кислоты образуют и другие ионы тяжелых металлов (кобальта, серебра).
При определенных значениях pH среды с солями меди образуют комплексные соединения барбитураты, гидроксамо-
вые кислоты и др.

Ионы кальция с цитратами образуют при кипячении белый осадок цитрата кальция:



Ионы сурьмы (III) образуют окрашенные продукты с ретинолом (синий) и эргокальциферолом (оранжево-желтый).

Ионы кобальта в присутствии солей кальция образуют сине-фиолетовые комплексные соединения с барбитуратами.
С производными пурина, имеющими в молекуле незамещенный атом водорода в имидной группе в положении 1 и 7, со-
ли кобальта образуют окрашенные осадки.

Ионы серебра образуют растворимые (монозамещенные) соли с барбитуратами, производными пурина, при наличии
в их молекулах незамещенной имидной группы:



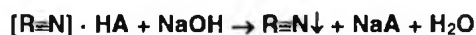
Нитропруссид натрия $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}] \cdot \text{H}_2\text{O}$ образует окрашенные продукты с различными органическими соединениями вследствие замещения нитрозогруппы в его молекуле, например, кетонами:



Кроме кетонов, окрашенные продукты с нитропруссидом натрия образуют альдегиды, фенолы, сульфаниламиды, производные пиридина, изоникотиновой кислоты, имидазола, ряд алкалоидов, сердечных гликозидов и др.

6.4.3.3. Идентификация органических оснований и их солей

Общим испытанием на соли органических оснований $[\text{R}=\text{N}] \cdot \text{HA}$ с неорганическими и органическими кислотами (HA) является реакция нейтрализации связанных с ними кислот. При этом органическое основание выпадает в осадок:



Затем основание можно идентифицировать по температуре плавления или с помощью цветных реакций.

Анионы связанных неорганических (хлороводородной, бромоводородной, йодоводородной, азотной, фосфорной) и органических (бензойной, салициловой, виннокаменной и др.) кислот обнаруживают с помощью рассмотренных выше качественных реакций.

Органические азотсодержащие основания и их соли, в т.ч. алкалоиды, витамины, антибиотики, можно идентифицировать с помощью осадительных (общесолнообразующих) реактивов. Наиболее широко применяемые осадительные реактивы представляют собой комплексные или органические соединения: раствор йода в йодиде калия (реактив Вагнера-Бушарда) $\text{K}[\text{I}_3]$; раствор йодида висмута в йодиде калия (реактив Драгендорфа) $\text{K}[\text{BiI}_4]$; раствор йодида ртути в йодиде калия (реактив Майера) $\text{K}_2[\text{HgI}_4]$; раствор йодида кадмия в йодиде калия (реактив Марме) $\text{K}[\text{CdI}_4]$; фосфорновольфрамная кислота (реактив Шейблера) $\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{WO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; фосфорномолибденовая кислота (реактив Зоннштейна) $\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{MoO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; кремниевольфрамная кислота (реактив Бертра) $\text{SiO}_2 \cdot 12\text{WO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; дихлорид ртути HgCl_2 ; пикриновая кислота (2,4,6-тринитрофенол), раствор танина (водный или спиртовой).

Осадительные реактивы образуют с органическими азотсодержащими основаниями (алифатической, ароматической, гетероциклической структуры) и их солями аморфные или кристаллические осадки (белые или окрашенные), которые имеют стабильную температуру плавления, что также подтверждает подлинность испытуемого ЛВ. Особенно широко для испытания подлинности используют пикриновую кислоту, образующую со многими органическими основаниями пикраты, нерастворимые в воде.

Для идентификации органических оснований и их солей используют реактивы, которые не совсем точно называют специальными (специфическими) по отношению к некоторым алкалоидам. К их числу относятся: концентрированная серная кислота, концентрированная азотная кислота, смесь этих кислот (реактив Эрмана), концентрированная серная кислота, содержащая ванадиевую кислоту (реактив Манделина), концентрированная серная кислота, содержащая формальдегид (реактив Марки).

Концентрированная серная кислота — один из наиболее широко используемых в фармацевтическом анализе реактивов. При испытании подлинности многих органических соединений используются ее активные окислительные, дегидратирующие свойства и каталитическое действие. Сочетание концентрированной серной кислоты с другими окислителями усиливает окислительную активность этих реактивов. Кроме того, она участвует в таких химических процессах, как конденсация, кислотный гидролиз, минерализация.

Концентрированная азотная кислота используется для идентификации органических соединений, т.к. проявляет свойства окислителя и нитрующего агента. Продукты окисления приобретают различное окрашивание, а образовавшиеся нитропроизводные имеют характерное желтое окрашивание и легко переходят под действием гидроксидов щелочных металлов в ацисоли, имеющие хиноидную структуру и иную окраску.

6.5. Способы испытаний на чистоту

6.5.1. Источники и причины недоброкачества лекарственных веществ

Основными источниками примесей являются: исходные и промежуточные продукты синтеза, сопутствующие вещества (в растительном и животном сырье), растворители, остатки кислот и щелочей, в том числе за счет выщелачивания стекла, металлов, из которого изготовлена аппаратура, песок, асбест, волокна тканей и фильтровальной бумаги и т.д.

Примеси можно разделить на две группы: технологические (внесенные исходным сырьем или образовавшиеся в процессе производства) и примеси, приобретенные в процессе хранения, транспортировки, под воздействием различных факторов (тепла, света, кислорода воздуха, влаги и др.).

Примеси могут быть токсичные (недопустимые), оказывающие влияние на фармакологический эффект, и примеси, указывающие на степень очистки ЛВ. Последние, присутствуя в больших количествах, снижают содержание биологически активных веществ и соответственно уменьшают активность ЛС. Поэтому в ФС (ФСП) указываются допустимые пределы содержания таких примесей и приводятся испытания, подтверждающие отсутствие токсичных примесей.

6.5.2. Общие требования к испытаниям на чистоту

Основное требование к испытаниям на чистоту — достаточная чувствительность, специфичность и воспроизводимость используемой реакции.

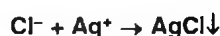
Содержание примесей можно установить эталонным и безэталонным путем. **Эталонный** — основан на сравнении со стандартом (эталонным раствором), содержащим определенное количество обнаруживаемой примеси. При этом в одинаковых условиях выполнения реакции наблюдают окраску или помутнение, возникающие при добавлении соответствующего реактива. **Безэталонный путь** — установление предела содержания примеси по отсутствию положительной реакции. При этом предел содержания примесей не превышает чувствительности реакции.

При выполнении испытаний на чистоту необходимо строго соблюдать общие указания ГФ: достаточная степень чистоты воды и растворов реактивов, точность навесок (до 0,001 г), одинаковые диаметры и цвет стекла посуды, объемы реактивов, последовательность и скорость их прибавления, единообразные условия наблюдения результатов испытаний.

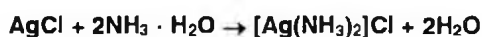
6.5.3. Общие испытания на примеси неорганических ионов

Определение примесей и приблизительную оценку их количества осуществляют колориметрическим или нефелометрическим методами путем сравнения с эталонными растворами, нормирующими предельное содержание примеси.

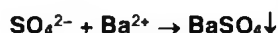
Испытание на хлориды основано на реакции с ионами серебра:



Возникает белая опалесценция, не исчезающая после добавления азотной кислоты и исчезающая при добавлении раствора аммиака:



Испытание на сульфаты основано на реакции с ионами бария:



Образуется белая опалесценция, не исчезающая от добавления хлороводородной кислоты.

Испытание на соли аммония основано на взаимодействии с реактивом Несслера:



Образуется желтое окрашивание или желто-бурый осадок.

Менее чувствителен (0,003 мг в 1 мл) способ обнаружения примеси солей аммония, основанный на выделении аммиака под действием гидроксида натрия:



Выделяющийся аммиак обнаруживают по запаху или по посинению красной лакмусовой бумаги.

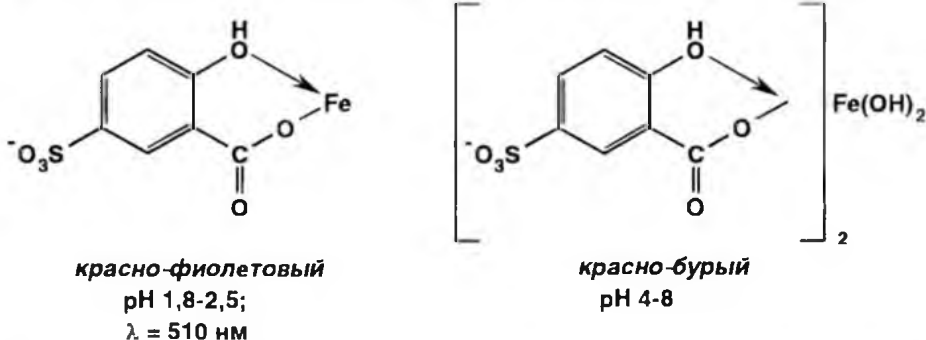
Испытание на соли кальция основано на образовании белого мелкокристаллического осадка при действии оксалатом аммония:



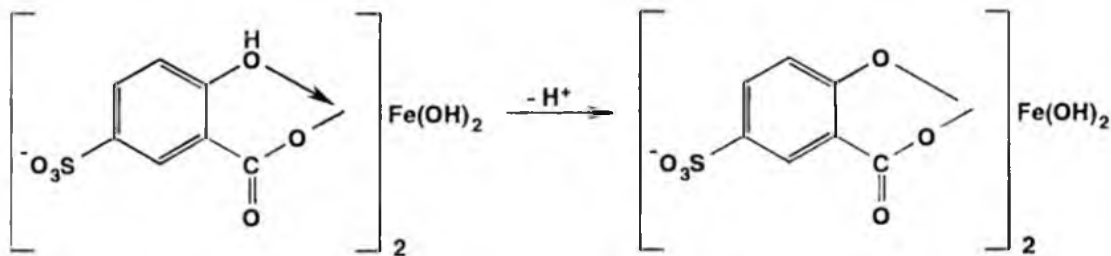
Осадок не исчезает при добавлении уксусной кислоты, но легко растворяется в хлороводородной или азотной кислотах:



Испытание на соли железа (II) и (III) основано на образовании окрашенных феррилсульфосалицилатных солей или комплексов при взаимодействии с раствором сульфосалициловой кислоты. Окраска и состав комплексов зависят от pH среды:



В щелочных средах pH 9-11,5 образуется комплекс желтого цвета ($\lambda_{\text{max}} 416 \text{ нм}$), а при pH > 12 он разлагается с депротонированием анионного бис-комплекса:



Испытание на соли цинка основано на образовании белого осадка при взаимодействии с раствором гексацианоферрата (II) калия:



Обнаружению мешают ионы железа (III), которые в этих условиях дают синее окрашивание. Поэтому их вначале осаждают раствором аммиака.

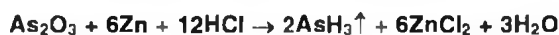
Испытание на соли тяжелых металлов основано на образовании в уксуснокислой или нейтральной среде черного осадка или бурой окраски раствора при взаимодействии с сульфид-ионами:



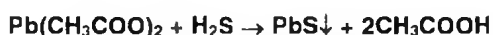
6.5.4. Обнаружение примеси мышьяка

В ГФ приведено два способа определения примеси мышьяка в ЛВ.

Способ I основан на реакции Зангера-Блека и осуществляется путем восстановления соединений мышьяка (III) цинком (в присутствии хлороводородной кислоты) в специальном приборе до арсина:



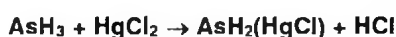
Арсин, проходя через слой ваты, пропитанной ацетатом свинца, освобождается от возможной примеси сероводорода:

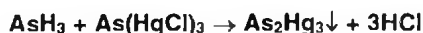


Предварительно дихлорид олова восстанавливает соединения мышьяка (V) до (III):



Затем арсин, соприкасаясь с бумагой, пропитанной раствором дихлорида ртути, окрашивает ее в зависимости от концентрации мышьяка в оранжевый или желтый цвет. Последовательно происходят реакции:





Повысить предел чувствительности реакций с 0,001 мг до 0,0005 мг (0,5 мкг) можно, если обработать бумагу раствором йодида калия. Происходит взаимодействие дихлорида ртути (I) с йодидом калия:

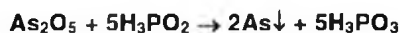
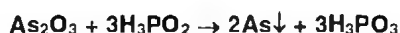
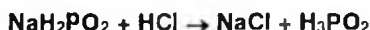


Окраска усиливается за счет образования металлической ртути:



Недостаток способа 1 состоит в невозможности обнаружения примеси мышьяка в присутствии соединений сурьмы, фосфора, солей тяжелых металлов, сульфид- и сульфит-ионов.

Способ 2, основанный на реакции Буго-Тиле, не имеет этого недостатка, но реакция менее чувствительна (0,01 мг). Сущность реакции обусловлена восстановительными свойствами натриевой соли фосфорноватистой кислоты (гипофосфита натрия), которая восстанавливает соединения мышьяка, окисляясь при этом до фосфористой кислоты. В зависимости от содержания примеси соединений мышьяка появляется бурое окрашивание или бурый осадок:



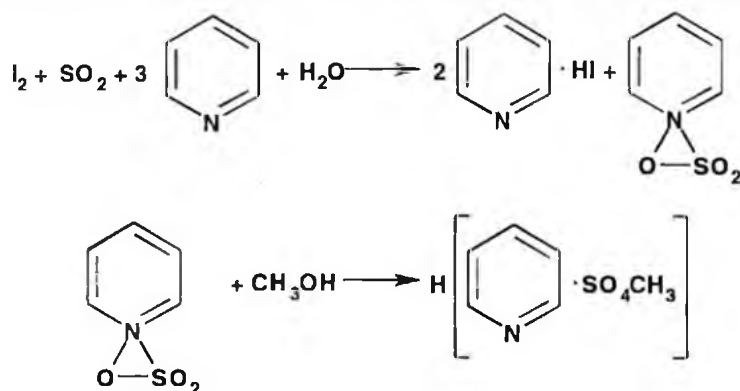
Испытание выполняют в пробирке, в которую вносят навеску испытуемого ЛВ, реактив и нагревают в кипящей водяной бане 15 мин. После охлаждения прибавляют 3 мл воды, 5 мл эфира, тщательно взбалтывают. При наличии примеси соединений мышьяка на границе слоев жидкостей образуется бурая пленка (осадок мышьяка). Этот способ применим также для определения селена и теллура.

6.5.5. Определение воды и летучих веществ

В ГФ включены два физических метода (высушивания и дистилляции) и один химический (акваметрия) метод определения воды. Метод высушивания заключается в установлении разности массы ЛВ или лекарственного сырья до и после высушивания (условия высушивания, температура и навеска указываются в ФС). Открытый бюкс вместе с крышкой охлаждают в эксикаторе в течение 50 мин и взвешивают.

Второй метод определения воды основан на свойстве двух несмешивающихся жидкостей (например, воды и толуола) перегоняться при более низкой температуре, чем каждая из этих жидкостей. Определение выполняют в специальном приборе. Затем содержание воды устанавливают по ее объему в приемнике после окончания перегонки и охлаждения.

Акваметрия, или метод титрования реактивом Финслера, состоит в определении в ЛВ как гигроскопической, так и кристаллизационной воды реактивом, включающим раствор диоксида серы, йода и пиридина в метаноле. Определение выполняют в закрытой системе, чтобы исключить влияние атмосферной влаги. Взаимодействие реактива с водой протекает по схеме:



Недостатком метода, кроме необходимости соблюдения герметичности, является невозможность его использования в присутствии веществ, реагирующих с компонентами реактива (альдегиды, кетоны, меркаптаны, сульфиды, оксиды, гидроксиды, карбонаты металлов и др.).

6.5.6. Установление pH среды

Величина pH дает важную информацию о степени чистоты ЛВ (содержании в нем примесей кислотного и основного характера). В ряде ФС рекомендуется устанавливать кислотность или щелочность путем нейтрализации примесей кислот или щелочей в водном растворе или экстракте. Нейтрализацию проводят в присутствии индикаторов (фенолфталеин, тимолфталеин, метиловый красный и др.). О кислотности или щелочности судят либо по окраске индикатора, либо по ее изменению, либо по количеству кислоты или щелочи, затраченных на нейтрализацию.

В большинстве случаев ФС (ФСП) регламентирует величину pH среды раствора. Это значение, ориентировочно до 0,3 единицы pH, можно установить с помощью индикаторной бумаги или универсального индикатора. Более объективные результаты дают колориметрический и потенциометрический способы. Для колориметрического определения готовят серию буферных растворов, отличающихся друг от друга на величину pH, равную 0,2. К каждому из них добавляют по 2-3 капли индикатора. Аналогично поступают с испытуемым раствором, который готовят в тех же условиях. Затем сравнивают его окраску с приготовленной серией буферных растворов и устанавливают pH среды.

Потенциометрическое определение pH выполняют на потенциометрах или pH-метрах различных марок после предварительной их настройки с помощью буферных растворов. Этот метод отличается более высокой точностью, имеет меньше ограничений, может быть применен в присутствии окислителей, восстановителей, в окрашенных и мутных растворах.

6.5.7. Испытания на чистоту по физическим и химическим свойствам

Прозрачность и степень мутности. Прозрачными считают растворы, при освещении которых шаровой электролампой (40 Вт) на черном фоне не наблюдается присутствие нерастворенных частиц. Степень мутности устанавливают путем сравнения в одинаковых пробирках растворов испытуемого вещества с растворителем или с эталонами. Эталонами служат взвеси в воде, полученные смешиванием определенных количеств 1% раствора гидразина сульфата и 10% раствора гексаметилентетрамина.

Окраску жидкостей по ГФ XI устанавливают, сравнивая испытуемые растворы с равным количеством одного из семи эталонов при дневном освещении на матово-белом фоне. Эталоны готовят, смешивая в различных соотношениях четыре основных раствора, получаемых из исходных растворов хлорида кобальта, дихромата калия, сульфата меди (II) и хлорида железа (III). Растворителем служит раствор серной кислоты (0,1 моль/л). Бесцветными считают растворы, цвет которых не отличается от воды.

Адсорбционную способность и дисперсность устанавливают в соответствии с требованиями ФС (ФСП). Дисперсность можно установить по скорости осаждения водной суспензии испытуемого ЛВ в мерном цилиндре. Адсорбционную способность — по обесцвечиванию окраски индикатора (метиленового синего) в растворе ЛВ с определенной концентрацией и в определенном объеме.

Примесь органических веществ обнаруживают действием концентрированной серной кислоты. При этом образуются окрашенные продукты, интенсивность окраски которых не должна превышать соответствующий эталон цветности.

Примесь восстанавливающих веществ в ЛВ устанавливают по обесцвечиванию растворов перманганата калия (определенного объема и концентрации).

Примесь окрашенных веществ определяют по бесцветности водного извлечения. Обнаруживают также примесь водорастворимых солей в ЛВ, нерастворимых в воде, и примеси, нерастворимые в воде, в водорастворимых ЛВ (по эталону мутности).

6.5.8. Определение золы

Общую золу устанавливают прокаливанием навески ЛВ в фарфоровом (платиновом) тигле при слабом красном калении (около 500°C) до постоянной массы. После окончания прокаливания тигель охлаждают в эксикаторе и взвешивают. При последующем добавлении к остатку 15 мл 10% раствора хлороводородной кислоты и нагревании в течение 10 мин на кипящей водяной бане отфильтрованный осадок вновь сжигают, прокаливают, охлаждают и взвешивают, определяя содержание золы, нерастворимой в хлороводородной кислоте.

Сульфатную золу определяют после нагревания и прокаливания навески ЛВ, смоченной 1 мл концентрированной серной кислоты. Нагревают осторожно на сетке или песчаной бане до удаления паров серной кислоты, а затем прокаливают до постоянной массы, которую устанавливают, охлаждая в эксикаторе и взвешивая тигель. Во многих ФС (ФСП) предусмотрено последующее определение в сульфатной золе примесей тяжелых металлов.

6.5.9. Испытание на специфические примеси

К числу специфических примесей относят присущие только определенному ЛВ исходные или промежуточные продукты синтеза, продукты разложения, сопутствующие биологически активные вещества (алкалоиды, гормоны, белки, полиса-

хари́ды и др.). Они могут влиять на фармакологический эффект или оказывать токсическое действие. Несмотря на многообразие химической структуры специфических примесей, для их обнаружения используют несколько основных способов:

1. Использование специфической примеси в качестве эталона и фотометрическое или нефелометрическое определение ее содержания по отношению к этому эталону.
2. Использование способов, основанных на избирательном взаимодействии примеси с каким-либо реактивом и последующем ее определении.
3. Экстрагирование (отделение) примеси с помощью несмешивающихся растворителей (вода-эфир), отгонка растворителя и гравиметрическое, титриметрическое или фотометрическое ее определение.
4. Разделение и исследование примесей с помощью хроматографических методов (ТСХ, бумажная хроматография).
5. Испытания на чистоту, основанные на использовании ВЭЖХ, ГЖХ и их сочетания с другими методами (спектрофотометрия, масс-спектропия, полярография).

6.6. Химические методы определения лекарственных веществ

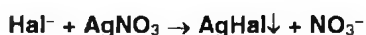
Методики, основанные на использовании химических методов, включены в ОФС и ФС (ФСП). Наиболее широко для количественного определения ЛВ применяют титриметрические методы анализа. Значительно реже используют гравиметрический метод, газометрический метод и элементный анализ.

Гравиметрический метод основан на измерении массы вещества. Сущность определения состоит в последовательном выполнении реакции осаждения, отделении, высушивании и взвешивании осадка. ГФ рекомендует гравиметрию для количественного определения барбитуратов, солей хинина, других ЛВ в виде органических оснований или нерастворимых в воде продуктов реакции (пикратов, кремниесольфраматов и др.).

Газометрический метод основан на взаимодействии испытуемого ЛВ с поглотительным раствором, содержащим количественно реагирующие с ним компоненты. Применяют для определения газообразных ЛВ (кислород, оксид азота, циклопропан и др.).

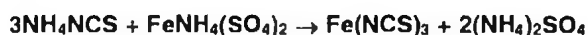
6.6.1. Осадительное титрование

Аргентометрия основана на реакциях осаждения галогенидов (Hal^-) титрованным раствором нитрата серебра:



При прямом аргентометрическом титровании используют индикатор хромат калия (метод Мора) или адсорбционные индикаторы (метод Фаянса). При обратном титровании (метод Фольгарда) индикатором служат железоаммониевые квасцы, а избыток нитрата серебра определяют роданометрическим (тиоцианатометрическим) методом.

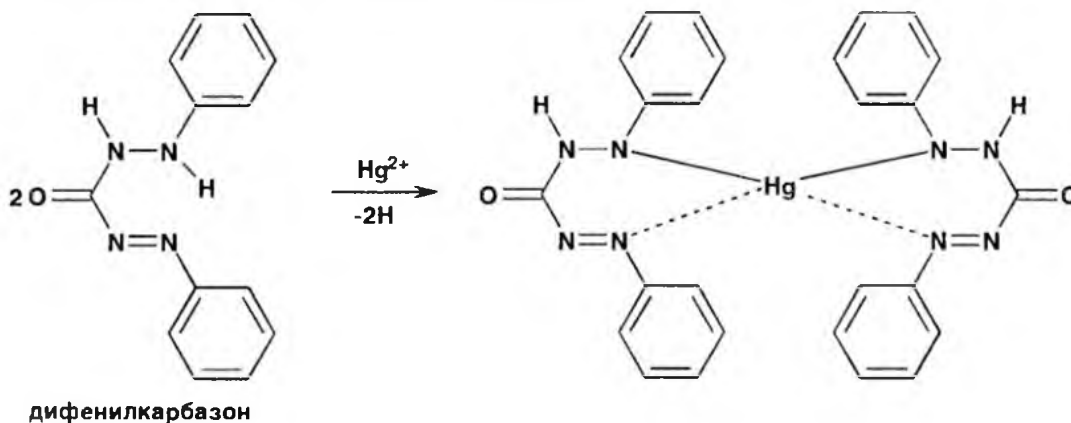
Тиоцианатометрия основана на реакции осаждения иона серебра тиоцианатом аммония (индикатор — железоаммониевые квасцы):



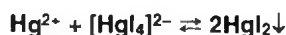
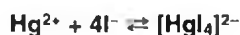
Ртутриметрия основана на образовании малодиссоциированных соединений ртути (II):



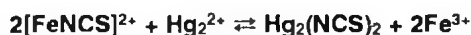
При титровании хлоридов индикатором служит дифенилкарбазид или дифенилкарбазон:



При титровании йодидов конечную точку титрования устанавливают по выпадению красного осадка йодида ртути (II) вследствие разрушения образующегося при титровании тетрайодомеркурат-иона:



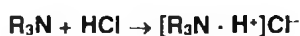
Меркурометрия — метод определения галогенидов, образующих малорастворимые соединения с катионами ртути (I). Титрантом служит раствор $\text{Hg}_2(\text{NO}_3)_2$, индикатор — тиоцианат железа, который обесцвечивается в точке эквивалентности вследствие образования тиоцианата ртути (I):



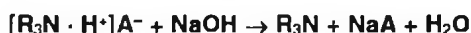
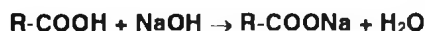
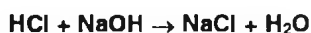
6.6.2. Кислотно-основное титрование (метод нейтрализации)

6.6.2.1. Титрование в водной среде

Ацидиметрия используется для определения натриевых (калиевых) солей неорганических и органических кислот, а также органических оснований (R_3N). Титрант — раствор хлороводородной кислоты:



Алкалиметрия используется для определения неорганических и органических кислот, а также солей органических оснований с различными кислотами:

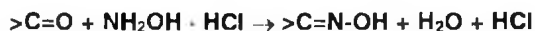


Косвенная (заместительная) нейтрализация основана на реакции осаждения ионами серебра органических оснований, содержащих в молекуле вторичную аминогруппу или меркаптогруппу:

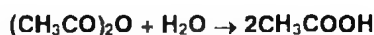


Выделившуюся кислоту титруют алкалиметрическим методом.

Оксимный метод также основан на косвенной нейтрализации эквивалентного количества хлороводородной кислоты, выделившейся при взаимодействии гидроксиламина гидрохлорида с кетопроизводными:

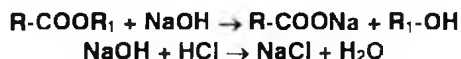


Этерификация в сочетании с алкалиметрией используется при определении спиртов и фенолов. Их ацетируют уксусным ангидридом, а его избыток гидролизуют до уксусной кислоты, которую затем оттитровывают раствором гидроксида натрия:

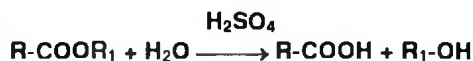


Параллельно выполняют контрольный опыт с тем же количеством уксусного ангидрида.

Гидролиз сложных эфиров в сочетании с ацидиметрией. Сложные эфиры гидролизуют титрованным раствором гидроксида натрия, избыток которого титруют хлороводородной кислотой:



Гидролиз может быть выполнен в кислой среде:



Образовавшуюся при гидролизе органическую кислоту можно извлечь эфиром и оттитровать алкалиметрическим методом.

6.6.2.2. Титрование в смешанных растворителях

Используют в тех случаях, когда ЛВ плохо растворяются в воде или водные растворы имеют слабо выраженные кислотные (щелочные) свойства. Они усиливаются в присутствии этанола (аcetона).

Титрование в воде в присутствии несмешивающихся с ней эфира или хлороформа используют для извлечения органического основания или кислоты из водной фазы, что исключает их влияние на результаты титрования.

6.6.2.3. Титрование в среде неводных растворителей (неводное титрование)

Метод позволяет количественно определить органические вещества, проявляющие в водной среде очень слабые основные или кислотные свойства. В качестве титрантов используют растворы сильных кислот или сильных оснований.

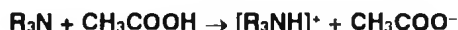
Неводное титрование органических оснований (R_3N) и их солей ($\text{R}_3\text{N} \cdot \text{HA}$) выполняют, используя в качестве растворителей безводные уксусную кислоту, уксусный ангидрид, муравьиную кислоту или их сочетания. Титрантом служит раствор хлорной кислоты, индикаторами — кристаллический фиолетовый, тропеолин 00, метиловый оранжевый.

Титрование слабых органических оснований хлорной кислотой в среде ледяной уксусной кислоты включает несколько этапов:

1. Растворение HClO_4 в ледяной CH_3COOH :



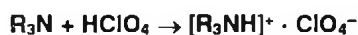
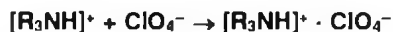
2. Растворение основания (R_3N) в ледяной CH_3COOH :



3. Взаимодействие ацетоний- и ацетат-ионов:

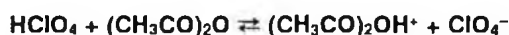


4. Взаимодействие протонированного амина с хлорат-ионом:



Очень слабые органические основания ($\text{pK} > 12$) необходимо титровать хлорной кислотой в среде уксусного ангидрида (УА), т.к. он более активно (чем ледяная уксусная кислота) усиливает основные свойства аминов.

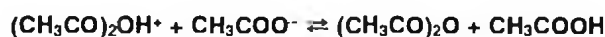
1. Взаимодействие HClO_4 с УА:



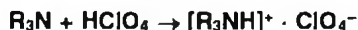
2. Растворение амина (R_3N) в УА:



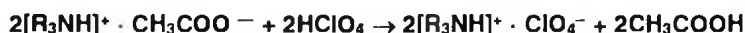
3. Взаимодействие кислоты с основанием:



4. Взаимодействие ацетиллий-иона с хлорат-ионом:

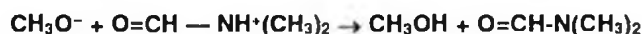
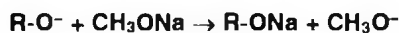


Соли органических оснований с галогеноводородными кислотами ($R_3N \cdot HX$) проявляют кислотные свойства даже в неводной среде. Поэтому их титруют в присутствии ацетата ртути (II), который нейтрализует галогенпроизводную кислоту. Малодиссоциированные галогениды ртути (HgX_2) и $(CH_3COO)_2Hg$ не мешают определению. Образующийся ацетат органического основания оттитровывают хлорной кислотой:

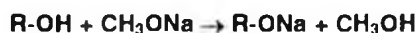


Неводное титрование галогеноводородов может быть выполнено без добавления ацетата ртути, если в качестве протонных растворителей использовать безводную муравьиную кислоту в присутствии уксусного ангидрида.

Неводное титрование органических веществ, проявляющих кислотные свойства (фенолы, барбитураты, карбоновые кислоты, сульфаниламиды и др.), выполняют, используя в качестве растворителя диметилформамид или его смесь с бензолом. Титрантом служит раствор гидроксида натрия в смеси метанола и бензола или раствор метилата натрия. В качестве индикатора используют тимоловый синий.



Суммарно процесс нейтрализации фенолов (енолов) можно представить так:

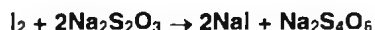


6.6.3. Окислительно-восстановительное титрование

Йодометрия — метод, основанный на окислительных свойствах йода и восстановительных свойствах йодид-ионов:



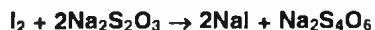
Титрант — раствор йода (индикатор — крахмал) используют для прямого титрования неорганических и органических веществ, способных окисляться или образовывать с йодом продукты присоединения или замещения. Используют также обратное йодометрическое титрование. При этом избыток йода титруют 0,1 М раствором тиосульфата натрия:



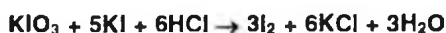
Восстановительные свойства йодида калия используют для количественного определения веществ, обладающих окислительными свойствами. Выделившееся эквивалентное количество йода оттитровывают тиосульфатом натрия.

Используют также сочетание реакции замещения (получение нерастворимых в воде моно-, ди- и трийодпроизводных) и обратной йодометрии. Йодпроизводные отфильтровывают, а в фильтрате определяют избыток титрованного раствора йода. Аналогичным образом используют реакцию образования полийодидов $[R_3N] \cdot HI \cdot I_2$ органических оснований. При выполнении определения необходимо учитывать влияние pH среды.

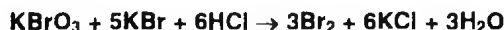
Йодхлорометрия — отличается от йодометрии использованием в качестве титранта не раствора йода, а более устойчивого раствора йодмоноклорида. Аналогично йоду йодмоноклорид образует йодпроизводные органических оснований. Избыток титранта устанавливают йодометрически:



Йодатометрия основана на окислении органических соединений йодатом калия. Избыток титранта устанавливают йодометрически:



Броматометрия (бромид-броматометрия) основана на использовании окислительных свойств или реакции замещения (замещение моно-, ди- или трибромпроизводных) за счет образующегося свободного брома:



Индикаторами при прямом титровании служат азокрасители, которые обесцвечиваются бромом в эквивалентной точке (метиловый красный). В случае обратного титрования эквивалентную точку устанавливают йодометрически по избытку титранта (бромата калия).

Перманганатометрия основана на использовании окислительных свойств титранта — перманганата калия в кислой среде:

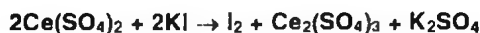


Индикатором при прямом титровании служит сам титрант (появляется фиолетовое окрашивание), а при обратном титровании избыток титранта устанавливают йодометрическим методом.

Цериметрия основана на использовании окислительных свойств титранта — соли церия (IV), который в кислой среде восстанавливается до церия (III):

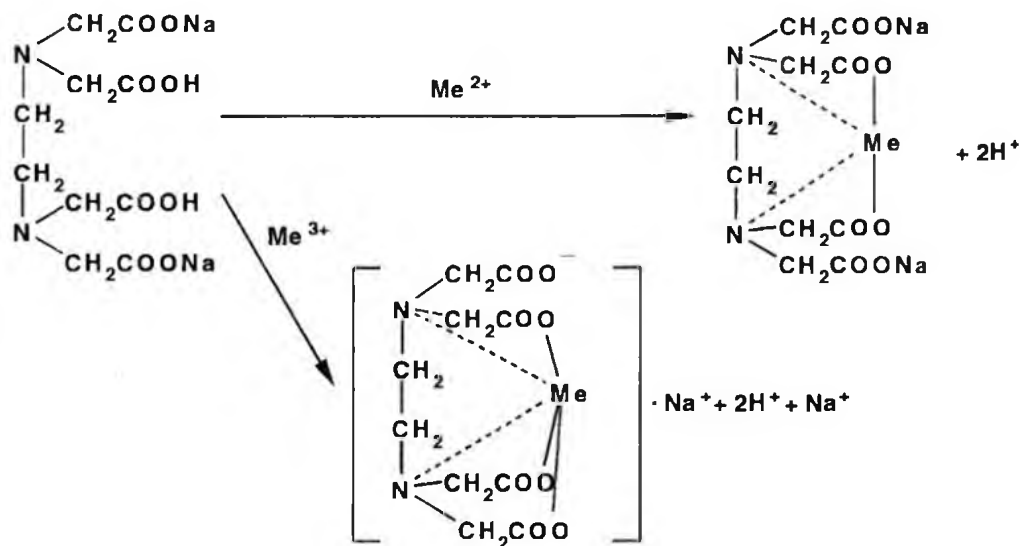


Индикатором служат дифениламин, о-фенантролин, а при обратном титровании избыток титранта устанавливают йодометрически:



6.6.4. Комплексонометрия

Метод основан на образовании прочных, растворимых в воде комплексов катионов металлов с трилоном Б — динатриевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА Na_2) или другими комплексонами. Независимо от заряда катиона взаимодействие его с титрантом (ЭДТА Na_2) происходит в стехиометрическом соотношении 1:1:

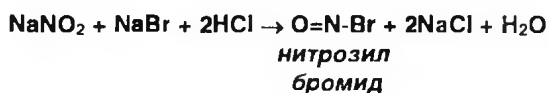


Используют метод для количественного определения неорганических и органических ЛВ, содержащих катионы магния, кальция, цинка, висмута, свинца, алюминия и др. Точку эквивалентности устанавливают с помощью металлоиндикаторов — органических красителей (ксиленоловый оранжевый, пирокатехиновый фиолетовый, кислотный хром темно-синий), образующих с указанными катионами непрочные, ярко окрашенные комплексы. В эквивалентной точке эти комплексы разрушаются до образования свободного индикатора, по окраске которого делают заключение о конце титрования.

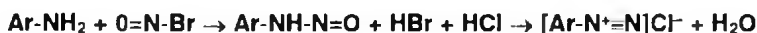
Непременным условием комплексонометрии является строгое соблюдение при титровании определенного интервала pH, что достигается с помощью буферных растворов. Комплексонометрическое титрование может быть выполнено прямым, обратным и косвенным (заместительным) методами.

6.6.5. Нитритометрия

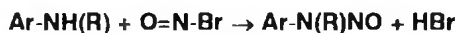
Метод количественного определения первичных и вторичных ароматических аминов, основанный на использовании титранта — раствора нитрита натрия в присутствии бромида натрия:



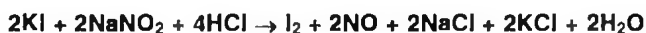
В этих условиях с первичными ароматическими аминами образуются диазосоединения (в кислой среде):



Вторичные ароматические амины в тех же условиях образуют N-нитрозосоединения:



Эквивалентную точку устанавливают различными путями: потенциометрически, с помощью указанных в ФС внутренних индикаторов (тропеолин 00, нейтральный красный), с внешним индикатором (йодкрахмальная бумага). Титрование с йодкрахмальной бумагой ведут до тех пор, пока капля титруемого раствора, взятая через 1 мин после прибавления титранта, не вызовет тотчас же посинение бумаги:



На результаты определения влияют температура (смесь охлаждают до 5–15°C), концентрация хлороводородной кислоты, природа растворителя.

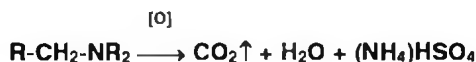
При использовании внутренних индикаторов наблюдают изменение их окраски в эквивалентной точке.

6.6.6. Элементный анализ

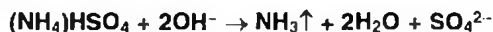
6.6.6.1. Определение азота в органических соединениях (метод Кьельдаля)

Метод основан на предварительной минерализации азотсодержащего органического соединения до гидросульфата аммония. Определение выполняют с помощью прибора, состоящего из колбы Кьельдаля, парообразователя, холодильника, приемника. Оно состоит из нескольких стадий.

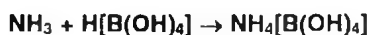
1. Минерализация (нагревание с конц. H_2SO_4):



2. Разложение $(\text{NH}_4)\text{HSO}_4$ гидроксидом натрия и отгонка образующегося аммиака в приемник:



3. Взаимодействие NH_3 в приемнике с борной кислотой с образованием тетрагидроксидбората аммония:



4. Титрование отгона 0,1 М раствором хлороводородной кислоты:



Параллельно выполняют контрольный опыт (без анализируемого вещества) для повышения точности результатов анализа.

Для определения веществ, содержащих в молекуле амидную группу, используют упрощенный вариант метода Кьельдаля, исключающий стадию минерализации. Методика сводится к гидролизу амида в колбе Кьельдаля 30% раствором гидроксида натрия, отгонке выделяющегося аммиака или амина в приемник и титровании отгона 0,1 М хлороводородной кислотой.

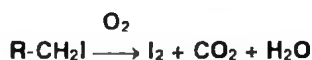
6.6.6.2. Метод сжигания в колбе с кислородом

Используется для анализа ЛВ, содержащих в молекуле галогены, серу, фосфор. Сжигание проводят в колбе из термостойкого стекла, наполненной кислородом. В пробку колбы впаяна платиновая или нихромовая проволока, заканчивающаяся спиралью (держатель), в которую помещают точную навеску ЛВ, завернутую в фильтровальную бумагу. На дно колбы наливают поглощающую жидкость. По окончании сжигания колбу оставляют на 30–60 мин, периодически перемешивая.

После этого химическим или физико-химическим методом идентифицируют или определяют образовавшиеся ионы.

Так, например, йодсодержащие органические соединения последовательно количественно превращают в йодаты.

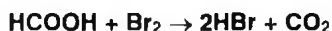
Сжигание ЛВ в атмосфере кислорода приводит к окислению до свободного йода, растворяющегося в растворе гидроксида натрия (поглощающая жидкость) с образованием йодида и гипойодида натрия:



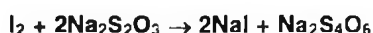
2. Для окисления образовавшихся йодидов до йодатов в колбу вносят раствор ацетата брома до появления желтого окрасивания:



3. Для удаления избытка брома добавляют концентрированную муравьиную кислоту до обесцвечивания раствора:



4. Выдерживают 5 мин в темном месте после добавления йодида калия и раствора серной кислоты, а затем титруют выделившийся йод, содержание которого эквивалентно его количеству в испытуемом ЛВ:



6.7. Физические и физико-химические методы анализа

Физические и физико-химические методы могут быть классифицированы на следующие группы: оптические методы, методы, основанные на поглощении электромагнитного излучения, методы, основанные на испускании излучения, методы, основанные на использовании магнитного поля, электрохимические методы, термические методы, методы разделения.

Физико-химические методы основаны на использовании зависимости физических свойств от химического состава веществ. В большинстве случаев физико-химические методы отличаются быстротой выполнения, избирательностью, высокой чувствительностью, возможностью унификации и автоматизации. Поэтому данная группа методов приобретает все большее значение для объективной оценки качества ЛС, в т.ч. для испытания на подлинность, испытания на чистоту и для количественного определения.

6.7.1. Оптические методы

Рефрактометрия основана на наличии зависимости величины показателя преломления света от концентрации раствора испытуемого вещества. Показатель преломления зависит также от температуры, длины волны света, концентрации вещества и природы растворителя. Рефрактометрию используют для установления подлинности лекарственных веществ по молярной рефракции. Для количественного определения выбирают интервал линейной зависимости между концентрацией раствора и коэффициентом преломления. В этом интервале концентрацию (x) вычисляют по формуле: $x = (n - n_0)/F$, где n — показатель преломления раствора вещества; n_0 — показатель преломления растворителя; F — фактор, равный величине прироста показателя преломления при увеличении концентрации вещества на 1% (устанавливается экспериментально).

Рефрактометрические определения выполняют на рефрактометрах, при стабильной температуре ($20 \pm 0,3^\circ\text{C}$) и длине волны линии D спектра натрия (589,3 нм) в диапазоне показателей преломления от 1,3 до 1,7. Прибор юстируют по эталонным жидкостям или воде очищенной, для которой $n_D^{20} = 1,3330$.

Поляриметрия — метод, основанный на способности вещества вращать плоскость поляризованного света. Эта способность обусловлена наличием в молекулах асимметрических атомов углерода. Степень отклонения плоскости поляризации от первоначального положения выражается в угловых градусах. Эту величину называют углом вращения (α). Правовраща-

юющие вещества вращают плоскость поляризации по часовой стрелке (обозначают знаком +), левовращающие — против часовой стрелки (-).

Для растворов величина α зависит от природы растворителя, концентрации оптически активного вещества и длины рабочего слоя кюветы с раствором. Подлинность и чистоту лекарственных веществ подтверждают по величине удельного вращения $[\alpha]_D^{20}$, измеренного при 20°C и длине волны D спектра натрия. Величину $[\alpha]_D^{20}$ для растворов веществ рассчитывают по формуле:

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

где α — измеренный угол вращения, в градусах; l — длина рабочего слоя кюветы, в дециметрах; C — концентрация раствора вещества (г/100 мл).

Количественно определяют (в %) содержание оптически активного вещества в растворе по формуле:

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

Величину α измеряют на поляриметрах с точностью до $\pm 0,02^\circ$.

6.7.2. Методы, основанные на поглощении электромагнитного излучения

Используют спектрофотометрические методы анализа по поглощению веществами монохроматического электромагнитного излучения (в УФ- и ИК-области) и фотоколориметрические (колориметрические) методы анализа по поглощению веществами немонохроматического излучения.

Фотометрические методы анализа основаны на использовании объединенного закона Бугера-Ламберта-Бера:

$$\lg \frac{J_0}{J} = A = x \cdot C \cdot l,$$

где J_0 — интенсивность излучения, падающего на вещество; J — интенсивность излучения, прошедшего через вещество; A — величина оптической плотности; x — показатель поглощения данного вещества; C — концентрация раствора анализируемого вещества, г; l — длина рабочего слоя кюветы, см.

На основании этого закона содержание вещества в растворе определяют по формуле:

$$C = \frac{A}{x \cdot l}.$$

В случае несоответствия закону Бугера-Ламберта-Бера вначале с помощью стандартного раствора устанавливают зависимость оптической плотности от концентрации, а затем строят калибровочный график, с помощью которого выполняют расчеты.

Спектрофотометрия в УФ- и видимой областях — один из наиболее широко используемых физико-химических методов в фармацевтическом анализе.

Анализируемые ЛВ должны иметь в структуре молекулы хромофорные группы (сопряженные связи, ароматическое ядро и др.), обуславливающие различные электронные переходы в молекулах и поглощение электромагнитного излучения.

Кривая зависимости интенсивности светопоглощения от длины волны (нм) называется спектром поглощения вещества и является его специфической характеристикой. Измерение спектров поглощения растворов анализируемых веществ в ультрафиолетовой (190–380 нм) и видимой (380–780 нм) областях производят с помощью спектрофотометров различных марок (СФ-26, СФ-46 и др.). В качестве растворителей используют свободные от примесей воду, растворы кислот и щелочей, этанол, хлороформ и другие органические растворители.

Спектрофотометрической константой является удельный показатель поглощения ($E_{1\text{см}}^{1\%}$), который рассчитывают по формуле:

$$E_{1\text{см}}^{1\%} = \frac{A}{C \cdot l}.$$

Удельный показатель поглощения $E_{1\text{см}}^{1\%}$ представляет собой величину оптической плотности раствора, содержащего 1,0 г вещества в 100 мл раствора, измеренную в кювете с рабочей длиной 1 см. Установив по стандартному образцу величину $E_{1\text{см}}^{1\%}$ и преобразовав эту формулу, можно рассчитать концентрацию анализируемого вещества с относительной погрешностью до $\pm 2\%$.

Идентификацию ЛВ можно провести по $E_{1\text{см}}^{1\%}$, характеру спектральных кривых в различных растворителях, положению максимума и минимума светопоглощения или их отношению (при различных длинах волн). Для количественного спек-

фотометрического анализа важен выбор аналитической полосы поглощения. Последняя должна быть свободна от наложения полос поглощения других компонентов смеси и иметь достаточно высокий удельный показатель поглощения анализируемого вещества.

Фотоколориметрия отличается от спектрофотометрического анализа тем, что анализируемое вещество с помощью какого-либо реагента переводят (количественно) в окрашенное соединение. Вначале получают окрашенные растворы, используя растворы стандартных образцов (ГСО или РСО). Измерение оптической плотности производят на фотоколориметрах. Затем строят калибровочный график зависимости интенсивности поглощения окрашенных растворов от концентрации, по которому рассчитывают содержание ЛВ в испытуемых образцах ЛВ или ЛФ.

Метод дифференциальной спектрофотометрии и фотоколориметрии основан на измерении светопоглощения анализируемого раствора относительно раствора сравнения, содержащего определенное количество стандартного образца испытуемого вещества или его заместителя. Такой прием приводит к изменению рабочей области шкалы прибора и снижению относительной погрешности определения до $\pm 0,5-1\%$, т.е. сопоставимой с титриметрическими методами.

Производная УФ-спектрофотометрия является одним из вариантов дифференциальной спектрофотометрии. Если в дифференциальной спектрофотометрии используют разность оптических плотностей при одной и той же длине волны, то в производной — при двух длинах волн, разделенных небольшим интервалом. Этот вариант основан на выделении индивидуальных полос из УФ-спектра, который представляет собой сумму налагающихся полос поглощения или полос, не имеющих четко выраженного максимума. При этом на спектральных кривых в координатах производная-длина волны появляются полосы с отчетливо выраженными максимумами и минимумами. Благодаря этому можно идентифицировать сходные по химической структуре вещества, повысить избирательность анализа и выполнять количественное определение двух-, трехкомпонентных смесей более экономично и эффективно, чем титриметрическими методами.

Одним из вариантов дифференциальной спектрофотометрии является **ДЕ-метод**. Он основан на превращении одного из веществ, входящих в состав анализируемой пробы, в таутомерную (или иную) форму, отличающуюся по характеру и интенсивности светопоглощения. Затем измеряют светопоглощение раствора одной таутомерной формы по отношению к другой, т.е. используют в качестве стандарта раствор анализируемого вещества.

Спектрофотометрия в ИК-области. Природа полос поглощения в ИК области связана с колебательными переходами и изменением колебательных состояний ядер, входящих в молекулу поглощающего вещества. Поэтому поглощением в ИК-области обладают молекулы, дипольные моменты которых изменяются при возбуждении колебательных движений ядер. Область применения ИК-спектроскопии аналогична, но более широка, чем у УФ-метода. ИК-спектр однозначно характеризует всю структуру молекулы, включая незначительные ее изменения. Важные преимущества ИК-спектроскопии — высокая специфичность, объективность полученных результатов, возможность анализа веществ в кристаллическом состоянии. Для измерения ИК-спектров на однолучевых или двухлучевых ИК-спектрофотометрах используют взвеси веществ в вазелиновом масле или помещают анализируемое вещество между пластинами из бромида калия. Каждый ИК-спектр представляет собой серию полос поглощения, максимумы которых определяются волновым числом, измеряемым в см^{-1} , и определенной интенсивностью. Для анализа ЛВ обычно используют спектральную область от 4000 до 400 см^{-1} .

ГФ XI рекомендует два способа установления подлинности по ИК-спектрам. Один из них основан на сравнении зарегистрированных в идентичных условиях ИК-спектров испытуемого ЛВ и его стандартного образца. Второй способ заключается в сравнении ИК-спектра испытуемого ЛВ с его стандартным спектром, прилагаемым к ФС и зарегистрированным в соответствии с указанными в ней требованиями.

Фототурбидиметрия — метод, основанный на измерении интенсивности света, поглощенного тонкодисперсной суспензией, и **фотонепелометрия** — метод, основанный на измерении света, рассеянного взвешенными частицами анализируемого вещества. Оба метода применяют в фармацевтическом анализе для количественного определения ЛВ, образующих с различными реактивами тонкие суспензии. Предварительно устанавливают зависимость между интенсивностью поглощения (рассеяния) света и концентрацией вещества в анализируемом растворе. Способы расчета аналогичны фотометрическим методам.

6.7.3. Методы, основанные на испускании излучения

Атомно-абсорбционная спектрометрия основана на поглощении атомами излучения с частотой, равной частоте резонансного перехода. Излучение исходит от лампы с полым катодом, проходит через пламя, в котором распыляется проба, пропускается через щель монохроматора, и выделенная из спектра резонансная линия определяемого элемента измеряется фотоэлектрическим способом. Затем устанавливается зависимость между ослаблением интенсивности излучения источника света и концентрацией испытуемого вещества.

Флуоресцентные методы основаны на способности веществ флуоресцировать в УФ-свете, обусловленной либо химической структурой самих органических веществ, либо продуктов их диссоциации, сольволиза, других превращений. Способностью флуоресцировать обладают обычно органические соединения с симметричной структурой молекул, в которых имеются сопряженные связи (нитро-, нитрозо-, азо-, амидные, карбонильные или карбоксильные группы).

Флуориметрия используется не только для установления подлинности, но и определения малых количеств веществ, т.к. интенсивность флуоресценции имеет линейную зависимость от концентрации. Линейная зависимость сохраняется при постоянстве квантового выхода и интенсивности возбуждающего света для низких концентраций веществ. При высоких концентрациях эта зависимость нарушается. Идентификацию проводят по цвету излучаемого света, специфичного для флуоресцирующих веществ. Спектр дает широкие полосы излучения (от 100 до 200 нм). Метод отличается очень высокой

чувствительностью. Количественное определение выполняют на спектрофлуориметрах. Расчет концентрации производят с помощью калибровочного графика или шкалы стандартных растворов, аналогично фотометрическим методам.

6.7.4. Методы, основанные на использовании магнитного поля

Спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР) — метод, основанный на регистрации индуцированных радиочастотным полем переходов между ядерными магнитными энергетическими уровнями молекул вещества, помещенного в магнитное поле. Метод позволяет изучать магнитные переходы ядер со спиновыми квантовыми числами больше нуля (ядра ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P). Совокупность сигналов переходов между энергетическими уровнями ядер молекул составляет спектр ЯМР. Каждый спектр ЯМР регистрируется для одного типа ядер и специфичен для каждого вещества. Чаще всего используют спектроскопию на протонах (ПМР) и ЯМР ^{13}C .

Спектры регистрируют при помощи ЯМР-спектрометров. Каждый спектр является отражением числа ядер, порядка их связи и геометрии расположения ядер в молекуле. Спектр представляет собой совокупность пиков с различной шириной, площадью и интенсивностью сигналов. По характеру протонных сигналов можно сделать заключение о наличии в молекуле тех или иных групп атомов. Величина химического сдвига имеет порядок 10^6 или млн^{-1} (миллионная доля). Она зависит от наличия в молекуле тех или иных групп, например, химический сдвиг у ароматических протонов находится в интервале 7–9 млн^{-1} , альдегидных — 9–10 млн^{-1} и т.д.

Метод ЯМР- и ПМР-спектроскопии используют для объективной идентификации органических ЛВ и для количественного определения относительного содержания вещества или примеси. Подлинность может быть подтверждена либо путем сравнения со стандартным образцом, либо по наиболее характерным сигналам спектра, либо по полному набору спектральных параметров.

Масс-спектроскопия — метод, позволяющий определить массу ионов, ионизированных молекул или фрагментов молекул по отклонению в магнитных и электрических полях или по кинетической энергии. Ионизация молекул происходит в результате воздействия пучка электронов. Интенсивность пика в масс-спектре пропорциональна числу образовавшихся ионов данного вида. Состав и массовые числа характеристических ионов позволяют установить принадлежность исследуемого соединения к определенному классу веществ, осуществить его идентификацию. Масс-спектроскопия отличается большой информативностью и очень высокой чувствительностью.

6.7.5. Электрохимические методы

Потенциометрия — метод, основанный на измерении равновесных потенциалов, возникающих на границе между испытуемым раствором и погруженным в него электродом. В фармацевтическом анализе наиболее широко используют потенциометрическое титрование. Оно основано на установлении эквивалентного объема титранта путем измерения ЭДС, возникающей при титровании за счет разности потенциалов индикаторного электрода и электрода сравнения, погруженных в анализируемый раствор. Метод потенциометрии используют для определения pH (pH-метрия) и установления концентрации отдельных ионов.

Преимущества потенциометрического метода определения по сравнению с индикаторным состоят в возможности титрования окрашенных, коллоидных, мутных растворов, смеси нескольких компонентов в водных и неводных средах. Метод применим в различных видах титриметрии, основанных на реакциях нейтрализации, осаждения, окисления-восстановления. Электродом сравнения служит каломельный электрод, индикаторным — стеклянный. Измерение ЭДС между индикаторным электродом и электродом сравнения производят с помощью высокоомных потенциометров. Титрант прибавляют равными объемами, причем вблизи точки эквивалентности по 0,1–0,05 мл. Около точки эквивалентности изменение ЭДС происходит наиболее сильно. Результаты титрования представляют либо графически, обозначая точку эквивалентности на кривой титрования, либо расчетным методом.

Ионометрия основана на использовании зависимости между ЭДС гальванической цепи с ионселективным электродом и концентрации анализируемого иона в электродной ячейке цепи. Метод отличается высокой чувствительностью, экспрессностью, хорошей воспроизводимостью, несложным оборудованием, доступными реагентами. Широко применяют для определения ионов натрия, калия, кальция, галогенидов в многокомпонентных смесях, в т.ч. ЛФ.

Полярография — метод, основанный на измерении силы тока, возникающего на микроэлектроде, при электровосстановлении анализируемого вещества в растворе. Растворителем служит вода или органические и смешанные растворители. Электролиз проводят в полярографической ячейке, состоящей из электролизера и двух микроэлектродов: ртутного каплюющего и внешнего насыщенного каломельного. При соблюдении идентичных условий измерений для идентификации используют величину потенциала полуволны, а для количественного определения — высоту волны (измерение предельного диффузного тока). Количественный анализ выполняют методами калибровочных кривых с использованием стандартных растворов и методом добавок.

6.7.6. Термические методы анализа

Термические методы основаны на изменениях, которые вызывает нагревание вещества в зависимости от их природы, температуры, условий нагревания. При этом происходят полиморфные превращения, удаление сорбционной и кристаллизационной воды, сублимация, плавление, кипение, разложение. Разложение веществ сопровождается такими химиче-

такими превращениями, как структурирование, термическая, окислительная или гидролитическая деструкция. Термическая деструкция сопровождается поглощением или выделением теплоты, а также образованием газообразных продуктов. Эти процессы лежат в основе **термографии** — оценке термической стабильности по температурам термоэффекта, связанного с деструкцией вещества.

Термический анализ основан на точной (до 0,1°C) регистрации равновесного состояния между кристаллической и жидкой фазами анализируемого вещества при медленном нагревании или охлаждении. Лучшей воспроизводимостью отличается **дифференциальный термический анализ**, основанный на регистрации изменения энергии в зависимости от температуры. Одной из модификаций этого метода является **дериватография**, сущность которой состоит в регистрации изменений температуры образца (термических характеристик), вызванных дегидратацией, плавлением, термической деструкцией и другими процессами, происходящими при нагревании. Особенно широкие возможности создают термические методы при исследовании стабильности ЛВ.

6.7.7. Методы разделения

В фармацевтическом анализе для разделения смесей ЛВ используют экстракцию, хроматографические методы и электрофорез.

Экстракция — метод разделения, основанный на использовании экстрагента, не смешивающегося с исходной фазой и легко отделяющегося от нее и от экстрагируемых компонентов. В зависимости от исходной фазы различают экстракцию из твердого вещества и экстракцию из раствора (жидкостную). По количеству операций экстракция может быть однократной и многократной. В фармацевтическом анализе экстракцию широко используют для разделения компонентов, входящих в состав ЛФ. Кроме того, ее сочетают с фотометрией в **экстракционно-фотометрическом методе**, основанном на образовании испытуемым веществом цветных продуктов реакции, способных экстрагироваться каким-либо органическим растворителем. Затем в органической фазе выполняют фотометрическое определение экстрагированного продукта.

Хроматографические методы разделения веществ основаны на их распределении между двумя фазами: подвижной и неподвижной. Подвижная фаза — жидкость или газ; неподвижная — твердое вещество или жидкость, адсорбированная на твердом носителе. Относительная скорость перемещения частиц вдоль пути разделения зависит от их взаимодействия с неподвижной фазой. Поэтому каждое вещество проходит на носителе определенный путь. Отношение пути перемещения вещества к пути перемещения растворителя есть величина постоянная, обозначаемая R_f . Она является константой для данных условий разделения и используется для идентификации ЛВ.

Хроматография на бумаге. Носителем неподвижной фазы (например, воды) служит специальная хроматографическая бумага. Распределение происходит между водой, находящейся на поверхности бумаги, и подвижной фазой, которая представляет собой систему из нескольких растворителей. Испытание выполняют согласно требованиям ГФ XI (в. I, с. 98) или ФСЦ (ФСЦП). Для подтверждения подлинности одновременно хроматографируют испытуемое вещество и стандартный образец. Если они идентичны, то пятна на хроматограммах будут иметь одинаковый вид и равные значения R_f . Чтобы исключить влияние на ошибку определения условий хроматографирования, пользуются более объективной константой R_s , которая представляет собой отношение величин R_f испытуемого и стандартного образцов. Хроматографию используют при испытании на чистоту. О наличии примесей судят по появлению дополнительных пятен на хроматограмме. Анализируемое вещество и примесь обычно имеют разные значения R_f .

Количественное содержание вещества можно определить непосредственно на хроматограмме, используя планиметрический, денситометрический, люминесцентный и другие методы. Используют также способы, основанные на элюировании анализируемого вещества из вырезанного и измельченного участка хроматограммы с соответствующим пятном. В элюате содержание испытуемого вещества определяют фотометрическим или электрохимическим методом.

Хроматография в тонком слое сорбента (ТСХ) отличается от хроматографии на бумаге тем, что процесс хроматографирования происходит на носителе (сорбенте), нанесенном тонким слоем на инертную поверхность. Твердый сорбент может быть закрепленным или незакрепленным на этой поверхности. Сорбентом служит силикагель или оксид алюминия. Для закрепления добавляют небольшие количества крахмала или сульфата кальция. Используют также пластинки промышленного изготовления типа «Силуфол УФ-254», «Сорбфил» и др.

Преимуществами ТСХ является простота приемов и оборудования, более высокая чувствительность, чем у бумажной хроматографии, устойчивость пластинок к температурным и химическим воздействиям, значительно большие возможности процессов разделения, детектирования, элюирования, меньшая продолжительность выполнения испытания. Все это создает широкие возможности в использовании ТСХ для выполнения испытаний на подлинность, чистоту, для количественного определения ЛВ в ЛФ.

Двумерное хроматографирование отличается повторным (после высушивания) пропусканием той же или иной подвижной фазы, но в перпендикулярном по отношению к первоначальному направлению. При этом используют квадратные пластины или листы бумаги.

В фармацевтическом анализе широко применяют сочетание ТСХ с физико-химическими методами анализа. Такие комбинированные методы, как хромато-спектрофотометрия, хромато-флуориметрия, хромато-масс-спектрометрия особенно эффективны в анализе ЛРС и препаратов, содержащих большое число сопутствующих компонентов.

Газожидкостная хроматография (ГЖХ) основана на распределении компонентов смеси между газовой и жидкой или твердой фазами. Распределение происходит в результате многократных актов сорбции и десорбции анализируемых веществ, которые вводятся в поток газа-носителя, испаряются и в парообразном состоянии проходят через колонку с сорбентом. Поэтому метод ГЖХ применим для анализа летучих веществ или веществ, которые могут быть переведены в газо-

образное состояние. Разделенные вещества элюируются из колонки потоком газа-носителя, регистрируются детектором и фиксируются на хроматограмме в виде пиков, по которым можно идентифицировать или определять содержание каждого компонента смеси.

Газовый хроматограф включает в себя систему измерения и регулирования скорости потока газа-носителя, систему ввода пробы испытуемого образца, газохроматографическую колонку, систему термостатирования и контроля температуры в различных узлах прибора и систему детектирования, регистрации и обработки информации, полученной на приборе.

Подлинность ЛВ методом ГЖХ можно подтвердить либо с помощью свидетелей, либо методом относительных удерживаний. В первом случае доказательством идентичности служит совпадение времени удерживания вещества-свидетеля и одного из компонентов смеси ЛВ при хроматографировании каждого в отдельности в одинаковых условиях. Во втором случае вещество-свидетель добавляют к пробе, затем анализируют по рекомендуемой методике. Рассчитывают по формуле величину относительного удерживания, которая является постоянной для ЛВ в конкретных условиях. Количественный анализ выполняют в тех же условиях, используя для расчетов такие параметры, как площадь или высота пиков ЛВ. Площадь пиков устанавливают на хроматограмме с помощью планиметра, интегратора или умножением высоты пика на его полуширину.

Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) отличается от ГЖХ тем, что подвижной фазой служит не газ, а жидкость, причем она проходит через колонку, наполненную сорбентом, с большой скоростью за счет значительного давления. Поэтому ВЭЖХ позволяет разделять многокомпонентные смеси на индивидуальные вещества высокой степени чистоты. ВЭЖХ отличается высокой чувствительностью (до 10^{-6} г). На разделение 10–15 компонентов затрачивается 20–30 мин.

Жидкостный хроматограф включает такие узлы, как дозатор, насос высокого давления, высокоэффективную колонку, детектор с регистрирующим устройством. Колонки изготавливают из нержавеющей стали, они имеют длину 10–25 см, внутренний диаметр 0,3–0,8 см и плотно набиваются адсорбентом с размером частиц 5–10 мкм. В качестве элюента используют различные углеводороды в сочетании с этанолом. Детектором обычно служит спектрофотометр с переменной длиной волны (190–900 нм), но существуют также флуориметрические, электрохимические и другие детекторы.

Подлинность испытуемых ЛВ подтверждают по времени выхода каждого компонента смеси из колонки, которое будет стабильно при одинаковых условиях проведения эксперимента. Количественное содержание рассчитывается по площади пика, которая пропорциональна количеству ЛВ в пробе.

Электрофорез — метод анализа, основанный на способности заряженных частиц к перемещению в электрическом поле. Скорость перемещения ионов зависит от напряженности электрического поля, величины заряда, размера частицы, вязкости, pH среды, температуры и других факторов. Электрофоретическая подвижность — величина, характерная для испытуемого вещества. Различают абсолютную (измеряемую в сантиметрах в секунду) и относительную электрофоретическую подвижность (отношение к подвижности стандартного образца). По технике выполнения и аналитическим возможностям электрофорез на бумаге и в тонких слоях сорбента сходен с ТСХ. Он позволяет разделять и идентифицировать компоненты различных смесей.

6.8. Биологические и микробиологические методы контроля качества лекарственных веществ

Биологическую оценку качества ЛВ проводят по их фармакологической активности или токсичности. Биологические и микробиологические методы применяют в тех случаях, когда с помощью физических, химических и физико-химических методов нельзя сделать заключение о доброкачественности ЛС. Биологические испытания проводят на животных (кошки, собаки, голуби, кролики, лягушки и др.), отдельных изолированных органах (рог матки, часть кожи) и группах клеток (форменные элементы крови, штаммы микроорганизмов и др.). Биологическую активность устанавливают, как правило, путем сравнения действия испытуемых и стандартных образцов.

Биологическая оценка сердечных гликозидов в ЛП основана на их способности вызывать в токсических дозах систолическую остановку сердца животных. Испытание проводят на лягушках, кошках и голубях, устанавливая соответствующие ЕД (единицы действия): ЛЕД, КЕД, ГЕД, которые вызывают в условиях опыта систолическую остановку сердца у животных. Активность ЛП оценивают путем сравнения с активностью стандартных образцов и рассчитывают содержание ЕД в 1 г, 1 мл или в 1 таблетке испытуемого ЛС. Биологической оценке подлежат листья, трава, семена, цветки различных видов наперстянки, горицвета, ландыша, строфанта, желтушника и приготовленные из них ЛС.

Биологическую активность антибиотиков устанавливают методом, основанным на сравнительной оценке угнетения роста микроорганизмов. Наиболее широко используют рекомендованный ГФ метод диффузии в агар, заключающийся в сравнении действия определенных концентраций испытуемого и стандартного образца антибиотика на тест-микроорганизм. ЕД представляет собой меру, которой выражается биологическая активность каждого антибиотика, она соответствует определенной его массе. Для большинства антибиотиков одна ЕД соответствует 1 мкг активного вещества.

Биологическую активность инсулина устанавливают, сравнивая гипогликемическое (сахароснижающее) действие испытуемого инсулина и стандартного образца инсулина. Стандартный образец представляет собой высокоочищенный инсулин, многократно проверенная активность которого (по сравнению с активностью международного стандарта) составляет не менее 25 ЕД в 1 мг. Испытания выполняют на кроликах (ГФ XI, в. 2, с. 176).

Испытания на содержание веществ гистаминоподобного действия основаны на последовательном повторном введении животным вначале гистамина (0,1 мкг/кг), а затем испытуемого раствора. Одновременно контролируют артериальное давление. Выполняют испытания на кошках обоего пола массой не менее 2 кг под уретановым наркозом. Испытанию подвергают парентеральные ЛС (ГФ XI, в. 2, с. 185).

Испытание на пирогенность основано на способности пирогенных веществ повышать температуру тела теплокровных животных. Суть испытания состоит в измерении температуры тела кроликов после введения им в ушную вену испытуемых стерильных жидкостей. Испытания проводят на трех кроликах, масса тела которых не отличается более чем на 0,5 кг. Жидкость считают непирогенной, если сумма повышения температуры у трех кроликов не превышает 1,4°C. Если эта сумма находится в пределах 1,5–2,2°C, испытание повторяют на пяти кроликах, а если превышает 2,2°C, то жидкость считается пирогенной.

Испытание пирогенности на кроликах отличается определенными трудностями. Поэтому во многие фармакопеи мира (США, Великобритании, Китая и др.) для определения пирогенности ЛС включен так называемый **ЛАЛ-тест** (определение бактериальных эндотоксинов). В его основе лежит способность лизата амёбоцитов (клеток крови) мёхехвоста специфически реагировать с эндотоксинами грамотрицательных бактерий (липосахаридами). В результате взаимодействия эндотоксина и лизата появляется помутнение прозрачной реакционной смеси или происходит образование твердого геля, что служит подтверждением присутствия эндотоксина. Сырьем для производства ЛАЛ-реагента служит кровь мёхехвостов — морских животных, обитающих у берегов Северной Америки, Японии, Китая, Вьетнама.

ЛАЛ-тест высокоспецифичен по отношению к эндотоксинам грамотрицательных бактерий. Его чувствительность во много раз выше, чем у фармакопейного теста на кроликах, а области применения значительно шире. ЛАЛ-тест применим в производственном (постадийном) контроле содержания эндотоксинов в инъекционных ЛФ, поскольку дает возможность получения результатов в течение 1–2 часов и одновременного испытания большого количества образцов. Кроме того, этот тест обеспечивает надежность и воспроизводимость получения результатов, сочетающихся с простотой используемой методики. Реактив для ЛАЛ-теста представляет собой сублимационно высушенный лизат, который готов к использованию после разведения его апилогенной водой. Учитывая преимущества ЛАЛ-теста, подготовлен проект ОФС «Определение содержания бактериальных эндотоксинов» для включения в очередное издание ГФ РФ.

Испытание на токсичность проводят на белых мышах обоего пола массой 19–21 г. Испытуемый раствор вводят в хвостовую вену пяти мышам и ведут наблюдение за ними в течение 48 час. Если ни одна из подопытных мышей в течение этого срока не погибнет, то ЛП считается выдержавшим испытание на токсичность. В случае гибели хотя бы одной мыши испытание повторяют по определенной схеме и делают окончательное заключение о его токсичности.

Испытания на микробиологическую чистоту подвергают не стерилизуемые в процессе производства ЛП (таблетки, капсулы, гранулы, растворы, экстракты, мази и др.). Эти испытания имеют своей целью определение состава и количества имеющейся в ЛФ микрофлоры. При этом устанавливается соответствие нормам, ограничивающим микробную обсемененность (контаминацию). Испытание включает количественное определение жизнеспособных бактерий и грибов, выявление некоторых видов микроорганизмов, кишечной флоры и стафилококков. Испытание выполняют в асептических условиях в соответствии с требованиями ГФ XI (в. 2, с. 193) двухслойным агаровым методом в чашках Петри.

Испытание на стерильность основано на доказательстве отсутствия в ЛС жизнеспособных микроорганизмов любого вида и является одним из важнейших показателей безопасности ЛС. Этим испытаниям подвергаются все ЛП для парентерального введения, глазные капли, мази и т.д. Для контроля стерильности применяют биогликолевую и жидкую среду Сабуро, используя метод прямого посева на питательные среды. Если ЛС обладает выраженным антимикробным действием или разлито в емкости более 100 мл, то используют метод мембранной фильтрации (ГФ, в. 2, с. 187).

6.9. Валидация методов анализа

Валидация — это подтверждение обоснованности выбора метода анализа для установления норм качества ЛС по каждому разделу НД. Она проводится при подготовке проектов НД на новые ЛС или при последующем пересмотре НД. Валидации подвергаются аналитические методы, используемые для идентификации ЛВ, установления содержания в нем различных примесей, количественного определения индивидуальных ЛВ и содержания их в ЛФ, определения вспомогательных веществ и консервантов.

Валидация метода анализа предполагает оценку его специфичности, линейной зависимости результатов испытаний, аналитической области методики, правильности, воспроизводимости результатов, предела обнаружения.

Ревалидация необходима в тех случаях, когда произошли изменения в синтезе ЛВ, в составе ЛС, в аналитической методике. Параметры аналитического метода, устанавливаемые при его валидации и ревалидации, рассчитываются в соответствии с существующими правилами статистической обработки результатов анализа.

Специфичность метода анализа обуславливает его способность достоверно установить наличие ЛВ в присутствии других компонентов (примесей, вспомогательных веществ). Оценка специфичности необходима для методов, используемых при идентификации, определении примесей и количественного содержания ЛВ.

Линейная зависимость аналитических сигналов от концентрации ЛВ устанавливается графически. Оценивается она на основании не менее 5 испытаний, выполненных с помощью используемой аналитической методики. Параметрами, подтверждающими линейную зависимость, являются коэффициент регрессии, угол наклона линии регрессии и остаточная сумма площадей.

Аналитическая область методики охватывает интервал между верхним и нижним пределами содержания испытуемого вещества, в котором соблюдается линейная зависимость. При этом данная методика должна обеспечивать определение с требуемыми воспроизводимостью и точностью. Аналитическая область выражается в тех же единицах, что и результаты испытаний с помощью данной методики (проценты, миллионные доли).

Правильность (точность) аналитического метода характеризует близость результатов, полученных с помощью данной методики, к истинному значению. При установлении этого параметра для количественного определения субстанций, при-

месей могут быть использованы стандартные образцы, другие независимые методики, модельные смеси, метод добавок. Правильность оценивается не менее чем на трех повторностях определения для трех аналитических концентраций в пределах аналитической области.

Воспроизводимость аналитического метода отражает степень совпадений результатов отдельных испытаний при многократном использовании методики. Она устанавливается при количественном определении не менее 9 аликвот образца и выражается в результате статистической обработки по величинам стандартного отклонения, коэффициента вариации и доверительного интервала.

Межлабораторная воспроизводимость аналитического метода показывает степень воспроизводимости результатов испытаний, выполненных по разработанной методике в различных лабораториях на соответствующем оборудовании, разными аналитиками, в разное время.

Предел обнаружения — минимальное содержание анализируемого вещества, которое можно обнаружить с помощью данной методики (выражается в процентах или миллионных долях). Устанавливается для химических методов визуально. Для физико-химических методов устанавливается по минимальной концентрации испытуемого вещества, которое может быть достоверно обнаружено или рассчитывается по величине стандартного отклонения и углу наклона калибровочной кривой.

Предел количественного определения — минимальное содержание (в процентах) анализируемого вещества, которое может быть определено с достаточной точностью и воспроизводимостью. Устанавливается для любых методов визуально или расчетным путем подобно установлению предела обнаружения.

Пригодность системы — интегральная часть аналитических методик, подтверждающая надежность анализа в заданных условиях его проведения.

6.10. Стандартные образцы

Стандартными образцами (СО) называют вещества, с которыми сравнивают испытуемые ЛС при проведении их анализа физико-химическими или биологическими методами. Условно разделяют СО на химические и биологические, но это не исключает использования одного и того же из них и для физико-химического, и для биологического анализа. В ГФ XI, вып. 2 (с. 60) даны определения терминов «государственные стандартные образцы» (ГСО), «рабочие стандартные образцы» (РСО) и «стандартные образцы веществ-свидетелей» (СОВС). Активность, или содержание вещества (%) в ГСО принимается за 100%, если нет других указаний на этикетке. Выпуск ГСО осуществляют в соответствии с требованиями ФС, которая разрабатывается предприятием-разработчиком. В качестве РСО используют образцы серийных ЛВ, которые соответствуют требованиям ФС (ФСП). Расчет количественного содержания ЛВ в ЛФ проводят исходя из фактического содержания его в РСО. В качестве СОВС используют ГСО, РСО и вещества, специально изготовленные в порядке, предусмотренном ФС. Применяют СОВС для определения примесей или компонентного состава испытуемых ЛС.

Ряд особенностей имеют СО на антибиотики. Среди них имеются как однокомпонентные вещества, так и сложные, состоящие из нескольких компонентов близкой природы (аминогликозиды, полиены), каждый из которых определяет как активность и токсичность, так и физико-химические константы ЛС. При разработке такого СО его активность определяется исходя из количественного содержания в нем действующего ЛВ. Кроме того, при стандартизации антибиотиков имеется тенденция к созданию единого стандарта к группе веществ, сходных по химическому строению.

Аттестацией, хранением и реализацией СО занимается НИИКЛС. Он проводит экспертизу всех проектов ФС на ГСО, разработанных предприятиями и организациями, выпускающими эти ГСО. Только после этого они утверждаются МЗ РФ в установленном порядке.

Номенклатура ГСО отечественного производства включает около 140 наименований. Они используются при выполнении физико-химических и биологических испытаний более чем 300 ЛС (прежде всего синтетических). Еще более широко используются РСО, представляющие собой образцы серийных ЛВ. Их применение отражено в более 700 ФС для испытаний подлинности, чистоты и количественного определения.

ГЛАВА 7.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

7.1. Классификация лекарственных форм и особенности их анализа

Для фармацевтического анализа важное значение имеет агрегатное состояние ЛФ. От него зависят отбор пробы и подготовка ее к выполнению анализа. ЛФ по агрегатному состоянию классифицируют на твердые (порошки, таблетки, суппозитории, драже, гранулы и др.); жидкие (истинные и коллоидные растворы, суспензии, эмульсии, сиропы, капли, линименты и др.); мягкие (мази, гели, кремы, капсулы и др.); газообразные (аэрозоли, газы).

Лекарственные формы могут содержать одно, два, три и более ЛВ. Поэтому различают одно-, двух-, трех-, четырех- и т.д. компонентные лекарственные смеси. Используют также термин «многокомпонентные лекарственные формы», если в них содержится несколько ЛВ.

При оценке качества выполняют испытания на подлинность и количественное определение каждого из ЛВ, входящих в состав ЛФ.

Анализ однокомпонентных лекарственных форм. При выполнении испытания подлинности ЛВ, содержащихся в однокомпонентных ЛФ, обычно используют те же химические реакции, что и для соответствующих субстанций.

Испытанию на чистоту подвергают, как правило, только растворы для инъекций. Устанавливают прозрачность и окраску (цветность) раствора, pH среды или щелочность (кислотность) растворов, а также допустимые пределы примесей тяжелых металлов. *Наиболее потенциально опасным путем поступления тяжелых металлов в организм человека являются раз-
личного рода инъекции.* Поэтому необходимо устанавливать допустимые нормы содержания тяжелых металлов и вводить их в ФС (ФСП) на инъекционные ЛФ, в том числе плазмозамещающие растворы, средства для парентерального питания.

Сложность выполнения количественного анализа зависит от числа компонентов, входящих в состав ЛФ. Большинство применяемых в медицине жидких ЛФ содержит одно ЛВ. Но и в таких растворах возможно образование продуктов взаимодействия между ЛВ и растворителем, что нельзя не учитывать при выполнении анализа. Иногда жидкие ЛФ содержат, кроме ЛВ, различные стабилизаторы (сульфит, гидросульфит натрия), антибактериальные добавки (бензойная кислота), т. е. представляют собой растворы нескольких компонентов.

При анализе таблеток, драже, гранул, линиментов, мазей, пилюль, капсул, включающих даже одно ЛВ, как правило, его предварительно отделяют от основы или наполнителя.

Анализ многокомпонентных лекарственных форм. Характерная особенность анализа многокомпонентных ЛФ заключается в том, что способы определения индивидуальных веществ не дают положительных результатов при использовании их для анализа смесей. Поэтому вначале необходимо выбрать условия, позволяющие анализировать одно ЛВ в присутствии другого, или предварительно отделить их друг от друга и от вспомогательных веществ. При этом следует иметь в виду, что каждый из компонентов смеси характеризуется определенными физическими и химическими свойствами. Они могут вызывать различные процессы взаимодействия (например, явления адсорбции, гидролиза и т.д.). Все это усложняет процесс количественного определения компонентов.

Сложной операцией является разделение ингредиентов, содержащихся в ЛФ, и выделение индивидуальных ЛВ. Для этого необходимы различные (нередко трудоемкие) методы экстракции и разделения. Поэтому там, где это возможно, стремятся использовать методики, позволяющие анализировать компоненты смеси при совместном присутствии.

Если положительных результатов получить не удастся, то необходима предварительная полная экстракция ЛВ с последующим его количественным определением.

Таким образом, независимо от агрегатного состояния как однокомпонентные, так и многокомпонентные ЛФ имеют свои специфические особенности качественного и количественного анализа.

Анализ готовых лекарственных форм (ГЛФ). Приготовленные на заводах медицинской промышленности ЛФ называют готовыми лекарственными формами (ГЛФ). Контроль их качества осуществляют в соответствии с требованиями нормативной документации (ГФ, ФС, ФСП). Построение и изложение содержания ФС на ЛФ осуществляются в строгом соответствии с ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств».

В заглавии ФС дается наименование ЛФ на латинском и русском языках. Разделы ФС даются в такой последовательности: состав; описание; растворимость; подлинность; прозрачность и цветность; предел кислотности, щелочности или pH; сухой остаток; содержание спирта; температура кипения; плотность; показатель преломления; угол вращения; вязкость; определение воды; тяжелые металлы; количественное определение; методы контроля; упаковка; маркировка; транспортирование; хранение; срок годности. Отдельные разделы могут совмещаться, а в случае необходимости могут вводиться другие разделы (испытание на токсичность, пирогенность, стерильность и т.д.).

Большинство разделов ФС на ЛФ по своему объему и содержанию мало отличаются от соответствующих разделов ФС на ЛВ. Но есть и некоторые характерные особенности. Главная из них заключается в том, что подавляющее большинство ЛФ представляют собой многокомпонентные системы. Они либо содержат два или несколько ЛВ, либо одно ЛВ в сочетании с различными по химической структуре вспомогательными веществами. Перед приготовлением ЛФ все указанные компоненты подвергаются испытаниям в соответствии с требованиями НД. В процессе получения и хранения они могут претерпевать различные физические и химические превращения как под влиянием внешних факторов, так и в результате взаимодействия друг с другом. Вот почему разрабатываются нормативные требования к качеству ЛФ, в том числе к ГЛФ.

В ГФ приведены общие статьи на ЛФ. В них описаны основные требования к качеству ЛФ, даны указания по проведению испытаний различных характеристик и параметров, указаны допустимые нормы отклонений массы, объема, размеров частиц и др. Здесь же указаны требования к упаковке, маркировке и хранению ЛФ.

Впервые в ГФ XI включены требования к однородности дозирования сухих ЛФ, имеющих массу 0,05 г и менее (таблетки, капсулы). Это испытание позволяет установить однородность содержания ЛВ в одной таблетке (капсуле). Такие испытания необходимы, т.к. в процессе получения ЛФ фактическое его содержание в одной дозе может колебаться в зависимости от соблюдения технологии, в том числе таких процессов, как перемешивание, приготовление гранулятов, таблетирование и др. Особенно важен контроль однородности дозирования в детских ЛФ. Методики этих испытаний описаны в ГФ XI, вып. 2 (с. 136-162).

Анализ гомеопатических лекарственных средств. Трудности оценки качества гомеопатических лекарственных средств обусловлены высокими разведениями. В результате чувствительность используемых в фармацевтическом анализе химических и даже физико-химических методов оказывается недостаточной для обнаружения и определения ЛВ, входящих в состав ряда гомеопатических средств.

Если биологически активное вещество содержится в настойках, эссенциях, мазях, суппозиториях, опиподельдоках в разведении до 2 С (2-сотенное, или 0,0001), то их анализ и стандартизация практически не отличаются от контроля качества ЛФ, используемых в аллопатической практике. ЛС в разведении 2-3 С (10^{-4} - 10^{-6}) анализируют после проведения специальных приемов концентрирования с помощью упаривания, сжигания содержащихся в них ЛВ, с последующим опреде-

лением одним из физико-химических методов исходя из его развешивающей способности. При более чем 3 С-разведении (10^{-6}) достаточно установить подлинность ЛВ, содержащегося в одной разовой или суточной дозе. При очень высоких разведениях, до 50 С (10^{-100}), контроль качества гомеопатического средства существующими методами выполнить невозможно. Для таких ЛС контроль качества осуществляют на стадии получения, строго контролируя технологический процесс. Качество контролируют при закладке ингредиентов и фиксируют в акте загрузки. Каждый ингредиент подвергают предварительному анализу. Во всех перечисленных случаях для анализа и стандартизации гомеопатических ЛС используют хроматографические (ГЖХ, ВЭЖХ), фотометрические, флуоресцентные и другие методы.

7.2. Методы анализа однокомпонентных лекарственных форм

Во всех фармакопеях мира важное место отведено анализу ЛФ. Около 30% частных ФС содержат требования к качеству инъекционных растворов, таблеток, драже, мазей, присыпок. Подавляющее большинство из них включает одно ЛВ. Систематизация сведений об испытаниях подлинности и количественном определении однокомпонентных ЛФ позволяет сделать заключение об общих принципах оценки их качества.

Испытания на подлинность выполняют, как правило, с помощью химических реакций, указанных в ФС на индивидуальные вещества, входящие в состав жидких и сухих ЛФ. Некоторые ЛВ предварительно извлекают из ЛФ органическими растворителями, а затем выполняют испытания. Иногда раствор жидкой ЛФ выпаривают досуха, а затем с остатком выполняют одно или несколько испытаний на подлинность. Растворы солей органических оснований, как правило, предварительно нейтрализуют щелочами, а затем основания извлекают органическими растворителями.

Таблетки и драже перед испытанием на подлинность растирают в порошок, взбалтывают с водой или другим растворителем (этанолом, эфиром, хлороформом, ацетоном, бензолом, раствором хлороводородной или уксусной кислоты, раствором аммиака или гидроксида натрия) и фильтруют. Затем с фильтратом выполняют испытания на подлинность, используя реакции, рекомендуемые ГФ (ФС) для данного ЛФ. При плохой растворимости процесс экстракции выполняют при нагревании до определенной температуры. Иногда реактив добавляют непосредственно к порошку растертых таблеток или извлекают ЛВ и выполняют испытания с остатком (после удаления органического экстрагента).

Из мазей ЛВ предварительно экстрагируют эфиром, кислотой или другим растворителем. Для этого мазь обрабатывают разведенной серной, хлороводородной или уксусной кислотой при перемешивании и нагревании на водяной бане, затем охлаждают и фильтруют. Фильтрат испытывают с помощью химических реакций на соответствующие ионы или функциональные группы.

Масляные растворы перед выполнением испытаний растворяют в бензоле, петролейном эфире, хлороформе или ЛВ извлекают смесью растворителей. Подлинность извлеченного ЛВ подтверждают либо по температуре плавления (самого ЛВ или его производного), либо цветными или осадочными реакциями, либо с помощью тонкослойной хроматографии.

Для испытания подлинности таблеток ГФ (ФС) рекомендует использовать спектрофотометрию в ИК- или УФ-области. Из порошка растертых таблеток или драже извлекают ЛВ (водой или другим растворителем). Затем измеряют УФ-спектр и устанавливают наличие максимума светопоглощения при определенной длине волны или оптическую плотность в максимум светопоглощения либо рассчитывают отношения оптических плотностей при различных максимумах. Более объективна идентификация ЛВ путем сравнения с ИК-спектрами стандартных образцов.

Количественный анализ однокомпонентных ЛФ выполняют в несколько этапов.

Отбор пробы и взятие навески. При анализе твердых (таблетки, драже, гранулы) и жидких (растворы, сиропы) ЛФ обычно руководствуются общими правилами отбора проб. Вначале отбирается необходимое количество таблеток (драже) или жидкости. Оно должно быть достаточным для того, чтобы результаты анализа были точными для всей ЛФ. Затем после перемешивания или растирания отвешивают навеску. Процесс растирания необходим для получения однородной массы, в которой ЛВ было бы равномерно распределено во всем объеме пробы. Не подвергают растиранию только таблетки, покрытые оболочкой, и драже. ЛВ в них распределено неравномерно, и колебания в массе отдельных таблеток будут значительно влиять на результаты определения. Количественный анализ таких лекарственных форм проводят из определенного числа таблеток (драже).

Подготовка лекарственной формы к анализу. На этом этапе проводят растворение (иногда с нагреванием). Растворяют навеску в мерной колбе, доводят растворителем до метки и отбирают аликвотную часть для выполнения измерения. Выбор растворителя осуществляется с учетом растворимости ЛВ и других компонентов ЛФ, а также используемого метода количественного определения. Так, например, при использовании кислотно-основного титрования в неводной среде органических оснований в качестве растворителя используют безводную уксусную кислоту. Для растворения жидких ЛФ чаще всего применяют воду, а масляных растворов — этиловый и метиловый спирты, бензол, петролейный эфир.

Извлечение лекарственного вещества из лекарственной формы. Извлечение ЛВ осуществляют для более правильной и точной оценки его содержания в ЛФ. Данный этап является неизбежным, когда в ЛФ присутствуют ингредиенты, мешающие количественному определению ЛВ. Поэтому необходимо либо выделять индивидуальное ЛВ, либо отделять мешающие компоненты. Для разделения компонентов ЛФ используют различные способы: фильтрование, центрифугирование, экстракцию, а также экстракцию в сочетании с отгонкой. Наиболее часто для отделения ЛВ применяют фильтрование. К экстракционным методам можно отнести извлечение ЛВ или продуктов его превращения (органического основания, комплекса или ионного ассоциата). Для разделения используют также экстракцию в сочетании с бумажной хроматографией или ТСХ.

Создание условий, необходимых для выполнения определения. После проведения предыдущих операций возможно определение ЛВ с помощью титриметрических или физико-химических методов. Однако чаще всего необходимо дополнитель-

ное создание специальных условий. Они диктуются прежде всего методом, с помощью которого проводят количественную оценку ЛВ в данной ЛФ. Для комплексонометрии — это создание необходимого рН среды; для метода нейтрализации в неводных средах — добавление ацетата ртути (II) при определении галогеноводородных солей органических оснований; при использовании броматометрии или нитритометрии — добавление в реакционную смесь бромида калия и создание кислой среды и т.д. Иногда необходимо извлечение продукта взаимодействия определяемого вещества с титрантом при температурном режиме для предупреждения процесса его гидролиза. Для получения практически нерастворимых осадков при использовании гравиметрического метода применяют органические или неорганические реактивы. Добавление реактивов необходимо и при проведении фотоколориметрического определения ЛВ в ЛФ.

Выполнение измерений по определению содержания лекарственного вещества. Количественный анализ может быть осуществлен гравиметрическим, титриметрическими, физико-химическими и биологическими методами.

Гравиметрический метод в анализе лекарственных форм применяют редко, поскольку он весьма трудоемок и длителен во времени.

Титриметрические методы используют наиболее часто для количественной оценки ЛВ в ЛФ. Возможность применения титриметрических методов определяется следующими основными факторами: доступностью способов установления точки эквивалентности; дозировкой ЛВ в ЛФ (при малых дозах из-за низкой чувствительности метода необходимы слишком большие навески); влиянием растворителей, наполнителей, стабилизаторов, консервантов и т.д. Эти ограничения послужили главной причиной того, что нередко для количественного определения ЛВ в ЛФ используют не тот метод, который рекомендует ФС для той же субстанции.

Иногда титриметрические методы нецелесообразно применять из-за их низкой чувствительности. Так, для получения достаточно точных результатов (при условии расхода 20 мл 0,1 М раствора титранта) необходимо брать на анализ очень большие количества ЛФ: около 500 мл раствора платифилина гидротартрата для инъекций 0,2%; 670 мл раствора атропина сульфата для инъекций 0,1%; 1500 мл раствора скополамина гидробромида для инъекций 0,05%; 40 таблеток резерпина (по 0,1 мг). В этих случаях титриметрические методы заменены более чувствительными физико-химическими методами определения ЛВ в ЛФ.

Фотометрические (спектрофотометрия, фотоколориметрия) методы чаще всего применяют для определения малых количеств ЛВ в ЛФ. Наибольшее число методик приходится на долю ЛФ, содержащих такие группы биологически активных веществ и их синтетических аналогов, как антибиотики, гормоны, витамины и др.

Экстракционно-фотометрическим методом анализируют ЛФ, содержащие ЛВ, представляющие собой органические основания и их соли. В качестве реактивов используют пикриновую кислоту, тропеолиновые и другие красители. Образующиеся окрашенные продукты извлекают органическим растворителем (чаще всего хлороформом) и измеряют оптическую плотность полученного экстракта.

Для количественной оценки содержания некоторых алкалоидов в растворах для инъекций используют турбидиметрию, для определения кордиамина и глюкозы в растворах, а также ЛФ, изготовленных в аптеке, — рефрактометрию.

Биологические методы используют для количественной оценки в ЛФ некоторых сердечных гликозидов. Микробиологически определяют активность ряда антибиотиков.

7.3. Методы анализа многокомпонентных лекарственных форм

7.3.1. Качественный анализ

Трудности в идентификации многокомпонентных ЛФ состоят в том, что один ингредиент может мешать обнаружению другого или реактив одновременно реагирует с двумя или несколькими компонентами смеси. Это происходит в случае отсутствия специфических реакций на каждый из компонентов. Вместе с тем одни компоненты смеси могут способствовать открытию других. Поэтому в отличие от анализа однокомпонентных ЛФ возможны следующие варианты идентификации ЛВ при совместном присутствии.

1. Для идентификации подобраны специфические реакции (на ионы или функциональные группы), при выполнении которых обнаружению одного компонента не мешает присутствие другого.

2. Использован реактив, который последовательно реагирует вначале с одним компонентом, затем с другим. Например, раствор формальдегида в концентрированной серной кислоте при обнаружении кодеина в смеси с кислотой ацетилсалициловой вначале образует сине-фиолетовое (кодеин), а затем красное окрашивание (кислота ацетилсалициловая).

3. Реактив взаимодействует с обоими компонентами, но продукты взаимодействия легко можно разделить. Примером может служить анализ смеси натрия бензоата и натрия салицилата при воздействии раствором сульфата меди в присутствии хлороформа. Хлороформный слой приобретает голубое окрашивание (бензоат-ион), водный — зеленое (салицилат-ион).

4. Один из компонентов ЛФ в присутствии реактива дает цветную реакцию на другой компонент. *Так можно обнаружить первичные ароматические амины реакцией азосочетания, если в смеси присутствует резорцин (отпадает необходимость в добавлении β -нафтола).*

5. При добавлении реактивов вначале обнаруживают один компонент, а затем последовательно открывают остальные. Примером может служить обнаружение бензокаина в смеси с натрия гидрокарбонатом и метамизолом-натрия реакцией образования азокрасителя. *После прибавления хлороводородной кислоты выделяются пузырьки газа (гидрокарбонат-ион), при последующем добавлении раствора нитрита натрия появляется быстро исчезающее сине-фиолетовое окрашивание (метамизол-натрий) и, наконец, от добавления щелочного раствора β -нафтола смесь приобретает красный цвет (бензокаин).*

6. Обнаружить один компонент в присутствии других не представляется возможным без предварительного их разделения. Для этой цели используют воду, растворы кислот или щелочей, органические растворители (этанол, эфир, хлороформ). Затем в полученных экстрактах идентифицируют каждый из компонентов.

7. Использование различных видов хроматографии (ВЭЖХ, ГЖХ, ТСХ) для разделения и идентификации компонентов твердых ЛФ. Например, в ТСХ-анализе использование пластинок «Силуфол УФ-254». На них наносят раствор или хлороформное извлечение из ЛФ и раствор стандартного образца. После хроматографирования пятна на хроматограмме проявляют с помощью цветных реакций или УФ-света. Такие методики применимы в анализе многокомпонентных мазей и аэрозолей.

8. При анализе жидких многокомпонентных ЛФ присутствие в них галеновых препаратов (настоек, экстрактов), а также настоев и отваров нередко мешает обнаружению других ингредиентов. Поэтому идентификация должна предшествовать экстракции или разделению компонентов с помощью бумажной, тонкослойной или других видов хроматографии.

7.3.2. Количественный анализ

Применение титриметрических методов основано на особенностях физических и химических свойств ингредиентов, входящих в состав ЛФ, причем чем больше сходства в этих свойствах, тем труднее с достаточной точностью осуществить определение каждого из компонентов. При анализе ЛФ, содержащих три ингредиента и более, редко удается найти единый метод, позволяющий определить все компоненты. Поэтому используют сочетание нескольких методов, основываясь на особенностях таких физических и химических свойств ингредиентов, как растворимость, кислотно-основные, окислительно-восстановительные свойства, возможность взаимодействия с различными титрантами и реактивами.

Количественный химический анализ лекарственных веществ в многокомпонентных смесях может быть выполнен без разделения компонентов смеси или после предварительного разделения смеси на отдельные компоненты.

7.3.2.1. Количественный анализ без разделения компонентов смеси

Титриметрический анализ лекарственной смеси, включающей два ингредиента и более, можно выполнить без разделения компонентов. Для этого подбирают условия, при которых определение одного компонента не мешает определению других. При этом используют титриметрические методы, основанные на различии свойств веществ, содержащихся в смеси (кислотно-основных свойств, констант комплексообразования, произведений растворимости и др.).

Чаще всего применяют методы, основанные на одновременном титровании суммы двух компонентов. Затем количественно определяют содержание одного из этих компонентов, используя методы, основанные на свойствах, присущих только данному веществу. Расчет производят по разности между количеством миллилитров титрантов (одинаковой молярности), затраченных на первое и второе титрование.

Так, при наличии в смеси солей органических оснований (гидрохлоридов, гидробромидов, гидройодидов) и галогенидов (хлориды натрия, калия) титруют вначале argentометрически сумму гидрогалогенидов и галогенидов (индикатор бромфеноловый синий), а затем методом нейтрализации определяют связанную кислоту (индикатор фенолфталеин). Содержание галогенида устанавливают по разности.

Один из компонентов может быть определен окислительно-восстановительным методом при отсутствии в смеси других окисляющихся компонентов. Производные фенолов (резорцин) определяют в смесях броматометрическим методом. Если в смеси содержится легкоокисляющееся вещество, то фенол вначале экстрагируют эфиром.

Первичные ароматические амины (производные *n*-аминобензойной кислоты, сульфаниламиды) в отсутствие других окисляющихся компонентов избирательно определяют методом нитритометрии. Этим же методом после предварительного гидрирования можно определять нитропроизводные (левомицетин), а после гидролиза — ацетиламинопроизводные (парацетамол).

Комплексонометрию используют тогда, когда один из компонентов смеси представляет собой соль кальция, магния, цинка, ртути или других тяжелых металлов. Если предварительно другим методом была оттитрована смесь солей с одинаковыми анионами, то установленное комплексонометрически количество одной из солей затем вычитают из суммы компонентов.

Кислотно-основное титрование смесей основано на различии констант диссоциации компонентов. Поэтому данный метод используют при наличии в смеси нескольких компонентов с кислотно-основными свойствами. Дифференцированное титрование смесей кислот, оснований или их солей возможно, если константы диссоциации компонентов смеси различаются не менее чем в 1000 раз.

Ступенчатое кислотно-основное титрование, основанное на последовательном определении компонентов смеси в одной пробе с использованием различных индикаторов, применяют при определении компонентов ЛФ, содержащих карбоновые кислоты и их соли в сочетании с барбитуратами или органическими основаниями, аминокислоты в смеси с кислотой аскорбиновой, никотиновой и др.

При наличии в смеси только одного ЛВ, проявляющего кислотные или основные свойства, титрование осуществляют соответственно алкалиметрическим или ацидиметрическим методом. Выбор индикатора зависит от константы диссоциации. Для титрования хлороводородной кислоты используют метиловый красный, аминокaproновой — фенолфталеин, глутаминовой — бромтимоловый синий и т.д. Варьирование индикаторами возможно также в следующих случаях.

1. Если смесь содержит два компонента, значительно различающихся по основности, то используют два разных индикатора и последовательно титруют вначале один, а затем второй ингредиент. Можно подобрать условия определения смесей кислот или оснований, pH растворов которых отличаются друг от друга. При титровании смеси кислот или оснований с различными константами диссоциации вначале титруются более сильные кислоты (основания), затем — более слабые.

2. Если один из компонентов смеси представляет собой кислоту, а другой — соль или основание, то в одной навеске вначале титруют кислоту, а затем — сумму образовавшейся соли или основания. Расчет выполняют по разности количеств затраченных титрованных растворов кислоты и щелочи.

3. При анализе смеси ЛВ, одно из которых нерастворимо или мало растворимо в воде, используют несмешивающиеся или смешанные растворители (воду и спирт). Подбирая соответствующие растворители и индикаторы, можно последовательно оттитровать два ЛВ, проявляющие кислотные или основные свойства, но имеющие различные константы диссоциации.

4. Методом неводного титрования можно количественно определять без разделения двухкомпонентные ЛФ. Для этого используют два способа. Один из них заключается в титровании каждого ингредиента в том растворителе, в котором проявляются только его кислотные или основные свойства. Так можно определять смеси кислоты и основания, кислоты и соли, основания и соли. Второй способ основан на дифференцированном титровании в одном растворителе обоих ЛВ, имеющих разные константы ионизации. Этим способом титруют смеси оснований с солями и смеси оснований. При титровании в среде ледяной уксусной кислоты можно без разделения последовательно определять смесь более сильного и более слабого органического основания.

5. Последовательное титрование одной навески ЛФ вначале в водной, а затем в неводной среде может быть применено, когда в состав бинарной ЛФ входят слабые основания (пуриновые алкалоиды) и алкалоиды с более сильными основными свойствами. Если ЛФ включает пуриновые алкалоиды и вещества слабокислого характера (барбитураты), то последние определяют алкалиметрическим методом после предварительного извлечения эфиром. Пуриновые алкалоиды в той же навеске определяют в неводной среде методом неводного титрования.

7.3.2.2. Количественный анализ смесей после предварительного разделения компонентов

Разделение смеси с помощью экстракции основано на различии растворимости компонентов в воде и в органических растворителях или на различии кислотно-основных свойств. По этому принципу ЛВ могут быть распределены на группы.

Неорганические вещества, как правило, нерастворимы в органических растворителях. Оксиды металлов нерастворимы в воде, но растворимы в кислотах. Соли большинства неорганических кислот и щелочных, щелочно-земельных и тяжелых металлов (за исключением сульфатов кальция и бария) хорошо растворимы в воде.

Органические кислоты алифатического ряда, оксикислоты, аминокислоты, как правило, растворимы в воде. Ароматические кислоты (бензойная, салициловая, ацетилсалициловая) практически нерастворимы (мало растворимы) в воде и растворимы в органических растворителях.

Соли органических кислот (лимонной, уксусной, молочной, глюконовой, бензойной, салициловой), натриевые соли барбитуратов, сульфаниламидов растворимы в воде и нерастворимы в таких органических растворителях, как хлороформ, эфир.

Все органические основания обычно растворимы в органических растворителях. Однако они мало растворимы или практически нерастворимы в воде. Большинство органических оснований и алкалоидов растворимы в растворах кислот (с образованием солей).

Соли органических оснований хорошо растворимы в воде, этаноле и, как правило, нерастворимы в таких органических растворителях, как эфир, хлороформ. Некоторые из солей органических оснований, в том числе алкалоидов (кокаина гидрохлорид, папаверина гидрохлорид), растворимы и в воде, и в хлороформе.

Фенолы растворимы в щелочах с образованием фенолятов (феноксидов). Простые одноатомные и двухатомные фенолы легко растворимы в воде. Фенолы более сложной химической структуры, как правило, в воде нерастворимы. Некоторые азотсодержащие соединения (сульфаниламиды, алкилуреиды сульфокислот, циклические уреиды) растворимы в щелочах с образованием натриевых солей.

Органические вещества, не образующие солей с кислотами и щелочами (производные сложных эфиров, урестаны, ациклические уреиды, ацетаминопроизводные, терпены), обычно нерастворимы (трудно растворимы) в воде и растворимы в органических растворителях.

Имеются группы органических ЛВ, которые очень мало растворимы и в воде, и в органических растворителях (производные нитрофурана, 4-оксикумарина, урацила).

Различаются по растворимости природные биологически активные вещества. Препараты сердечных гликозидов мало растворимы или практически нерастворимы в воде и в эфире. Практически нерастворимы в воде препараты стероидных

гормонов. Большинство из них растворимо в растительных маслах и в этаноле. Витамины по растворимости разделяются на две группы: водорастворимые и жирорастворимые. Антибиотики (левомецитин, феноксиметилпенициллин, гризеофульвин, эритромицин) мало растворимы или практически нерастворимы в воде. Натриевые и калиевые соли антибиотиков, а также их соли с хлороводородной, серной кислотой, как правило, хорошо растворимы в воде, но нерастворимы (мало растворимы) в органических растворителях.

Используя указанное различие в растворимости ЛВ, можно осуществить разделение компонентов ЛФ следующими методами.

1. При наличии в смеси ЛВ, хорошо растворимых в воде и практически в ней нерастворимых, разделение осуществляют обработкой смеси водой с последующим фильтрованием. На фильтре остаются нерастворимые в воде вещества. Так можно отделять от других ингредиентов растворимые в воде неорганические соли, соли органических кислот, соли азотсодержащих органических оснований.

2. ЛВ, растворимые в органических растворителях, не смешивающихся с водой (хлороформ, эфир), можно отделять от ЛВ, нерастворимых в этих растворителях. Разделение выполняют путем экстракции хлороформом или эфиром. Так можно отделять ароматические кислоты и органические основания от солей неорганических и органических кислот, а также от солей органических оснований.

3. ЛВ, растворимые в органических растворителях, можно отделять от некоторых алифатических кислот и производных фенолов. Последние необходимо предварительно действием щелочей превратить в водорастворимые феноксиды (феноляты). Затем растворителем, не смешивающимся с водой (хлороформом или эфиром), извлекают ЛВ, растворимые в этих растворителях.

4. Для отделения ЛВ, растворимых в хлороформе или эфире, от органических оснований последние предварительно нейтрализуют кислотами. Полученные соли оснований остаются в водном растворе.

5. Соли органических оснований можно предварительно превратить в основания путем нейтрализации связанных кислот щелочами. Образующиеся органические основания затем экстрагируют хлороформом или эфиром.

Если, пользуясь описанными методами, удастся количественно разделить компоненты смеси, то каждый из них затем определяют тем или иным титриметрическим методом. При разделении смесей, содержащих три компонента и более, нередко получают двухкомпонентные экстракты веществ с одинаковой растворимостью. Их анализируют методами осаждения или кислотно-основного титрования, последовательно определяя каждый из компонентов.

Следует учитывать, что ЛВ, мало растворимые в воде или в органическом растворителе, частично извлекаются вместе с отделяемым компонентом. Это нередко не дает возможности выполнить количественное разделение смеси. Необходимо также обращать внимание на отсутствие примеси воды в органическом растворителе. Разделение сухих ЛФ таким растворителем приводит к частичной экстракции ЛВ, растворимых в воде.

После извлечения ЛВ органическим растворителем последний обычно вначале удаляют, а затем проводят титрование. Органические основания, в т.ч. основания алкалоидов, извлекают из смесей хлороформом. Растворитель отгоняют, остаток растворяют в воде или в этаноле и титруют хлороводородной кислотой, используя индикатор, соответствующий константе диссоциации основания.

Количественное определение методом нейтрализации некоторых смесей, содержащих соли органических кислот и соли органических оснований, выполняют в присутствии органических растворителей (хлороформа, эфира). Последние извлекают выделяющуюся органическую кислоту или органическое основание в процессе титрования. Извлечение необходимо, так как, проявляя кислотные или основные свойства, они могут повлиять на результаты титрования.

Если в смеси содержатся гидрохлорид органического основания и неорганическая кислота, то вначале титруют сумму кислот (связанной и свободной). Затем отдельно титруют хлороводородную кислоту, связанную с органическим основанием, argentометрическим методом по хлорид-иону. Содержание рассчитывают по разности израсходованных титрованных растворов гидроксида натрия и нитрата серебра одинаковой молярной концентрации.

7.4. Физико-химические методы анализа многокомпонентных лекарственных форм

7.4.1. Количественный анализ смесей без предварительного разделения компонентов

Физико-химические методы дают возможность выполнения анализа двух- и даже трехкомпонентных смесей без предварительного разделения с достаточной для фармацевтического анализа точностью.

Из электрохимических методов для количественного определения многокомпонентных лекарственных форм используют полярографию и потенциометрию. Полярографическим методом можно, например, анализировать витамины (тиамин, рибофлавин, пиридоксин, кислоту аскорбиновую) в смесях. Метод неводного титрования в сочетании с потенциометрией позволяет в одной навеске без разделения последовательно определять содержание нескольких компонентов. Это обусловлено улучшением условий кислотно-основного титрования за счет объективного установления точки эквивалентности с помощью индикаторного и стандартного электродов.

Фотокolorиметрическим методом при подборе соответствующих цветных реакций определяют, как правило, содержание одного из ЛВ в многокомпонентных ЛФ. Так, на основе фенолтипохлоритной реакции можно установить содержание кофенна в смеси. Определению кофенна не мешают около 20 других ЛВ. Для количественной оценки парацетамола в смесях с метамизолом-натрия, кофенном, салицилатами используют методику, основанную на гидролизе и последующем диазотировании и азосочетании.

Спектрофотометрический метод определения без предварительного разделения компонентов основан на аддитивности значений оптической плотности всех компонентов смеси при одной длине волны. Спектрофотометрическое опделение двух (и более) компонентных ЛФ может быть осуществлено различными способами.

1. ЛФ содержит два ЛВ, одно из которых имеет максимум светопоглощения, а другое не поглощает УФ-свет в данной области. Спектрофотометрический анализ выполняют как при анализе однокомпонентной ЛФ.

2. Каждый из двух компонентов смеси имеет свой максимум светопоглощения, в котором второй компонент оптически прозрачен. Последовательно анализируют одно, а затем второе ЛВ в соответствующем максимуме светопоглощения.

3. ЛФ включает два ЛВ, причем в максимуме поглощения одного из них имеет некоторое светопоглощение и второе вещество, а в максимуме поглощения второго вещества первое оптически прозрачно. Такие смеси анализируют методом изолированной абсорбции. ЛВ, в максимуме которого другой компонент не поглощает, определяют как в однокомпонентной ЛФ. Метод изолированной абсорбции используют, например, для анализа ацетилсалициловой кислоты в присутствии салициловой.

4. Если двухкомпонентная ЛФ содержит ЛВ, полосы поглощения которых налагаются друг на друга, то для количественного определения может быть использован расчетный метод Фирордта. Метод приемлем, если при двух длинах волн наблюдается значительное различие в интенсивности поглощения обоих компонентов. Предварительно с помощью стандартных образцов устанавливают значения удельных показателей поглощения обоих компонентов при каждой выбранной для анализа длине волны. Затем для определения каждого компонента устанавливают оптическую плотность анализируемого раствора смеси при обеих длинах волн. Точность зависит от того, насколько велико различие между светопоглощением компонентов смеси. Она будет наибольшей, когда одна длина волны является максимумом светопоглощения одного ЛВ и минимумом для второго, а при второй длине волны будет наблюдаться обратное явление.

5. Количественное определение сухих двухкомпонентных ЛФ можно выполнять без предварительного разделения и без вычисления удельных показателей поглощения компонентов. Сущность метода заключается в том, что готовят растворы каждого из компонентов, содержащихся в ЛФ, той же концентрации, что и общая концентрация раствора смеси $C_{см}$. Затем при избранной аналитической длине волны измеряют оптическую плотность раствора ЛФ относительно раствора одного из компонентов (A_1), а потом оптическую плотность второго компонента относительно раствора ЛФ (A_2).

6. Широкие возможности в анализе многокомпонентных смесей открывает использование различных методов дифференциальной фотометрии. При дифференциальном фотометрическом анализе смесей, содержащих два компонента, измеряют оптические плотности анализируемого раствора при двух длинах волн. Измерения выполняют относительно растворов сравнения, содержащих стандартные образцы анализируемых ЛВ. Другой вариант метода основан на использовании двух растворов сравнения. Однако каждый из них включает один из компонентов той же концентрации, в которой он содержится в смеси. Поэтому при расчете содержания одного компонента концентрация второго вычитается. Это позволяет добиться высокой точности анализа. Можно достигнуть положительных результатов, используя один и тот же раствор сравнения, состав которого близок к составу анализируемой смеси.

7. Значительно упрощает выполнение анализа ЛФ применение ДЕ-спектрофотометрического метода. Он может быть использован в количественном анализе как однокомпонентных ЛФ, так и многокомпонентных смесей. Обязательное условие выполнения анализа — неизменяемость УФ-спектра поглощения компонентов смеси, но изменение его у анализируемого ЛВ, происходящее под действием кислот, щелочей, окислителей, УФ-облучения и др. Использование ДЕ-дифференциального метода исключает влияние светопоглощающих наполнителей, содержащихся в готовых ЛФ.

8. Перспективным является метод производной спектрофотометрии, или метод ортогональных функций. Он приемлем для определения одного вещества в присутствии другого, если их спектральные кривые аппроксимируются полиномами разных степеней. Наиболее простым вариантом использования ортогональных функций является определение вещества на фоне линейного поглощения примеси, наполнителей или основы ЛФ. Производная спектрофотометрия дает возможность выполнять определение ЛВ в многокомпонентных смесях.

7.4.2. Количественный анализ смесей после предварительного разделения компонентов

Разделение компонентов смеси основано на различии их растворимости. ЛФ, содержащие более двух светопоглощающих веществ, как правило, предварительно разделяют на отдельные фракции, применяя различные экстрагенты (эфир, хлороформ, растворы кислот, щелочей и др.). Если фракция содержит одно ЛВ, его определяют спектрофотометрическим методом. При наличии в экстракте двух ингредиентов пользуются методом изолированной абсорбции, методом Фирордта и др. Наряду со спектрофотометрией после разделения могут быть использованы другие фотометрические методы.

Метод экстракционной фотометрии позволяет выделять ЛВ из смеси с последующим его определением. Большие возможности создает использование этого метода в анализе органических оснований и их солей, в т.ч. алкалоидов. Наиболее часто применяемые реагенты — метиловый оранжевый и другие красители. С помощью экстракционной фотометрии удалось определить два близких по свойствам вещества: эфедрин и димедрол, а также другие смеси.

В количественном анализе ЛФ нередко сочетают хроматографию с другими химическими и физико-химическими методами.

Ионообменную хроматографию используют для разделения смесей органических и неорганических ЛВ. После разделения на ионообменных колонках количественно определяют индивидуальные вещества титриметрическим или физико-химическими методами. Сочетая ионообменную хроматографию с методом кислотно-основного титрования, определяют смеси солей алкалоидов и органических оснований. Последние адсорбируются катионитами и не мешают определению солей алкалоидов. С помощью катионитов определяют соли алкалоидов в присутствии мало растворимых в воде ЛВ.

Тонкослойная хроматография (ТСХ) особенно широко используется в анализе ЛФ, содержащих практически все группы ЛВ. Разделение с помощью ТСХ сочетают с количественным определением непосредственно на хроматограммах или после элюирования ЛВ, используя для этой цели различные методы.

1. Раствор ЛФ хроматографируют, проявляют хроматограмму и производят сравнительную оценку площади пятен анализируемого ЛВ и стандартного образца. Измерения выполняют планиметрически, рассчитывая площадь пятна по радиусам его зон.

2. Сочетают разделение с помощью ТСХ и спектрофотометрическое определение непосредственно на хроматограммах. Способ применяют для анализа смесей алкалоидов, сульфаниламидов, стероидных гормонов. Точность его сравнительно мала.

3. Измеряют интенсивность окраски пятна на хроматограмме, пользуясь денситометрическим методом, а также методами, основанными на измерении интенсивности отражения или флуоресценции. Способ применим для анализа витаминов, гликозидов.

4. Элюируют ЛВ из соответствующих зон тонкослойной хроматограммы стандартного образца и ЛФ. Затем в каждом из элюатов устанавливают концентрацию ЛВ, применяя для этого оптические методы, полярографию и др. Но чаще всего анализ ЛВ в элюатах осуществляют методами УФ-спектрофотометрии или фотокolorиметрии.

Газожидкостная хроматография (ГЖХ). В отличие от ТСХ и иных видов хроматографии в ГЖХ не требуется сочетание с другими методами для количественной оценки состава анализируемой смеси. С помощью ГЖХ можно разделить и установить подлинность и выполнить количественное определение ЛФ, содержащих до 8-10 компонентов.

Высокоэффективную жидкостную хроматографию используют для разделения и количественного определения близких по химической структуре веществ производных фенотиазина, сульфаниламидов, антибиотиков тетрациклинового ряда. Метод приемлем, например, для определения трехкомпонентных смесей алкалоидов. ВЭЖХ оказалась эффективной и при анализе современных мультивитаминных ЛС, содержащих до 13 витаминов и 18 микроэлементов в одной ЛФ. Трудности анализа обусловлены малым содержанием этих веществ (от нескольких микрограммов до сотен миллиграммов).

Для количественного определения многокомпонентных смесей иногда сочетают титриметрические и физико-химические методы. Такой способ весьма эффективен при анализе трех (и более) компонентов в смеси. Чаще применяют сочетание титриметрических методов с фотометрическими, например, при анализе смеси эфедрина и папаверина гидрохлоридов и натрия бензоата используют фотометрический метод для определения эфедрина, остальные компоненты титруют в неводной среде.

Многокомпонентные ЛФ можно также определять, сочетая титриметрические методы в водной и неводной средах со спектрофотометрией. Исключить процесс разделения ингредиентов двух- и трехкомпонентных смесей можно сочетанием дифференцированного потенциометрического и фотометрического титрования в среде неводных растворителей с использованием нескольких индикаторов.

ГЛАВА 8.

СТАБИЛЬНОСТЬ И СРОКИ ГОДНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

8.1. Стабильность как фактор качества лекарственных средств

Стабильность (устойчивость) ЛВ и его качество тесно связаны между собой. Исследование стабильности ЛС в зависимости от различных факторов, установление сроков годности ЛВ — одна из важнейших проблем, решением которой занимаются специалисты различных областей фармации, в том числе фармацевтической химии.

Критерием стабильности служит сохранение качества ЛВ. Снижение количественного содержания фармакологически активного вещества в ЛС подтверждает его нестабильность. Этот процесс характеризуется константой скорости разложения ЛВ. Уменьшение количественного содержания не должно сопровождаться образованием токсичных продуктов или изменением физико-химических свойств ЛВ. Как правило, уменьшение количества ЛВ на 10% не должно происходить в течение 3-4 лет в готовых лекарственных формах и в течение 3 мес. в ЛС, приготавливаемых в условиях аптеки.

Под *сроком годности* лекарственных средств понимают период времени, в течение которого они должны полностью сохранять свою терапевтическую активность, безвредность и по уровню качественных и количественных характеристик соответствовать требованиям ГФ или ФС (ФСП), в соответствии с которыми были выпущены и хранились в условиях, предусмотренных указанными статьями.

По истечении срока годности ЛС не может быть использовано без переконтроля качества и соответствующего изменения установленного срока годности. Существует определенная взаимосвязь между понятием «срок годности», имеющим временной смысл, и понятием «стабильность», обуславливающим качество ЛС (его устойчивость).

Разложение ЛВ можно установить по внешнему виду. Однако образование продуктов разложения не всегда сопровождается заметным снижением фармакологической активности. Это объясняется тем, что внешние изменения могут быть вызваны разложением незначительного количества ЛВ с образованием нетоксичных или индифферентных продуктов разложения. Нормативная документация допускает определенное количество таких примесей в ЛВ. Иногда внешний вид ЛС изменений не претерпевает, а при химическом исследовании обнаруживаются примеси продуктов разложения, отличающиеся токсичностью или иной направленностью фармакологического действия. Контроль наличия таких примесей строго регламентирован НД.

Стабильность — одна из важнейших характеристик лекарственного средства. Предприятие медицинской промышленности должно гарантировать содержание терапевтической дозы ЛВ в ЛФ в течение определенного срока. Это отражают в ФС или ФСП.

Вопросам стабильности ЛС начали уделять внимание уже в те годы, когда налаживалось их первое промышленное производство. Однако подход к этой проблеме был чисто эмпирический. Оценка качества осуществлялась по изменению вкуса, цвета, консистенции, образованию осадка и т.д. Лишь в последние десятилетия исследование стабильности поставлено на научную основу. Этому способствовали развитие фундаментальных исследований в области химии, биологии, физики, создание новых высокочувствительных методов физико-химического анализа, успехи фармацевтической науки.

Повышение стабильности может быть достигнуто на основе исследования механизма химических процессов, происходящих при хранении ЛС, и создания способов ингибирования этих процессов. Решение этих задач возможно лишь с помощью современных методов анализа ЛВ в присутствии продуктов их разложения. Результаты исследований должны учитываться при отработке технологии получения ЛВ и разработке НД.

8.2. Физические и химические процессы, происходящие при хранении лекарственных средств

Процессы, происходящие при хранении ЛС, могут привести к изменению их химического состава или физических свойств (образованию осадка, изменению окраски или агрегатного состояния). Эти процессы приводят к постепенной потере фармакологической активности или к образованию примесей, изменяющих направленность фармакологического действия.

Из физических факторов наибольшее влияние на стабильность лекарств оказывают температура, свет и влажность.

Особенно велика роль температурного режима на стабильность ЛВ. Известно, что с повышением температуры резко возрастает скорость химических реакций. Даже если принять температурный коэффициент равным 2, то скорость реакции при нагревании реагирующих веществ от 20 до 100°C возрастет в 256 раз. Из этого вытекает необходимость установления оптимальных температурных условий для хранения тех или иных ЛВ.

Снижение температуры оказывает различное воздействие на ЛС. Так, ампулированные растворы, содержащие 0,1% адреналина гидрохлорида, 25–40% глюкозы, 25% магния сульфата, 10% кальция хлорида, 5% эфедрина гидрохлорида, сохраняют свои качества при понижении температуры даже до -43°C. В то же время бактериальные и некоторые другие ЛС разлагаются при температуре ниже 0°C, а растворы некоторых антибиотиков (канамицина сульфата, эритромицина и др.) разрушаются в течение нескольких дней при температуре от 6 до 20°C.

Свет также по-разному влияет на ЛВ. Обычно воздействие света ускоряет разложение. Сухие кристаллические вещества более устойчивы к свету, чем растворы. Гигроскопичные вещества после растворения в кристаллизационной воде повышают светочувствительность. Воздействие света усиливается в присутствии катализаторов, которые активизируют химические процессы. Фотокаталитические процессы происходят в кристаллических веществах только в поверхностном слое. При хранении на свету некоторых ЛС, особенно относящихся к фенолам, аминам, сульфаниламидам, происходит изменение окраски, формы кристаллов. Другие на свету сохраняются лучше, чем в темноте. ЛС, содержащие соли железа (II), стабильны и повышают устойчивость к свету других ЛВ.

Влажность воздуха — один из факторов, активно снижающих стабильность ЛС. Пониженная влажность воздуха, повышенная температура уменьшают содержание кристаллизационной воды в ЛВ. Это приводит к росту концентрации ЛВ, а также к изменениям физических свойств (формы кристаллов, растворимости и т.д.). Повышенная влажность воздуха влияет на физические свойства гигроскопичных ЛВ. В результате могут измениться внешний вид, окраска, концентрация ЛВ. Вследствие этих процессов образуются продукты разложения и снижается фармакологическая активность.

Химические процессы, происходящие при хранении ЛС, сложны и многообразны. Они тесно связаны с влиянием физических факторов (температуры, света, влажности). Знание механизма и скорости протекания этих процессов дает возможность устранять или замедлять ход химических реакций, а следовательно, повышать стабильность ЛВ. Гидролиз, реакции окисления-восстановления, декарбоксилирования, фотохимическая деструкция, изомеризация — таков далеко не полный перечень химических процессов, которые могут происходить при хранении ЛВ.

Гидролиз — химический процесс, наиболее часто происходящий при хранении ЛВ, производных сложных эфиров, амидов, лактонов, лактамов, имидов, уретанов, уреидов и других классов химических соединений. Некоторые ЛВ гидролизуются даже в кристаллическом виде, особенно при повышенной температуре и влажности воздуха. Значительно активизируется процесс гидролиза в присутствии следов солей металлов (меди, цинка, железа и др.).

Наиболее существенное влияние на скорость гидролиза ЛВ в растворах оказывают растворители и pH среды. Обычно растворителем служит вода. Для приготовления растворов ЛВ, практически нерастворимых в воде, используют растительные масла. Растворителями могут также быть пропиленгликоль, диметилсульфоксид, полиэтиленоксид-400, этилолеат, бензилбензоат. Константа скорости гидролиза при использовании этих растворителей, например пропиленгликоля в сочетании с водой, заметно снижается.

Ингибируют процесс гидролиза, действуя растворами хлороводородной кислоты, буферными растворами или растворами щелочей. Выбор стабилизатора зависит от химических свойств ЛВ. Константа скорости гидролиза зависит от pH раствора. Можно установить интервал значений pH среды, при котором константа скорости реакции имеет минимальную величину. Константа скорости гидролиза зависит также от ионной силы раствора, диэлектрической постоянной. Поэтому в качестве стабилизатора используют хлорид натрия и другие соли.

Выбор оптимальных интервалов значений pH среды и других параметров, влияющих на константу скорости реакции, имеет очень большое значение для увеличения срока годности многих растворов ЛВ, особенно применяемых для инъекций. В ЛФ роль катализаторов могут выполнять как ионы водорода, так и гидроксид-ионы, т.е. pH среды оказывает не только стабилизирующее, но и каталитическое воздействие. Для каждого ЛС оптимальные условия хранения устанавливают экспериментально, в соответствии с требованиями ОСТа.

На процесс гидролиза ЛВ ингибирующее воздействие оказывает добавление поверхностно-активных веществ (ПАВ). Особенно эффективны анионактивные ПАВ — лаурилсульфат натрия, катионактивное ПАВ — цетилтриметиламмоний бромид. Они в 10-20 раз повышают гидролитическую устойчивость ряда сложных эфиров.

Окисление — процесс, являющийся одной из причин разложения ЛВ. Некоторые из них (производные фенолов) окисляются, находясь в кристаллическом состоянии. Процесс окисления заметно активизируется при растворении. Особенно легко окисляются ЛВ, проявляющие активные восстановительные свойства (альдегиды, гидразиды, производные фенола, амина и др.). Признаки окисления — изменение окраски ЛВ или его раствора, появление опалесценции.

Основным фактором, вызывающим окисление, является кислород, содержащийся в воздухе. Процесс окисления заметно активизируется при повышенной температуре и влажности, ультрафиолетовом облучении. Процесс окисления катализируют различные примеси. Особенно велика роль даже небольших количеств примесей тяжелых металлов, в частности железа (III), меди (II), свинца, никеля и др. Очень часто процессу окисления предшествует процесс гидролиза (сульфатил-натрия) или, наоборот, гидролитическое расщепление следует за окислительным процессом (аскорбиновая кислота).

Система мер, направленных на предохранение ЛВ от окисления, сводится прежде всего к уменьшению влияния атмосферного кислорода или максимальному удалению примесей, катализирующих процесс окисления. *Используя окислители, можно смоделировать процесс окисления. Если затем сравнить полученные продукты окисления стандартного образца и продукты разложения ЛВ, то можно сделать заключение о механизме процесса окисления. Это позволяет решать вопрос о путях стабилизации, так как станут известны факторы, влияющие на скорость реакции окисления.*

При хранении ЛВ могут происходить процессы изомеризации. Реакции рацемизации (образования рацематов) являются причиной значительного снижения фармакологического действия ЛВ, обладающих оптической активностью. Оптические изомеры отличаются друг от друга по фармакологической активности иногда в несколько раз. Например, левовращающий оптический изомер адреналина в 15-20 раз активнее правовращающего. Поэтому в медицинской практике применяют *l*-изомер. В растворе адреналина постепенно происходит процесс рацемизации — образования смеси обоих изомеров. Этот процесс сопровождается заметным снижением активности ЛВ.

8.3. Влияние условий получения и степени чистоты на стабильность лекарственных средств

Физические факторы и химические процессы могут оказывать влияние на стабильность ЛС, начиная с момента их получения и до приема больным.

Стабильность ЛС во многом зависит от соблюдения условий технологического процесса. При этом важная роль принадлежит степени чистоты исходных продуктов синтеза, растворителей, техническому состоянию аппаратуры, соблюдению требований регламента производства по очистке промежуточных продуктов синтеза, а также качеству исходных веществ, используемых для получения ЛФ. Эти факторы могут вызвать побочные химические реакции, привести к образованию веществ, нарушающих нужную степень чистоты и стабильность конечного продукта.

При получении ЛВ стабильность зависит не только от их химических, но и от физических свойств. Например, в зависимости от условий кристаллизации могут изменяться размер кристаллов, степень их роста, оформление граней и т.д. Физические свойства кристаллов, в свою очередь, оказывают влияние на гигроскопичность, химическую активность, а следовательно, и на стабильность ЛВ. Форма кристаллов находится в зависимости от природы, степени чистоты растворителя, температурных условий и продолжительности процесса кристаллизации, наличия сопутствующих веществ. Эти факторы (особенно природа растворителя) влияют, например, на процесс образования полиморфных форм ЛВ.

На физические и химические свойства ЛВ оказывает существенное влияние воздействие механических сил. Изучением этих свойств при таких процессах, как измельчение, прессование, ультразвуковая обработка, криолиз и др., занимается механохимия. Механические воздействия могут вызвать нарушение структуры ЛВ, разрыв химических связей и соответственно изменение реакционной способности. Особенно значительно меняются физико-химические свойства кристаллических веществ. В них появляются точечные дефекты, уменьшаются размеры кристаллов, разупорядочивается структура, вплоть до полной аморфизации, образуются полиморфные модификации или происходят их взаимные превращения (барбитураты, стрептоцид, левомецитин пальмитат). При механическом измельчении часто может происходить гидролитическое расщепление (кислота ацетилсалициловая, *n*-аминосалициловая и др.).

Для некоторых групп ЛВ, в частности природных биологически активных веществ (гормоны, витамины, гликозиды, антибиотики), оказалось невозможным повысить стабильность. Поэтому в процессе производства в ЛФ вносят избыток этих ЛВ до 110-120%. При хранении в течение определенного срока происходит снижение фармакологической активности, обусловленное уменьшением концентрации ЛВ до 80-90%. Эта технологическая операция носит название избыток для производственных целей. Она привела к необходимости допускать в ФС (ФСП) пределы содержания таких ЛВ в лекарственных формах от 90 до 110% и даже от 80 до 120% для некоторых антибиотиков и гормонов.

8.4. Условия хранения и сроки годности лекарственных средств

Требования к условиям хранения различных групп ЛВ находятся в зависимости от их физико-химических свойств и воздействия различных факторов внешней среды. Они регламентируются «Инструкцией по организации хранения в аптечных учреждениях различных групп лекарственных средств и изделий медицинского назначения», утвержденной приказом МЗ РФ №377 от 13 ноября 1996 г. В Инструкции приведены требования к устройству и эксплуатации помещений для хранения ЛС и изделий медицинского назначения, а также общие требования к организации их хранения. Требования распространяются на все аптеки и аптечные учреждения вне зависимости от ведомственной подчиненности. В зависимости от физических и физико-химических свойств, а также воздействия факторов внешней среды все ЛС делят на: требующие защиты от воздействия света, влаги, улетучивания и высыхания, повышенной и пониженной температуры, воздействия газов; пахучие, красящие и дезинфицирующие средства. По каждой из групп приведен перечень ЛС, требующих соответствующих условий хранения.

Хранение ГЛС должно отвечать требованиям ФС (ФСП) и общим требованиям данной инструкции. Таблетки, драже и другие ГЛС хранят в сухом, прохладном, защищенном от света месте, в заводской упаковке. Каждый вид ГЛС хранят изолированно от других. Плазмозаменяющие растворы хранят при температуре от 0 до 40°C, экстракты — при 12–15°C, мази, содержащие летучие вещества, — не выше 10°C, аэрозоли — при 3–20°C вдали от огня и отопительных приборов.

Защиты от воздействия света требуют нитраты, нитриды, кислородсодержащие производные галогенов, нитро- и нитрозосоединения, фенолы, амиды и аминокислоты, производные фенотиазина, кортикостероиды, витамины, антибиотики, эфирные и жирные масла, а также галеновые и органопрепараты. Под воздействием света эти ЛВ окисляются с образованием различных веществ, отличающихся по фармакологической активности, полностью теряющих ее или даже имеющих токсическое действие на организм. В зависимости от чувствительности к окислителям данную группу ЛВ следует хранить в стеклянной таре оранжевого стекла либо в металлической таре, либо в упаковке из алюминиевой фольги или полимерных материалов, окрашенных в темный цвет. Обычно для хранения используют темные помещения, светонепроницаемые ящики и шкафы, которые изнутри окрашивают черной краской. Особо чувствительные к свету вещества (серебра нитрат, неостигмин) хранят в стеклянной таре, оклеенной черной светонепроницаемой бумагой. Некоторые ЛС, например препараты железа (II), наоборот, требуют хранения в стеклянной таре светлого стекла на ярком свете.

Защиты от воздействия влаги требуют гигроскопичные и гидролизующиеся, легко окисляющиеся ЛВ, например соли азотной, азотистой, фосфорной и галогеноводородной кислот, калия ацетат, ряд алкалоидов, гликозидов, ферментов, антибиотиков, сухие органопрепараты. Следует предохранять от воздействия влаги также лекарственные вещества, очень легко растворимые в воде, и те, влагосодержание которых регламентировано определенными пределами ГФ (ФС, ФСП). Защита от воздействия атмосферных паров воды достигается при хранении в сухом прохладном месте, в плотно закупоренной таре из влагонепроницаемых материалов (стекла, металла, алюминиевой фольги, плотной пластмассы). ЛВ с выраженными гигроскопичными свойствами (кальция хлорид, калия хлорид, гипс жженный и др.) следует хранить в стеклянной таре, закупоренной герметично и с залитой парафином пробкой. Гипс хранят в хорошо закрытой таре.

Ряд ЛС может улетучиваться при хранении (йод, йодоформ, камфора, бромкамфора, ментол, хлоралгидрат, метилсалицилат). Их следует хранить в прохладном месте в герметически закупоренной и непроницаемой для улетучивающихся веществ таре. К этой же группе относятся этиловый спирт, спиртовые растворы различных ЛВ, растворы летучих веществ (аммиака, формальдегида, хлороводорода, эфирных масел); лекарственные вещества, в которых регламентирован НД нижний предел содержания влаги, и ЛВ, разлагающиеся с образованием летучих веществ (йодоформ, натрия гидрокарбонат, пероксид водорода, хлорамин Б). Кристаллогидраты могут в зависимости от влажности воздуха терять или притягивать влагу, но в том и в другом случае это может вызвать нарушение доброкачественности ЛВ. Поэтому кристаллогидраты следует хранить в герметично закупоренной таре, в прохладном месте и в помещении с относительной влажностью воздуха 50–55%.

Некоторые ЛС необходимо защищать от воздействия повышенной температуры. К их числу относятся все легкоплавкие и улетучивающиеся при хранении ЛВ, мази, жиры, масла, а также ЛС, содержащие витамины, гликозиды, гормоны, антибиотики, бактериальные, иммунобиологические, органопрепараты. Указанные группы ЛВ следует хранить при комнатной (18–20°C) или даже более низкой температуре (от 12–15 до 3–5°C), которая указывается на этикетке или в инструкции по применению ЛС.

Ряд ЛС при хранении необходимо защищать от воздействия пониженной температуры, так как при этом меняются их физико-химические свойства (раствор формальдегида 40%, растворы инсулина, ледяная уксусная кислота, жирные масла и др.).

Формалин и ледяную уксусную кислоту следует хранить при температуре не ниже +9°C, жирные масла — в пределах –4–12°C. Недопустимо замораживание инсулина.

Газы, содержащиеся в окружающей среде, также могут оказывать воздействие на ЛС в процессе их хранения. Следует предохранять от воздействия кислорода воздуха особенно такие ЛВ, которые содержат в молекуле непрочные связи, производные фенола и полифенолов, тиолы и ЛВ, содержащие тиозфирную или тиокетонную серу, а также морфин и его производные, ферменты, органопрепараты. От воздействия содержащегося в воздухе углекислого газа следует предохранять производные солей щелочных металлов и слабых органических кислот (натриевые соли сульфаниламидов и производных барбитуровой кислоты), производные пурина (аминофиллин), неорганические препараты магния, цинка, свинца и др. Эти лекарственные вещества хранят в сухом помещении в наполненной доверху таре, изготовленной из материалов, непроницаемых для газов. Тара должна быть герметически закупорена, пробка залита парафином. Аналогичной закупорки требуют ЛВ, окисляющиеся кислородом воздуха, требующие защиты от других газов.

Лекарственные вещества, обладающие сильным запахом, необходимо хранить изолированно в непроницаемой для проникновения запаха, герметически закрытой таре, как правило, в темном и прохладном месте, отдельно по наименованиям.

К числу красящих ЛС относят оставляющие окрашенный, не смываемый обычной санитарно-гигиенической обработкой след на таре, укупорочных средствах, оборудовании и других предметах (индигокармин, метиленовый синий, бриллиантовый зеленый). Хранить их следует в специальном шкафу, в плотно укупоренной таре в сухом помещении. Для работы с ними выделяют отдельный инвентарь (весы, ступку). Дезинфицирующие средства (хлорамин Б, хлорная известь) хранят в герметично укупоренной таре, в защищенном от света, прохладном изолированном помещении, вдали от места получения воды очищенной и воды для инъекций.

ЛРС должно храниться в сухом, вентилируемом помещении в хорошо закрытой таре, отвечающей требованиям ФС (ФСП). ЛРС, содержащее ядовитые и сильнодействующие вещества, хранят отдельно, под замком. Имеет свои особенности хранение ЛРС, содержащее жирные масла, гигроскопичное сырье, сочные плоды, ЛРС, содержащее сердечные гликозиды. Все виды ЛРС подвергают периодическому контролю в соответствии с требованиями ГФ (ФС, ФСП).

Все большее значение придается соблюдению режима хранения ЛС в домашних условиях, в особенности термолабильных и светочувствительных ЛС. При отпуске лекарств больному необходимо указывать, какой следует соблюдать режим при хранении ЛС в домашних условиях.

Лекарственные средства, обладающие огнеопасными и взрывоопасными свойствами, хранят в соответствии с утвержденной приказом МЗ РФ №318 (от 5 ноября 1997 г.) «Инструкцией о порядке хранения и обращения в фармацевтических (аптечных) организациях с ЛС и изделиями медицинского назначения, обладающими огнеопасными и взрывоопасными свойствами».

Лекарственные вещества, способные к самовозгоранию или к возгоранию под действием внешнего источника зажигания, относятся к огнеопасным, а способные к взрыву — к взрывоопасным. Взрывоопасные подразделяются на взрывчатые вещества (нитроглицерин) и взрывоопасные (серебра нитрат, калия перманганат). Огнеопасные классифицируют на легковоспламеняющиеся (этанол и его растворы, настойки, экстракты спиртовые и эфирные, эфир медицинский, скипидар, кислота молочная, хлорэтил, коллодий, клеол, жидкость Новикова, органические масла, рентгеновские пленки) и легкогорючие (сера, глицерин, растительные масла, перевязочный материал, лекарственное растительное сырье).

Условия хранения легковоспламеняющихся жидкостей обуславливаются их текучестью, легкой испаряемостью и воспламеняемостью. Пары этих жидкостей взрывоопасны, поэтому их следует хранить в изолированных прохладных помещениях, защищая от света, особенно от прямых солнечных лучей.

Огнеопасные и взрывоопасные вещества хранят в специально оборудованных в соответствии с требованиями строительных норм и правил (СНиП) помещениях, оборудованных специальными негорючими стеллажами и шкафами, расположенными на некотором расстоянии от стен. Помещения должны быть оборудованы автоматическими средствами пожаротушения и пожароохранной сигнализацией.

С учетом физико-химических свойств ЛВ этой группы при хранении нужно учитывать их совместимость. Раздельно следует хранить следующие из них: легковоспламеняющиеся и взрывоопасные; легковоспламеняющиеся и минеральные кислоты (особенно азотную и хлороводородную); сжатые или сжиженные газы и легкогорючие вещества (серу, растительные масла, перевязочные материалы); неорганические соли, образующие с органическими соединениями взрывоопасные смеси и вещества, самовозгорающиеся на воздухе, и твердые легковоспламеняющиеся вещества (рентгеновские пленки). Особые требования предъявляются к применяемым в медицине газам, обладающим взрывоопасными или огнеопасными свойствами. Баллоны с ними, в частности с кислородом, должны храниться в отдельных, совершенно изолированных помещениях, в которых ничего больше хранить нельзя.

В Инструкции подробно изложены требования к помещениям для хранения и условиям хранения каждого из указанных огнеопасных и взрывоопасных веществ, установленные нормы в отношении допустимых количеств, условиям обращения, таре, используемой для хранения и т.д. Каждый поступающий на работу сотрудник должен быть ознакомлен с Инструкцией, строго ее соблюдать, уметь оказать первую помощь пострадавшему при несчастном случае.

Физические факторы внешней среды (температура, влажность) необходимо учитывать при транспортировке ЛС, особенно по железной дороге и морским (речным) транспортом. В зависимости от времени года при перевозке, например, железнодорожным транспортом транспортируемые ЛС подвергаются воздействию максимально высоких или, наоборот, низких температур.

В паровозных трюмах, где ЛС транспортируются по несколько месяцев в условиях тропического климата, температура может достигать 65°C. Еще большее колебание температуры происходит при многодневном хранении транспортируемых ЛС в портах, расположенных в различных климатических зонах.

8.5. Хранение ЛФ, изготавливаемых в аптеках

Стабильность лекарственных веществ (субстанций) значительно выше, чем ЛФ. Наименее стабильны ЛФ, приготовленные в условиях аптеки. Поэтому сроки их хранения менее продолжительны, чем у ГЛС. Они находятся в зависимости от состава ЛФ и сроков годности каждого из ингредиентов, их физической и химической совместимости, условий приготовления и стерилизации, характера упаковки (флакона или бутылки, условий хранения, в том числе температурного режима). Сроки годности, условия хранения и режим стерилизации ЛС, которые готовят в аптеках, приведены в приложении

к приказу №214 от 16 июля 1997 г. «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках». Эти сведения приведены для изготавливаемых в аптеках стерильных растворов во флаконах, герметично закупоренных резиновыми пробками под обкатку (в т.ч. капель глазных, офтальмологических растворов и концентратов для их изготовления), ЛС для новорожденных детей, мазей, порошков, микстур и растворов для внутреннего применения, концентратов и полуфабрикатов для изготовления ЛФ для внутреннего и наружного применения, гомеопатических ЛС.

Растворы для инъекций и другие стерильные растворы, герметично закупоренные резиновыми пробками под обкатку, имеют срок годности (при 25°C) 30 дней. Исключение составляют, например, раствор кальция глюконата 10% и раствор натрия пара-аминосалицилата 3%, раствор фурагина растворимого 0,1%, срок годности которых 7 дней, раствор норсульфазола-натрия 10% — 5 дней, раствор новокаина 2,5 и 10% и дикаина 1 и 2% — 90 дней, раствор дибазола 0,5 и 1% и кислоты никотиновой 1% — 60 дней. Растворы для инъекций, закупоренные «под обвязку», имеют срок годности не более 2 сут.

Растворы для внутреннего употребления новорожденным детям, подвергнутые стерилизации, герметически закупоренные во флаконах пробками «под обкатку», также имеют, как правило, срок годности 30 дней. Исключение составляют раствор глюкозы 5% и раствор кислоты аскорбиновой 1%, которые можно хранить только 5 дней, раствор кальция глюконата 1,3 и 5% — 7 дней, раствор аминифиллина 0,05 или 0,5% — 15 дней.

Растворы и масла для наружного применения новорожденным детям, герметично закупоренные во флаконах резиновыми пробками «под обкатку», имеют срок годности 30 дней, за исключением растворов калия перманганата, которые можно хранить не более 2 дней, и перекиси водорода — не более 15 дней. Большинство из них предварительно стерилизуют, а растворы калия перманганата 5%, колларгола 2%, перекиси водорода 3% готовят в асептических условиях. Большинство растворов для инъекций, растворов и масел для новорожденных следует хранить в защищенном от света месте.

Сроки годности глазных капель и офтальмологических растворов, герметично закупоренных во флаконах резиновыми пробками «под обкатку», составляют от 7 до 30 дней, причем они зависят от температурного режима при хранении. Растворы, содержащие лекарственные вещества, чувствительные к воздействию света, хранят в защищенном от света месте. Растворы цитраля 0,01%, фетанола 3%, рибофлавина 0,01–0,02%, кислоты аскорбиновой 0,2%, а также глазные капли, закупоренные «под обвязку», имеют срок годности не более 2 сут.

Концентраты для изготовления глазных капель после стерилизации могут храниться от 5 (содержащие рибофлавин, кислоту аскорбиновую) до 30 дней, за исключением цитраля 0,02%, который готовят в асептических условиях и хранят не более 2 сут при 3–5°C.

Сроки годности лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках, но не вошедших в указанное приложение к приказу №214, составляют для водных растворов, содержащих бензилпенициллин и глюкозу, — 1 сут, для глазных капель — 2, инъекционных растворов — 2, настоек, отваров, слизей — 2, эмульсий и суспензий — 3, остальных лекарственных форм — 10 сут. Гранулы гомеопатические хранят 2 года, промежуточные гомеопатические разведения — 6 мес. в сухом, защищенном от света месте.

8.6. Влияние химического состава упаковочного материала на стабильность ЛС

Стабильность ЛС во многом зависит от химического состава и свойств упаковочного материала. От момента получения до приема больным эти вещества находятся в контакте и, следовательно, могут вступать в различного рода взаимодействия. При исследовании возможности использования того или иного упаковочного материала необходимо предварительное проведение физических, химических и биологических испытаний. Особенно высокие требования предъявляются к упаковочным материалам, предназначенным для хранения инъекционных растворов. Важное значение имеет не только стабильность упаковочного материала, но и его способность предохранить ЛС от воздействия температуры, света, влажности окружающей среды. Поэтому после изучения стабильности упаковочного материала исследуют стабильность образцов ЛВ или ЛФ, помещенных в ту же упаковку. Изучают также процессы, которые могут происходить с ЛВ под влиянием веществ, содержащихся в упаковочном материале. На основе этого устанавливают сроки годности ЛС в соответствующей упаковке.

Упаковочным материалом для ЛС обычно служат металлы, стекло, полимеры, резина, из которых изготавливают различного рода емкости или упаковки. Каждое из этих веществ характеризуется целым рядом свойств.

Из металлов для изготовления туб используют чаще всего алюминий или луженую жести. В тубах обычно хранят мази, кремы, пасты. Очень важно иметь четкое представление о возможных химических реакциях между ЛВ и металлом упаковки.

Стекло как упаковочный материал индифферентно по отношению ко многим ЛВ. В герметичной упаковке стекло предохраняет ЛС от воздействия содержащейся в окружающей атмосфере влаги, кислорода и т.д. Важное значение для предотвращения влияния ультрафиолетового излучения имеет цвет стекла. Бесцветное стекло прозрачно для лучей, имеющих длину волны более 300 нм, а оранжевое — задерживает излучение с длиной волны до 470 нм. Поэтому оранжевое стекло в несколько раз лучше предохраняет ЛС от фотохимического разложения.

При хранении растворов в стеклянных ампулах происходит выщелачивание, которое может привести к изменению pH среды. Кроме того, может происходить процесс вымывания из стекла мельчайших нерастворимых частиц (блесток). Их образование зависит от сорта стекла и от правильности его подготовки для упаковки. Чаще всего блестки образуются (независимо от срока хранения) в растворах, содержащих фосфаты, цитраты, тартраты, и в растворах, имеющих щелочную реакцию. Щелочные растворы разрывают связи Si-O-Si в поверхностном слое стекла, образуя группы Si-O-Na и увеличивая pH среды.

Изменение pH среды внутри стеклянной упаковки может привести к потере фармакологической активности ЛВ. Особенно важно учитывать эти свойства стекла при хранении малых доз высокоактивных ЛВ, легко инактивирующихся в щелочной среде (витамины, антибиотики, гликозиды). Кроме того, в щелочной среде может происходить процесс выделения осадков органических оснований из их солей, а также значительно ускоряться процесс окисления производных фенолов. Щелочность стекла может также способствовать развитию микрофлоры.

Предотвратить или свести к минимуму процесс выщелачивания можно специальной обработкой (покрытием внутренних стенок тонким слоем силиконов), использованием особых сортов стекла, а также добавлением в раствор ЛВ допустимых количеств минеральных кислот, нейтрализующих образующуюся примесь щелочи.

С каждым годом расширяется использование полимеров в качестве упаковочного материала для ЛС. Например, применяют такие полимеры, как полиэтилен, полипропилен, поливинилхлорид и др. Следует иметь в виду, что полимеры могут содержать в своем составе исходные и промежуточные продукты синтеза, катализаторы, вспомогательные вещества (стабилизаторы, наполнители, красители, пластификаторы и т.д.), а также продукты окислительной деструкции, образовавшиеся в процессе производства или хранения полимеров. Природа и качество полимеров влияют на стабильность ЛС.

Требования к полимерам, применяемым в качестве упаковочных материалов для ЛВ, изложены в соответствующих ГОСТах. Полимерные материалы, используемые для упаковки, должны быть непроницаемы для содержащихся во внешней среде кислорода, углекислого газа, паров воды, а также для микроорганизмов. Переход их внутрь полимерной упаковки приводит, например, к очень быстрой инактивации антибиотиков (пенициллина, стрептомицина и др.).

Возможны явления адсорбции ЛВ полимером. Может происходить процесс разрушения полимера под воздействием ЛВ. Это приводит не только к нарушению стабильности ЛВ и его инактивации, но и к образованию токсичных примесей. Поэтому, прежде чем использовать полимер в фармацевтической практике, необходимо определить степень вымываемости из него тех или иных веществ. *Нужно также установить, как эти вещества влияют на стабильность ЛВ, не оказывая ли они сами или продукты их взаимодействия с ЛС токсического или побочного фармакологического действия.*

Резина используется для упаковки ЛС обычно в виде пробок. Известно, что резины содержат в своем составе различные соединения, которые могут привести к значительному изменению стабильности ЛВ. Эти соединения могут не только нарушать доброкачественность ЛС при вымывании, но и вступать с ними в химические реакции или выполнять роль катализаторов процессов разрушения ЛВ (гидролиза, окисления, восстановления и др.).

8.7. Испытания стабильности и установление сроков годности лекарственных средств

8.7.1. Порядок проведения испытаний

Процессы, происходящие при получении, хранении и транспортировке ЛС, влияние при этом различных факторов требуют проведения необходимых исследований для установления условий хранения и сроков годности. Порядок испытаний стабильности ЛС, проводимых в целях установления сроков их годности и оптимальных условий хранения, регламентируется отраслевым стандартом (ОСТ) «Лекарственные средства. Испытания стабильности и установление сроков годности».

Этот стандарт распространяется на все предприятия и организации, которые разрабатывают и производят лекарственные вещества (субстанции) и ГЛС промышленного изготовления, независимо от их ведомственной подчиненности и форм собственности.

Исследование стабильности осуществляют, изучая механизм физических или химических процессов, происходящих при длительном хранении ЛС. Оценивают стабильность, определяя в ЛВ количество основного компонента и продуктов его разложения. Процессы разложения ЛВ происходят очень медленно при обычных условиях хранения. Это весьма положительный момент с точки зрения стабильности. Однако он создает трудности в исследованиях, так как даже в течение длительного времени образуются очень малые количества продуктов разложения.

Результаты исследования стабильности используются для установления условий хранения, периодов переконтроля ЛВ и сроков годности ГЛС, для разработки на них НД (ФС, ФСП), выбора аналитических методов, позволяющих надежно определить ЛВ и продукты его деструкции, а также для выбора упаковочно-упорочных материалов.

Первоначальный срок годности ЛС и, соответственно, условия хранения устанавливаются организацией-разработчиком на основе результатов изучения стабильности. Как правило, вначале определяется не срок годности, а период переконтроля (за исключением нестойких биологических субстанций). Для ГЛС не рекомендуется устанавливать срок годности более 5 лет.

Процесс изучения стабильности строится в зависимости от особенностей исследуемых ЛВ, ЛФ и упаковочно-упорочной системы. Испытывают ЛФ, изготовленные из различных серий субстанций. Если упаковка представляет собой непроницаемый для внешних воздействий барьер (ампулы), влияние влажности не изучается. Для растворов должно быть предусмотрено изучение влияния отрицательных температур на стабильность.

Обязательно учитывается зависимость условий хранения от среднетемпературной температуры (СКТ) и относительной влажности в регионе предполагаемого рынка сбыта. При этом руководствуются данными о климатических зонах мира (табл. 8.1).

8.1. Климатические зоны мира

Климат	Примеры регионов	СКТ, °С	Относительная влажность, %
I — умеренный	Северная Европа, Канада	21	45
II — субтропический	Средиземноморье	25	60
III — сухой тропический	Зона пустынь	30	35
IV — влажный тропический	Зона тропических лесов	30	70

Для Российской Федерации при исследовании стабильности ЛС используют условия I–II климатических зон. Если предполагается выход производимых ЛС на мировой рынок, то следует исходить из условий IV зоны.

В основу проведения аналитических операций при исследовании стабильности должны быть положены методы, изложенные в ОФС Государственной фармакопеи. Вначале экспериментальные образцы ЛС контролируются по всем показателям соответствующей ФС (ФСП) или ее проекта. В дальнейшем контролируются только те показатели, которые могут изменяться в процессе хранения. Для определения продуктов деструкции и изучения дополнительных физико-химических или биологических характеристик образцов можно использовать специальные методы анализа.

Классические химические методы, как правило, не позволяют обнаружить и определить малые количества продуктов разложения. Важную информацию о наличии в молекулах исследуемых органических ЛВ тех или иных функциональных групп, подтверждающих образование продуктов разложения, может дать ИК-спектроскопия. Высокой специфичностью и чувствительностью отличаются методы ЯМР-, ЭПР- и масс-спектроскопии. Особенно широко для исследования стабильности ЛВ применяют различные виды хроматографии, сочетая их с другими физико-химическими методами. Газо-жидкостная хроматография (ГЖХ) и высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) оказались весьма перспективными для оценки стабильности многих ЛВ. Важно, что применение этих методов требует очень малых количеств анализируемых веществ.

Проводимый организацией-разработчиком анализ образцов, заложенных на долгосрочное хранение, проводится каждые 3 месяца в течение первого года, каждые 6 месяцев в течение второго года и затем ежегодно. При проведении ускоренных испытаний анализ осуществляется через 1, 2 и 3 месяца после закладки и, в случае необходимости, через 6 месяцев.

Установленные сроки годности и сроки переконтроля ЛС могут быть пересмотрены по мере накопления экспериментальных данных. Полученные данные об их изменениях, а также о рекомендуемых условиях хранения оформляются как изменения к ФС (ФСП).

Работники аптечной сети должны осуществлять постоянный контроль за условиями и сроками хранения ЛС, выявлять ЛП с признаками нестабильности, а также знакомить потребителей с требованиями к хранению ЛС в домашних условиях.

8.7.2. Цели и виды испытаний стабильности

Основная цель изучения стабильности — получение информации об изменениях качества ЛС с течением времени в зависимости от влияния факторов окружающей среды (температуры, влажности, освещения). Для достижения этой цели используют три вида испытаний: стресс-тесты, ускоренные испытания, долгосрочные испытания.

Стресс-тесты — применяют, как правило, при испытаниях образцов одной серии новых ЛВ (субстанций). Их основное назначение — получение исходных данных, которые затем используются для планирования и проведения испытаний стабильности другими методами. С помощью стресс-тестов определяют характер и течение реакции деструкции, выявляют их важнейшие продукты, подбирают оптимальные аналитические методики для определения исходного ЛВ и продуктов его распада в присутствии друг друга. Обычные условия стресс-тестов: температура 50, 60 или 70°C, т.е. минимум на 10°C выше, чем в ускоренных испытаниях, влажность не ниже 75%. Однако следует учитывать, что характер происходящих при этом химических процессов не всегда может совпадать с ходом реакций при более мягких условиях. Для светочувствительных ЛВ могут быть предусмотрены испытания фотостабильности.

Ускоренные испытания стабильности используют в процессе разработки новых ЛС с целью ускорения сравнительного изучения различных вариантов экспериментальных прописей, технологических приемов, упаковочно-упорочной системы. Ускоренные испытания проводят при более высокой, не менее чем на 15°C, по сравнению с долгосрочными испытаниями температуре и при влажности более высокой по сравнению с ожидаемыми условиями хранения. В предрегистрационный период подготовки НД ускоренные испытания проводят для того, чтобы подтвердить результаты исследований в реальном времени. Это позволяет установить более длительный первоначальный срок годности, чем тот, который вытекает из имеющихся результатов долгосрочного хранения. В пострегистрационный период ускоренные испытания проводят для предварительного подтверждения возможности изменений утвержденных условий производства (прописи, технологии, перенос площадки и др.). Однако в дальнейшем эти результаты могут быть подтверждены данными испытаний в реальном времени.

Следует учесть, что возможности ускоренных испытаний термостабильных ЛВ и некоторых ЛФ (эмульсии, мази) весьма ограничены. Для них основным методом изучения стабильности являются долгосрочные испытания. Вместе с тем положительные результаты ускоренных испытаний дают возможность сделать заключение о том, что эти ЛС проявят устойчивость при краткосрочных отклонениях условий хранения от нормальных.

Долгосрочные испытания (испытания в реальном времени). Результаты этих испытаний являются важнейшим основанием для установления и подтверждения оптимальных сроков годности ЛС как при их регистрации, так и в пострегистрационный период. Они проводятся в условиях, максимально приближенных к предполагаемым условиям хранения ЛС в процессе реализации.

8.7.3. Условия изучения стабильности новых и серийно производимых ЛВ

Для регистрации новых ЛС и содержащих их ГЛС должны быть проведены, как минимум, следующие долгосрочные и ускоренные испытания (табл. 8.2).

8.2. Условия и продолжительность испытаний

Испытания	Условия		Минимальная продолжительность
	Температура, °C	Влажность, %	
Долгосрочные	25±2°C	60±5%	12 мес.
Ускоренные	40±2°C	75±5%	6 мес.

Если при проведении ускоренных испытаний обнаруживаются значительные изменения, то проводят дополнительные испытания в промежуточных условиях, например температура 30±2°C и относительная влажность 60±5%. Значительные изменения — показатель, который характеризует результаты ускоренных испытаний стабильности. В отношении субстанций термин «значительные изменения» означает выход за пределы стандарта (ФС, ФСП), а для ГЛС — снижение количественного содержания, а также несоответствие стандарту по любому показателю. Дополнительные испытания в промежуточных условиях проводят минимум 12 месяцев. На регистрацию могут быть представлены результаты первых 6 месяцев испытаний, но с условием, что производитель будет их продолжать до получения данных в полном объеме.

Если значительные изменения обнаружены в ходе испытания в промежуточных условиях, то необходимо рассмотреть вопрос об установлении для данного ЛВ (ГЛС) режима хранения при пониженной температуре. Соответственно необходимо пересмотреть всю программу испытаний. В нее нужно включить долгосрочные испытания в режиме, приближенном к новым условиям хранения, а ускоренные испытания провести при повышенной влажности и температуре на 15–20°C выше избранной для хранения.

Образцы для долгосрочных и ускоренных испытаний отбирают минимум от 3-х серий ЛВ, изготовленных в условиях полномасштабного или опытно-наработочного производства, полностью идентичного серийному. Качество ЛС, образцы которого закладываются на экспериментальное хранение, должно соответствовать тому, на котором проводились клинические испытания, а также не отличаться от качества будущей серийной продукции.

Изложенные положения относительно новых ЛВ применимы и к воспроизведенным препаратам (дженерикам). Однако в зависимости от наличия и характера информации о стабильности субстанции, сложности ГЛС объем необходимых испытаний для регистрации данных может быть сокращен.

Программа исследований новых ЛС и дженериков, ориентированная на мировой рынок, должна включать долгосрочные испытания продолжительностью не менее 12 месяцев при температуре и влажности, соответствующих IV климатической зоне, а также ускоренные испытания продолжительностью не менее 6 месяцев при температуре на 15°C выше температуры долгосрочных испытаний при соответствующей влажности. Кроме того, проводятся стресс-тесты при температуре на 10–20°C выше температуры ускоренных испытаний. Соответственно корректируется маркировка продукции в части рекомендуемых условий хранения.

Постоянное наблюдение за стабильностью ЛС должно продолжаться в ходе их серийного производства. Это необходимо для подтверждения или уточнения сроков годности (переконтроля) и условий хранения, включенных в стандарты качества. С этой целью ежегодно отбираются и закладываются на долгосрочное хранение образцы одной серии. Для субстанций и ГЛС, отличающихся высокой стабильностью, образцы могут отбираться из одной серии раз в два года. Если в течение длительного времени такая продукция была бездефектной и в ее пропись и технологию изменения не вносились, то периодичность контроля может быть снижена до одной серии в 3–4 года.

Дополнительные испытания стабильности должны проводиться в случаях внесения изменений: в пропись ГЛС, в технологический процесс, в упаковочно-упорочную систему.

8.7.4. Маркировка и хранение

После изучения стабильности ЛС в рекомендованных условиях хранения на этикетке помещают одно из нижеприведенных указаний:

- «Хранить при температуре 15–25°C»;
- «Хранить при температуре 2–8°C (замораживание не допускается)»;
- «Хранить при температуре от -5 до 0°C (в морозильной камере)»;
- «Хранить при температуре ниже -18°C (глубокая заморозка)».

Если есть необходимость, то должны быть предусмотрены и другие указания: «Защищать от света», «Хранить в сухом месте» и др.

В ГФ Х были выделены две группы ЛВ, которые обозначены списком А (ядовитые вещества) и списком Б (сильнодействующие вещества). Это определило особые условия их хранения («под замком» и «с предосторожностью»).

Приказом министра здравоохранения РФ №326 от 10 ноября 1997 г. введены в действие новые списки А и Б. При этом указано, что они не имеют альтернативного названия «ядовитые и сильнодействующие вещества». Такой термин получи-

ти теперь и имеют правовой характер вещества, включенные в списки №1 и №2 официального документа, изданного в 1998 г. Постоянным комитетом по контролю наркотических веществ.

Список А и список Б сохранились теперь как имеющие сугубо профессиональные цели в области определения порядка хранения, выписывания, контроля и применения входящих в эти списки лекарственных веществ. В утвержденные МЗ РФ списки А и Б включены в основном лекарственные средства, производимые в России, и некоторые имеющие широкое применение ЛС, производимые за рубежом. Однако близкие по химической структуре и действию к ЛС списков А и Б зарубежные препараты нужно хранить и отпускать аналогичным образом.

8.8. Методы ускоренного определения стабильности лекарственных средств

Рекомендуемые ОСТом для определения стабильности ЛС долгосрочные испытания проводятся в реальном времени. Они заключаются в том, что ЛС в течение периода, отводимого на его реализацию (обычно от 2 до 5 лет), хранят при комнатной температуре. Через определенные промежутки времени оценивают качество хранящегося ЛС по ФС (ФСП). На основании результатов анализа делают заключение об оптимальном сроке хранения. Такой метод позволяет получить наиболее объективное заключение, но на проведение испытаний уходит несколько лет.

Используемые ускоренные испытания и стресс-тесты исследования стабильности ЛС основаны на определении их качества путем испытаний в более жестких условиях.

Методы ускоренного хранения (ускоренного старения) позволяют за 15–115 дней при 40–70°C установить сроки хранения, которые, как правило, совпадают с результатами, полученными при хранении ЛВ при комнатной температуре в течение 3–5 лет. Исследования ведут в климатических шкафах или комнатах, которые имеют устройства, позволяющие автоматически регулировать заданные условия хранения: температуру, влажность, свет. Оценку стабильности осуществляют, исследуя физические и химические изменения ЛВ.

Таким образом, методы ускоренного старения основаны на изучении кинетики реакций разложения лекарственных веществ. Используя факторы, ускоряющие химические реакции (температуру, свет, влагу, pH среды, кислород), можно в течение короткого промежутка времени количественно установить те изменения, которые происходят с ЛС при длительном хранении. Из перечисленных факторов чаще всего используют температуру. На основе полученных результатов устанавливают оптимальные параметры хранения ЛС: температурный режим, влажность, освещенность, pH среды, характер упаковки и т.д.

Цель исследования стабильности ЛС методами ускоренного хранения может быть различной. Если исследуется лекарственное вещество (субстанция), то устанавливают влияние температуры, света и других факторов на процесс разложения (скорость химических реакций). Для лекарственных форм также устанавливают влияние вспомогательных веществ, стабилизаторов и других компонентов на стабильность.

Выполнение исследований методом ускоренного старения осуществляют, запаивая образцы в стеклянные трубки или ампулы в количестве, необходимом для однократного испытания. При изучении влияния на стабильность ЛВ атмосферного кислорода выполняют сравнительные испытания при одинаковой температуре, но помещая одну порцию испытуемого ЛВ в открытый сосуд, а другую — в запаянную ампулу, из которой вытеснен воздух.

В течение всего эксперимента необходимо строгое соблюдение температурного режима. Для этого используют ультратермостаты, позволяющие поддерживать температуру на заданном уровне с точностью $\pm(0,2-1)^\circ$. При повышении температуры, как правило, ускоряются протекающие в ЛВ физико-химические процессы. Зависимость скорости реакции от температуры лежит в основе ускоренных методов старения и определяется либо правилом Вант-Гоффа, либо уравнением Аррениуса.

1. Наиболее простая методика определения сроков годности лекарственных веществ и лекарственных форм изотермическим методом основана на использовании правила Вант-Гоффа: при повышении температуры на 10°C скорость химической реакции возрастает в 2–4 раза. Это правило справедливо только для реакций, протекающих в сравнительно небольшом температурном интервале. Так как для установления сроков хранения обычно используют температурный интервал 10°C и ведут исследования при температуре от 40 до 70°C , то правило Вант-Гоффа оказывается вполне приемлемым. На основании этого правила была разработана «Временная инструкция по проведению работ для определения сроков годности лекарственных средств на основе метода ускоренного старения при повышенной температуре».

Она определяет единый порядок экспериментального хранения ЛС при повышенной температуре с целью установления сроков их годности. Инструкция распространяется только на индивидуальные ЛВ (субстанции) и их ЛФ. Она не может быть использована для установления сроков годности растительного сырья, полипептидов, белковых, эндокринных и других ЛС биологического происхождения с неустановленной химической структурой или не имеющих определенного состава. Работу по установлению сроков годности в соответствии с инструкцией выполняют организации-разработчики или предприятия-изготовители.

В соответствии с требованиями этой инструкции испытуемое ЛС в заводской упаковке подвергают воздействию температур, превышающих среднюю температуру его хранения. При этом сокращается промежуток времени, в течение которого происходят физические и химические процессы, приводящие к разрушению ЛВ в обычных условиях хранения до допустимых пределов (10%). При удачном подборе температурного интервала изменяются практически те же контролируемые показатели качества ЛВ, что и в условиях обычного хранения, но в значительно меньшем интервале времени. Это искусственное моделирование дает возможность в более короткие промежутки времени установить сроки хранения ЛС при 20–25°C. Кроме того, метод позволяет решать и другую задачу — найти температуру хранения, обеспечивающую заданный срок годности (для ЛВ, имеющих ограниченный срок годности при комнатной температуре).

Как правило, предельные температуры экспериментального хранения составляют 60°C для индивидуальных ЛВ, таблеток, капсул, присыпок (при высокой термической устойчивости этих ЛС она может быть и выше), 60°C — для инъекционных растворов, 40°C — для мазей, линиментов, шприц-тюбиков, 30°C — для суппозиторий и аэрозолей. При проведении испытаний влияние света на испытуемые образцы должно быть исключено.

Срок годности (C) при температуре хранения (T_{xp}) связан с экспериментальным сроком годности (C_1) при температуре экспериментального хранения (T_1) зависимостью $C = KC_1$, где K — коэффициент соответствия:

$$K = A^{\frac{T_2 - T_{xp}}{10}}.$$

Исходя из правила Вант-Гоффа, температурный коэффициент скорости химической реакции (A) при увеличении температуры на 10°C принят равным $A = 2$.

Отсюда легко рассчитать значения K при различных значениях разности $T_2 - T_{xp}$:

$T_2 - T_{xp}, \dots\dots\dots$	10	20	30	40	50	60	70
$K, \dots\dots\dots$	2	4	8	16	32	64	128

Условия и порядок проведения экспериментов по установлению сроков годности заключаются в следующем:

1. Эксперименты выполняются в термостатах при такой возможно более высокой температуре в интервале 50–100°C, которая должна обеспечивать получение результатов по установлению сроков годности в самые короткие промежутки времени. Однако при этой температуре не должны происходить необратимые изменения агрегатного состояния ЛС или разрушения упаковки.

2. Определение срока годности должно проводиться не менее чем на трех сериях ЛС.

3. Температура экспериментального хранения (T_2) должна превышать среднюю температуру хранения (T_{xp}) не менее чем на 10°C.

4. Оценка качества испытуемых образцов должна проводиться по показателям НД (ФС, ФСП).

5. Показатели качества определяют через промежутки времени, эквивалентные 6 мес. хранения при обычных условиях (для данного ЛС). Периодичность контроля при $A = 2$:

$T_2 - T_{xp}, ^\circ\text{C} \dots\dots\dots$	10	20	30	40	50	60	70
Периодичность контроля, сут. . .	92	46	23	11	6	2,9	1,4

6. Количество ЛС, предназначенное для экспериментального хранения при каждой из выбранных температур, должно быть достаточным для выполнения шести параллельных испытаний.

7. Началом экспериментального хранения считается момент помещения ЛС в термостат, а окончанием — либо завершение эксперимента, либо тот его период, когда ЛС перестает соответствовать требованиям НД (ФС, ФСП).

8. Предельные сроки экспериментального хранения при различных температурах соответствуют трех- или пятилетнему сроку обычного хранения при следующих результатах экспериментального хранения (сут):

$T_2 - T_{xp}, ^\circ\text{C} \dots\dots\dots$	10	20	30	40	50	60	70
Срок годности 3 года	548	274	137	68	34	17	8,6
Срок годности 5 лет	913	456	228	114	57	29	14,3

9. Для вычисления срока годности экспериментальный срок хранения умножают на коэффициент соответствия (K). Из рассчитанных значений (при различных $T_2 - T_{xp}$) вычисляют среднеарифметическое. При их расхождении более чем на 180 суток срок годности, найденный при более высокой температуре, отбрасывают.

10. Если сроки годности, установленные на разных сериях ЛС, отличаются не более чем на 60 сут, усреднение проводят обычным путем или за срок годности принимают минимальное из полученных значений.

11. Пользуясь результатами эксперимента, можно рассчитать также температуру хранения, которая позволяет обеспечивать заданный срок годности. Для этого используют одну из формул:

$$T_{xp} = 20 + \frac{10}{\lg A} \cdot \frac{C_{20^\circ}}{C} \quad \text{или} \quad T_{xp} = T_1 + \frac{10}{\lg A} \cdot \frac{C_1}{C}.$$

12. За максимальную теоретически допустимую температуру хранения ($T_{\max}$) принимается температура, при которой срок годности ЛС равен 3 годам. Рассчитывают ее, исходя из срока годности при 20°C по формуле, выведенной из приведенных выше:

$$T_{\max} = 20 + \frac{10}{\lg A} \lg \frac{C_{20^\circ}}{3 \cdot 365},$$

где C_{20° — срок годности при 20°C, сут; $3 \cdot 365$ — трехлетний срок годности, сут.

Результаты расчета $T_{\max}$ при $A = 2$ соответствуют следующим данным:

C_{20} , сут....	180	270	365	548	730	1095	1460	1865	2190	2920	4380
$T_{\max}$, °C....	-6	0	4	10	14	20	24	27	30	34	40

II. Методы ускоренного старения, основанные на использовании уравнения Аррениуса, в зависимости от способа термостатирования делятся на изотермические и не изотермические. Суть изотермического метода, как и при использовании правила Вант-Гоффа, сводится к экспериментальному определению констант скорости химической реакции для нескольких фиксированных температур. Выбор последних осуществляют с таким расчетом, чтобы скорость протекающей реакции была приемлемой для выполнения эксперимента. С учетом порядка реакции рассчитывают время, в течение которого концентрация активного вещества уменьшается на 10%, при условии, что продукты разложения не токсичнее исходного соединения. Этот период времени принимают за срок годности данного ЛС. Для выполнения испытаний изотермическим методом необходимо предварительно доказать идентичность процесса разложения при различных температурах.

Зависимость скорости реакции от температуры определяется уравнением Аррениуса:

$$\lg K = \lg A - \frac{E}{2,303RT},$$

где K — константа скорости при некоторой температуре; E — энергия активации, кДж/моль; R — молярная газовая постоянная, равная 8,314 Дж/(моль · К); A — эмпирическая константа; T — абсолютная температура.

Многочисленными экспериментами было установлено, что уравнение Аррениуса с достаточной точностью описывает зависимость скорости реакции от температуры в широком температурном интервале для реакций различных порядков.

Определение срока годности лекарственного средства с помощью уравнения Аррениуса осуществляют, выполняя следующие операции:

1. Определение константы скорости разложения ЛС и порядка реакции, которые устанавливают экспериментально по трем-четырем значениям температуры (обычно в интервале от 40 до 70 °С). Для этого из смеси ЛВ (с известной начальной концентрацией) и продуктов его разложения через определенные промежутки времени отбирают пробы. В каждой из них устанавливают концентрацию испытуемого ЛВ и подставляют это значение в уравнения для констант скоростей реакций различных порядков. На основании сделанных вычислений устанавливают, в каком из уравнений полученная величина будет иметь постоянное значение. Постоянство значений констант скорости указывает на пригодность того или иного уравнения и соответственно на порядок реакции. Затем производят вычисление среднего значения констант скоростей при всех температурах опыта.

2. Построение графика зависимости в аррениусовых координатах $-\lg K$ — $f(1/T)$. Используя полученные значения K при различных температурах, строят график зависимости между логарифмом константы скорости реакции ($-\lg K$) и обратным значением абсолютной температуры ($1/T$). Прямолинейная зависимость графика позволяет путем экстраполяции определить значения $\lg K$ для 20 °С (или другой заданной температуры) с последующим вычислением значения константы скорости K .

Константу скорости реакции разложения ЛВ можно рассчитать не только по графику, но и по выведенной из уравнения Аррениуса формуле:

$$\lg \frac{K_{T_2}}{K_{T_1}} = \frac{E}{2,303 \cdot R} \left(\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2} \right),$$

где K_{T_2} и K_{T_1} — константы скорости реакции при температурах T_2 и T_1 .

Определив константу скорости реакции при более высокой температуре T_2 , можно рассчитать константу скорости для комнатной (или другой заданной) температуры T_1 . При расчетах исходят из предположения, что энергия активации E для данной реакции не зависит от температуры (или меняется незначительно).

3. Расчет энергии активации E процесса разложения исследуемого ЛВ и вычисление эмпирической константы A уравнения Аррениуса.

По двум константам скорости реакции K_1 и K_2 (при условии, что $K_1 > K_2$), соответственно установленным при двух различных температурах T_1 и T_2 ($T_1 > T_2$), вычисляют энергию активации E :

$$E = \frac{\lg(K_1 / K_2) \cdot 2,303R}{1/T_2 - 1/T_1}$$

Кроме того, энергию активации можно определить графическим способом по линейной зависимости $-\lg K$ от $1/T$, используя уравнение

$$E = 2,303R(\lg \alpha)\xi,$$

где α — угол наклона прямой к оси абсцисс; ξ — отношение масштаба по оси абсцисс к масштабу на оси ординат. Константу A вычисляют с помощью видоизмененного уравнения Аррениуса:

$$\lg A = \lg K + E/(2,303RT).$$

4. Вычисление времени разложения ЛВ (при заданной температуре) по соответствующему кинетическому уравнению и полученной величине K . По найденному значению K рассчитывают время t , в течение которого происходит разложение ЛВ при 20°C (или другой заданной температуре). Если процесс представляет собой химическую реакцию первого порядка, то расчет ведут по уравнению

$$t = \frac{2,303}{K} \lg \frac{c_0}{c_t}.$$

Если процесс представляет собой реакцию второго порядка и реагирующие вещества взяты в эквивалентных количествах, то время хранения рассчитывают по уравнению

$$t = \frac{c_0}{Kc_0(c_0 - c_t)},$$

где c_0 — концентрация реагирующего вещества; c_t — концентрация этого вещества, прореагировавшего к моменту времени t .

8.9. Пути повышения стабильности лекарственных средств

Методы стабилизации можно разделить на три группы: физические, химические и антимикробные. Они нередко дополняют друг друга.

Методы физической стабилизации. Эти методы основаны на изолировании ЛВ от влияния на их стабильность внешних факторов. Методы используют для замедления химических процессов, происходящих при разложении ЛВ (гидролиза, окисления-восстановления, изомеризации и др.), а также для предотвращения микробного загрязнения ЛС. Так, замедление реакции гидролиза ЛВ можно достигнуть максимальным снижением влажности. Это позволяет нередко увеличить срок годности в десятки раз.

Существуют различные способы максимального обезвоживания ЛС. Наиболее широко используют ампулирование или герметизацию во флаконах предварительно обезвоженных и простерилизованных ЛВ или ЛФ. Их растворяют непосредственно перед применением. Довольно часто используют неводные растворители (пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и др.) для приготовления стабилизированных ЛФ.

Можно повышать стабильность ЛВ, совершенствуя технологический режим процесса получения, повышая степень чистоты исходных и промежуточных продуктов. Существуют и другие пути повышения стабильности ЛФ в условиях промышленного производства. Это приготовление и ампулирование ЛС в токе инертных газов, получение жидких ЛФ в виде лиофилизированных порошков, приготовление сухих суспензий и эмульсий, применение новых способов стерилизации, подбор основ, растворителей, эмульгаторов, консервантов, антиоксидантов и других вспомогательных веществ, обеспечивающих высокую стабильность, использование одноразовых герметических упаковок. Повышает до 2 лет сроки хранения использование различных ЛВ в составе плазных пленок. Растворы в шприц-тюбиках или тюбиках-капельницах имеют срок хранения 1–3 года.

На ЛВ, содержащиеся в таблетках, оказывают влияние не только внешние факторы (температура, влага, ультрафиолетовое облучение и т.д.), но и наполнители, вспомогательные вещества, гранулирующие жидкости, тип грануляции, технология изготовления таблеток. Вспомогательные вещества могут вступать с ЛВ в различные физические и химические взаимодействия, выступать в роли катализатора и т.д. Из физических процессов наиболее часто в таблетках может происходить явление адсорбции ЛВ такими наполнителями, как крахмал, производные метилцеллюлозы и др. Для физической стабилизации таблеток используется применение различного рода покрытий, защищающих ЛВ от воздействия внешних факторов, а также от микробной загрязненности.

Важной характеристикой, определяющей защитные свойства упаковочных материалов, является светопрозрачность. Особенно большое значение имеет прозрачность упаковки для УФ-лучей, которые интенсифицируют процессы деструкции самих ЛВ и могут вызывать деструктивные изменения в полимерных материалах. Они воздействуют на карбо-

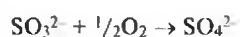
нильные и ароматические циклы, входящие в структуру полимеров, и приводят к образованию продуктов распада карбонильного, гидроксильного и пероксидного типа, способных вызвать усиление поглощения УФ-лучей.

Методы химической стабилизации. Эти методы основаны на введении в лекарственную форму веществ, предотвращающих или замедляющих химические процессы (гидролиз, окисление, каталитическое влияние примесей), приводящие к разложению ЛВ. Стабильность ЛС химическим путем можно повышать после предварительного исследования кинетики процессов, происходящих в них под влиянием различных факторов. Если известен механизм химической реакции, то можно предусмотреть кинетику разложения ЛВ в зависимости от влияния растворителя, pH среды, температуры, влажности, света. Исходя из этого, можно рассчитывать или устанавливать опытным путем оптимальные условия, в которых ЛС будет наиболее стабильным.

Обычно для химической стабилизации используют антиоксиданты, комплексообразователи и другие стабилизаторы, которые добавляют в ЛФ.

Антиоксиданты, являясь сильными восстановителями, обладают более высокой реакционной активностью по отношению к кислороду, чем ЛВ. Точнее говоря, значения окислительно-восстановительных потенциалов у антиоксидантов выше, чем у большинства ЛВ. Окисляясь сами, антиоксиданты предохраняют ЛВ от окисления. В качестве антиоксидантов используют натрия гидросульфит, аскорбиновую кислоту, тиомочевину и др.

Восстановительные свойства многих антиоксидантов обусловлены присутствием или образованием сульфит-ионов. Механизм защитного действия сульфитов сводится к разложению гидропероксидных соединений, образующихся в процессе окисления органических ЛВ. Действие сульфитов при стабилизации связано с их способностью окисляться значительно быстрее, чем стабилизируемое ЛВ. При этом из ЛФ (водный раствор) удаляется кислород. Прямая реакция между сульфит-ионом и кислородом



протекает с низкой скоростью, так как молекулы находятся в разных мультиплетных состояниях. Чистые растворы сульфита натрия не окисляются кислородом, но присутствие незначительных количеств ионов меди (10^{-13} ммоль/л) значительно ускоряет реакцию. Аналогичное влияние оказывает даже небольшая примесь других ионов металлов.

Для удаления примесей ионов металлов используют различные химические вещества, например комплексообразователи, которые связывают примеси ионов металлов, катализирующих окислительно-восстановительные реакции. В качестве комплексообразователей наиболее часто применяют производные этилендиаминететрауксусной кислоты, дигидроксиэтилглицин, инозитфосфорную, лимонную и винную кислоты. С их помощью стабилизируют растворы производных кислоты салициловой, фенолтиазина, кислоты изоникотиновой, адреналина, глюкозы, некоторых антибиотиков, витаминов, рентгеноконтрастных и других ЛВ.

Пролонгировать сроки годности ЛС можно добавлением к ним малых количеств стабилизаторов. Подбор необходимого стабилизатора осуществляют эмпирически, поскольку механизм процессов, происходящих под действием стабилизаторов, не всегда исследован. При этом учитывают, что процессы разложения ЛВ зависят как от их химической структуры, так и от влияния различных внешних факторов. Стабилизаторами могут быть неорганические вещества: кальция хлорид, монокалийфосфат (калия фосфат однозамещенный); органические вещества: ацетат натрия, этанол, глицерол, поливинилловый спирт, этиленгликоль, лактоза, глюкоза, мочевины, тиомочевина, метионин, цистеин, лимонная кислота, аскорбиновая кислота. Весьма эффективными стабилизаторами являются органические соединения, в т.ч. лекарственные вещества гетероциклической структуры: поливинилпирролидон, изониазид, никотиновая кислота, изоникотиновая кислота, кофеин, аденозинтрифосфорная кислота.

В решении проблемы химической стабилизации лекарственных средств важное место принадлежит соединениям включения. Они образуются вследствие внедрения молекул одного вещества («гостя») в полости, имеющиеся в кристаллической решетке другого вещества («хозяина»). В зависимости от формы полости соединения включения могут иметь тоннельные, клеточные и слоистые структуры. Соединения включения с клеточным строением полостей называют клатратами. Процесс включения возможен только при соответствии размеров полостей «хозяина» и молекул «гостей». Поэтому для выполнения функций «хозяина» наиболее пригодны мочевины, тиомочевина, циклодекстрины, холевые кислоты, оксифлавоны, целлюлоза и другие вещества, внутренний диаметр молекул у которых 5–10 пм (пикометров) и более. Одно из основных направлений применения соединений включения в фармацевтической практике — возможность получения стабильных композиций ЛВ и пролонгирование сроков их годности.

Важная роль в пролонгировании сроков годности лекарств принадлежит антимикробной стабильности. Ряд ЛВ и особенно ЛФ служат хорошей средой для развития микроорганизмов, среди которых могут быть не только сапрофиты, но и патогенные микроорганизмы. Микробному загрязнению способствуют вспомогательные вещества (крахмал, сахара и др.). В общей номенклатуре ЛС около 82% выпускаются для неинъекционного введения, в том числе 65% из них для приема внутрь. Они не стерилизуются, не имеют фармакопейных требований по стерильности и готовятся в условиях, не гарантирующих микробиологическую чистоту. Микроорганизмы, в том числе и патогенные, могут быть внесены в ЛС с сырьем, технологической водой, во время фасовки, упаковки, перевозки, при хранении, применении и т.д.

Проблема микробной загрязненности возникла после того, как в целом ряде стран в результате перорального приема ЛС появились случаи лекарственной инфекции у больных, в том числе сальмонеллезом. Были также обнаружены ЛВ ряд энтеробактерий, стафилококков, спорных палочек, дрожжевых и плесневых грибов, причем число микроорганизмов в 1 г (1 мл) достигало нескольких десятков миллионов. Поэтому ВОЗ и Международная федерация фармацев-

тов (МФФ) установили нормы, ограничивающие микробную загрязненность нестерильных готовых ЛС. Разработаны схемы и методы определения микробной загрязненности ЛС. Эти нормы и методы включены в фармакопеи большинства стран мира, в т.ч. в ГФ XI (в. 2, с. 193). Периодически в них вносятся изменения.

Развитие микрофлоры можно приостановить с помощью консервантов — веществ, оказывающих бактериостатическое и бактерицидное действие. В качестве консервантов используют неорганические соединения (борную кислоту, соли тяжелых металлов, перексид водорода), органические соединения (фенолы, этиловый спирт, бензойную кислоту и др.). Пользуясь консервантами, всегда следует иметь в виду, что некоторые из них являются токсическими веществами или обладают аллергическим, канцерогенным, мутагенным действием. Поэтому следует строго контролировать концентрацию консервантов в ЛС.

ГЛАВА 9. АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ

9.1. Связь проблем фармацевтической химии с фармакокинетикой и фармакодинамикой

К концу 50-х — началу 60-х гг. XX в. было обращено внимание на зависимость фармакологической активности от таких физических факторов, как степень измельчения и явление полиморфизма, а также от технологических процессов получения ЛС. Возникло своеобразное противоречие между существовавшими нормами оценки качества и фактическим действием ЛС. Последние по результатам аналитического контроля соответствовали в одинаковой степени требованиям фармакопеи (ФС), но различались по фармакологическому эффекту. Так возникло понятие о терапевтической неэквивалентности ЛС. Оно означает, что одни и те же ЛФ, содержащие одинаковые количества ЛВ, но изготовленные разными способами, оказывают неодинаковый терапевтический эффект. Установить причину такого явления можно только проведением биофармацевтических и фармакокинетических исследований.

Сформулированные к настоящему времени основные принципы установления количественных соотношений между химической структурой и фармакологической активностью можно представить в виде трех основных стадий. Первая — биофармацевтическая — включает исследование исходного биологически активного вещества и создание на его основе готовой лекарственной формы. Вторая стадия — фармакокинетическая — включает исследование таких происходящих в организме кинетических процессов, как всасывание, распределение, связывание с белками, биотрансформация и выведение (экскреция) ЛВ. Эти процессы изучаются в сопоставлении с фармакологическим или токсическим действием этих веществ на организм. Третья стадия — фармакодинамическая — включает исследование взаимодействия ЛВ с рецептором и влияние на регуляторные системы. Только на этой стадии в полной мере проявляется и является специфичной взаимосвязь химической структуры ЛВ и его фармакологического эффекта. Следовательно, биологическая активность лекарств объясняется последовательно происходящими тремя фазами: биофармацевтической, фармакокинетической и фармакодинамической.

Изучение механизма качественных и количественных изменений ЛВ в органах и биологических жидкостях организма входит в задачу фармакокинетики. На фармакокинетику ЛВ оказывают влияние различные факторы: возрастные, генетические, половые, масса тела, питание, беременность, а также различные патологические процессы, например заболевания печени, почек, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, эндокринные, инфекционные и другие заболевания.

Проведение фармакокинетических испытаний осуществляется на стыке нескольких наук и требует участия различных специалистов: врача-клинициста, врача-лаборанта, биохимика, провизора-аналитика, микробиолога, а в ряде более сложных случаев также биофизика, математика, программиста.

Исследования в области фармакокинетики проводятся на животных в период предклинических испытаний, во время клинических испытаний, при разработке технологии производства и контроля качества ЛФ, а также продолжают после внедрения ЛС в медицинскую практику.

Проведение фармакокинетических исследований возможно только на основе применения современных методов биофармацевтического анализа, позволяющих проследить процесс всасывания и распределения ЛВ в органах и тканях. Они включают выяснение влияния различных биофармацевтических факторов на терапевтическую эффективность ЛВ; изучение их биологической доступности и разработку методов ее определения; создание способов определения ЛВ и их метаболитов в биологических жидкостях. Основным фармакокинетическим параметром является продолжительность достижения и сохранение максимального уровня концентрации лекарственного вещества в крови, а также скорость и характер ее снижения. Это обусловлено наличием корреляции между терапевтическим эффектом и длительностью циркуляции ЛВ в плазме крови.

Выполнение фармакокинетических исследований ведет к накоплению сведений о количественной оценке ряда кинетических параметров у людей. Так, например, имеются многочисленные данные о связывании большинства применяемых в медицине ЛВ с белками плазмы, биодоступности при приеме внутрь, выделении неизмененного ЛВ с мочой (в процентах к дозе), а также о терапевтических концентрациях в плазме крови (мкг/мл) и периоде полувыведения из плазмы крови (в часах) в норме, при почечной и печеночной недостаточности, у людей различного возраста.

Эти данные дают возможность ориентироваться в понимании механизма действия, прогнозирования химической структуры ЛВ, обуславливающей направленное действие. Иначе говоря, результаты фармакокинетических исследований существенно дополняют данные о связи между химической структурой и фармакологической активностью ЛВ.

Эффективность воздействия ЛВ находится в зависимости от путей его введения в организм.

Процесс поступления лекарственного вещества из места введения в кровь обозначают термином «всасывание». Этот процесс происходит при всех путях введения ЛС, за исключением внутривенного и внутриартериального. Всасывание зависит от пути введения и растворимости ЛВ, а также от кровотока в месте введения. При прохождении через слизистые оболочки всасывание определяется растворимостью в липидах, рН среды в желудке и в кишечнике, ионизацией, активностью их транспорта, скоростью абсорбции в различных отделах желудочно-кишечного тракта. Значительным превращениям подвергаются ЛВ под влиянием ферментов желудочно-кишечного тракта и печени, вызывающих образование различных метаболитов. На скорость и полноту всасывания ЛВ оказывают влияние моторика желудочно-кишечного тракта, объем и состав пищи, интервал времени между едой и приемом ЛС, воздействие пищи на секрецию желудочного сока, объем жидкости, принимаемой вместе с ЛС.

Попав в системный кровоток, ЛВ распределяется по тканям организма. Этот процесс носит название распределения. Он зависит от множества различных факторов, наиболее важными из которых являются растворимость в липидах, степень связывания с белками плазмы крови, интенсивность кровотока. Растворимые в липидах ЛВ быстро распространяются по всему организму. Многие ЛВ в силу большого физико-химического сродства к белкам плазмы крови (особенно к альбумину) связываются ими (иногда на 90%) и ограничивают их концентрацию в тканях в месте действия. Образовавшиеся комплексы с белком лишены фармакологической активности. *Наибольшая интенсивность системного кровотока наблюдается в тех органах и тканях, которые активно перфузируются кровью, — в сердце, печени, почках. Значительно медленнее насыщаются ЛВ мышцы, слизистые оболочки, кожа, жировая ткань. Для достижения терапевтической концентрации в этих тканях необходимо нередко несколько часов. Важным фактором, определяющим распределение ЛВ, является также скорость его диффузии в различные ткани.*

Таким образом, всасывание и распределение лекарственного вещества зависят не только от путей введения, но и от многих других факторов, обусловленных как физико-химическими свойствами ЛВ, так и физиологическими процессами, происходящими в организме.

9.2. Фармакокинетические параметры

Количественно характеризуют процессы, происходящие с ЛВ в организме, основные фармакокинетические параметры, которые отражают связь между концентрацией ЛВ в биологических жидкостях и его фармакологическим действием.

Константа скорости всасывания — параметр, отражающий скорость поступления ($ч^{-1}$, $мин^{-1}$) ЛВ из места введения в системный кровоток. Используют этот параметр при всех путях введения, кроме внутривенного и внутриартериального.

Константа скорости элиминации ($ч^{-1}$, $мин^{-1}$) характеризует скорость удаления (элиминации) ЛВ из организма путем экскреции или биотрансформации.

Константа скорости экскреции характеризует скорость выделения ЛВ ($ч^{-1}$, $мин^{-1}$) с мочой, слюной, калом, молоком или другими экскретатами.

Важным фактором, влияющим на терапевтический эффект, является содержание ЛВ в организме. Оно зависит от продолжительности выведения или элиминации из организма. Показателем элиминации является клиренс (мл/мин). Общий клиренс — это объем плазмы или крови, из которого за единицу времени ЛВ выводится почками, печенью, легкими или биотрансформируется в организме. Параметр, определяющий скорость очищения организма от лекарственного вещества почками, носит название почечный клиренс, а другими путями — внепочечный клиренс. Клиренс в клинической практике используют для расчета терапевтической или поддерживающей дозы ЛВ в крови.

Объем распределения лекарственного вещества — это гипотетический объем жидкостей организма, который необходим для равномерного распределения всего количества ЛВ в той же концентрации, в которой он содержится в плазме крови. Этот показатель находится в зависимости от пола, возраста, общей массы жиров в организме больного. Распределение ЛВ зависит от таких его физико-химических свойств, как растворимость в воде и в липидах, молекулярная масса, полярность, уровень ионизации. Объем распределения используют для расчета дозы ЛВ, необходимой для достижения нужной концентрации его в крови.

О выведении ЛВ из организма судят по периоду полувыведения, или полужизни. Под ним понимают время, в течение которого происходит снижение на 50% концентрации ЛВ по сравнению с введенным количеством. За один период полужизни из организма выводится 50%, за два периода — 75%, за три периода — 90% ЛВ.

Равновесная концентрация — это состояние, при котором количества вводимого и адсорбирующегося ЛВ равны между собой. Поэтому при равновесной концентрации содержание ЛВ в организме колеблется между максимальными и минимальными его значениями. Это соответствует оптимальному проявлению клинического эффекта.

Период полубсорбции (полувсасывания) — время ($ч$, $мин$), необходимое для всасывания ЛВ из места введения (кроме внутрисосудистого) в системный кровоток половины введенной дозы.

Период полураспределения ($ч$, $мин$) — условный параметр, характеризующий распределение ЛВ между центральной камерой (плазма крови) и периферической камерой (органы, ткани).

Площадь под фармакокинетической кривой — площадь фигуры, ограниченной на графике фармакокинетической кривой и осями координат, одна из которых обозначает концентрацию ЛВ в плазме крови (мкг/мл), а другая — время после введения ЛВ (мин).

9.2.1. Основы фармакодинамики

Разнообразные изменения, которые происходят в организме под влиянием ЛВ, называются фармакодинамикой.

Первичная фармакологическая реакция сопровождается процессом переноса протонов и электронов с одного вещества на другое. Это осуществляется за счет различных типов химических связей. Наиболее часто встречается ван-дер-ваальсов тип связи. Такие связи возникают между двумя функциональными группами, одна из которых входит в состав молекулы ЛВ, а другая — в биологическую молекулу. Ван-дер-ваальсовы связи возникают в тех случаях, когда молекулы находятся на близком расстоянии друг от друга, не превышающем 0,2 нм, а энергия связи составляет 0,836–4,18 кДж/моль.

Наиболее важное значение в действии ЛВ имеют водородные связи ($-\text{OH}\cdots\text{O}-$) с энергией $\sim 8,4\text{--}21$ кДж/моль. Водородная связь появляется только в том случае, если атом, участвующий в ее образовании, располагается на расстоянии не более 0,3 нм. Атом водорода может связывать атомы серы, кислорода, азота, галогенов.

Между ионами, имеющими разноименные заряды, возникают ионные связи. Возможности для их образования в организме практически безграничны ввиду наличия большого количества ионов в биологических средах. Энергия ионных связей составляет $\sim 21\text{--}42$ кДж/моль, но длительность их существования в организме очень непродолжительна и не превышает 10^{-5} с.

Немалую роль в фармакологических реакциях играет ион-дипольная связь, имеющая энергию порядка $\sim 8,4\text{--}21$ кДж/моль. Такая связь ориентирует молекулы ЛВ относительно соответствующей функциональной группы фермента или рецептора. Возможны также диполь-дипольные связи, участвующие в фиксации ЛВ на функциональной группе рецептора. Их энергия равна $\sim 4,2\text{--}12,5$ кДж/моль.

Наиболее прочной является ковалентная связь. Она образуется между двумя атомами за счет общей пары электронов и имеет энергию 42–627 кДж/моль.

Таким образом, основой первичного взаимодействия между ЛВ и тканями организма является процесс, сопровождающийся образованием ван-дер-ваальсовых, водородных, ионных, дипольных связей. Предполагается, что ЛВ притягивается рецептором, затем происходит ориентация его молекулы и, наконец, фиксация молекулы на рецепторном поле. Следовательно, специфический ответ клетки органа или организма в целом происходит после адсорбции ЛВ на рецепторе.

Биофармацевтические и фармакокинетические исследования позволяют решить ряд практических задач, например дать рекомендации по изменению физических или химических свойств ЛВ для повышения их фармакологической активности; обосновать оптимальный выбор биофармацевтических факторов при производстве тех или иных ЛФ. Практическое значение имеют и такие рекомендации, как уточнение показаний и противопоказаний, установление рациональных терапевтических доз и периодичности их приема в течение суток, определение оптимальных путей введения ЛС в организм, разработка научно обоснованных схем лечения тех или иных заболеваний.

9.3. Понятие о биофармацевтических факторах

ЛС представляют собой сложные химические системы, которые вступают в определенные взаимодействия с биологическими системами организма. На этот процесс существенно влияют самые различные факторы, известные под названием биофармацевтических факторов. Наиболее существенными из них являются полиморфизм, степень дисперсности, физические и химические свойства вспомогательных веществ, используемых при изготовлении лекарственных форм.

Фармакологическое действие кристаллических веществ зависит от образования полиморфных форм. Полиморфизм — способность вещества одной и той же химической структуры кристаллизоваться в различных формах, т. е. изменять свою сингонию в зависимости от термодинамических условий. Одно и то же вещество при соответствующих условиях может образовывать несколько полиморфных структур, отличающихся друг от друга физическими и физико-химическими свойствами. Они могут отличаться по плотности, удельной теплоемкости, проводимости, оптическим и другим константам. Установить наличие таких модификаций можно по растворимости, температуре плавления, а также с помощью физико-химических методов (ИК-, ЯМР-спектроскопия).

Степень дисперсности оказывает большое влияние на процесс всасывания и терапевтическую активность. Как правило, последняя возрастает с уменьшением размера диспергированных частиц ЛВ. Уменьшение в 30 раз (по сравнению с принятым ГФ) размера частиц кислоты ацетилсалициловой усиливает вдвое ее действие на организм. Если подвергнуть очень тонкому измельчению сульфаниламидные препараты, некоторые препараты гормонов, то адекватная терапевтическая активность при их применении достигается вдвое меньшими дозами. В некоторых случаях, например при применении производных нитрофурана, ЛВ следует назначать в виде крупных кристаллов, чтобы уменьшить раздражающее действие на слизистые желудочно-кишечного тракта.

Биофармацевтические исследования очень важны для оценки роли физических и химических свойств вспомогательных веществ, используемых для приготовления ЛФ. Вспомогательные вещества далеко не индифферентны в химическом и фармакологическом отношении. Они могут снижать фармакологическую активность ЛВ, повышать ее и даже

изменять характер фармакологического действия под влиянием различных физических и химических процессов (адсорбция, комплексообразование и т.д.).

Вспомогательные вещества в сочетании с одними ЛВ могут ускорять всасывание, а с другими, наоборот, замедлять его. Так, лактоза полностью тормозит всасывание изониазида, но ускоряет всасывание тестостерона. Полиэтиленгликоль и карбоксиметилцеллюлоза резко замедляют всасывание сульфаниламидов и фенобарбитала, но не влияют на скорость всасывания барбитала. Кроме того, некоторые вспомогательные вещества могут либо сами образовывать метаболиты, либо способствуют их образованию из лекарственных веществ. Поэтому вопрос о возможности использования вспомогательного вещества в каждом отдельном случае требует специального исследования.

9.4. Способы установления биологической доступности лекарственных средств

Биологическая доступность — это степень всасывания ЛВ из места введения в системный кровоток и скорость, с которой этот процесс происходит. Такое понятие признано ВОЗ.

Терапевтический эффект зависит от того, какая часть введенного ЛВ попадет в системный кровоток и затем будет доставлена в те ткани или органы, в которых осуществляется его специфическое действие. Этот показатель характеризует биологическую доступность. При внутривенном введении она равна 100%, при всех других способах применения — всегда ниже 100%. Это вызвано тем, что, прежде чем попасть в кровоток, ЛВ должно пройти целый ряд биологических мембран клеток слизистой желудка, печени, мышц и т.д.

На биодоступность оказывают влияние биофармацевтические факторы, в частности лекарственная форма, пути ее введения, индивидуальные особенности организма человека, физиологическое и патологическое состояние желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, печени, почек и др.

Биодоступность изучают путем сравнительного исследования изменений концентраций ЛВ в плазме крови или в моче после введения испытуемой и стандартной ЛФ. Поскольку внутривенное введение обеспечивает 100%-ную биодоступность, можно установить абсолютную биодоступность, т.е. долю всосавшегося в организм ЛВ, введенного различными путями, по отношению к его количеству после внутривенного введения. Значительно чаще определяют относительную биодоступность, которая отражает сравнительную оценку всасывания одного и того же ЛВ из испытуемой и стандартной ЛФ. Определение ведут по содержанию ЛВ в крови или в моче после однократного или многократного введения.

Терапевтическая неэквивалентность ЛВ (ЛФ), изготовленных по различным технологиям (или различными фирмами), зависит от различной их биодоступности. В связи с этим существует понятие биоэквивалентности лекарственных веществ. Биоэквивалентность устанавливают по таким трем параметрам, как максимум концентрации ЛВ в крови, время достижения максимальной концентрации и площадь под кривой изменения концентрации ЛВ в плазме или сыворотке крови, измеренная во времени. Биоэквивалентными называют такие ЛВ, которые обеспечивают одинаковую концентрацию в крови и тканях организма. Нередки случаи, когда аналогичные ЛВ биологически неэквивалентны, так как имеют различную биодоступность. Поэтому при оценке биоэквивалентности следует учитывать важнейшие параметры биодоступности ЛВ. Иными словами, оптимизация лекарственной формы должна осуществляться с точки зрения обеспечения максимально возможной для данного ЛВ степени биодоступности.

Биологическую доступность ЛС можно установить тремя различными путями: методами *in vitro* с помощью приборов; методами *in vivo* на животных или у здоровых людей-добровольцев. Установление биологической доступности методами *in vitro* основано на корреляционной зависимости между скоростью всасывания и скоростью растворения ЛВ. Поэтому для растворимых веществ метод определения скорости растворения служит основным методом определения эффективности высвобождения ЛВ из ЛФ.

Принцип действия созданных для этого многочисленных приборов заключается в механическом разрушении ЛФ и диффузии ЛВ в воду или другую растворяющую среду, имитирующую биологическую жидкость. По мере высвобождения или после полного высвобождения ЛВ растворяющую жидкость удаляют из прибора. Полученные пробы подвергают анализу, используя химические или физико-химические методы. Аналитический контроль — важнейший этап испытания. Лекарственная форма признается соответствующей требованиям скорости высвобождения, если в течение установленного интервала времени из нее переходит в растворяющую жидкость оптимальное количество ЛВ. Следует отметить, что изучение кинетики высвобождения лекарственного вещества *in vitro* в модельных условиях не может заменить исследования *in vivo*. Вызвано это различием в механизмах протекающих процессов. Так, при всасывании *in vivo* вслед за стадией растворения ЛВ следует стадия проникновения через стенки желудка и кишечника. В то же время в условиях *in vitro* моделируется лишь стадия растворения.

Биологическая доступность методами *in vivo* устанавливается на лабораторных животных (кроликах, собаках и др.). При этом либо определяют содержание ЛВ (метаболитов) в крови, либо устанавливают скорость их выведения с мочой через определенные промежутки времени. Важнейший этап этих испытаний — количественный анализ. Он усложняется по сравнению с методами *in vitro*, поскольку приходится анализировать сложную смесь, включающую не только ЛВ или их метаболиты, но и различные соединения, входящие в состав биологических жидкостей.

Для характеристики биодоступности широко применяют способ, основанный на оценке максимальной концентрации ЛВ в крови после введения внутрь изучаемой ЛФ. Такой способ является весьма приблизительным, так как биодоступность зависит не только от степени и скорости всасывания, но и от распределения и элиминации ЛВ в организме.

Для определения биологической доступности у здоровых людей подбирают группы добровольцев определенного возраста и соответствующим образом их готовят: стандартизируются диета, количество выпитой воды, физическая активность, исключается прием других лекарств, возможность стрессовых состояний и т.д. Сущность испытаний заключается в установлении скорости выведения ЛВ с мочой через определенные промежутки времени после введения ЛС. Концентрацию ЛВ или их метаболитов устанавливают с помощью методик биофармацевтического анализа.

Таким образом, одним из основных этапов любого исследования биологической доступности ЛС является использование биофармацевтического анализа для определения концентрации ЛВ (метаболита) в биологических жидкостях.

9.5. Особенности биофармацевтического анализа

Биофармацевтический анализ — новое перспективное направление фармацевтической химии. Задачей биофармацевтического анализа является разработка способов выделения, очистки, идентификации и количественного определения ЛВ и их метаболитов в таких биологических жидкостях, как моча, слюна, кровь, плазма или сыворотка крови и др. Только на основе применения таких методик можно выполнять биофармацевтические исследования, т.е. изучать вопросы всасывания, транспорта и выведения ЛВ, его биологическую доступность, процессы метаболизма. Все это позволяет предупреждать возможное токсическое воздействие ЛС, разрабатывать оптимальные режимы фармакотерапии и контролировать процесс лечения. Особенно важно определять в биологических жидкостях концентрацию ЛВ, когда они наряду с терапевтическим эффектом проявляют токсичность. Необходимо также контролировать содержание ЛВ в биологических жидкостях больных, страдающих желудочно-кишечными заболеваниями и заболеваниями печени и почек. При таких заболеваниях изменяются процессы всасывания, нарушаются метаболические процессы, замедляется выведение ЛВ из организма.

Биологические жидкости — очень сложные объекты для выполнения анализа. Они представляют собой многокомпонентные смеси, включающие большое число неорганических и органических соединений различной химической структуры: микроэлементы, аминокислоты, полипептиды, белки, ферменты и др. Их концентрация колеблется от 10 мг/мл до нескольких нанограммов. Даже в такой относительно простой физиологической жидкости, как моча, идентифицировано несколько сотен органических соединений. Всякий биологический объект — очень динамичная система. Ее состояние и химический состав зависят от индивидуальных особенностей организма, воздействия факторов внешней среды (состав пищи, физическая и психическая нагрузка и т.д.). Все это еще в большей степени усложняет выполнение биофармацевтического анализа, так как на фоне столь большого количества сложных по химическому строению органических веществ нужно определять нередко очень малые концентрации ЛВ. Вводимые в биологические жидкости ЛВ в процессе биологической трансформации образуют метаболиты, количество которых нередко исчисляется несколькими десятками. Выделение этих веществ из сложных смесей, разделение на индивидуальные компоненты и установление химического состава — задача необычайно трудная.

Таким образом, можно выделить следующие особенности биофармацевтического анализа:

1. Объекты исследования представляют собой многокомпонентные смеси соединений.
2. Количества определяемых веществ, как правило, исчисляются микрограммами и даже нанограммами.
3. Исследуемые ЛВ и их метаболиты находятся в среде, состоящей из большого числа природных соединений (белков, ферментов и др.).
4. Условия выделения, очистки и анализа исследуемых веществ зависят от вида биологической жидкости, подвергаемой исследованию.

Помимо теоретического значения, которое имеют исследования в области биофармацевтического анализа для изучения вновь создаваемых ЛВ, несомненна и практическая роль этой отрасли знаний.

Следовательно, биофармацевтический анализ представляет собой своеобразный инструмент, необходимый для проведения не только биофармацевтических, но и фармакокинетических исследований.

9.6. Метаболизм и его роль в механизме действия лекарственных веществ

Метаболизму (биотрансформации) подвергаются все вещества, в том числе и лекарственные, независимо от путей введения их в организм. Образовавшиеся продукты превращения называются метаболитами.

Метаболизм — это комплекс происходящих в организме физико-химических и биохимических процессов, способствующих превращению ЛВ в более полярные водорастворимые компоненты, которые легче выводятся из организма. Изучение метаболизма позволяет установить механизм действия ЛВ, фармакологическую активность или токсичность метаболитов, скорость их накопления или выведения из организма и другие явления биотрансформации.

Принято разделять лекарственные вещества на собственные организму и чужеродные ему. Собственные организму вещества, такие как гормоны, витамины, аминокислоты, сахара, жирные кислоты, нуклеозиды, полинуклеотиды, метаболизируются специфическими ферментными системами, обеспечивающими функцию организма.

Большинство синтетических органических и неорганических соединений, а также природные вещества растительного происхождения являются чужеродными организму. Их называют также ксенобиотиками. Они метаболизируются главным образом в микросомах клеток с участием различных неспецифических ферментов (оксидаз, трансфераз и др.). Ксенобиотики, растворимые в липидах, медленно выводятся из организма и медленно метаболизируются, а поэтому накапливаются в нем. Металлы (ртуть, мышьяк, свинец, серебро и др.) образуют с белком прочную кова-

лентную связь и также накапливаются в организме. Ксенобиотики, принятые перорально, последовательно метаболизируются вначале в слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта, а затем в печени, куда поступают после всасывания.

Под влиянием кишечной микрофлоры, а также различных ферментов в клетках крови, печени, тканей происходят также химические превращения ЛВ, как дегидроксилирование, декарбоксилирование, дезалкилирование, деалогенирование, ароматизация, восстановление нитрогруппы до аминогруппы, гидрирование двойных связей до насыщенных, восстановление сульфоксидов и *N*-оксидов до сульфидов и третичных аминов, разрыв гетероциклов и др. Особенно часто метаболизм сопровождается процессом ацетилирования, которому подвержены окси- и аминопроизводные. Процессы метаболизма могут сопровождаться также деградацией молекулы ЛВ.

Метаболиты лекарственных веществ могут быть фармакологически активными, а также совершенно неактивными в фармакологическом отношении.

Более высокая активность метаболитов по сравнению с их предшественниками — лекарственными веществами — обусловлена такими факторами, как превращение более полярной молекулы в менее полярную (это приводит к увеличению ее липофильности и облегчению транспорта через биомембраны), усиление внутрипеченочной циркуляции, изменение скорости выведения вещества из организма, перераспределение метаболитов между органами и тканями.

Значительно реже метаболизм приводит к образованию токсических для организма веществ. Так, например, токсичность метилового спирта обусловлена происходящим в организме окислением его молекулы до формальдегида и муравьиной кислоты.

Таким образом, в организме могут происходить как процессы синтеза, так и разрушения (деградации) молекул ЛВ. При синтезе образуются более сложные молекулы новых соединений, менее токсичные для организма и более полярные, что улучшает их растворимость в воде и ускоряет выведение из организма. Такой процесс носит название конъюгации, а продукты синтеза — конъюгатов.

Процесс превращения ЛВ в метаболиты происходит по-разному. Одни практически полностью превращаются в метаболиты, другие — только на несколько процентов от введенной дозы. Из одного лекарственного вещества может образоваться несколько метаболитов, иногда десятки. Образовавшиеся метаболиты либо выводятся из организма, либо подвергаются дальнейшим превращениям.

В соответствии с современными представлениями метаболические процессы условно делят на две фазы. В первой фазе в результате процессов окисления, восстановления или гидролиза изменяется молекула ЛВ с образованием функциональных групп, имеющих активные атомы водорода (оксигруппы, карбоксигруппы, первичные и вторичные аминогруппы и др.). Во второй фазе происходит процесс конъюгации образовавшихся функциональных групп с высокополярными кислотными остатками глюкуроновой, серной кислот, некоторыми аминокислотами и др. В результате этого процесса гидрофильность молекул метаболитов возрастает настолько, что они легко выводятся с мочой. Не все ЛВ метаболизируются по указанной двухфазной системе. Некоторые из них образуют конъюгаты, минуя первую фазу, другие после первой фазы выводятся почками без последующей конъюгации.

На биотрансформацию ЛВ влияют пол, возраст, условия жизни, характер питания, заболевания и т.д. Кроме влияния различных заболеваний, возможны также индивидуальная вариабельность кинетики метаболизма, индукция и угнетение метаболизирующих ферментов. Все это свидетельствует о том, что биотрансформация ЛВ является чрезвычайно сложным процессом, зависящим от многих экзогенных и эндогенных факторов.

Исследование механизма процессов метаболизма — проблема, которая входит в круг задач различных областей химических, биологических, фармацевтических наук, в том числе фармацевтической химии.

9.7. Сравнительная оценка методов, используемых в биофармацевтическом анализе

Большое значение имеет выбор метода проведения биофармацевтического анализа при фармакокинетических исследованиях. Избранный метод должен иметь высокую чувствительность, возможность работы с малыми объемами проб, большую специфичность и избирательность, отличаться быстротой выполнения анализа, простотой подготовки анализируемых проб, несложностью обслуживания аналитического прибора, надежностью и воспроизводимостью метода, его универсальностью (пригодностью для анализа различных ЛВ), малой трудоемкостью, большой производительностью и возможностью автоматизации процесса анализа.

Избранный для этой цели метод должен быть настолько чувствительным, чтобы он позволял достоверно и точно определять в 10 раз меньшее количество, чем среднее количество вещества, всасывающееся после приема однократной дозы. Вместе с тем метод должен быть достаточно специфичным, чтобы определять неизменившуюся часть ЛВ в присутствии его метаболитов и эндогенных соединений.

Требованиям, предъявляемым к биофармацевтическому анализу, отвечают только чувствительные физико-химические методы.

Процесс выполнения биофармацевтического анализа включает несколько последовательно выполняемых стадий: экстракция из биологической жидкости, разделение, идентификацию и количественное определение ЛВ или его метаболитов.

Перед экстракцией необходимо осадить белки (сульфатом аммония, раствором трихлоруксусной или хлорной кислоты). Для осаждения белков используют обычно пробу, содержащую около 0,2 мл сыворотки крови, к которой добавляют 0,5 мл 20%-ного раствора трихлоруксусной кислоты и центрифугируют при 3000 об/мин в течение 20 мин. При этом до-

стигается полное осаждение сывороточных белков. Надосадочную жидкость декантируют и экстрагируют из нее испытуемые вещества.

Процессы экстракции анализируемых лекарственных веществ и их метаболитов из биологических объектов осуществляют с помощью таких органических растворителей, как диэтиловый эфир, хлороформ, бензол, дихлорэтан, дихлорметан, *n*-гексан, изопропилхлорид, *n*-гептан, метилхлорид, этилацетат, ацетон. Нередко сочетают в экстрагенте два из указанных растворителей. Такой способ называют двухфазным экстрагированием. Наилучшая полнота разделения достигается, если последовательно извлекают из биологической жидкости ЛВ или его метаболиты несколькими растворителями, например эфиром, этилацетатом, хлороформом, ацетоном, водой. Экстракцию проводят в присутствии кислот, щелочей или буферных растворов, создавая рН среды, оптимальное для извлечения ЛВ или его метаболита.

Вещества, содержащиеся в полученных экстрактах (реэкстрактах), определяют фотометрическим, спектрофотометрическим или флуориметрическим методом.

Весьма перспективен чувствительный экстракционно-фотометрический метод, основанный на экстракции ЛВ из биологической жидкости с последующим взаимодействием с кислотными или основными красителями (бромтимоловым синим, метиловым оранжевым, бромкрезоловым зеленым и др.). Образующиеся окрашенные продукты (ионные ассоциаты) нередко специфичны для ЛВ и количественно экстрагируются органическим растворителем (хлороформом, бензолом, дихлорэтаном).

Наиболее часто в биофармацевтическом анализе используют спектрофотометрию в УФ- и видимой областях спектра. Этот метод отличается простотой выполнения и достаточной точностью, не требует большого количества операций при подготовке к анализу испытуемого образца. Сравнительно невысокая чувствительность спектрофотометрических методик (от 1 мкг/мл до 1 мг/мл) ограничивает применение данного метода для тех групп ЛВ, суточная доза которых составляет около 1 г.

Чувствительность флуориметрического анализа — около 0,01 мкг/мл. По сравнению с УФ-спектрофотометрией она выше в 10–100 раз. Поэтому с помощью флуориметрических методик можно подвергать биофармацевтическому анализу ЛВ, суточные дозы которых составляют несколько миллиграммов. Особенно высокой чувствительностью отличаются спектрофлуориметрические определения. Однако следует учитывать, что в биологических жидкостях организма нередко содержатся вещества, обладающие флуоресценцией. Флуоресцировать могут и метаболиты ЛВ.

Тонкослойная хроматография (ТСХ) широко применяется в биофармацевтическом анализе ввиду высокой разрешающей способности и чувствительности. Повысить разрешающую способность ТСХ можно, используя метод двумерной хроматографии. Метод ТСХ позволяет обнаруживать до 0,025 мг ЛВ. Выполнение анализа занимает от 30 мин до 2 ч. ТСХ отличается простотой выполнения, однако при анализе сложных смесей, содержащих большое число компонентов, этот метод не всегда позволяет достигнуть нужного эффекта. Более перспективно использование ТСХ в сочетании с такими методами, как планиметрия и денситометрия. Биофармацевтический анализ методом ТСХ чаще всего сочетают с УФ-спектрофотометрией и флуоресцентным методом (хроматоспектрофотометрия, хроматофлуоресценция).

Очень перспективно использование в биофармацевтическом анализе масс-спектрометрии. Метод отличается высокой разрешающей способностью, в десятки раз превышающей другие методы. Известны различные варианты масс-спектрометрии. Один из них основан на применении масс-спектрометрии с низкой энергией ионизирующих электронов после предварительного выделения фракции биологической жидкости экстракцией или бумажной хроматографией.

Газожидкостная хроматография (ГЖХ) ввиду высокой чувствительности, хорошей воспроизводимости и точности стоит на одном из первых мест среди физико-химических методов, используемых для анализа ЛВ и их метаболитов в биологических жидкостях. Он позволяет определить микрограммовые и нанограммовые количества этих веществ. До выполнения анализа методом ГЖХ необходимо предварительно осуществлять многократную экстракцию (чаще эфиром, хлороформом или этилацетатом) и реэкстракцию ЛВ или его метаболитов.

Очищенный экстракт концентрируют и упаривают досуха (если нужно, в токе сухого азота). Остаток подвергают ГЖХ анализу в выбранных оптимальных условиях с внутренним стандартом и использованием газа-носителя-азота при температуре испарителя 245°C, детектора 305°C. Иногда экстрагируемые вещества превращают вначале в производные, а затем выполняют их ГЖХ-анализ. Относительная погрешность метода $\pm (8-15)\%$ при содержании 10–25 нг/мл ЛВ в биологической пробе.

Высокоэффективная или высокоскоростная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) отличается от ГЖХ тем, что позволяет испытывать соединения, обладающие термической неустойчивостью и молекулярной массой более 400. Для этих соединений исключается фаза перевода в летучие производные. По сравнению с ТСХ метод ВЭЖХ требует меньших затрат времени на выполнение анализа. Это обусловило широкое внедрение метода в практику биофармацевтического анализа. В последние годы созданы системы для ВЭЖХ, позволяющие из 0,5 мл мочи в одну стадию без предварительной экстракции получить до 150 пиков индивидуальных веществ.

Особенно хорошие результаты в биофармацевтическом анализе были достигнуты при комбинированном применении газожидкостного хроматографа и масс-спектрометра в одном приборе (хромато-масс-спектрометрия). На основе такого сочетания был создан принципиально новый метод анализа трудноразделяемых смесей — масс-фрагментография. Суть метода заключается в том, что масс-спектрометр используется как высокочувствительный детектор к газовому хроматографу. Основное достоинство масс-фрагментографии — чрезвычайно большая чувствительность, достигающая нескольких пикограммов (1 пг = 10⁻¹² г). Это в 1000–10 000 раз выше, чем у ГЖХ. Высокая специфичность позволяет анализировать неразделенные компоненты этих смесей, а высокая чувствительность даст возможность определять метаболиты ЛВ, применяемых в очень малых терапевтических дозах.

Большие возможности в биофармацевтическом анализе открывает применение радиоактивных изотопов. В последние годы стали применять стабильные изотопы, абсолютно безвредные для живого организма в количествах, необходимых для эксперимента. Стабильные изотопы можно долго хранить, так как они в отличие от радиоактивных изотопов не распадаются. Радиохимические методы отличаются высокой чувствительностью и в сочетании с хроматографией дают возможность выявить все вещества с радиоактивной меткой. Использование меченых молекул позволяет установить распределение и локализацию введенного ЛВ и метаболитов во всех системах организма с большой специфичностью и чувствительностью. В результате можно получить четкое представление о процессе транспорта и выведения из организма этих веществ.

Для определения малых концентраций ЛВ и их метаболитов в биологических жидкостях (крови, моче, тканях), а также для изучения метаболизма и проведения фармакокинетических исследований применяют иммунохимические методы. Они основаны на высокочувствительной и специфичной реакции антител с гаптенами (соответствующими низкомолекулярными биологически активными соединениями) и на способности гаптана, содержащего специально введенную метку, конкурировать за активный центр антитела.

ГЛАВА 10.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В КАЧЕСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

10.1. Общая характеристика, свойства и способы получения алкалоидов

Алкалоиды — азотсодержащие органические основания, встречающиеся чаще всего в растениях и, как правило, обладающие активным биологическим действием.

Алкалоидсодержащие растения издавна применялись в народной медицине. В конце XVIII в. ряд ученых (Фуркруа, Бомэ, Дерозн) предпринимали попытки извлечения алкалоидов из растений. В 1804 г. французский фармацевт Сеген выделил из опия неочищенный морфин. Немецкий фармацевт Сертюрнер в 1806 г. получил морфин в чистом виде и изучил его свойства.

Одним из первых русских исследователей алкалоидов хинной корки был Ф.И. Гизе. В 1820 г. хинин был изучен французскими химиками Пельтье и Кавенту, которыми открыты в 1818 г. также алкалоиды стрихнин и бруцин.

В последующие годы были проведены широкие исследования в области алкалоидов, в результате которых выделены кофеин, никотин, кониин, атропин, кодеин и др. Большая заслуга в этом принадлежит отечественным ученым. В 1842 г. А.А. Воскресенский открыл алкалоид теобромин, в 1847 г. Ю.Ф. Фритче выделил гармин.

Важная роль в установлении структуры алкалоидов принадлежит созданной А.М. Бутлеровым теории химического строения органических соединений. Работая вместе со своим учеником А.Н. Вышнеградским над исследованием алкалоидов, выделенных из коры хинного дерева, А.М. Бутлеров установил наличие хинолина в молекуле хинина, а А.Н. Вышнеградский высказал гипотезу о том, что все алкалоиды являются производными пиридина и хинолина. Несмотря на то что эта гипотеза оказалась не совсем верной, она способствовала открытию новых алкалоидов и разработке способов синтеза производных пиридина. Первый синтез алкалоида кониина был осуществлен в России в 1881 г. С этого времени начинается следующий этап в исследовании алкалоидов — разработка методов их синтеза.

Несмотря на значительный вклад русских ученых в исследование химии алкалоидов, производство их в России практически не осуществлялось до начала Первой мировой войны, а потребность покрывалась за счет импорта. Только в 1915 г. А.Е. Чичибабин совместно с В.М. Родионовым, Н.Г. Пацуковым и другими было налажено промышленное производство алкалоидов опия, тропановых, пуриновых и некоторых других алкалоидов. В 1917 г. в России был пущен первый алкалоидный завод.

Новое направление в области химии алкалоидов создано А.П. Ореховым (1881–1939). На базе открытого в 1928 г. алкалоидного отдела ВНИХФИ он организовал исследование растений, произрастающих в нашей стране, на содержание алкалоидов. Основываясь на материалах ежегодных ботанических экспедиций, руководимых П.С. Массажетовым, А.П. Орехов вместе с учениками исследовал более 1500 видов растений и выявил более 250 алкалоидоносных растений. В 1936 г. сессия АН СССР констатировала, что в результате этих исследований наша страна стала мировым центром по изучению алкалоидов.

Многих последователей насчитывает школа, созданная акад. А.П. Ореховым. Его ученики Р.А. Коновалова, Н.Ф. Проскурнина, Г.П. Меньшиков, Л.М. Уткин, А.С. Садыков, С.Ю. Юнусов открыли и изучили целый ряд новых алкалоидов. В Институте химии растительных веществ АН Узбекистана в результате фундаментальных исследований флоры Средней Азии обнаружено 1912 видов алкалоидоносных растений, определена химическая структура более 100 алкалоидов. Крупнейшие исследования в области установления химической структуры и синтеза алкалоидов выполнены школой проф. Московского института тонкой химической технологии Н.А. Преображенского (1896–1968). Им впервые осуществлен в 1933 г. оригинальный синтез пилокарпина, синтезированы алкалоиды эметин, цинхонамин, курарин и др.

К настоящему времени известно несколько тысяч различных алкалоидов, некоторые из них представляют собой ценнейшие ЛВ или служат источниками их получения.

Большинство алкалоидов являются третичными (реже — вторичными) аминами. Основания алкалоидов представляют собой бесцветные или слабо окрашенные в желто-бурый цвет твердые, иногда жидкие (никотин, анабазин и др.), горькие

на вкус вещества. Они растворимы в органических растворителях (спирт, эфир, бензол и др.) и, как правило, практически нерастворимы или мало растворимы в воде.

Соли алкалоидов — белые кристаллические вещества, растворимые в воде, как правило, практически нерастворимые или мало растворимые в органических растворителях. Некоторые соли алкалоидов (например, папаверина гидрохлорид) растворимы в хлороформе, большинство растворимы в этаноле.

Наличие атома азота в молекуле обуславливает основные свойства алкалоидов. Алкалоиды — довольно слабые основания. Наиболее сильные основные свойства проявляет кодеин ($K = 9 \cdot 10^{-7}$), наиболее слабые — кофеин ($K = 4,1 \cdot 10^{-14}$).

Физические и химические свойства алкалоидов обуславливают способы их выделения из растений, разделения суммы алкалоидов на отдельные компоненты, а также способы качественного и количественного анализа.

Алкалоиды содержатся в растениях в относительно малых количествах (от 1–2% до тысячных долей процента). Очень редко, например в коре хинного дерева, их количество достигает 10–15%. В растениях алкалоиды находятся в виде солей различных органических кислот — лимонной, цитрусовой, янтарной, уксусной и др., реже — неорганических кислот — серной, фосфорной. Обычно в растении находится не один, а несколько сходных по химическому строению алкалоидов, число их может достигать 20 и более.

Для извлечения алкалоидов из предварительно высушенного и измельченного растительного сырья используют три способа. Один из них основан на отгонке с водяным паром оснований алкалоидов, имеющих температуру кипения ниже 100°C . В двух других способах алкалоиды извлекают экстракцией либо в виде солей, либо в виде оснований. Соли алкалоидов экстрагируют водой или спиртом после подкисления сырья органическими или минеральными кислотами. Полученный экстракт сгущают в вакууме при температуре не выше $30\text{--}40^\circ\text{C}$, чтобы не допустить разложения алкалоидов. Недостаток такого способа состоит в том, что вместе с алкалоидами извлекается большое количество сопутствующих веществ (углеводы, белки, смолы, дубильные вещества и т.д.).

Для извлечения алкалоидов в виде оснований сырье предварительно обрабатывают растворами аммиака или щелочи. Затем экстрагируют основания органическими растворителями (хлороформом, дихлорэтаном, бензолом и т.д.). В данном способе извлекается меньшее количество сопутствующих веществ.

Очистку суммы алкалоидов, полученных в виде солей или оснований, проводят, последовательно переводя соли в основания, а основания в соли. Этот процесс повторяют несколько раз, извлекая основания алкалоидов органическими растворителями, а соли — подкисленной водой. Более современные методы выделения и очистки алкалоидов основаны на применении хроматографии. В качестве сорбентов применяют оксид алюминия, силикагель, ионообменные смолы, целлюлозу и др. Через них пропускают растворы солей алкалоидов, а затем осуществляют десорбцию (выделяя основания алкалоидов). Выделенные из растительного сырья или синтезированные алкалоиды применяют в медицинской практике в виде оснований или солей.

10.2. Витамины, коферменты и авитамины, применяемые в качестве лекарственных веществ

10.2.1. Общая характеристика

Витамины представляют собой группу веществ различной химической структуры, необходимых в малых количествах для нормальной жизнедеятельности организма. Ряд витаминов входят в состав ферментных систем и являются своеобразными биологическими катализаторами химических или фотохимических процессов, происходящих в живой клетке (тиамин, рибофлавин, пиридоксин, пантотеновая кислота и др.).

В 1912 г. польский ученый К.Функ предложил термин «витамины», что означало «амины, необходимые для жизни». Этот термин сохранился до настоящего времени, но он не отражает химической сущности данной группы веществ. Хотя многие витамины и являются азотсодержащими соединениями, но только некоторые из них представляют собой амины.

Большой вклад в исследование витаминов внесли отечественные ученые. Эти исследования проводились в лабораториях, возглавляемых А.В. Палладиным, М.Н. Шатерниковым, Б.А. Лавровым, Л.А. Черкесом.

Первыми в области создания методов синтеза витаминов были ученые ВНИХФИ. Здесь разработаны способы синтеза аскорбиновой кислоты, тиамина, токоферола, пиридоксина, никотиновой и фолиевой кислот. Работали в этой области такие ученые, как О.Ю. Магидсон, М.Я. Крафт, К.А. Чхикадзе и др. Научные исследования сочетались с организацией промышленного производства витаминов.

В 30-х гг. был создан Всесоюзный трест витаминной промышленности «Союзвитаминпром». В эти же годы Ленинградский научно-исследовательский институт пищевой промышленности был реорганизован во Всесоюзный научно-исследовательский витаминный институт (ВНИВИ). На первом этапе деятельности во ВНИВИ исследовались способы получения витаминных концентратов из доступных растительных ресурсов. В годы Великой Отечественной войны на основе этих источников был организован выпуск ряда витаминов и разработаны способы витаминизации пищевых продуктов. Это позволило избежать в годы войны тяжелых авитаминозных заболеваний.

К 40–50-м гг. нашими и зарубежными учеными были изучены практически все известные витамины и установлены их биокаталитические функции, которые осуществляются после превращения витаминов в коферменты. Большая потребность в витаминах вызвала необходимость решения такой важной проблемы, как разработка полного химического синтеза витаминов в промышленных условиях. Эта проблема успешно решалась в послевоенный период учеными ВНИВИ и других институтов.

В развитии исследований по синтезу витаминов активное участие принимали Московский институт тонкой химической технологии, Институт органической химии АН СССР, Институт биохимии АН УССР и др. В результате совместных усилий ученых и практических работников были разработаны промышленные схемы синтеза многих витаминов, которые внедрены в производство. В результате исследований зависимости между химической структурой и витаминной активностью синтезированы аналоги витаминов.

Широким спектром фармакотерапевтического действия обладают ряд коферментов. Они имеют низкую токсичность, являются «родственными» для человеческого организма и используются в качестве средств метаболической терапии. К числу таких коферментных ЛВ относятся кофермент тиамина — кокарбоксилаза, коферменты витамина В₂ — рибофлавина моноклеотид и флавина, кофермент пиридоксина — пиридоксальфосфат, кофермент витамина В₁₂ — кобамамид. Новый препарат убинон, полученный на основе исследования коферментов, — кардиотропное и гепатопротекторное средство.

Проведенные исследования позволили установить существование для каждого витамина одного или нескольких антивитаминов. Они, как правило, отличаются от соответствующих витаминов структурой какой-либо одной функциональной группы (табл. 10.1).

10.1. Витамины и антивитамины

Витамины	Антивитамины
Л-аскорбиновая кислота	D-аскорбиновая кислота
Пантотеновая кислота	<i>ω</i> -метилпантотеновая кислота
Нафтохиноны	Неодикумарин
Никотинамид	Пиридин-β-сульфокислота
	β-ацетопиридин
Пиридоксин	5-дезоксипиридоксаль
Тиамин	Окситиамин
Фолиевая кислота	Аминоптерин
Рибофлавин-6,7-диметил-9-(1'-D-рибитил)-изоаллоксазин	7-метил-8-хлор-10-(1'-D-рибитил)-изоаллоксазин
	7-метил-8-амино-10-(1'-D-рибитил)-изоаллоксазин
Цианокобаламин	2,5-диметилбензимидазол

У некоторых антивитаминов строение значительно отличается от витаминов. Примером могут служить антивитамины нафтохинонов (неодикумарин, фенилин). Антивитамины в биокаталитических реакциях проявляют себя как конкурентные ингибиторы. Сущность их действия в том, что они образуют своеобразные псевдоферменты, которые подавляют действие истинных ферментов или вытесняют витамины из ферментных систем. Это обусловило применение антивитаминов в качестве ЛС для лечения ряда заболеваний.

10.2.2. Методы получения и биологической оценки витаминов

Источником промышленного получения витаминов служит растительное и животное сырье, а также микроорганизмы. Так, витамин С можно получать из плодов шиповника, комплекс витаминов Р — из отходов чайной промышленности, витамины группы D — из природных стероидов, витамин А — из рыбьих жиров, витамин Е — из растительных жиров.

Чрезвычайно перспективны синтетические методы получения витаминов. Они разработаны для витаминов С, А, Е, D, В₁, В₂, РР и др. Преимущества этих методов заключаются в сравнительно невысокой стоимости исходного сырья, высоких выходах конечных продуктов. Одним из важных этапов синтеза витаминов является разделение смесей синтезированных геометрических и оптических изомеров с целью выделения биологически активных форм. Ряд сложных по химической структуре витаминов (например, кобаламины, менахиноны) выделяют как побочный продукт при микробиологическом синтезе антибиотиков.

В настоящее время осуществляется производство нескольких сотен наименований ЛФ, содержащих витамины, ферменты, коферменты и их производные (таблетки, драже, водные и масляные растворы, инъекционные растворы, сиропы, лиофилизированные препараты).

В производстве витаминов используются методы биотехнологии, тонкого органического синтеза, фотохимические и каталитические процессы. Особенность производства витаминов, ферментов и их производных заключается в многостадийности, большом разнообразии исходного сырья, использовании периодических процессов.

Модификации химической структуры различных витаминов привели к созданию таких новых ЛВ, как фосфотиамин, бенфотиамин, оксикобаламин, видехол, дигидротахистерол, дипромоний, метотрексат, пиридитол. Создание новых ЛС на основе витаминов и ферментов расширяет область их использования в медицинской практике. Наряду с применением в качестве профилактических и лечебных средств для коррекции гиповитаминозов и при патологических процессах, связанных с утилизацией витаминов, созданные ЛС все шире используют при самых различных заболеваниях. Так, например, оригинальные высокоэффективные препараты пантогам применяют в детской психоневрологии, пикамилон — средство для лечения нарушений мозгового кровообращения, астенических и депрессивных расстройств, бензофлавин — применяют для лечения атеросклероза, ишемической болезни сердца и др.

В Российской Федерации широкие исследования витаминов ведутся в научно-производственном объединении «Витамины». Здесь создаются новые эффективные ЛС на основе витаминов и коферментов. Разрабатываются поливитаминные комплексы и другие ЛФ.

Создаются и другие объединения. Так, в апреле 1991 г. в Москве на базе ЦНИИКВИ образовано малое научно-производственное предприятие «Ретиноиды». Здесь объединили свои усилия ученые-химики, фармакологи, морфологи, биохимики, иммунологи, провизоры, технологи, клиницисты. Предприятие специализируется в области исследования ретинолов и различных их производных, создания новых ЛФ.

Для качественной и количественной оценки витаминов в природных источниках используют как биологические, так и физико-химические методы. Принцип оценки биологической активности заключается в том, что животных (крыс, голубей, морских свинок) переводят на диету, содержащую белки, жиры, углеводы, минеральные соли и все витамины, кроме исследуемого. Затем устанавливают, какое количество испытуемого витамина может излечить или предохранить животное от авитаминоза. Параллельно проводят аналогичное испытание со стандартным препаратом.

Активность витаминов устанавливают в так называемых международных или международных единицах (МЕ), которые представляют собой условное количество стандартного препарата в миллиграммах или микрограммах (μ). За одну единицу принято считать минимальное количество витамина, излечивающее или предохраняющее животное от авитаминоза. Количество, соответствующее 1 МЕ у витаминов, различно. Например, 1 МЕ витамина А соответствует 0,344 μ аксерофтола ацетата, а для витамина D — 0,025 μ эргокальциферола.

Биологический метод оценки активности витаминов очень трудоемок, точность его сравнительно невелика. Поэтому для испытания подлинности и количественного определения витаминов обычно используют физические, химические и физико-химические методы.

10.3. Гормоны и их синтетические аналоги

Гормоны — биологически активные вещества, продуцируемые железами внутренней секреции в очень малых количествах. Они регулируют все жизненно важные процессы, протекающие в организме. Только половые гормоны оказывают влияние более чем на 120 функций организма.

Исследования последних десятилетий открыли новую страницу в области химии и перспектив применения гормонов. Синтезированы гормоны гипофиза, ряд гипоталамических гормонов. Некоторые из них (рифатиронин, соматостатин) рекомендованы для клинического применения. Открыты морфиноподобные гормоны (энкефалины, эндорфины), гормоны памяти и сна. Это один из путей создания новых анальгетиков, не вызывающих привыкания.

Чрезвычайно актуальными оказались исследования нейrogормонов, имеющих пептидную структуру. Разработаны методы синтеза этих гормонов и их многочисленных структурных аналогов. Оказалось, что некоторые из них могут воздействовать на сердце, проявляя медиаторные или модуляторные функции. Это создало предпосылки применения гормонов как средств, предупреждающих развитие таких тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний, как атеросклероз и инфаркт миокарда.

Одно из крупнейших достижений в области химии гормонов — установление химической структуры и осуществление синтеза инсулина. Эти исследования выполнены в ряде лабораторий мира, в том числе и в нашей стране. Они имеют пока лишь теоретический интерес, так как выход конечного продукта очень мал, а затраты на выполнение синтеза огромны. Поэтому используют иные способы получения инсулина, в т.ч. на основе животного сырья и использования методов генной инженерии.

Важное значение для жизнедеятельности организма имеют тканевые гормоны, или кинины. Они формируются не в железах внутренней секреции, а в различных точках организма, там, где их влияние в данный момент необходимо. Кинины имеют пептидную структуру. Они регулируют основные биохимические и физиологические процессы в организме и оказывают влияние на многие его функции. Это явилось предпосылкой использования некоторых кининов в медицине и ветеринарии.

Современные исследования лекарственных средств животного происхождения выполняются в нескольких направлениях. Наибольший интерес вызывает изучение компонентов органов и тканей, представляющих собой по химической структуре белки, гликозаминогликаны и нуклеиновые кислоты. Они отличаются широким спектром действия. В настоящее время номенклатура ЛС, выделенных из органов и тканей животных и применяемых в медицинской практике, зна-

чительно расширилась за счет использования пептидных биорегуляторов (цитомединов). Получены ЛС из вилочковой железы, простаты, трахеи, сосудов и других органов животного сырья.

10.4. История создания, классификация, способы получения и анализа антибиотиков

10.4.1. Предпосылки открытия и исследования антибиотиков

Антибиотиками называют вещества, продуцируемые микроорганизмами, высшими растениями, животными тканями в процессе их жизнедеятельности и обладающие способностью оказывать на микроорганизмы, простейшие, некоторые вирусы избирательное бактериостатическое или бактерицидное действие. Способность антибиотиков проявлять бактериостатическое или бактерицидное действие в отношении болезнетворных микроорганизмов, не оказывая при этом токсического действия на организм человека, используют для лечения различных заболеваний. Известно, что такого рода ЛВ относятся к числу химиотерапевтических средств.

В основе действия антибиотических веществ лежит антибиоз, т.е. явление антагонизма микроорганизмов, открытое впервые Л.Пастером в 80-х гг. XIX в. Сущность этого явления заключается в том, что одни микроорганизмы выделяют в окружающую среду различные вещества, способные подавлять рост и размножение других микроорганизмов.

Первые антибиотики были выделены из различных штаммов плесени. Весьма примечательным является тот факт, что плесень еще в X-XI вв. применялась Авиценной и в народной медицине Азербайджана для лечения гнойных ран.

Первое исследование плесени *Penicillium notatum* связывают с именем английского микробиолога А. Флеминга, который в 1928 г. обнаружил ее антибиотические свойства в отношении золотистых стафилококков. Однако А. Флемингу не удалось выделить в чистом виде антибиотик, названный им пенициллином. Только Х. Флори и Дж. Чейн в 1940 г. разработали способ выделения пенициллина из культуральной жидкости.

Заслуга в создании пенициллина в нашей стране, разработки способов его получения из различных штаммов плесени принадлежат З.В. Ермольевой, которая в 1942 г. получила вместе с Т.И. Балезиной отечественный препарат — пенициллин-крусозин ВИЭМ. Эти исследования проводились в годы Великой Отечественной войны и внедрялись в практику госпиталей.

Так последовательное накопление научных фактов и экспериментального материала привело к величайшему открытию XX в. — созданию принципиально нового ЛВ. Начиная с 1939 г. исследования в области антибиотиков развиваются бурными темпами. В 1942 г. наши ученые Г.Ф. Гаузе и М.Г. Бражникова получили грамицидин из почвенных бактерий. В 1944 г. А. Шатц, Е. Буги и З.А. Ваксман открыли стрептомицин. Продуцирующие его лучистые грибы в последующие годы (1951-1954) явились источником получения многих новых антибиотиков (канамицины, неомицины, новобиоцины и т.д.). В 1947 г. Дж. Эрлих и К. Барц выделили хлоромисетин. Выяснение его химической структуры позволило вскоре осуществить промышленный синтез этой группы антибиотиков.

В 1948 г. открыты первые антибиотики из группы полимиксинов, а два года спустя получены тетрациклины. В последующие годы внимание исследователей привлекла группа антибиотиков, имеющих гликозидоподобную структуру (аминогликозиды, макролиды, ансамицины).

Большой вклад в развитие исследований антибиотиков внесли ученые М.М. Шемякин, А.С. Хохлов (Институт биоорганической химии АН СССР). Следует иметь в виду, что исследования антибиотиков стали возможными в результате познания механизмов процессов, происходящих на молекулярном уровне. Большой вклад в изучение молекулярных механизмов действия антибиотиков внесли труды академиков Ю.А. Овчинникова, В.А. Энгельгардта, А.С. Спирина.

Многие из применяемых в нашей стране антибиотиков разработаны во Всесоюзном научно-исследовательском институте антибиотиков (ВНИИА). Создание этого института совпало со становлением отечественной промышленности антибиотиков и связано с именами ученых З.В. Ермольевой, И.А. Красильникова, В.П. Шапошникова, А.П. Белозерского, С.М. Навашина и др.

ВНИИА — крупный научный центр, в котором комплексно развиваются все разделы генетики, селекции и физиологии микроорганизмов, биоорганической и органической химии, технологии, стандартизации и контроля антибиотиков. В институте осуществляется система поиска новых природных антибиотиков, а также получение их методами химической и микробиологической трансформации. Фундаментальные исследования и интенсификация методов производства антибиотиков обеспечивают как перспективные научные направления, так и интересы промышленного производства антибиотиков. Многие годы ВНИИА успешно руководил акад. РАМН С.М. Навашин.

Широкие исследования в области полиеновых и других антибиотиков ведутся в С.-Петербурге во Всесоюзном научно-исследовательском технологическом институте антибиотиков и ферментов медицинского назначения (ВНИТИАФ). Работами И.М. Тершина установлена возможность применения полиеновых антибиотиков для лечения не только грибковых, но также вирусных инфекций, злокачественных новообразований и даже атеросклероза.

Наиболее широко применяемые в качестве ЛВ природные антибиотики и их полусинтетические аналоги классифицируют на следующие группы:

1. Антибиотики алициклического строения (группа тетрациклинов, их полусинтетические аналоги и др.).
2. Антибиотики ароматического ряда (группа левомицетина).

3. Антибиотики гетероциклической структуры (пенициллины, их полусинтетические аналоги, цефалоспорины и др.).
4. Антибиотики-гликозиды: стрептомицины; антибиотики-аминогликозиды (канамицины, неомицины, гентамицины, мономицины); макролиды (эритромицины и олеандомицин); анзамидины (рифамицины и их полусинтетические аналоги); полиеновые антибиотики с гликозидоподобной структурой (нистатин, амфотерицин, микогептин).
5. Антибиотики, обладающие противоопухолевым действием, можно классифицировать на производные ауреоловой кислоты, антрациклины, производные хинолин-5,8-диона и актиномицины.
6. Антибиотики-полипептиды (грамицидины, полимиксины и др.).

10.4.2. Роль антибиотиков в развитии химиотерапии

Внедрение в медицинскую практику антибиотиков помогло победить ряд тяжелых заболеваний. Достаточно указать, что благодаря применению антибиотиков смертность от воспаления легких снизилась в 10 раз, острой дизентерии — в 11 раз, заражений крови и воспалений брюшины — в 4-5 раз.

Антибиотик может быть использован в качестве ЛВ, если он проявляет антимикробную активность в человеческом организме и не имеет токсического действия. Именно поэтому из открытых нескольких тысяч антибиотиков лишь несколько десятков нашли применение в медицинской практике.

Длительное использование одних и тех же антибиотиков в качестве ЛС постепенно приводит к повышению устойчивости первоначально чувствительных к их действию патогенных микроорганизмов. Это явление — следствие радикальных изменений в геноме микроорганизмов. Оно постепенно приводит к широкому распространению устойчивых к антибиотикам форм стафилококков, кишечных палочек, протеев и других микроорганизмов.

Антибиотики, особенно бета-лактамы и аминогликозиды, принято разделять на ЛП I, II, III, IV поколений. Такая классификация учитывает не только время их внедрения в медицинскую практику, но и терапевтические свойства.

В последние два десятилетия в исследованиях антибиотических веществ появились новые направления. От эмпирических поисков новых антибиотиков ученые перешли к глубокому и всестороннему исследованию процессов биосинтеза, путей различной модификации (трансформации) молекул известных антибиотиков, изучению новых аспектов их фармакологического действия.

В результате исследований продуктов трансформаций природных молекул были созданы полусинтетические пенициллины и тетрациклины, цефалоспорины и рифамицины. Эти вещества оказались более эффективными, чем их природные предшественники. Значительные успехи достигнуты в области исследования антибиотиков для лечения злокачественных новообразований.

Чрезвычайно перспективными являются исследования по получению новых штаммов продуцентов антибиотиков. Они позволяют резко повысить интенсивность биосинтеза, что дает огромный экономический эффект в промышленном производстве антибиотиков. Повышения активности продуцентов можно достигнуть, используя методы генной инженерии, в частности слиянием протопластов. Это дает возможность в дальнейшем перейти к получению «гибридных веществ», сочетающих действие нескольких антибиотиков, например свойства аминогликозида и макролида. Такие вещества будут иметь более широкий спектр антибактериального действия.

В последнее время обнаружена возможность применения некоторых антибиотиков для нормализации функции сердца. Из бактерий рода *Streptomyces* выделен антибиотик, который проявляет фармакологическое действие ионофора кальция. Результаты исследований, совместно проведенных нашими и американскими учеными, свидетельствуют о высокой эффективности этого антибиотика при сердечной недостаточности.

10.4.3. Способы получения антибиотиков

Более половины из известных антибиотиков продуцируют лучистые грибы рода *Streptomyces* — актиномицеты (стрептомицеты). К этой группе относятся стрептомицин и другие антибиотики-гликозиды (неомицины, канамицины), тетрациклины, левомицетин, антибиотики-макролиды (эритромицин, олеандомицин) и анзамидины (рифамицин), полиеновые антибиотики (нистатин) и др. Другим важным продуцентом являются лучистые (плесневые) грибы — различные виды рода *Penicillium*. Они осуществляют биосинтез пенициллинов, а также некоторых противоопухолевых и противовирусных антибиотиков. Бактерии, главным образом рода *Bacillus*, продуцируют большинство антибиотиков-полипептидов. Они, как правило, высокотоксичны, но некоторые из них применяют в медицине (грамицидин, полимиксин и др.).

Способы получения антибиотиков можно подразделить на три основные группы.

I. Микробиологический синтез на основе плесневых или лучистых грибов. Этим способом получают антибиотики тетрациклинового ряда, природные пенициллины, антибиотики-гликозиды, макролиды и др.

II. Химический синтез из простых органических веществ. Его используют для получения антибиотиков, имеющих несложную химическую структуру (левомицетин и его производные).

III. Сочетание микробиологического и химического синтеза. На основе трансформации молекул природных антибиотиков получают полусинтетические антибиотики (полусинтетические пенициллины, цефалоспорины, тетрациклины и др.).

Получение большинства природных антибиотиков основано на биосинтезе, осуществляемом в клетке микроорганизма. Микробная клетка выполняет роль сложнейшей химической лаборатории, в которой происходят очень тонкие про-

цессы, недоступные пока для органического синтеза, причем для их проведения не требуется высоких температур, повышенного давления, катализаторов.

Получение антибиотиков с помощью микробиологического синтеза включает такие основные этапы, как изыскание высокопроизводительных штаммов продуцентов, подбор питательных сред, процесс ферментации, выделение и очистка антибиотика.

Биосинтез выполняют в специальных аппаратах — ферментерах — вместимостью в несколько десятков тысяч литров. Ферментацию проводят «глубинным способом», который заключается в том, что рост плесени и образование антибиотика происходят по всей толще ферментационной массы. Каждый из микроорганизмов требует специальных условий ферментации: температуры, подачи воздуха (аэрации), определенной продолжительности процесса. Для обеспечения жизнедеятельности микроорганизма и максимального накопления антибиотика необходимы специальные питательные среды. Регулируя качественный и количественный состав ингредиентов питательных сред, можно существенно влиять на выход антибиотика. Питательные среды вначале подают в посевные аппараты (через установки непрерывной стерилизации). Здесь происходит выращивание культур. Затем смесь культуры и питательной среды перемещают в ферментер, где происходит процесс биосинтеза. В ферментер добавляют также пеногасители во избежание образования пены при аэрации.

Антибиотики выделяют из культуральной жидкости осаждением, с помощью адсорбционной или ионообменной хроматографии, экстракцией различными органическими растворителями или при различных значениях pH среды. Очистку антибиотика-сырца осуществляют хроматографическим методом или противоточной экстракцией с последующей перекристаллизацией. Выделенный кристаллический антибиотик подвергают тщательному химическому и биологическому контролю. Весь процесс производства антибиотиков осуществляют в строго соблюдаемых асептических условиях.

10.4.4. Методы анализа антибиотиков

Количественное определение большинства антибиотиков осуществляют биологическим методом, основанным на сравнительной оценке угнетения роста тест-микроорганизмов. Активность устанавливают диффузионным или турбидиметрическим методами. ГФ XI рекомендует для количественного определения метод диффузии в агар, заключающийся в сравнении действия определенных концентраций испытуемого и стандартного образцов антибиотика на тест-микроорганизм (ГФ XI, в. 2, с. 210).

Это испытание основано на способности антибиотиков угнетать рост микроорганизмов. Определение проводят методом диффузии в агар на плотной питательной среде путем сравнения размеров зон угнетения роста тест-микробов испытуемым препаратом и Государственным стандартным образцом (ГСО) антибиотика. Активность ГСО устанавливают, как правило, в соответствии с Международными биологическими или химическими стандартами.

Поскольку состав агаровой среды и условия выполнения биологического испытания одинаковы, величина зоны диффузии (в которой развитие тест-микроорганизма подавляется антибиотиком) зависит только от химической природы антибиотика и его концентрации. Процесс инкубации осуществляют в течение 16–18 ч при 36–38°C.

Расчет биологической активности производят по стандартной кривой, предварительно построенной на основании результатов определения пяти концентраций стандартного препарата. Умножением полученной концентрации (ЕД/мл) на степень разведения вычисляют активность (содержание ЕД) антибиотика в 1 мг препарата. Точность определений колеблется от 5 до 25%.

Единица действия (ЕД) представляет собой меру, которой выражается биологическая активность антибиотиков. За ЕД принимают минимальное количество антибиотика, подавляющего развитие тест-микроорганизма в определенном объеме питательной среды. Количественное выражение 1 ЕД отличается у различных антибиотиков. Например, у натриевой соли бензилпенициллина 1 ЕД соответствует 0,5988 мкг химически чистого вещества, а у стрептомицина основания, тетрациклина и его производных 1 ЕД соответствует 1 мкг химически чистого вещества.

В последние годы разработаны ускоренные биологические методы определения антибиотиков в биологических жидкостях.

Для установления концентрации антибиотиков аминогликозидов в крови больных применяют более простой модифицированный метод диффузии в агар. Ускорение определения до 2–6 ч вместо 16–18 ч достигается за счет создания максимально благоприятных условий для роста тест-микроорганизмов (уменьшения слоя питательной среды, оптимизации температуры инкубации и т.д.).

К ускоренным микробиологическим методам относят методы, основанные на подавлении изменений pH питательной среды в процессе роста тест-микроорганизмов. Концентрацию определяют сравнением изменений pH в средах испытуемых и стандартных образцов через 1,5 ч после начала инкубации. На этом принципе основан так называемый уреазный метод, заключающийся в наблюдении за изменением pH жидкой питательной среды, содержащей 2% мочевины. Выделяющийся в процессе роста микроорганизма аммиак вызывает изменение pH среды. Точность определений около 46%.

Ферментативный метод основан на инактивации аминогликозидов в крови специфическими ферментами (аденилтрансфераза и ацетилтрансфераза), продуцируемыми грамотрицательными микроорганизмами, устойчивыми к антибиотикам этой группы. Эти ферменты катализируют процесс аденилирования или ацетилирования аминогликозидов в присутствии ^{14}C -аденозинтрифосфата или ^{14}C -ацетилкоэнзима А. Они являются источником радиоактивности. Затем способом подсчета радиоактивности делают заключение о концентрации антибиотика. Определение занимает 1–2 ч.

Радиоиммунный метод основан на сравнительной оценке конкуренции антибиотика, меченного тритием, и испытуемого антибиотика по отношению к специфическим антителам иммунной сыворотки. Метод отличается очень высокой чувствительностью (0,003-0,01 мкг/мл), результаты получают в течение 1-2 ч, точность высокая (коэффициент вариации 4-5%).

На точность биологических методов оказывают влияние целый ряд факторов (характер питательной среды, условия инкубации, точность измерения зон угнетения роста и т.д.). Поэтому понятно стремление исследователей к замене биологических методов контроля химическими и физико-химическими. При этом обязательно должна соблюдаться адекватность предлагаемых методик по отношению к результатам биологического контроля.

Использование различных химических и физико-химических методов рассмотрено далее на примерах испытаний на подлинность и количественного определения ЛВ, относящихся к числу антибиотиков и их полусинтетических аналогов.

ЧАСТЬ ВТОРАЯ

**СПЕЦИАЛЬНАЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ
ХИМИЯ**

НЕОРГАНИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА

ГЛАВА 11.

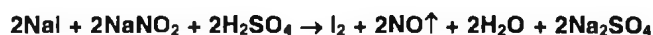
СЕДЬМАЯ ГРУППА ПЕРИОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ЭЛЕМЕНТОВ Д.И. МЕНДЕЛЕЕВА

11.1. Лекарственные вещества галогенов

11.1.1. Йод и его спиртовые растворы

Источниками получения йода служат буровые воды и морские водоросли (в золе последних до 0,5% йода). До 0,3% йода содержится в виде примеси йодатов в чилийской селитре. Разработкой способа получения йода из морских водорослей занимались в годы первой мировой войны русские ученые Л.В. Писаржевский, Н.Д. Аверкиев, В.Е. Тищенко и др. Малая доступность и трудность сбора сырья, небольшой процент содержания в нем йода не давали возможности удовлетворить потребности страны в этом лекарственном веществе. Чрезвычайно дорогим был импорт йода из Чили. Там в 1914-1918 гг было сосредоточено до 74% мировой добычи йода.

О.Ю. Магидсон с сотрудниками (1924-1926 гг.) разработал оригинальную технологию получения йода из буровых вод, содержащих 0,001-0,01% йода в виде йодидов. Процесс состоял из ряда последовательных стадий: очистки буровых вод от примеси нефти и нафтеновых кислот, отстаивания от механических примесей, окисления йодид-ионов до свободного йода нитритом натрия в присутствии серной кислоты:



Выделившийся йод адсорбируют активированным углем. Это наиболее важный этап производства, так как происходит концентрирование (в 200-300 раз) малых количеств йода. Затем йод подвергают десорбции с помощью раствора гидроксида натрия или сульфата натрия:



Следующий этап — окисление йодидов до свободного йода с помощью различных окислителей. Наиболее часто используют хлор:



Процесс окисления может быть осуществлен электролизом. Заключительный этап — процесс очистки йода от примесей. Для этого йод-сырец подвергают сублимации в стальных, чугунных или керамических ретортах.

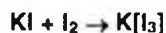
Существуют и другие способы получения йода из буровых вод, например окисление с последующим извлечением органическими растворителями (керосином, дихлорэтаном).

Применяют в медицине йод и раствор йода спиртовой 5% (табл. 11.1).

11.1. Свойства йода и его лекарственных форм

Лекарственное вещество	Описание
Iode (Iodum) — йод	Серовато-черные с металлическим блеском пластинки или сростки кристаллов с характерным запахом
Solutio Iodi spiritiosa 5% — раствор йода спиртовой 5%	Прозрачная жидкость красно-бурого цвета с характерным запахом

Йод имеет характерные свойства, отличающие его от других лекарственных веществ. Он летуч при обычной температуре, при нагревании возгоняется, образуя фиолетовые пары. Т. пл. 113-114°C. Йод очень мало растворим в воде, растворим в органических растворителях (эфире, хлороформе). В водных растворах йодидов йод растворяется с образованием комплексной соли (полийодида):

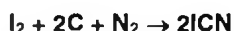


Возможно образование полийодидов и другого состава: $\text{K}^+[\text{I}^- \cdot \text{I}_4]^-$; $\text{K}^+[\text{I}^- \cdot \text{I}_8]^-$.

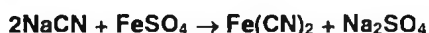
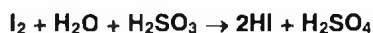
Идентифицировать йод можно по окраске его растворов в различных растворителях. Растворы в кислородсодержащих растворителях (вода, эфир) имеют темно-бурю окраску, а в бескислородных (хлороформ) — фиолетовую.

Подлинность йода и его лекарственных форм устанавливают с помощью специфической реакции. Она основана на образовании продукта синего цвета при взаимодействии йода и крахмального клейстера. При кипячении окраска исчезает и появляется вновь при охлаждении. С помощью рентгеноструктурного анализа и других физико-химических методов установлено, что синий йодид крахмала представляет собой соединения включения (клатраты). Крахмал, представляющий собой смесь двух типов полисахаридов — α - и β -амилозы (линейного) и амилопектина (разветвленного), образует с йодом соответственно клатраты синего (λ_{max} 620-680 нм) и красного (λ_{max} 520-550 нм) цвета. Причем молекула β -амилозы в этих клатратах образует вокруг молекулы йода спираль, каждый виток которой содержит 6 остатков глюкозы.

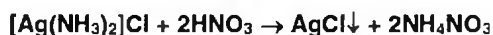
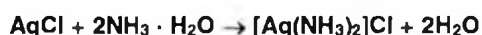
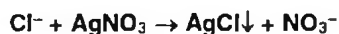
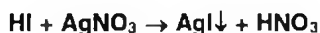
При получении йода из озоленных морских водорослей или буровых вод может образоваться очень токсичная примесь цианида йода:



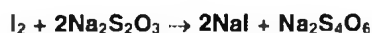
Для установления этой примеси йод обесцвечивают, восстанавливая раствором сернистой кислоты, и обнаруживают цианид-ион по образованию берлинской лазури [гексацианоферрат (II) железа (III) натрия], имеющей темно-синюю окраску:



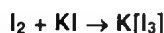
Примесь хлоридов также устанавливают после обесцвечивания раствора йода сернистой кислотой. Для этого раствором нитрата серебра в присутствии аммиака осаждают йодид-ион и отфильтровывают образовавшийся йодид серебра (нерастворимый в аммиаке). Примесь хлорида серебра растворяется с образованием аммиаката серебра и остается в фильтрате. Фильтрат подкисляют азотной кислотой и определяют содержание примеси хлоридов по образованию хлорида серебра (в виде опалесценции):



Количественно йод определяют титрованием 0,1 М раствором тиосульфата натрия в присутствии индикатора — раствора крахмала. Навеску йода предварительно растворяют в водном растворе йодида калия. Реакцию окисления тиосульфата натрия йодом широко применяют в фармацевтическом анализе. Общепринято упрощенное написание уравнения этой реакции:



Поскольку процесс протекает в присутствии йодида калия, йод образует вначале комплексное соединение, которое затем взаимодействует с тиосульфатом натрия:



Аналогичным образом, но без индикатора определяют количество йода в 5%-ном спиртовом растворе (4,9-5,2%). Затем устанавливают содержание калия йодида (1,9-2,1%) и этанола (не менее 46%).

Кристаллический йод и его 5%-ный раствор хранят с предосторожностью (список Б) в стеклянных банках с притертыми пробками в сухом, прохладном, защищенном от света месте.

Йод в медицинской практике применяют в качестве антисептического средства. Спиртовой 5%-ный раствор йода используют для обработки ран, подготовки операционного поля. Готовят 5%-ный раствор путем растворения йода и йодида калия в смеси равных объемов воды и 95%-ного этилового спирта.

Йод ядовит, его пары раздражают слизистые оболочки. ПДК в воздухе 1 мг/м³. При частом воздействии йода на кожу возможны дерматиты. Удаляют йод с кожных покровов действием раствора тиосульфата или карбоната натрия.

11.2. Бескислородные соединения галогенов

К этой группе можно отнести кислоту хлористоводородную (хлороводородную), натрия хлорид, калия хлорид, натрия бромид, калия бромид, натрия йодид и калия йодид.

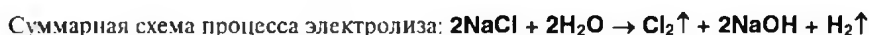
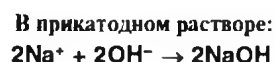
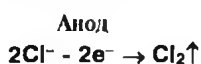
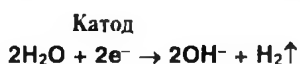
11.2.1. Кислота хлористоводородная

Кислота хлороводородная или хлористоводородная (по терминологии ГФ XI) — продукт производства основной химической промышленности. Ее получают растворением в воде хлороводорода.

Основной промышленный способ получения хлороводорода — прямой синтез из водорода и хлора. Их предварительно получают при электролизе раствора хлорида натрия. Хлорид натрия в водном растворе диссоциирует на ионы:



При пропускании электрического тока на катоде и аноде происходят следующие процессы:



Полученные водород и хлор взаимодействуют в контактных печах при высокой температуре:



Образующийся хлороводород пропускают через поглотительные башни с водой, в которых в результате адиабатической или изотермической абсорбции образуется хлористоводородная (хлороводородная) кислота. Этот промышленный способ позволяет получить хлороводородную кислоту, содержащую 35-36% хлороводорода. В последние годы в развитых странах более 90% хлороводородной кислоты получают из абзавов (побочных газов), содержащих хлороводород, образующийся при хлорировании и дегидрохлорировании органических соединений (например, при получении хлорбензола).

Применяют два лекарственных препарата кислоты хлористоводородной (табл. 11.2).

11.2. Свойства лекарственных препаратов кислоты хлористоводородной

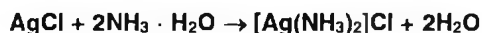
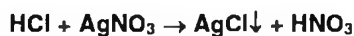
Лекарственный препарат	Описание	Плотность, г/см ³	Объемная доля, %
Acidum hydrochloricum — кислота хлористоводородная	Бесцветная прозрачная летучая жидкость со своеобразным запахом	1,122-1,124	24,8-25,2
Acidum hydrochloricum dilutum — кислота хлористоводородная разведенная	Бесцветная прозрачная жидкость кислой реакции	1,038-1,039	8,2-8,4

В водных растворах хлороводород полностью диссоциирует с образованием хлорид-иона и гидратированного протона (оксоний-иона):

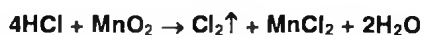


Лекарственные препараты кислоты хлористоводородной смешиваются с водой и этанолом во всех соотношениях. Отличаются они только по содержанию хлороводорода и соответственно по плотности (см. табл. 11.2).

Хлорид-ион можно обнаружить с помощью нитрата серебра по образованию нерастворимого в воде и в растворе азотной кислоты, но растворимого в растворе аммиака осадка хлорида серебра:

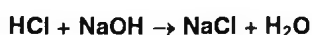


Второй способ обнаружения хлорид-иона основан на выделении свободного хлора при нагревании лекарственных препаратов с диоксидом марганца:



Хлор обнаруживают по запаху.

Определяют содержание хлороводорода в лекарственных препаратах кислоты хлористоводородной методом кислотно-основного титрования, титруя раствором гидроксида натрия в присутствии индикатора метилового оранжевого:



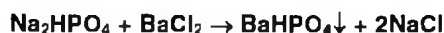
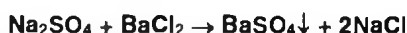
Содержание хлороводорода можно установить также аргентометрическим методом по хлорид-иону.

Применяют кислоту хлористоводородную разведенную при недостаточной кислотности желудочного сока. Назначают внутрь 2-4 раза в день во время еды по 10-15 капель (на 1/4-1/2 стакана воды).

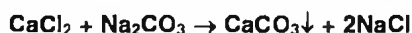
11.2.2. Соединения хлоридов, бромидов, йодидов

Физические свойства, способы получения и испытания этих лекарственных веществ имеют много общего.

Натрия хлорид получают из минерала галита, а также из подземных рассолов, воды озер и морей выпариванием. Однако при этом остаются примеси. Очистку от них производят последовательно. Вначале раствором хлорида бария осаждают сульфаты и фосфаты:



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



Раствор вновь декантируют и нейтрализуют хлороводородной кислотой до удаления карбонатов:



Затем раствор, содержащий только натрия хлорид, упаривают до начала кристаллизации. Кристаллы отфильтровывают и высушивают, нагревая до 200°C.

В последнее время наиболее чистую «выварочную» соль (99,9%) получают упариванием естественных или искусственно приготовленных рассолов в вакуум-выпарительных аппаратах.

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

Существуют различные способы промышленного получения бромидов. Один из них основан на использовании бромида железа (II) и (III), который является отходом некоторых химических производств или получается при обработке железных стружек бромом:



[Бромид железа (II) и (III) имеет состав $\text{FeBr}_2 \cdot 2\text{FeBr}_3$].

Раствор бромида железа (II) и (III) нагревают до кипения и прибавляют к нему раствор карбоната натрия (до щелочной реакции):



По такой же схеме получают натрия или калия йодиды из йодида железа (II) и (III):

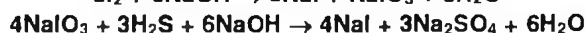


После отделения гидроксидов железа (II) и (III) фильтрат подкисляют соответственно бромоводородной или йодоводородной кислотой и сгущают до кристаллизации. Вначале кристаллизуются дигидраты, которые высушивают при 110-130°C до образования безводной соли.

Широко применяют способ получения бромидов, основанный на взаимодействии брома с гидроксидом натрия или карбонатом натрия в присутствии восстановителей (формиата натрия):



Натрия йодид получают при взаимодействии йода и гидроксида натрия с последующим восстановлением йодата натрия сероводородом или пероксидом водорода:



11.3. Свойства хлоридов, бромидов, йодидов натрия и калия

Лекарственное вещество	Химическая формула	Описание
Sodium Chloride (Natrii chloridum) — натрия хлорид	NaCl	Белые кубические кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, соленого вкуса
Potassium Chloride (Kalii chloridum) — калия хлорид	KCl	Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, соленого вкуса
Sodium Bromide (Natrii bromidum) — натрия бромид	NaBr	Белый кристаллический порошок без запаха, соленого вкуса. Гигроскопичен
Potassium Bromide (Kalii bromidum) — калия бромид	KBr	Бесцветные или белые кристаллы или мелкокристаллический порошок без запаха, соленого вкуса
Sodium Iodide (Natrii iodidum) — натрия йодид	NaI	Белый кристаллический порошок без запаха, соленого вкуса. Гигроскопичен
Potassium Iodide (Kalii iodidum) — калия йодид	KI	Бесцветные или белые кубические кристаллы или белый мелкокристаллический порошок без запаха, солено-горького вкуса. Гигроскопичен

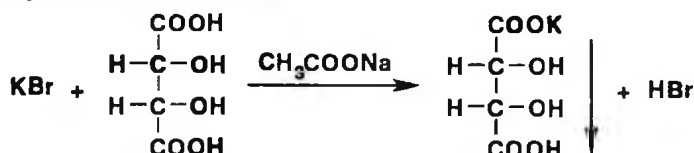
По физическим свойствам галогениды (табл. 11.3) представляют собой белые или бесцветные кристаллические вещества без запаха, соленого вкуса, легко (йодиды — очень легко) растворимые в воде. Йодиды легко растворимы также в этаноле и глицерине, хлориды и бромиды менее растворимы в этих растворителях.

Для испытания галогенидов на подлинность выполняют качественные реакции на соответствующие катионы и анионы, которые включены в общую статью (ГФ XI, вып. 1, с. 159).

Катион натрия обнаруживают по окрашиванию бесцветного пламени горелки в желтый цвет и по образованию зеленовато-желтого кристаллического осадка с цинкуранилацетатом (октаацетат-триуранилатом цинка) в уксуснокислой среде:



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

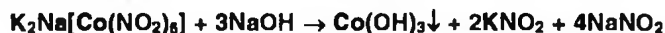


Осадок гидротартрата калия растворяется в разбавленных минеральных кислотах (с образованием винной кислоты) и в растворах гидроксидов щелочных металлов с получением двухзамещенных тартратов.

Соли калия в уксуснокислой среде (pH 4-6) образуют с гексанитрокобальтатом (III) натрия желтый кристаллический осадок:



При действии щелочами происходит превращение в темно-бурый осадок гидроксида кобальта (III):



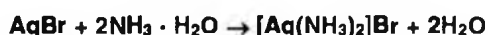
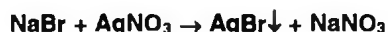
Осадок постепенно приобретает розовую окраску в связи с образованием гидроксида кобальта (II).

Галогенид-ионы можно обнаружить осадочной реакцией с раствором нитрата серебра в азотнокислой среде. Образуются труднорастворимые соли галогенидов серебра, которые отличаются по окраске и по растворимости в растворе аммиака (табл. 11.4).

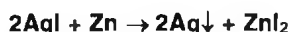
11.4. Свойства галогенидов серебра

Галогениды	Цвет осадка	Произведение растворимости	Растворимость в растворе аммиака
AgCl	Белый	$1,8 \cdot 10^{-10}$	Растворим
AgBr	Светло-желтый	$5,3 \cdot 10^{-13}$	Мало растворим
AgI	Желтый	$8,3 \cdot 10^{-17}$	Нерастворим

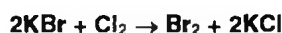
Реакции идентификации бромидов и хлоридов проходят по одинаковой схеме. Например, для натрия бромида:



Йодид серебра комплексной соли с аммиаком не образует. Бромид и йодид серебра взаимодействуют с цинком в присутствии 0,1 М раствора серной кислоты:

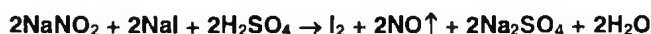


Бромиды и йодиды обнаруживают также с помощью реакций окисления галогенидов до свободных галогенов, используя различные окислители. Образующиеся галогены извлекают хлороформом и наблюдают окраску хлороформного слоя. Для обнаружения бромид-иона в качестве окислителя используют хлорамин в присутствии хлороводородной кислоты:



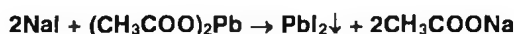
Слой хлороформа окрашивается в желто-бурый цвет.

Йодид-ион окисляют раствором нитрита натрия или другим окислителем в кислой среде:



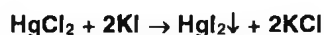
Выделившийся йод окрашивает слой хлороформа в фиолетовый цвет. Бромиды можно также обнаружить по реакции с раствором сульфата меди (II) и концентрированной серной кислоты. Появляется черный осадок, исчезающий после добавления нескольких капель воды.

Йодиды под действием концентрированной серной кислоты выделяют фиолетовые пары йода. Из раствора йодидов при добавлении ацетата свинца выпадает осадок йодида свинца желтого цвета:



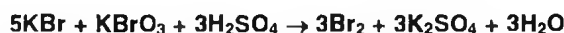
Если образовавшийся осадок растворить при нагревании, а затем охладить, то он снова выделяется, но уже в виде блестящих золотисто-желтых чешуек.

С катионом ртути (II) йодиды дают осадок оранжево-красного цвета, растворяющийся в избытке йодидов, с образованием бесцветного раствора:



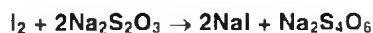
При испытании на чистоту следует контролировать допустимые пределы содержания примесей катионов кальция, магния, бария, железа, мышьяка, тяжелых металлов, а также бромат-, йодат-, цианид-, тиосульфат-, сульфит- и нитрат-ионов.

Примесь броматов в присутствии бромидов обнаруживают добавлением серной кислоты:



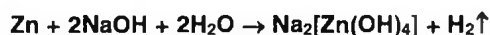
При наличии броматов появляется желтое окрашивание. Аналогично устанавливают примесь йодатов.

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



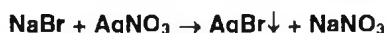
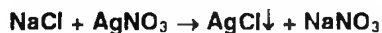
Синее окрашивание должно появляться после добавления не более одной капли 0,1 М раствора йода, что свидетельствует об отсутствии примеси указанных ионов.

Нитрат-ионы обнаруживают по реакции образования аммиака с цинковыми или железными опилками в щелочной среде:



Выделяющийся аммиак окрашивает (при наличии примеси нитратов) влажную красную лакмусовую бумагу в синий цвет. Проводят также испытания на микробиологическую чистоту (ГФ XI, в. 2, с. 193).

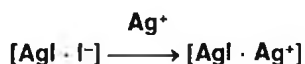
Количественное определение галогенидов выполняют аргентометрическим методом. Лекарственные препараты хлоридов и бромидов титруют в нейтральной среде, в качестве индикатора используют хромат калия (метод Мора). Реакции протекают по схеме:



Избыток титранта (первая капля) взаимодействует с индикатором с образованием осадка оранжево-красного цвета, по которому устанавливают конечную точку титрования:



Йодиды определяют методом Фаянса в уксуснокислой среде, используя в качестве титранта 0,1 М раствор нитрата серебра и адсорбционный индикатор — эозинат натрия. После осаждения йодид-ионов образующиеся коллоидные частицы йодида серебра от добавления избытка ионов серебра становятся положительно заряженными:

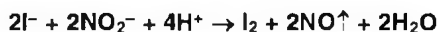


Одновременно с приобретением положительного заряда коллоид $[\text{AgI} \cdot \text{Ag}^+]$ притягивает отрицательно заряженный анион индикатора эозината натрия. В конечной точке титрования окраска поверхности коллоидных частиц (т.е. осадка) резко изменяется из желтой в розовую.

По МФ калия хлорид количественно определяют обратным аргентометрическим методом в среде дибутилфталата. Избыток 0,1 М раствора нитрата серебра оттитровывают 0,1 М раствором тиоцианата аммония, в присутствии индикатора аммоний-железо (III) сульфата (железоаммониевые квасцы). Калия йодид по МФ количественно определяют прямым аргентометрическим методом в присутствии смеси 50 мл раствора крахмала и 1 капли раствора йода в этаноле. Титруют до светло-желтого окрашивания.

С целью замены дорогостоящего нитрата серебра для количественного определения йодидов используют способ, основанный на окислении их до элементарного йода. В качестве окислителя применяют 10%-ный раствор сульфата (II) меди в кислой среде. Выделившееся эквивалентное количество йода оттитровывают тиосульфатом натрия (индикатор крахмал).

Описан способ, основанный на окислении йодидов нитритом натрия (калия), позволяющий выполнять определение в присутствии хлоридов, бромидов и различных восстановителей:



Известен также прямой меркуриметрический метод определения йодидов с использованием в качестве титранта 0,005 М раствора — перхлората ртути (II) $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$, устойчивого при хранении. Индикатор дифенилкарбазон. Титруют в спирто-водной среде, исключающей выпадение осадка дийодида ртути.

Для количественного определения галогенидов можно использовать метод ионообменной хроматографии, с последующим алкалиметрическим завершением.

Натрия и калия хлориды хранят в сухом месте в плотно закупоренных банках. Бромиды и йодиды, кроме того, предохраняют от действия света (в склянках оранжевого цвета). Калиевые соли бромидов и йодидов отличаются меньшей гигроскопичностью. Они могут содержать лишь до 1% влаги, в то время как натриевые соли — до 4-5%.

Применение в медицинской практике лекарственных веществ хлоридов, бромидов, йодидов натрия и калия различно. Натрия хлорид — основная составная часть солевых и коллоидно-солевых растворов, применяемых в качестве плазмозамещающих жидкостей. Применяют также (наружно и внутривенно) гипертонические растворы натрия хлорида (3, 5 и 10%-ные) и изотонический (0,9%-ный) раствор натрия хлорида. Калия хлорид является антиаритмическим средством и источником ионов калия (при гипокалиемии). Он также входит в состав плазмозамещающих жидкостей. Натрия и калия бромиды применяют в качестве седативных (успокаивающих) средств внутрь и внутривенно. Выпускают их в виде ампулированных 5, 10 и 20%-ных растворов по 10 мл. Йодиды применяют при недостатке йода в организме (эндемическом зобе) и некоторых воспалительных заболеваниях.

11.2.3. Натрия фторид

В природе соединения фтора встречаются в виде минерала *виллиомита*, *плавикового шпата* (*флюорита*), *криолита*. Применяемый в медицине натрия фторид (табл. 11.5) получают спеканием флюорита с песком и карбонатом натрия:



Затем выщелачивают водой при 50-55°C.

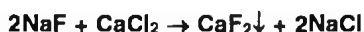
Можно также получить натрия фторид нейтрализацией плавиковой кислоты.

11.5. Свойства натрия фторида

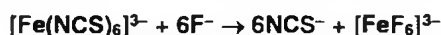
Лекарственное вещество	Химическая формула	Описание
Sodium Fluoride (Natrii fluoridum) — натрия фторид	NaF	Белый порошок без запаха

Натрия фторид растворим в воде, практически нерастворим в этаноле.

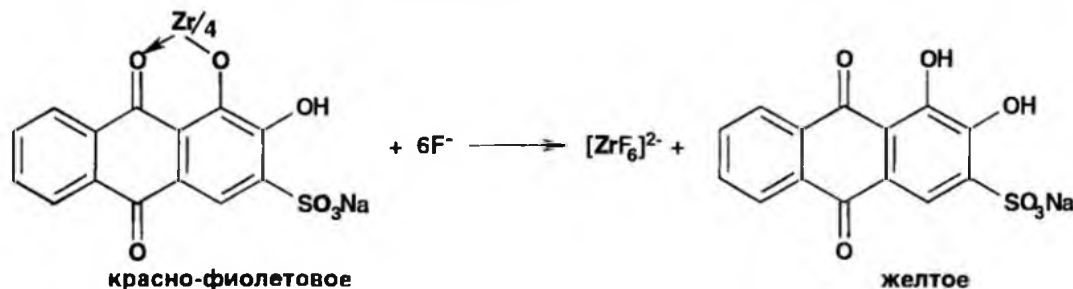
Подлинность устанавливают, обнаруживая катионы натрия по желтой окраске бесцветного пламени горелки и реакцией с цинкуранилацетатом. Фторид серебра в отличие от других галогенидов серебра растворим в воде. Наличие фторид-иона устанавливают по образованию плавиковой кислоты после добавления в свинцовый (платиновый) тигель 0,1 г натрия фторида и 1 мл концентрированной серной кислоты. Тигель покрывают прозрачным полированным стеклом и нагревают на водяной бане 15 мин. Поверхность стекла после промывания водой должна быть протравлена. Фторид-ион можно открыть реакцией осаждения по выделению из раствора натрия фторида белого осадка фторида кальция:



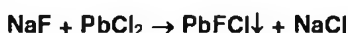
Фторид-ион можно обнаружить по исчезновению красного окрашивания тиоцианата железа (III), например:



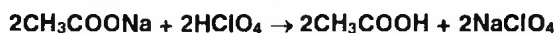
Фторид-ион обнаруживают также с помощью 1%-ного спиртового раствора ализарина, который предварительно смешивают с 2%-ным раствором нитрата циркония в 5%-ной хлороводородной кислоте. Растворимые соли циркония образуют с ализарином комплексы красно-фиолетового цвета. При добавлении его к раствору, содержащему фторид-ионы, образуется растворимое комплексное соединение циркония с фтором. Окраска при этом из красно-фиолетовой переходит в желтую вследствие выделения свободного ализарина:



Количественно можно определить натрия фторид гравиметрическим методом после осаждения фторид-ионов хлоридом свинца:



При определении методом неводного титрования (по МФ) навеску натрия фторида кипятят 2 мин, растворив в уксусном ангидриде, с обратным холодильником. Затем охлаждают и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый):



В таблетках натрия фторид (0,0022 г) определяют потенциометрическим методом с фторидным и хлорсеребряным электродами. Содержание натрия фторида рассчитывают по калибровочному графику.

Хранят в защищенном от света сухом месте, в хорошо укупоренной таре.

Фториды восполняют дефицит фтора в организме, способствуют укреплению зубной эмали, оказывают бактерицидное действие. Применяют натрия фторид в стоматологии (2%-ный раствор) и для профилактики зубного кариеса у детей в виде таблеток по 0,0005 г и таблеток для сосания по 0,001 г.

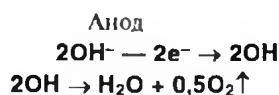
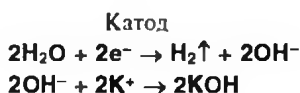
ГЛАВА 12.

ШЕСТАЯ ГРУППА ПЕРИОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ЭЛЕМЕНТОВ
Д.И. МЕНДЕЛЕЕВА

12.1. Кислород

В промышленности кислород получают путем фракционного разделения предварительно сжиженного воздуха (метод низкотемпературной ректификации). Вначале испаряется азот (т. кип. $-195,67^\circ\text{C}$), а затем кислород (т. кип. -183°C).

Другой промышленный способ заключается в электролизе воды. При этом одновременно получают кислород и водород. Электролизу подвергают водные растворы гидроксида натрия (16-18%-ные) или гидроксида калия (25-29%-ные) при 60-70°C. Процесс проводят в электролитических ваннах, используя в качестве катода и анода специально обработанное мягкое железо:



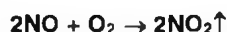
Прежде чем использовать кислород в медицинской практике, его подвергают очистке, пропуская через раствор щелочи, а затем через воду. Сухой кислород может вызвать раздражение слизистой оболочки дыхательных путей и легких.

Кислород включен в ГФ IX (табл. 12.1).

12.1. Свойства кислорода

Лекарственное вещество	Химическая формула	Описание
Оxygenium — кислород	O ₂	Бесцветный газ без запаха и вкуса, в 1,106 раза тяжелее воздуха. В жидком и твердом виде имеет бледно-синюю окраску.

Кислород растворим приблизительно в 43 объемах воды и в 3,6 объемах этанола. Он энергично поддерживает горение, поэтому подлинность устанавливают по вспышке и яркому горению тлеющей лучинки, внесенной в сосуд с кислородом. Для отличия кислорода от другого газообразного препарата — азота закиси (диоксида азота) смешивают равные объемы кислорода и оксида азота. Смесь газов окрашивается в оранжево-красный цвет вследствие образования диоксида азота:



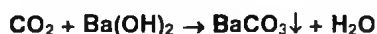
Азота закись указанной реакции не дает. В процессе промышленного производства кислород может загрязняться примесями других, в т.ч. токсических, газов. Поэтому тщательно проверяют его чистоту. Во всех испытаниях на чистоту примесей других газов устанавливают, пропуская определенное количество кислорода (со скоростью 4 л/ч) через 100 мл раствора реактива.

Кислород должен быть нейтральным. Наличие в нем газообразных примесей кислотного и основного характера устанавливают колориметрическим методом по изменению окраски раствора индикатора — метилового красного.

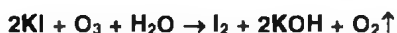
Примесь оксида углерода (II) обнаруживают, пропуская кислород через аммиачный раствор нитрата серебра. Потемнение раствора свидетельствует о восстановлении серебра оксидом углерода:



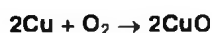
Наличие примеси диоксида углерода устанавливают по образованию опалесценции при пропускании кислорода через раствор гидроксида бария:



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



Все способы количественного определения кислорода основаны на взаимодействии с легкоокисляющимися веществами. ГФ IX рекомендует для этого волуметрический метод, выполняемый в газоанализаторах и основанный на изменении объема анализируемой пробы после поглощения из нее кислорода. Кислород в приборе Гемпеля (ГФ IX, с. 350) пропускают через поглотительный медноаммиачный раствор, содержащий смесь хлорида аммония и аммиака. В нее помещают обрезки медной спиральной проволоки диаметром около 0,8 мм. Медь окисляется кислородом, а образующийся оксид меди (II) сразу же реагирует с компонентами, входящими в состав поглотительного раствора:



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

В аптеках кислород хранят в баллонах объемом 27-50 л, вмещающих 4-7,5 м³ газа под давлением 10-15 МПа (100-150 атм). Баллоны, содержащие кислород, окрашены в синий цвет. Резьбу редуктора баллона нельзя смазывать жиром или органическими маслами (возможна вспышка от воздействия струи кислорода). Смазкой служит только тальк. Кислород отпускают из аптек в специальных подушках, снабженных воронкообразным мундштуком для вдыхания.

Кислород применяют при заболеваниях, сопровождающихся кислородной недостаточностью. Назначают для вдыхания смесь 40-60% кислорода с воздухом. Используют также карбоген — смесь 95% кислорода и 5% диоксида углерода.

12.2. Вода

В фармацевтической практике используют воду очищенную, воду для инъекций и воду для инъекций в ампулах. Они имеют идентичные свойства, представляют собой бесцветные прозрачные жидкости без запаха и вкуса с pH 5,0-7,0, но различаются способами приготовления и, соответственно, степенью чистоты, что отражено в фармакопейных статьях (ФС).

Воду очищенную получают дистилляцией, ионным обменом, обратным осмосом или другим способом. Ее подвергают испытаниям на чистоту в соответствии с требованиями ФС. Определение pH (по ГФ XI, вып. 1, с. 114) проводят потенциометрическим методом. Сухой остаток не должен превышать 0,001%. Его устанавливают выпаривая досуха 100 мл воды. Затем высушивают при 100-105°C до постоянной массы, взвешивают и рассчитывают массовую долю (%).

Испытание на восстанавливающие вещества выполняют путем кипячения в течение 10 мин смеси, состоящей из 100 мл воды, 2 мл разведенной серной кислоты и 1 мл 0,01 М свежеприготовленного раствора перманганата калия. Должно сохраниться розовое окрашивание.

Содержание диоксида углерода контролируют по отсутствию помутнения в течение 1 ч у смеси, состоящей из равных объемов испытуемой и известковой воды (насыщенный раствор гидроксида кальция), в заполненном доверху и плотно закрытом сосуде.

Отсутствие нитратов и нитритов доказывают по отрицательной реакции с 1 мл 0,5% раствора дифениламина в концентрированной серной кислоте (не должно появляться голубое окрашивание). При выполнении испытания к 5 мл воды осторожно прибавляют указанный объем реактива.

Испытание воды очищенной на хлориды, сульфаты, соли кальция и тяжелые металлы выполняют в соответствии с требованиями ГФ XI (вып. 1, с. 165) «Испытания на чистоту и допустимые пределы примесей». Там же описано испытание на примесь аммиака, содержание которого допускается не более 0,00002%. Реагентом служит реактив Несслера. Контролируют также микробиологическую чистоту. Вода очищенная должна соответствовать требованиям, предъявляемым к питьевой воде (не более 100 микроорганизмов в 1 мл и не более трех бактерий группы кишечных палочек в 1 л воды). Химические реакции, происходящие при проведении перечисленных испытаний на чистоту и способы биологических методов контроля, описаны в части I учебного пособия, в главе 6 «Современные методы фармацевтического анализа».

Воду очищенную применяют для приготовления неинъекционных лекарственных средств. Ее используют свежеприготовленной или хранят в закрытых емкостях, изготовленных из материалов, не изменяющих свойства воды и защищающих от инородных частиц и микробиологических загрязнений.

В соответствии с инструкцией «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках», утвержденной приказом Министерства здравоохранения РФ №214 от 16 июля 1997 г., вода очищенная простерилизованная в течение 8 мин при 120°C имеет срок годности 30 сут при 25°C. Используют такую воду для приготовления микстур и растворов для внутреннего употребления, глазных капель и офтальмологических растворов, капель для носа, некоторых растворов для наружного применения и полуфабрикатов.

Вода для инъекций должна выдерживать испытания, приведенные в ФС «Вода очищенная», и быть апирогенной, не содержать антимикробных веществ и других добавок. Ее подвергают испытанию на пирогенность по требованиям соответствующей статьи ГФ XI (вып. 2, с. 183) и на механические включения.

Используют воду для инъекций свежеприготовленную или хранят при температуре от 5 до 10°C или от 80 до 95°C в закрытых емкостях, изготовленных из материалов, не изменяющих свойства воды, защищающих ее от попадания механических включений и микробиологических загрязнений, но не более 24 ч. На этикетках емкостей для сбора и хранения воды должно быть обозначено, что содержимое не простерилизовано.

Вода для инъекций используется в качестве растворителя для приготовления инъекционных растворов. Для инъекционных лекарственных форм, изготавливаемых в асептических условиях и не подвергаемых последующей стерилизации, применяют стерильную воду для инъекций.

Воду для инъекций в ампулах выпускают в ампулах из нейтрального стекла по 1, 2, 3, 5, 10, 20 мл, которые стерилизуют при 120°C в течение 20 мин. ФС предъявляет более высокие требования к ее качеству. Вода для инъекций в ампулах не должна давать положительных реакций на хлориды, сульфаты, кальций, тяжелые металлы (ГФ XI, вып. 1, с. 165). Требования к pH среды, содержанию сухого остатка, восстанавливающих веществ, диоксида углерода, нитратов и нитритов, аммиака такие же, как и для воды очищенной.

Испытания на пирогенность и на наличие механических включений выполняют так же, как при испытании воды для инъекций. Кроме того устанавливают стерильность (ГФ XI, вып. 2, с. 187), проводят определение номинального объема и соблюдение других требований к ампулированным инъекционным растворам (ГФ XI, вып. 2, с. 140). Вода для инъекций в ампулах используется для тех же целей, что и вода для инъекций, но имеет срок годности четыре года.

12.3. Лекарственные препараты водорода перекиси*

По физическим свойствам различают жидкие (3%-ный раствор) и твердые (магния перекись, гидроперит) лекарственные препараты водорода перекиси. В ГФ включены раствор водорода перекиси и магния перекись, применяется также гидроперит (табл. 12.2).

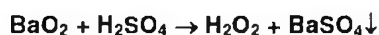
12.2. Свойства лекарственных препаратов водорода перекиси

Лекарственный препарат	Химическая формула	Описание	Содержание перекиси
Solutio Hydrogenii peroxidi diluta — раствор водорода перекиси	H_2O_2	Бесцветная прозрачная жидкость без запаха	3% H_2O_2
Magnesi peroxidum — магния перекись	$\text{MgO}_2 + \text{MgO}$	Белый легкий порошок, практически нерастворимый в воде	25% MgO_2
Hydroperitum — гидроперит	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{C}=\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}_2 \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Белый кристаллический порошок, легко растворимый в воде, растворимый в этаноле, практически нерастворимый в хлороформе	33-35% H_2O_2

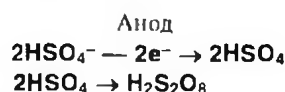
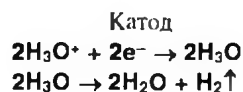
Гидроперит образует водорода перекись при растворении в воде. Магния перекись выделяет водорода перекись в растворах минеральных кислот:



Водорода перекись впервые получена Тенаром в 1818 г. при действии серной кислотой на бария перекись:

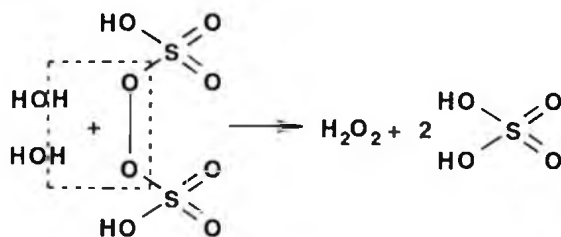


Производство водорода перекиси осуществляют электролизом 40-68%-ных растворов серной кислоты при 5-8°C. Процесс электролиза проходит по схеме:



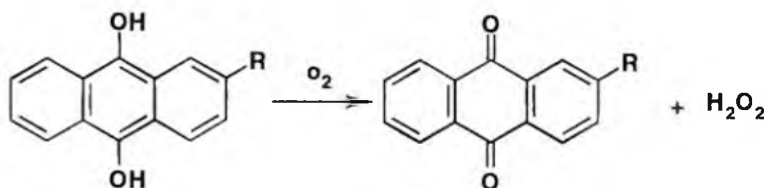
Продуктом электролиза является надсерная (пероксодисерная) кислота.

При последующем нагревании раствора в вакууме (50 гПа или 38 мм рт. ст.) до 70-75°C она разлагается с образованием водорода перекиси и серной кислоты:



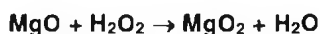
Эти способы позволяют получать разбавленные растворы водорода перекиси. Путем перегонки в вакууме при 70°C концентрируют водорода перекись, получая в результате 30-60%-ные растворы.

В настоящее время свыше 80% мирового промышленного производства водорода перекиси осуществляют путем автоокисления воздухом таких производных алкилантрагидрохинонов, как, например, 2-этил-, 2-*мет*-бутил, 2-пентилантрагидрохинонов:

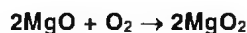


* По номенклатуре ИЮПАК название препаратов этой группы — «пероксиды», но учитывая, что в ГФ они называются перекисями, в тексте сохранено это название

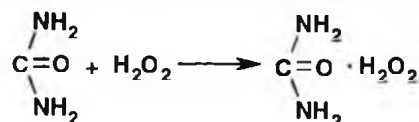
Магния перекись можно получить при взаимодействии оксида магния с водородом перекисью:



Процесс ведут при 7-8°C до образования не менее 25% магния перекиси в смеси с 75% оксида магния. Затем промывают спиртом и высушивают в вакууме (≈ 80 гПА или 60 мм рт. ст.) при 45-50°C. Получить лекарственный препарат можно также электролизом 20%-ного раствора хлорида магния и раствора водорода перекиси. Магния перекись выделяется на платиновом катоде. Еще один способ получения основан на окислении оксида магния кислородом при 500°C:

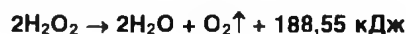


Гидроперит представляет собой сольват водорода перекиси. Его получают при взаимодействии эквимолекулярных количеств мочевины и водорода перекиси с добавлением раствора лимонной кислоты (консервант):

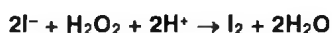


В химическом отношении водорода перекись представляет собой очень слабую кислоту. Водные растворы ее имеют слабокислую реакцию, константа диссоциации $2,0 \cdot 10^{-12}$.

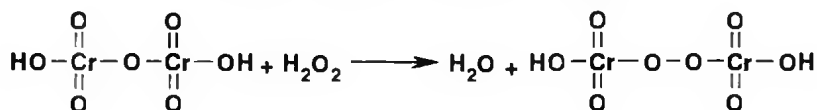
Водорода перекись проявляет как окислительные, так и восстановительные свойства. Она устойчива в чистом состоянии и в водных растворах (при обычной температуре). Однако присутствие примесей солей тяжелых металлов, диоксида марганца, следов щелочей, окислителей и восстановителей, даже попадание пылинок и соприкосновение с шероховатой поверхностью резко ускоряет процесс разложения водорода перекиси и может вызвать взрыв, если растворы имеют высокую концентрацию:



Окислительные свойства водорода перекиси используют как для подтверждения подлинности, так и количественного определения. При установлении подлинности к 2 мл раствора водорода перекиси добавляют по 1 мл разведенной серной кислоты и йодида калия, а затем 5 мл хлороформа. Смесь взбалтывают, после расслоения образовавшийся в результате реакции свободный йод окрашивает слой хлороформа в фиолетовый цвет:



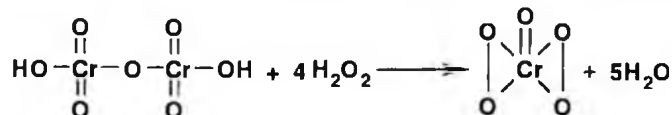
Для установления подлинности указанных лекарственных препаратов водорода перекиси используют реакцию образования окрашенных в синий цвет перекисных соединений (смеси надхромовых кислот и пероксида хрома), растворимых в эфире. К раствору водорода перекиси, подкисленному серной кислотой, прибавляют диэтиловый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



При выполнении реакции с водородом перекисью высокой концентрации образуется надхромовая кислота состава $\text{H}_2\text{Cr}_2\text{O}_{12}$:



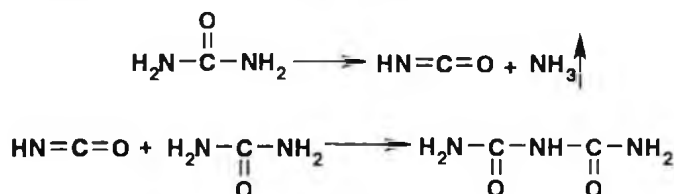
Наряду с надхромовыми кислотами в результате реакции получается также пероксид хрома (VI):



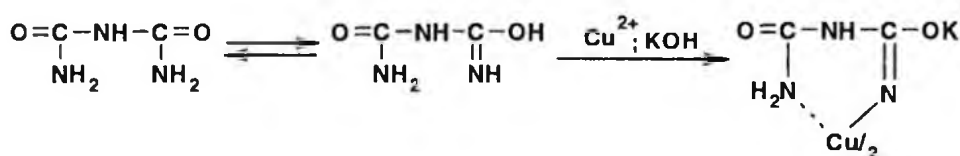
Наличие иона магния в магнезия перекиси подтверждают по образованию белого кристаллического осадка фосфата магнезия-аммония при взаимодействии с раствором гидрофосфата динатрия в присутствии хлорида аммония и аммиака:



Мочевину в растворах гидроперита открывают с помощью *биуретовой реакции*. Это общая реакция на мочевину, амиды, имиды, полипептиды, белки. Биурет образуется при медленном нагревании мочевины до 150–160°C. Вначале получается изоциановая кислота, которая реагирует с мочевиной, образуя биурет:



Взаимодействуя с солями меди (II) в щелочной среде, биурет образует растворимые внутрикомплексные соединения фиолетового цвета:



Наличие стабилизатора — цитрат-иона (лимонной кислоты) в гидроперите обнаруживают по реакции с раствором хлорида кальция. При нагревании после выделения газа выпадает осадок цитрата кальция, растворимый в хлороводородной кислоте.

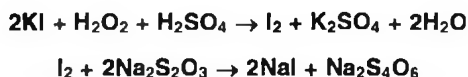
Для количественной оценки твердых и жидких лекарственных препаратов используют либо восстановительные, либо окислительные свойства водорода перекиси.

Количественное определение водорода перекиси — восстановителя выполняют прямым перманганатометрическим титрованием в кислой среде (до слабо-розового окрашивания):



Лекарственный препарат должен содержать 2,7–3,3% водорода перекиси.

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



Количественное определение магнезия перекиси и водорода перекиси в гидроперите проводят прямым перманганатометрическим титрованием. Они должны соответственно содержать 25% магнезия перекиси и 35% водорода перекиси в гидроперите.

Хранят 3%-ный раствор водорода перекиси в склянках с притертыми стеклянными пробками, в прохладном, защищенном от света месте. Концентрированные растворы водорода перекиси взрывоопасны. Твердые препараты водорода перекиси хранят в сухом, защищенном от света месте, в хорошо укуповенной таре при комнатной температуре. В присутствии влаги магнезия перекись образует гидраты: $\text{MgO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ и $\text{MgO}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

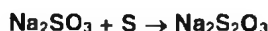
Разложению водорода перекиси способствуют ферменты — каталаза, пероксидаза, содержащиеся в крови, слюне и других биологических жидкостях. Однако существует ряд ингибиторов этой реакции: фосфорная, шавелевая, лимонная, барбитуровая и мочевая кислоты, мочевина, барбитал, ацетанилид. Содержание ингибиторов определяют различными методами.

В соответствии с требованиями ФС раствор водорода перекиси должен в 100 мл содержать 10 г водорода перекиси (30%) и 0,05 г натрия бензоата (стабилизатора). Содержание последнего количественно определяют, титруя раствор водорода перекиси 0,05 М раствором хлороводородной кислоты (индикатор смесь метилового оранжевого и метиленового синего) в присутствии эфира, который извлекает образующуюся бензойную кислоту. В гидроперите титрованием 0,1 М раствором гидроксида натрия (индикатор фенолфталеин) определяют содержание стабилизатора — лимонной кислоты (0,15–0,25%).

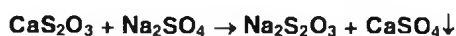
Раствор водорода перекиси применяют в качестве антисептического, дезодорирующего и депигментирующего средства. Назначают для промываний, полосканий, предварительно разбавляя 3%-ный раствор водорода перекиси водой до 0,25%-ного. Одна таблетка гидроперита (1,5 г) соответствует 15 мл 3%-ного раствора водорода перекиси. Магнезия перекись применяют при желудочно-кишечных заболеваниях по 0,25–0,5 г 3–4 раза в день.

12.4. Натрия тиосульфат

Натрия тиосульфат впервые получен в 1799 г. кипячением раствора сульфита натрия с серой:



Окончание процесса устанавливают по отрицательной реакции на сульфит-ионы с раствором хлорида кальция (образование осадка CaSO_3). Затем отфильтровывают избыток серы и сгущают фильтрат до кристаллизации. Выкристаллизовывается кристаллогидрат $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$. Этот способ используют и в настоящее время. Получают натрия тиосульфат также путем сплавления его кальциевой соли с сульфатом натрия:



Лекарственное вещество натрия тиосульфат представляет собой пентагидрат (табл. 12.3).

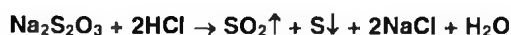
12.3. Свойства натрия тиосульфата

Лекарственное вещество	Химическая формула	Описание
Natrii thiosulfas — натрия тиосульфат	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	Бесцветные прозрачные кристаллы без запаха

Он очень легко растворим в воде, практически нерастворим в этаноле.

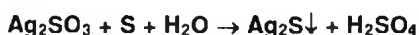
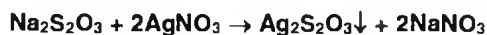
Проявляет восстановительные свойства. Сильные окислители (хлор) окисляют его до сульфата натрия, слабые (йод) — до тетратионата натрия.

Лекарственное вещество дает характерные реакции на ион натрия. Тиосульфат-ион обнаруживают по обесцвечиванию раствора йода, а также по образованию опалесценции (вследствие выделения серы) и появлению запаха (диоксида серы) при добавлении хлороводородной кислоты:

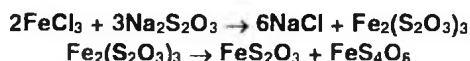


Обнаружению тиосульфат-иона мешают сульфит- и сульфид-ионы.

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



Подлинность натрия тиосульфата можно подтвердить реакцией с хлоридом железа (III). Образуется фиолетового цвета тиосульфат железа (III), постепенно обесцвечивающийся вследствие восстановления до солей железа (II):



Для количественного определения используют окислительно-восстановительную реакцию натрия тиосульфата с йодом, подробно рассмотренную на примере определения лекарственных препаратов йода (см. ч. 2, гл. 11).

Поскольку натрия тиосульфат применяют в больших дозах, в том числе для внутривенного введения, его подвергают тщательному испытанию на чистоту. В соответствии с требованиями ФС устанавливают прозрачность и цветность 30%-ного раствора, щелочность 10%-ного раствора, допустимое количество примесей хлоридов, сульфидов, сульфитов и сульфатов, кальция, тяжелых металлов, железа, мышьяка и селена, а также испытывают на микробиологическую чистоту.

Натрия тиосульфат хранят в хорошо закупоренной таре. Следует учитывать, что в сухом теплом воздухе он выветривается, во влажном слегка расплывается, а при 50°C плавится в кристаллизационной воде. Под действием света растворы натрия тиосульфата постепенно мутнеют из-за выделения серы.

Натрия тиосульфат применяют в качестве противотоксического и десенсибилизирующего средства. При отравлениях цианидами после приема внутрь натрия тиосульфата (20–30 мл 10%-ного раствора) образуются менее токсичные тиоцианаты:



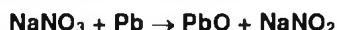
При отравлении солями тяжелых металлов (ртути, мышьяка, таллия, свинца) под воздействием натрия тиосульфата образуются малорастворимые сульфиды. Йод восстанавливается до йодидов. При аллергических заболеваниях натрия тиосульфат вводят внутривенно в виде 10–30%-ных растворов.

ГЛАВА 13.

ПЯТАЯ ГРУППА ПЕРИОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ЭЛЕМЕНТОВ Д.И. МЕНДЕЛЕЕВА

13.1. Натрия нитрит

Натрия нитрит получают восстановлением расплавленного нитрата натрия свинцом:



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



Полученную смесь солей разделяют фракционной перекристаллизацией. Вначале кристаллизуется натрия нитрат (так как он менее растворим в воде). После тщательной очистки от примесей получают лекарственное вещество (табл. 13.1).

13.1. Свойства натрия нитрита

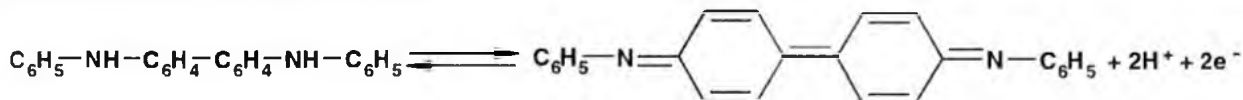
Лекарственное вещество	Химическая формула	Описание
Natrii nitris — натрия нитрит	NaNO_2	Белые или со слабо-желтым оттенком гигроскопичные кристаллы

Он легко растворим в воде, трудно растворим в этаноле. Водные растворы вследствие гидролиза имеют слабощелочную реакцию (рН 9,0) и проявляют как окислительные, так и восстановительные свойства. Последние используют для испытаний подлинности и количественного определения.

Натрия нитрит дает положительные реакции на ион натрия. Растворы натрия нитрита дают цветную реакцию с дифениламинем в среде концентрированной серной кислоты. Вначале происходит необратимое окисление дифениламина в дифенилбензидин:

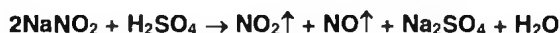


Затем молекула дифенилбензидаина обратимо окисляется нитритом, нитратом (другими окислителями) до дифенилди-фенохинондиимина (синес окрашивание):



Синес окрашивание при стоянии переходит в бурое, а затем в желтое.

От действия разведенной серной кислоты растворы натрия нитрита разлагаются с выделением красно-бурых паров диоксида азота:

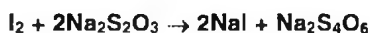


При действии на кристаллы антипирина двумя каплями разведенной хлороводородной кислоты и раствора натрия нитрита появляется зеленое окрашивание (нитрозоантипирин).

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



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



Натрия нитрит гигроскопичен, легко окисляется на воздухе, поэтому хранят его в темном месте, в хорошо закупоренных склянках из оранжевого стекла. При несоблюдении условий хранения он расплывается и желтеет вследствие выделения диоксида азота.

Натрия нитрит назначают внутрь (по 0,1–0,2 г на прием), подкожно и внутривенно (в виде 1%-ного раствора) как коронарорасширяющее средство при стенокардии.

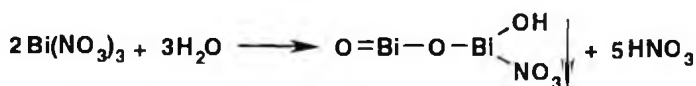
13.2. Соединения висмута

Висмут в природе встречается в виде *висмута* Bi_2S_3 , *бисмита* Bi_2O_3 , *бисмутита* $\text{Bi}_2\text{CO}_3(\text{OH})_4$, *самородного висмута* и др.

Висмута нитрат основной получают окислением свободного от примесей металлического висмута концентрированной азотной кислотой:

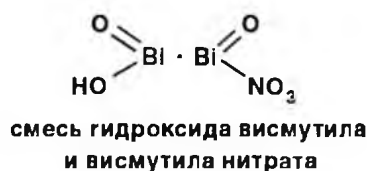
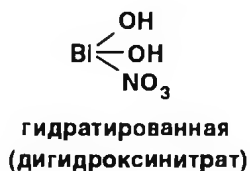
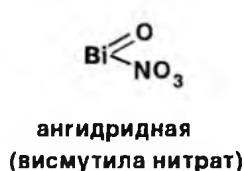


Нитрат висмута гидролизуется в кипящей воде с образованием нерастворимой соли висмута нитрата основного:



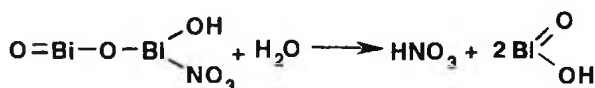
Осадок промывают водой, отфильтровывают и сушат при 30°C .

Химический состав висмута нитрата основного не постоянен. Указанная структура в наибольшей степени соответствует фармакопейному препарату. Однако в нем могут содержаться примеси и других основных солей нитрата висмута различной степени гидролиза:



Кроме того, он адсорбирует в небольших количествах нитрат висмута $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ и гидроксид висмута $\text{Bi}(\text{OH})_3$.

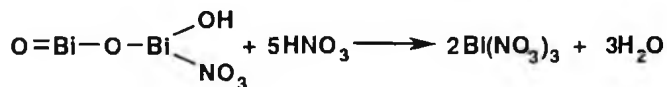
Висмута нитрат основной (табл. 13.2) практически нерастворим в воде и этаноле. Однако смоченный водой, он окрашивает синюю лакмусовую бумагу в красный цвет вследствие гидролиза с образованием азотной кислоты и гидроксида висмутила:



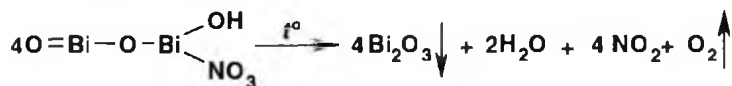
13.2. Свойства висмута нитрата основного

Лекарственное вещество	Описание
Bismuthi subnitras — висмута нитрат основной	Белый аморфный порошок

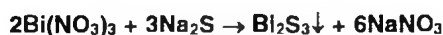
Висмута нитрат основной растворим в кислотах (азотной, хлороводородной). При этом происходит процесс, обратный получению его из средней соли:



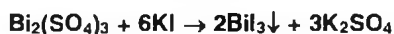
Подлинность висмута нитрата основного устанавливают прокаливанием, которое приводит к разложению с образованием желто-бурых паров (диоксид азота) и желтого остатка (оксид висмута):



При добавлении сульфида натрия к раствору висмута нитрата основного в минеральной кислоте выпадает коричнево-черный осадок (сульфид висмута):



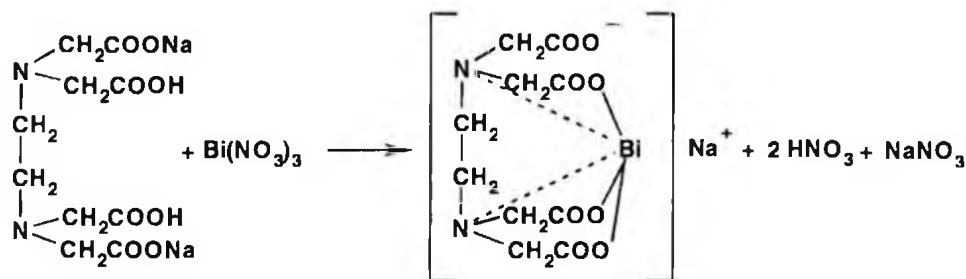
Если взболтать около 0,1 г висмута нитрата основного с разведенной серной кислотой, а затем профильтровать, то после добавления к фильтрату 2 капель раствора йодида калия образуется черный осадок йодида висмута, растворимый в избытке реактива с образованием желто-оранжевого раствора комплексной соли:



В качестве реактивов на ион висмута могут быть использованы дитизон и 8-оксихинолин, образующие внутрикомплексные соединения оранжево-красного цвета, цинхонин в присутствии йодида калия (оранжевое), тиомочевина (желтое), тиоцианат калия (желтое). Указанные реактивы используют для фотометрического определения солей висмута.

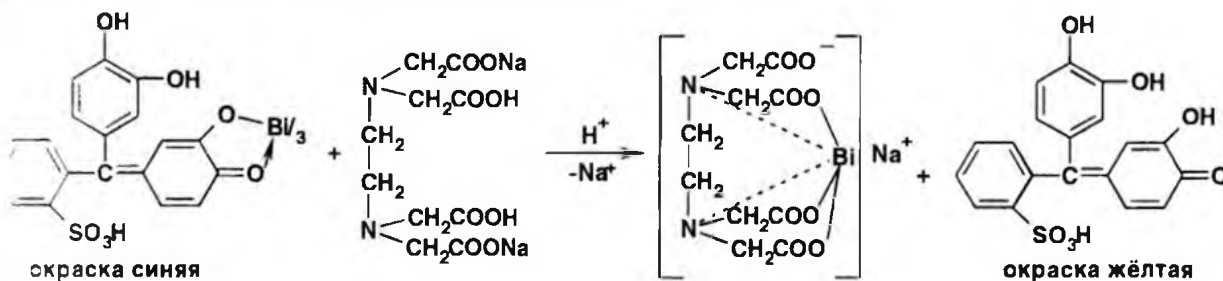
Висмута нитрат основной в соответствии с требованиями ФС проверяют на кислотность водного извлечения (после 30 мин взбалтывания и 6-часового настаивания 5 г лекарственного вещества с 75 мл воды). Проверяют потерю в массе при высушивании (не более 3%), микробиологическую чистоту (ГФ XI, вып. 2, с. 193). Устанавливают также предельное содержание солей щелочных и щелочноземельных металлов (не более 0,5%), карбонатов, сульфатов, хлоридов, солей аммония, меди, серебра, свинца, мышьяка и теллура.

Количественное определение выполняют комплексонометрическим методом. Навеску, растворенную в нагретой азотной кислоте, титруют 0,05 М раствором трилона Б (ЭДТА Na₂) в присутствии индикатора ксиленолового оранжевого или пирокатехинового фиолетового. В процессе титрования титрант связывает ионы висмута, образовавшиеся при растворении лекарственного вещества в азотной кислоте, в комплексное соединение:



Выделяющаяся азотная кислота не мешает титрованию, так как соли висмута количественно взаимодействуют с ЭДТА при pH 2-4. Вот почему в данном случае не требуется добавления буферного раствора.

Окрашенное комплексное соединение пирокатехинового фиолетового с ионом висмута имеет меньшую константу устойчивости, чем Bi³⁺ с динатриевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты. Поэтому при титровании ЭДТА Na₂ отбирает ион висмута у индикатора и связывает его в более прочный комплекс, не имеющий окраски. В эквивалентной точке выделяется свободный индикатор, который придает раствору желтую окраску:



Учитывая непостоянство состава висмута нитрата основного, расчет содержания проводят по оксиду висмута, которого должно быть 79-82%.

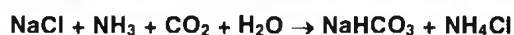
Хранят висмута нитрат основной в хорошо закупоренной таре, предохраняющей от действия света. При доступе влаги и света он постепенно гидролизруется с образованием азотной кислоты и оксидов азота.

Висмута нитрат основной применяют как вяжущее и отчасти антисептическое средство при желудочно-кишечных заболеваниях (по 0,25-0,5 г).

ГЛАВА 14. ЧЕТВЕРТАЯ ГРУППА ПЕРИОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ЭЛЕМЕНТОВ Д.И. МЕНДЕЛЕЕВА

14.1. Карбонаты и гидрокарбонаты

В медицинской практике нашли применение калиевые, натриевые и литиевые соли угольной кислоты. Двухосновная угольная кислота образует два ряда солей: средние (карбонаты) и кислые (гидрокарбонаты). Получают карбонаты и гидрокарбонаты аммиачно-хлоридным способом. На очищенный от примесей рассол хлорида натрия действуют аммиаком, а затем подвергают карбонизации в барботажных колоннах:



Прокаливанием гидрокарбонатов получают карбонаты.

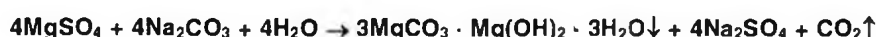
Испытания на подлинность и количественное определение карбонатов и гидрокарбонатов основаны на химической реакции разложения минеральной кислотой:



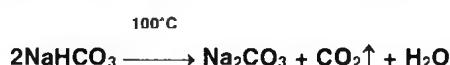
Этот процесс лежит в основе антацидного действия натрия гидрокарбоната.

Чрезвычайно важно уметь быстро в условиях аптеки отличать натрия гидрокарбонат от натрия карбоната, учитывая сходство их физических и химических свойств. Наиболее просто это можно установить, прибавляя к раствору соли индикатор фенолфталеин. При этом 0,1 М растворы карбонатов приобретают красное окрашивание, а аналогичный раствор натрия гидрокарбоната остается бесцветным или становится слабо-розовым.

Для отличия гидрокарбонат-иона от карбонат-иона ФС рекомендует реакцию взаимодействия с насыщенным раствором сульфата магния. Испытание основано на образовании осадка магния карбоната основного. Растворы карбонатов дают эту реакцию при обычной температуре:



Гидрокарбонат-ион образует осадок только после кипячения (превращения в карбонат-ион):



Из соединений этой группы лекарственным веществом является натрия гидрокарбонат (табл. 14.1).

14.1. Свойства натрия гидрокарбоната

Лекарственное вещество	Химическая формула	Описание
Natrii hydrocarbonas — натрия гидрокарбонат	NaHCO_3	Белый кристаллический порошок без запаха, солено-щелочного вкуса

Натрия гидрокарбонат был открыт в 1801 г. В. Розе. В настоящее время его получают при насыщении очищенного кристаллического карбоната натрия диоксидом углерода:



Для окончательной очистки натрия гидрокарбонат перекристаллизовывают из теплой воды (60°C), насыщенной диоксидом углерода.

Натрия гидрокарбонат растворим в воде, практически нерастворим в этаноле. Водные растворы имеют слабощелочную реакцию. Постепенно, особенно при взбалтывании и нагревании растворов, натрия гидрокарбонат переходит (при 70°C) в двойную соль $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot \text{NaHCO}_3$, а при 100°C почти целиком превращается в натрия карбонат Na_2CO_3 . Это следует иметь в виду при приготовлении и хранении растворов натрия гидрокарбоната.

Подлинность его устанавливают по наличию иона натрия и гидрокарбонат-иона. Последний обнаруживают с помощью реакции разложения разведенной хлороводородной кислотой, которое происходит с выделением пузырьков газа:



Для количественного определения используют ту же реакцию. Навеску растворяют в свежeproкипяченной и охлажденной воде (воду кипятят для удаления растворенного углекислого газа) и титруют 0,1 М раствором хлороводородной кислоты (индикатор метиловый оранжевый).

Натрия гидрокарбонат хранят в хорошо закупоренных банках. Он устойчив в сухом воздухе, но во влажном воздухе медленно теряет диоксид углерода и переходит в карбонат натрия.

Натрия гидрокарбонат применяют в качестве антацидного средства внутрь, а также наружно в виде полосканий, промываний, ингаляций (0,5-2%-ные растворы).

14.2. Лития карбонат

Получают лития карбонат действием карбонатов (Na_2CO_3 , K_2CO_3) на соли лития (LiCl , LiNO_3 , Li_2SO_4) или пропуская диоксида углерода (IV) в растворы гидроксида лития:



Из соединений лития применяют лекарственное вещество лития карбонат (табл. 14.2).

14.2. Свойства лития карбоната

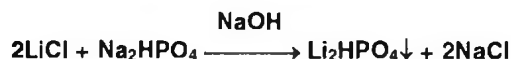
Лекарственное вещество	Химическая формула	Описание
Lithii Carbonate (Lithii carbonas) — лития карбонат	Li_2CO_3	Белый легкий порошок без запаха

Лития карбонат — белое аморфное вещество, умеренно растворимое в воде (1:100). В водных растворах гидролизуется. В холодной воде мало растворим. Насыщенный на холоде раствор мутнеет. В этаноле и других органических растворителях лития карбонат очень мало растворим или практически нерастворим.

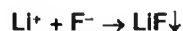
Подлинность подтверждают по изменению окраски бесцветного пламени в карминово-красный цвет (ион лития). Карбонат-ион обнаруживают по обильному выделению пузырьков газа после добавления к лития карбонату разведенной хлороводородной кислоты:



Растворы солей лития в хлороводородной кислоте после добавления раствора гидрофосфата динатрия (натрия фосфата двузамещенного) и гидроксида натрия после кипячения образуют белый осадок:



Растворимые фториды щелочных металлов осаждают из водных растворов солей лития белый аморфный осадок мало растворимого в воде фторида лития:



Реакцию выполняют в присутствии аммиака, который уменьшает растворимость осадка.

С ионами лития в щелочной среде 8-оксихинолин образует соединение, придающее раствору голубовато-зеленую флуоресценцию.

При испытаниях на чистоту обнаруживают наличие примесей солей других щелочных и тяжелых металлов, сульфатов, хлоридов, магния, кальция, бария, потерю в массе при высушивании (до 1%). Тщательный контроль отсутствия примесей необходим, учитывая, что суточная доза лития карбоната может достигать 2,0 г.

Количественное определение основано на титровании растворенной в воде навески предварительно высушенного лития карбоната. Титрантом служит 0,1 М раствор хлороводородной кислоты (индикатор метиловый оранжевый).

Хранят лития карбонат в хорошо закупоренной таре.

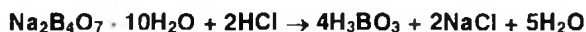
Соли лития издавна используют для лечения подагры и растворения почечных камней. Установлено также, что соли лития способны купировать маниакальное возбуждение у психических больных. С этой целью лития карбонат применяют для лечебных (от 0,6 до 2,0 г в сутки) и профилактических (от 0,3 до 1,2 г в сутки) целей.

ГЛАВА 15. ТРЕТЬЯ ГРУППА ПЕРИОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ЭЛЕМЕНТОВ Д.И. МЕНДЕЛЕЕВА

15.1. Соединения бора

Наиболее важные минералы бора: *борная кислота (сассолин)* H_3BO_3 ; *бура* $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$; *кернит* $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$; *борокальцит* $\text{CaB}_4\text{O}_7 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$; *ашарит* $\text{B}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{MgO} \cdot \text{H}_2\text{O}$ и др.

В медицинской практике применяют лекарственные вещества кислоту борную и натрия тетраборат. Источниками их получения являются природные минералы, которые либо сами содержат борную кислоту (сассолин) и натрия тетраборат (бура, кернит), либо разрушаются с их образованием. Кислоту борную содержат термальные воды или природные рассолы, из которых ее экстрагируют спиртами или адсорбируют сорбентами. Кислоту борную получают также разложением буры или борокальцита горячим раствором хлороводородной кислоты:



Фильтрат охлаждают, и выделившиеся кристаллы кислоты борной перекристаллизовывают из воды.

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



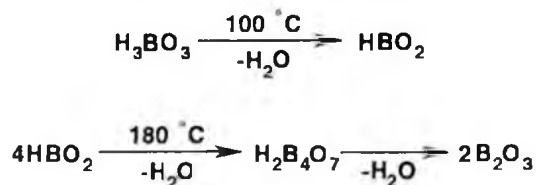
При перекристаллизации натрия тетраборат присоединяет 10 молекул воды.

Кислота борная и натрия тетраборат представляют собой бесцветные вещества (табл. 15.1). Кристаллы кислоты борной жирные на ощупь, что является ее отличительным признаком. Оба лекарственных вещества растворимы в воде и этаноле (1:25), медленно — в глицерине (1:7). В кипящей воде их растворимость значительно улучшается. Кислота борная растворима в этаноле, а натрия тетраборат в нем практически нерастворим.

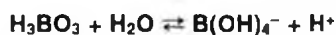
15.1. Свойства лекарственных веществ соединений бора

Лекарственное вещество	Химическая формула	Описание
Acidum boricum — кислота борная	H_3BO_3	Бесцветные, блестящие, жирные на ощупь чешуйки или мелкокристаллический порошок без запаха
Sodium Tetraborate (Natrii tetraboras) — натрия тетраборат (бура)	$\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$	Бесцветные, прозрачные, легко выветривающиеся кристаллы или белый кристаллический порошок

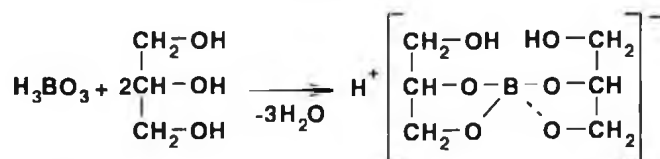
Кислота борная возгоняется с парами воды и этанола. При нагревании кристаллов она постепенно теряет воду, образуя вначале (при 100°C) метаборную кислоту, затем стекловидную сплавленную массу (тетраборная кислота), которая при последующем прокаливании теряет воду, оставляя остаток оксида бора (III):



Водные растворы кислоты борной (1:50) имеют слабокислую реакцию ($K = 6,4 \cdot 10^{-10}$). В водной среде устанавливается равновесие:



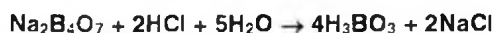
При нейтрализации гидроксидами щелочных металлов образуются соли тетраборной кислоты $\text{H}_2\text{B}_4\text{O}_7$ (тетрабораты) или — реже — метаборной HBO_2 (метабораты). Соли ортоборной кислоты H_3BO_3 неизвестны. Растворы кислоты борной в глицерине в результате образования одноосновной комплексной диглицериноборной кислоты имеют более выраженную кислую реакцию (по сравнению с водным раствором борной кислоты):



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

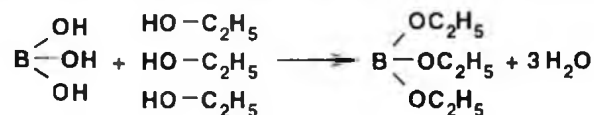


Под действием сильных кислот происходит нейтрализация:



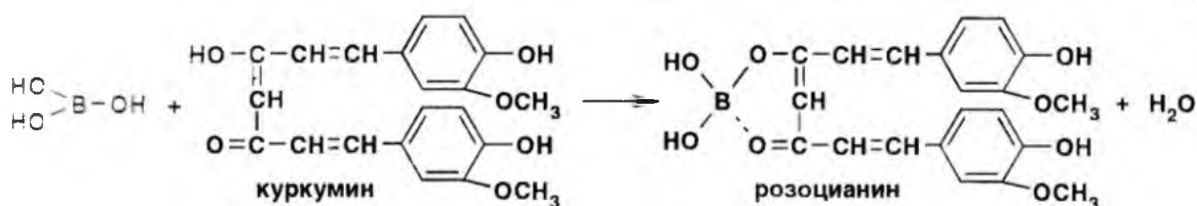
Эту реакцию используют для подготовки натрия тетрабората к испытанию на подлинность, а также для его количественного определения.

Подлинность соединений бора можно установить по реакции образования в присутствии этанола борноэтилового эфира:



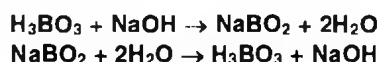
Если затем смесь поджечь, она горит пламенем, окаймленным зеленым цветом.

Наиболее часто соединения бора идентифицируют с помощью куркумовой бумаги, которая от смачивания раствором кислоты борной (буры) и хлороводородной кислоты окрашивается при высушивании в розовый или буровато-красный цвет, переходящий после обработки раствором аммиака в зеленовато-черный. Установлено, что содержащееся в куркуме производное ацетилацетона — *куркумин* (диферулоилметан) в енольной форме взаимодействует с кислотой борной, образуя розоцианин — внутрикомплексное окрашенное соединение по типу эфира (И.М. Коренман):

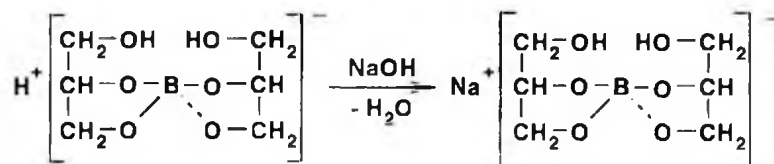


В качестве реактивов для капельного обнаружения кислоты борной и натрия тетрабората могут быть использованы раствор *куркумина* в концентрированной серной кислоте (фиолетовое окрашивание), раствор *хинализарина* в концентрированной серной кислоте (синее окрашивание), раствор *ализаринового красного С* в концентрированной серной кислоте (красное окрашивание), водный раствор *пирокатехинового фиолетового* в присутствии аммиачного буферного раствора (красное окрашивание). Раствор йода в присутствии разведенной хлороводородной кислоты и поливинилового спирта (или поднола, его содержащего) приобретает синее окрашивание.

Для количественного определения соединений бора используют кислотные свойства растворов кислоты борной в глицерине и щелочные свойства водных растворов натрия тетрабората. При прямом титровании кислоты борной щелочью образуется метаборт натрия, который в водных растворах сильно гидролизруется:



В результате гидролиза щелочная реакция наступает до точки эквивалентности. Поэтому для количественного определения используют способность кислоты борной образовывать с глицерином сильную одноосновную диглицериноборную кислоту, которую можно с достаточной точностью оттитровать щелочью, используя в качестве индикатора фенолфталеин:



Количественное определение кислоты борной проводят в смеси (1:4) свежeproкипяченной воды (свободной от углекислого газа) и нейтрализованного (по фенолфталеину) глицерина при комнатной температуре. Для контроля полноты образования натриевой соли диглицериноборной кислоты к концу титрования добавляют дополнительную порцию (10 мл) глицерина. Сохранение при этом розовой окраски свидетельствует о достижении эквивалентной точки. Если окраска исчезает, вновь добавляют глицерин и титрование продолжают. Добавление глицерина продолжают до тех пор, пока розовая окраска не перестанет исчезать.

Количественное определение натрия тетрабората выполняют методом нейтрализации (индикатор метиловый оранжевый), используя для этого реакцию взаимодействия с хлороводородной кислотой:



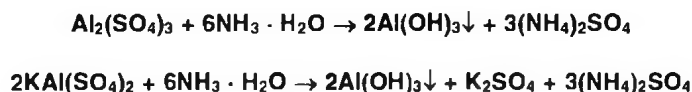
Лекарственные препараты соединений бора хранят в защищенном от света месте, в хорошо закупоренной таре. Кислоту борную и натрия тетраборат применяют в качестве наружных антисептических средств в виде водных 1-4%-ных растворов.

15.2. Соединения алюминия

Из соединений алюминия в медицине чаще всего применяют алюминия гидроксид (табл. 15.2).

Источниками получения алюминия и его солей являются минералы *боксит*, *гипбсит* (*гидрагиллит*), *алунит* и другие, представляющие собой смесь гидроксидов или их сочетание с сульфатом алюминия, оксидом кремния (IV).

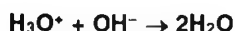
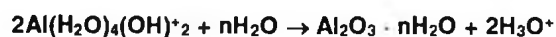
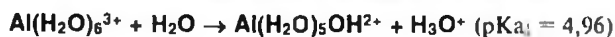
Алюминия гидроксид получают из сульфата алюминия или квасцов и раствора аммиака:



Осаждают при температуре 60°C в присутствии сульфата аммония. Осадок отфильтровывают, промывают горячей водой и высушивают при 40°C.

Известны четыре кристаллические (α , β , γ и γ') модификации и аморфный (гелеобразный) алюминия гидроксид переменного состава $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$.

По современным представлениям образование гидроксида алюминия происходит по схеме:

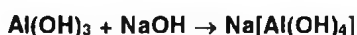
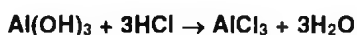


Полное осаждение алюминия гидроксида достигается при $\text{pH} \approx 5$.

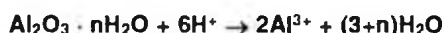
15.2. Свойства алюминия гидроксида

Лекарственное вещество	Химическая формула	Описание
Aluminium Hydroxide (Aluminii hydroxydum) — алюминия гидроксид	$\text{Al}(\text{OH})_3$ или $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$	Аморфный рыхлый белый порошок

Алюминия гидроксид практически нерастворим в воде и этаноле, но растворим при нагревании в разведенных кислотах и растворах едких щелочей с образованием прозрачного или слабомутного раствора:



Таким образом, алюминия гидроксид является амфотерным соединением:



Добавлением раствора хлорида аммония к щелочному раствору можно понизить pH раствора и осадить гидроксид алюминия:



Эту реакцию используют для испытания на подлинность. Если растворить при нагревании алюминия гидроксид в растворе гидроксида натрия, а затем к прозрачному раствору добавить хлорид аммония, то образуется белый студенистый осадок алюминия гидроксида.

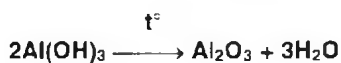
Ион алюминия обнаруживают с помощью реакции пиролиза. Смоченное раствором нитрата кобальта небольшое количество алюминия гидроксида образует после прокаливании пламя, окрашенное в синий цвет вследствие образования алюмината кобальта (*тенировой сини*) — $\text{Co}(\text{AlO}_2)_2$.

В качестве реактивов на катион алюминия можно использовать также ализарин, образующий ализаринат алюминия (красное окрашивание); алюминон, образующий красный осадок; 8-оксихинолин — белый осадок.

Кроме испытаний на примеси хлоридов, сульфатов, солей аммония, тяжелых металлов, мышьяка, МФ предусматривает установление нейтрализующей способности, суть которой состоит в определении количества 0,05 М хлороводородной кислоты, которое связывает 1,0 г алюминия гидроксида.

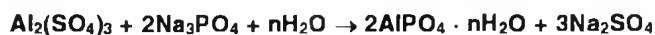
Количественное определение алюминия гидроксида выполняют комплексометрическим методом, используя обратное титрование. Избыток ЭДТА Na оттитровывают 0,02 М раствором сульфата меди (индикатор мурексид).

Для количественного определения алюминия гидроксида может быть применен гравиметрический метод, основанный на предварительном прокаливании, охлаждении и взвешивании образовавшегося оксида алюминия:



Хранят алюминия гидроксид в хорошо закупоренной таре, применяют как антацидное средство.

Применяют в медицине также алюминия фосфат (Aluminium Phosphate). Его получают из растворимых солей алюминия при взаимодействии с эквивалентными количествами ортофосфатов щелочных металлов в растворах с pH 4,0-4,5:



Выпадает аморфный осадок.

Применяют алюминия фосфат в виде геля в качестве противоязвенного, антацидного, обволакивающего, адсорбирующего средства. Механизм действия заключается в том, что в желудке в течение 10 мин pH повышается до 3,0-5,0 и снижается протеолитическая активность пепсина. Вторичная гиперсекреция не наступает, адсорбируются бактерии, вирусы, газы, эндо- и экзотоксины. Назначают при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта внутрь, через 1-2 часа после еды по 3-5 пакетиков на прием (один пакетик с 16 г геля содержит 10,4 г алюминия фосфата).

Гефал (Gefal) — лекарственный препарат, содержащий алюминия фосфат в виде суспензии (наполнители сахар, ни-
тагин, метазол) белого цвета, сладковатого вкуса, с запахом ароматической добавки. Выпускают во флаконах из полиэти-
лена № 10. Хранят в сухом прохладном месте. Замораживание не допускается. Применяют как антацидное средство при
гастритах, гастритах, диспепсии и др.

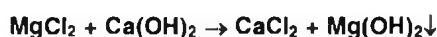
ГЛАВА 16. ВТОРАЯ ГРУППА ПЕРИОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ЭЛЕМЕНТОВ Д.И. МЕНДЕЛЕЕВА

16.1. Соединения магния

Встречается магний в природе в виде различных соединений, главным образом *магнезита* MgCO_3 , *доломита* $\text{MgCa}(\text{CO}_3)_2$, *кизерита* $\text{MgSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, *эпсомита* $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, различных силикатов (*серпентин*, *асбест*, *тальк* и др.).

Соединения магния применяют в медицинской практике в виде магния оксида, магния сульфата и др.

Магния оксид можно получить при обработке природных рассолов гидроксидом кальция (известковым молоком). Образуется гидроксид магния, который превращают в оксид термической обработкой (при 500-700°C):



Приготовленный в таких условиях магния оксид называют «легкой магнезией». Магния оксид можно также получить обжигом магнезита, доломита, основного карбоната магния, бишофита ($\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) и других термически нестойких соединений магния.

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



При комнатной температуре из водных растворов кристаллизуется $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$.

Магния оксид и магния сульфат различаются по физическим свойствам (табл. 16.1). Магния оксид практически нерастворим в воде (свободной от примеси углекислого газа) и в этаноле, но растворим в разведенных кислотах. Магния сульфат легко растворим в воде, практически нерастворим в этаноле.

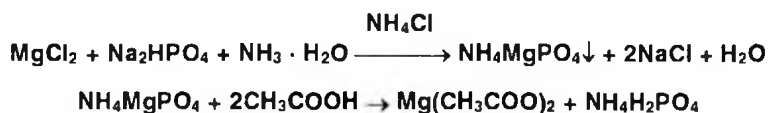
16.1. Свойства лекарственных веществ соединений магния

Лекарственное вещество	Химическая формула	Описание
Magnesium Oxide (Magnesii oxydum) — магния окись, магния оксид	MgO	Белый мелкий легкий порошок без запаха
Magnesium Sulfate (Magnesii sulfas) — магния сульфат	$\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	Бесцветные призматические выветривающиеся кристаллы

Испытания на подлинность магния оксида проводят после предварительного растворения в разведенных кислотах:



Для обнаружения иона магния используют общую реакцию образования нерастворимого в воде, но растворимого в уксусной кислоте белого кристаллического осадка фосфата магния-аммония. Осадок выпадает при добавлении к раствору соли магния гидрофосфата динатрия и раствора аммиака:



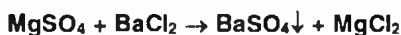
К реакционной смеси необходимо прибавлять раствор хлорида аммония (до pH 9) во избежание образования в щелочной среде аморфного осадка гидроксида магния $\text{Mg}(\text{OH})_2$ (при pH > 10). Однако большой избыток хлорида аммония может препятствовать осаждению фосфата магния-аммония.

Ион магния в магния оксиде обнаруживают, осаждая его из растворов в хлороводородной кислоте избытком гидроксида натрия. Образующийся гидроксид магния представляет собой белый студенистый осадок, нерастворимый в избытке раствора гидроксида натрия. Если затем добавить несколько капель йода, то осадок приобретает темно-коричневую окраску.

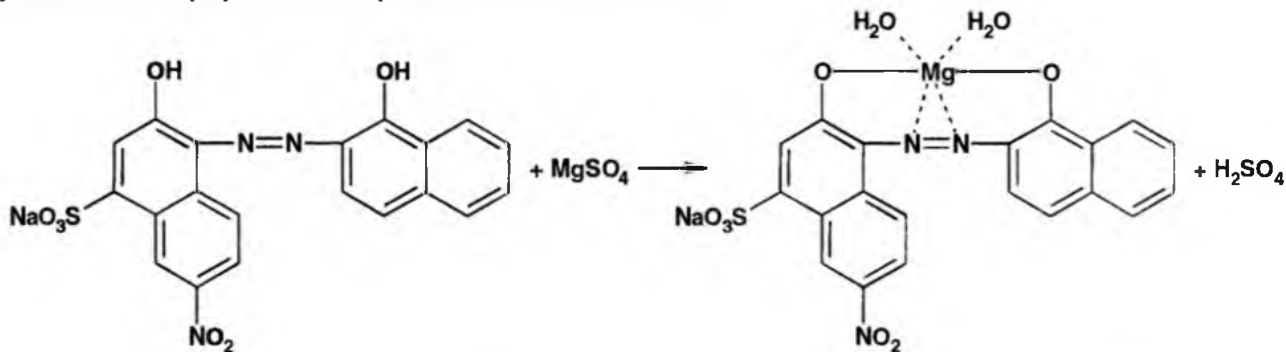
Хинализарин (1,2,5,8-тетраоксиантрахинон) в щелочной среде с ионами магния образует малорастворимое соединение синего цвета, а 8-оксихинолин (при pH 9-12) — флуоресцирующий зеленым светом оксихинолинат магния.

Реактивами на ион магния являются дифенилкарбазид, титановый желтый, магнезоны I и II. Последние используют для количественного фотометрического определения магния.

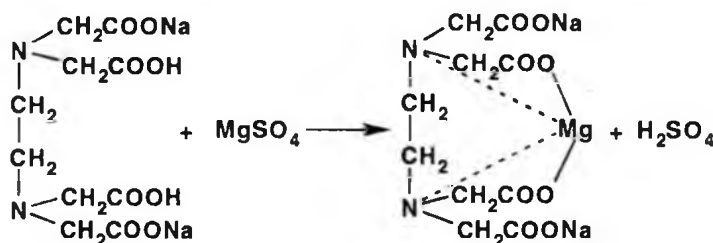
В магния сульфате устанавливают наличие сульфат-иона:



Соединения магния количественно определяют прямым комплексонометрическим методом с использованием индикатора кислотного хром черного специального (эриохром черный Т). После добавления индикатора к титруемому раствору ионы магния образуют с ним непрочное комплексное соединение:

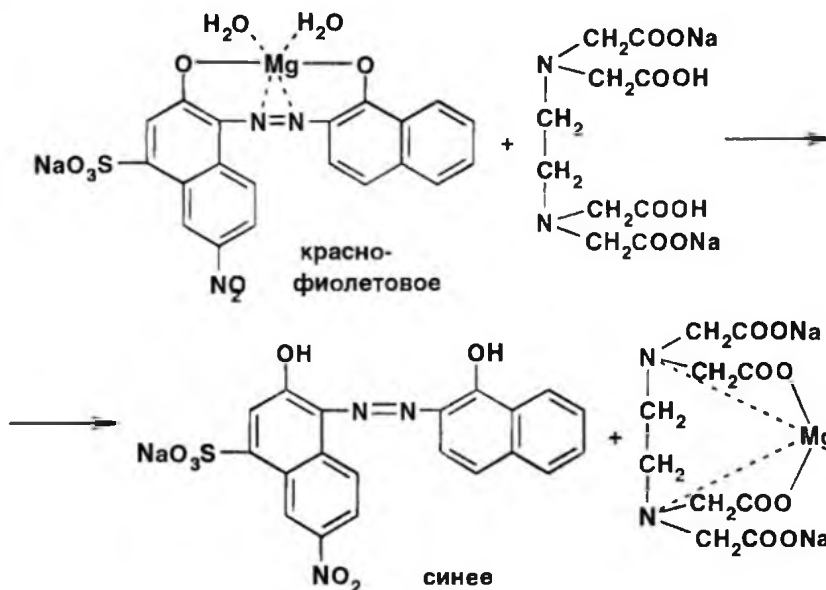


Титрант — 0,05 М раствор трилона Б (ЭДТА Na_2) связывает находящиеся в растворе ионы магния в комплексное соединение:

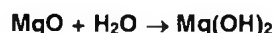
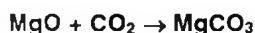


Поскольку при этом происходит выделение серной кислоты, для поддержания оптимального значения pH среды необходимо прибавлять аммиачный буферный раствор.

В эквивалентной точке, когда все ионы магния будут связаны в комплексное соединение металл — ЭДТА Na_2 , титрант вступает во взаимодействие с ионами магния, содержащимися в составе комплекса металл — индикатор. Последний имеет меньшую константу устойчивости, чем комплексное соединение ЭДТА Na_2 — металл, поэтому происходит разрушение комплекса индикатора с ионами магния. При этом красно-фиолетовая окраска раствора переходит в синюю окраску свободного индикатора:



Соединения магния хранят в хорошо закупоренной таре, так как магния оксид взаимодействует с углекислым газом и влагой, содержащимися в воздухе, образуя примесь карбоната и гидроксида магния:



Магния сульфат в плохо закупоренной таре постепенно теряет кристаллизационную воду.

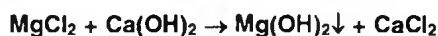
Магния оксид в дозах 0,5–1–3 г применяют при повышенной кислотности желудочного сока. Магния сульфат проявляет слабительный эффект при приеме внутрь больших доз (10–30 г). При парентеральном введении 20–25%-ных растворов магния сульфат оказывает успокаивающее действие, поэтому его назначают в качестве седативного, противосудорожного, спазмолитического средства.

16.2. Соединения кальция

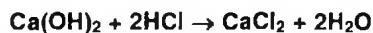
Кальция хлорид получают обработкой мела или мрамора хлороводородной кислотой:



Содержащиеся в природных минералах примеси ионов магния и железа (после окисления до Fe^{3+}) осаждают гидроксидом кальция:



Осадок отфильтровывают, а избыток гидроксида кальция превращают в кальция хлорид, действуя хлороводородной кислотой:



Следовательно, удаление примесей проводят таким образом, что в результате реакций получают только кальция хлорид и нерастворимые в воде гидроксиды металлов. Последние отделяют фильтрованием. Недостаточно тщательная очистка кальция хлорида от примесей тяжелых металлов может быть причиной его недоброкачественности. Раствор кальция хлорида упаривают, в результате выкристаллизовывается $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Это очень гигроскопичное, расплывающееся на воздухе вещество.

В медицинской практике применяют кальция хлорид (табл. 16.2). Он очень легко растворим в воде с образованием растворов нейтральной реакции. Раствор в воде при этом сильно охлаждается. В отличие от многих неорганических солей кальция хлорид легко растворяется в этаноле.

16.2. Свойства кальция хлорида

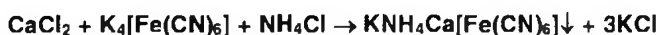
Лекарственное вещество	Химическая формула	Описание
Calcium Chloride (Calcii chloridum) — кальция хлорид	$\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	Бесцветные кристаллы без запаха, горько-соленого вкуса, очень гигроскопичные, расплываются на воздухе, переходя при 34°C в дигидрат

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



В разбавленных растворах ион кальция образует с серной кислотой (1:4) характерные игольчатые кристаллы $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Гексааниоферрат (II) калия при pH 7 в присутствии хлорида аммония образует с ионами кальция белый кристаллический осадок:

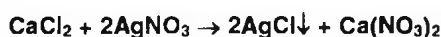


Количество ионов калия и аммония может меняться от 0 до 2 в зависимости от условий реакции.

Кальция хлорид испытывают также на наличие хлорид-ионов. В ФС предусмотрены испытания на возможные примеси различных катионов (бария, магния, железа, цинка, алюминия) и анионов (сульфаты, фосфаты).

Количественное определение кальция хлорида выполняют комплексонометрическим методом. В основе определения лежит тот же химический процесс, что и при анализе солей магния. Индикатором служит кислотный хром темно-синий, который в эквивалентной точке приобретает сине-фиолетовое окрашивание.

Кальция хлорид можно количественно определить и по аниону аргентометрическим методом:



При хранении необходимо учитывать высокую гигроскопичность кальция хлорида. Поэтому его хранят в небольших хорошо закупоренных стеклянных банках с пробками, залитыми парафином, в сухом месте.

Кальция хлорид применяют в качестве средства, оказывающего противоаллергическое, противовоспалительное, кровоостанавливающее, диуретическое действие. Назначают его внутрь (5-10%-ные растворы) или внутривенно по 5, 10, 15 мл 10%-ного раствора.

В хирургической и стоматологической практике применяют кальция сульфат жженный (Calcii sulfas ustus). В природе широко распространен гипс, представляющий собой кальция сульфата дигидрат $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. При нагревании до 130-150°C он теряет часть своей кристаллизационной воды и превращается в гемигидрат (полугидрат) $2\text{CaSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$. (При температуре выше 150°C гипс теряет всю кристаллизационную воду и способность ее присоединять, т.е. становится непригодным для применения.)

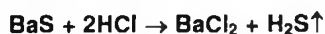
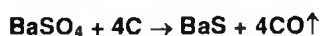
Кальция сульфат жженный (гипс) — сухой, мелкий, аморфный порошок белого или слегка сероватого цвета. Он мало растворим (1:600) в воде, водный раствор имеет нейтральную реакцию. Подлинность гипса устанавливают по иону кальция и сульфат-иону. Гипс испытывают также на затвердевание: смесь 10 ч. гипса и 5 ч. воды должна затвердевать в белую твердую плотную массу не ранее чем через 4 мин и не позднее чем через 10 мин. Хранят гипс в хорошо закупоренных стеклянных и жестяных банках в сухом прохладном месте.

16.3. Соединения бария

Барий рассеян в горных породах в виде немногочисленных минералов, из которых промышленное значение имеют *барит* (тяжелый шпат) BaSO_4 и *витерит* BaCO_3 .

В медицинской практике применяют высокодисперсный бария сульфат для рентгенографии.

Для его получения минералы вначале превращают в растворимую соль — хлорид бария, а затем из ее растворов осаждают сульфат бария. Исходным продуктом получения хлорида бария может служить минерал барит. Его предварительно прокалывают с углем и обрабатывают хлороводородной кислотой:



Хлорид бария можно получить и из витерита:



Затем на полученный раствор действуют раствором сульфата натрия или магния:



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

Бария сульфат представляет собой белый порошок (табл. 16.3). Практически не растворяется ни в одном из общеупотребительных растворителей (воде, разведенных кислотах и щелочах, органических растворителях). Растворим в концентрированной серной кислоте, концентрированных растворах щелочей, растворах карбонатов щелочных металлов.

16.3. Свойства бария сульфата

Лекарственное вещество	Химическая формула	Описание
Barium Sulfate (Barii sulfas pro roentgeno) — бария сульфат для рентгенографии	BaSO_4	Белый тонкий рыхлый порошок без запаха и вкуса

Для испытания подлинности бария сульфат превращают в карбонат кипячением в растворе карбоната натрия:



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



Осадок, полученный после кипячения бария сульфата с раствором карбоната натрия (содержащий карбонат бария), обрабатывают хлороводородной кислотой:



Затем фильтруют, чтобы отделить избыток непрореагировавшего бария сульфата, и устанавливают наличие ионов бария, осаждая их разведенной серной кислотой:



Таким образом, обнаружение ионов бария и сульфат-ионов основано на образовании осадка сульфата бария. Дихромат калия в ацетатном буферном растворе образует с ионами бария желтый кристаллический осадок:



Соли бария окрашивают бесцветное пламя горелки в желто-зеленый цвет.

При испытании на чистоту особое внимание уделяют обнаружению солей бария, растворимых в воде (хлориды) или в кислотах (сульфиды, карбонаты). Растворимые соли бария, всасываясь, могут вызвать очень тяжелое отравление организма. Бария сульфат подвергают контролю на содержание допустимых количеств примесей кислот или щелочей, ионов железа, мышьяка и тяжелых металлов, хлоридов, сульфатов, фосфатов, сульфитов, других восстанавливающих веществ, а также на микробиологическую чистоту.

Бария сульфат для рентгенографии подвергают испытанию на степень дисперсности. Оно основано на проверке в течение 15 мин скорости оседания взвеси, состоящей из 5 г бария сульфата и 50 мл воды в мерном цилиндре определенного объема.

Бария сульфат по МФ подвергают также испытанию на окисляемые соединения серы (по выделению йода из йодата калия), на вещества, растворимые при кипячении в уксусной кислоте. Устанавливают потери в массе после прокаливании до 600°C (не более 20 мг/г).

Количественное определение бария сульфата для рентгенографии ФС рекомендует выполнять гравиметрическим методом. Навеску (около 2,0 г) кипятят 15 мин с 15 мл хлороводородной кислоты, разбавляя водой до 100 мл. Затем фильтруют до отрицательной реакции на хлориды. Осадок озолотят, прокаливают (800–850°C), охлаждают и взвешивают. Бария сульфата должно быть 97,5–100,5%. Количественное содержание можно также установить методом ионообменной хроматографии. Нагревают в течение 12 ч при 70–80°C с ионообменной смолой (в Н-форме). Ион бария адсорбируется, а эквивалентное количество выделившейся серной кислоты оттитровывают гидроксидом натрия.

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

Высокие требования к чистоте лекарственного препарата вызваны тем, что его принимают внутрь. Бария сульфат для рентгенографии назначают при рентгенологическом исследовании желудка и кишечника (до 100 г) в виде водной суспензии, которую готовят перед применением.

16.4. Соединения цинка

В медицине применяют неорганические соединения цинка: цинка оксид и цинка сульфат. Основным источником их получения — очищенный от примесей металлический цинк. Цинка сульфат впервые получен в 1730 г. растворением цинка в разведенной серной кислоте. Этот способ используют и в настоящее время для получения лекарственного вещества:

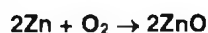


Из растворов кристаллизуется гептагидрат цинка сульфата при 39–41°C. При 42–70°C образуется гексагидрат, а выше 70°C — моногидрат.

Раствор цинка сульфата при нагревании с карбонатом натрия образует осадок основного карбоната цинка, который промывают для удаления сульфат-ионов, сушат и прокаливают (300°C) до получения оксида:



Цинка оксид получают также окислением цинка на воздухе или в кислороде:



По физическим свойствам указанные соединения отличаются друг от друга, поскольку один является оксидом, а другой — солью (табл. 16.4).

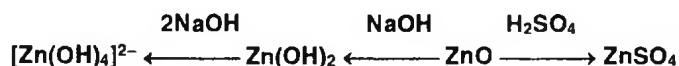
16.4. Свойства лекарственных веществ соединений цинка

Лекарственное вещество	Химическая формула	Описание
Zinc Oxide (Zinci oxydum) — цинка окись, цинка оксид	ZnO	Белый или белый с желтоватым оттенком аморфный порошок
Zinc Sulfate (Zinci sulfas) — цинка сульфат	ZnSO ₄ · 7H ₂ O	Бесцветные прозрачные кристаллы или мелкокристаллический порошок без запаха. На воздухе выветривается, а при 280°С полностью теряет кристаллизационную воду

Цинка оксид практически нерастворим в воде, но растворим в растворах кислот, щелочей и аммиака. Цинка сульфат очень легко растворим в воде с образованием растворов, имеющих кислую реакцию. Оба вещества практически нерастворимы в этаноле.

Цинка оксид при прокаливании желтеет, при охлаждении принимает прежнюю окраску. Это специфическое свойство, обусловленное односторонней деформацией кристаллов ZnO, позволяет отличать его от других оксидов и солей.

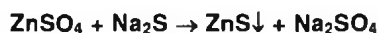
Соединения цинка проявляют амфотерные свойства. При растворении в разведенных минеральных кислотах цинка оксид образует соли, а в избытке растворов гидроксидов щелочных металлов — растворимые в воде гидроксокомплексы:



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



Перед испытанием на подлинность цинка оксид превращают в соль, растворяя в разведенной серной кислоте. Наличие иона цинка устанавливают по образованию белого осадка сульфида цинка, нерастворимого в уксусной кислоте и легко растворимого в разведенной хлороводородной кислоте (поэтому реакцию нужно выполнять в нейтральной среде):



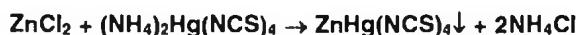
Эта реакция позволяет отличать цинк от других тяжелых металлов, образующих сульфиды черного цвета.

Растворы солей цинка образуют белый гелеобразный осадок при взаимодействии с раствором гексацианоферрата (II) калия:



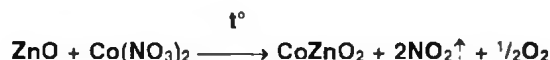
Осадок нерастворим в разведенных кислотах, растворим в растворах щелочей.

Тетрароданомеркурат (II) аммония образует с солями цинка в слабокислой среде белый кристаллический осадок:



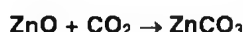
Дитизон, взаимодействуя с ионами цинка, дает дитизонат, окрашенный в щелочной среде в красный цвет.

Подобно ионам алюминия (III) цинк во всех соединениях можно обнаружить специфичной реакцией, основанной на прокаливании с нитратом кобальта. Образуется так называемая «зелень Ринмана» — ярко-зеленый плав:



Количественное определение обоих лекарственных веществ проводят комплексонометрическим методом по иону цинка аналогично определению соединений магния и кальция.

Соединения цинка хранят в хорошо закупоренной таре. При хранении следует иметь в виду, что цинка оксид поглощает углекислый газ из воздуха:



Цинка сульфат на воздухе теряет кристаллизационную воду. Растворы цинка сульфата при хранении мутнеют вследствие образования основной соли: $3\text{Zn}(\text{OH})_2 \cdot \text{ZnSO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

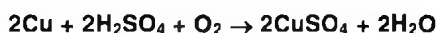
Цинка оксид применяют наружно в качестве вяжущего, подсушивающего и дезинфицирующего средства при кожных заболеваниях. Растворы цинка сульфата (0,1-0,25%) применяют в качестве вяжущего и антисептического средства в офтальмологии, оториноларингологической и урологической практике.

ГЛАВА 17.

ПЕРВАЯ ГРУППА ПЕРИОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ЭЛЕМЕНТОВ Д.И. МЕНДЕЛЕЕВА

17.1. Соединения меди

Из соединений меди (II) применяют меди сульфат. Меди сульфат встречается в виде минералов, содержащих различное число молекул кристаллизационной воды. Меди сульфат можно получить, действуя серной кислотой на металлическую медь в присутствии окислителей. Этот способ лежит в основе современного промышленного производства меди (II) сульфата. Металлическую медь растворяют в нагретой разбавленной серной кислоте при продувании воздуха:

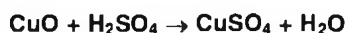


В качестве окислителя можно использовать не только кислород воздуха, но и чистую азотную кислоту:



Полученный раствор выпаривают досуха для удаления воды и оксидов азота.

Получают меди (II) сульфат также растворением оксида (II) меди в серной кислоте:



Меди (II) сульфат представляет собой кристаллогидрат и отличается характерной синей окраской (табл. 17.1).

17.1. Свойства меди (II) сульфата

Лекарственное вещество	Химическая формула	Описание
Cupri sulfas — меди сульфат, меди (II) сульфат	$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	Синие кристаллы или синий кристаллический порошок без запаха, металлического вкуса. Медленно выветривается на воздухе.

При выветривании или прокаливании меди сульфат постепенно теряет кристаллизационную воду, что приводит к уменьшению интенсивности окраски кристаллов. При 105°C отщепляется две молекулы воды, при 150°C он обезвоживается до моногидрата. Полная потеря кристаллизационной воды (при 250°C) сопровождается обесцвечиванием. Меди (II) сульфат легко растворим в воде с образованием растворов нейтральной реакции, практически нерастворим в этаноле.

Для установления подлинности используют свойство иона меди легко восстанавливаться. В качестве восстановителя берут железную пластинку или гвоздь, которые при соприкосновении с раствором меди (II) сульфата покрываются красным налетом металлической меди:

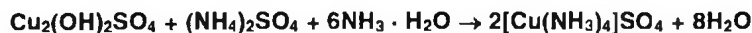


Соли меди (II) в присутствии хлороводородной кислоты окрашивают бесцветное пламя горелки в зеленый цвет.

Ион меди можно идентифицировать, используя способность этого элемента легко образовывать комплексные соединения с раствором аммиака. Под действием аммиака из раствора меди (II) сульфата вначале осаждается голубой осадок:



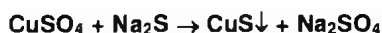
Осадок легко растворяется в избытке раствора аммиака, образуя аммиакаты меди темно-синего цвета:



Число молекул аммиака в аммиакатах может меняться от одной до четырех.

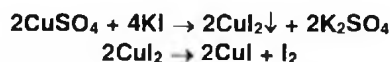
Гексацианоферрат (II) калия при pH 7 осаждает ионы меди в виде красно-бурого осадка, растворимого в аммиаке с образованием аммиакатов меди.

Раствор меди (II) сульфата с сульфидом натрия образует черный осадок сульфида меди (II), нерастворимый в хлороводородной кислоте:



Диэтилдитиокарбаминат натрия образует с ионом меди (II) красного цвета соединение, а дитизон — комплекс красно-фиолетового цвета. Окрашенные продукты извлекаются хлороформом. Меди сульфат дает характерную реакцию на сульфат-ион.

Количественное определение основано на восстановлении катиона меди (II) до меди (I):



Выделившийся йод титруют раствором тиосульфата натрия (индикатор крахмал).

Содержание меди (II) сульфата может быть также установлено комплексонометрическим методом.

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

Меди (II) сульфат применяют в качестве наружного антисептического, вяжущего или прижигающего средства в виде 0,25%-ных растворов в глазной и урологической практике.

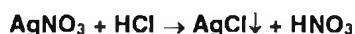
17.2. Соединения серебра

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

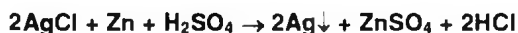
Получают серебра нитрат действием на металлическое серебро избытком азотной кислоты. Происходит процесс окисления серебра с образованием соли:



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



Хлорид серебра промывают и восстанавливают цинковой пылью до металлического серебра:



Затем вновь получают серебра нитрат из очищенного металлического серебра, растворяя его в азотной кислоте. Полученный раствор концентрируют до кристаллизации. Кристаллы промывают водой и сушат в темноте. Под влиянием света, особенно в присутствии следов органических веществ, серебра нитрат темнеет, так как происходит восстановление серебра:



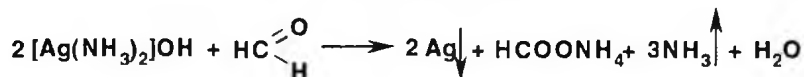
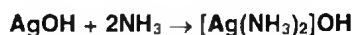
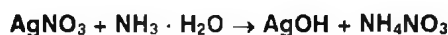
Серебра нитрат отличается характерной формой кристаллов (табл. 17.2).

Он очень легко растворим в воде с образованием растворов практически нейтральной реакции. Трудно растворим в этаноле.

17.2. Свойства серебра нитрата

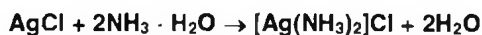
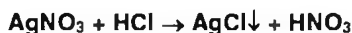
Лекарственное вещество	Химическая формула	Описание
Silver Nitrate (Argentii nitras) — серебра нитрат	AgNO_3	Бесцветные прозрачные кристаллы в виде пластинок или белых цилиндрических палочек, без запаха

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



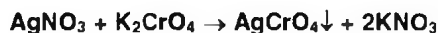
Эти реакции лежат в основе образования «серебряного зеркала» — тонкой блестящей пленки серебра на стенках пробирки.

Ион серебра можно открыть с помощью реакции, которую используют для обнаружения хлорид-иона. Реактивом при этом служит раствор хлороводородной кислоты или хлорида натрия. Осаждающийся хлорид серебра нерастворим в азотной кислоте, но растворяется в растворе аммиака с образованием комплексного соединения:



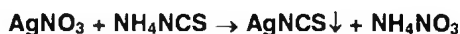
Для обнаружения иона серебра можно применить реакцию осаждения с йодид-ионом. Образуется желтого цвета осадок йодида серебра, нерастворимый в растворах аммиака и азотной кислоты.

Ион серебра можно обнаружить, используя реакцию осаждения с хроматом калия, по образованию оранжево-красного осадка хромата серебра:

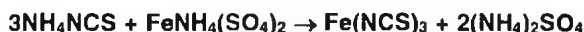


Нитрат-ион обнаруживают по реакции с дифениламином (см. ч. 2, гл. 13).

Количественно серебра нитрат определяют тиоцианатометрическим (роданометрическим) методом:



Избыток титранта — тиоцианата аммония взаимодействует с индикатором — железоаммониевыми квасцами, окрашивая смесь по окончании титрования в розовый цвет:

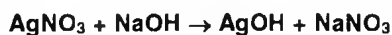


Серебра нитрат хранят по списку А в хорошо закупоренных банках с притертой пробкой, в защищенном от света месте, чтобы не допустить восстановления серебра нитрата до металлического серебра.

Применяют серебра нитрат в качестве антисептического средства наружно в виде 1-2%-ных водных растворов для лечения глазных и кожных заболеваний. (Необходимо очень тщательно контролировать концентрацию.)

17.3. Коллоидные препараты серебра

Исходными продуктами получения коллоидных препаратов серебра являются белки (обычно яичный белок или казеин) и серебра нитрат. При обработке белков водяным паром или растворами кислот и щелочей выделяется лизальбиновая и протальбиновая кислоты, обладающие восстановительными свойствами. Из серебра нитрата вначале осаждают серебра оксид:



Свежеосажденный оксид серебра промывают водой и смешивают с раствором лизальбината натрия или протальбината натрия. Последние восстанавливают серебро, которое в коллоидном состоянии связывается с белком. Берут такое количество лизальбината или протальбината натрия и оксида серебра, чтобы препарат содержал не менее 70% коллоидного серебра при получении колларгола и 8% серебра при получении протаргола. Очищают препараты от примесей ионов серебра, нитрат-ионов и щелочей путем диализа. Затем выпаривают в вакууме при 30-40°C до получения сухого геля и измельчают. Колларгол и протаргол различаются по физическим свойствам, которые зависят от концентрации в них серебра (табл. 17.3).

17.3. Свойства коллоидных препаратов серебра

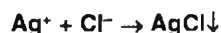
Лекарственное вещество	Описание
Collargolum — колларгол (Silver colloid)	Зеленовато- или синевато-черные пластинки с металлическим блеском, без запаха
Protargolum — протаргол (Silver proteinate)	Коричнево-желтый или коричневый легкий порошок без запаха, слегка гигроскопичен

Протаргол изменяется под действием света. Он медленно растворим в воде (1:15) с образованием коллоидного раствора, практически нерастворим в этаноле и хлороформе. Колларгол образует в воде коллоидный раствор (1:50), который при разбавлении водой (1:2000) имеет коричневый или красновато-бурый оттенок. Он прозрачен в проходящем и опалесцирует в отраженном свете.

Подлинность коллоидных препаратов серебра устанавливают с помощью реакций на наличие белка и серебра. Белок можно обнаружить по обугливанию и запаху жженого рога (жженой шерсти) при прокаливании или с помощью биурет-

вой реакции (см. гл. 12, 12.3). Для ее выполнения препараты нагревают до кипения в присутствии хлороводородной кислоты. Образующиеся при этом продукты кислотного гидролиза белка (полипептиды) отфильтровывают через плотный двойной фильтр. К фильтрату последовательно прибавляют растворы гидроксида натрия и сульфата меди. После перемешивания появляется фиолетовое окрашивание.

Полученный после озоления колларгола и протаргола остаток растворяют в азотной кислоте и испытывают на наличие иона серебра:



Для отличия колларгола от протаргола ФС рекомендует использовать реакцию образования серебролизальбиновой кислоты. Золь колларгола (1:50) после смешивания с разбавленной хлороводородной кислотой образует темно-бурый осадок, который при добавлении раствора гидроксида натрия вновь превращается в золь.

При испытании на чистоту устанавливают наличие примеси ионов серебра, щелочность, прозрачность растворов. Колларгол не должен содержать нерастворимых в воде веществ, а протаргол — продуктов разложения белка.

Количественное определение выполняют по содержанию серебра. Вначале коллоидные препараты разрушают кипячением в смеси концентрированной серной и азотной кислот. Затем образовавшиеся ионы серебра количественно определяют так же, как серебра нитрат тиоцианатометрическим методом. Колларгол должен содержать не менее 70% серебра, а протаргол — 7,5-8,5%.

Коллоидные препараты серебра хранят в хорошо укуренных банках оранжевого стекла в защищенном от света месте, чтобы не допустить разложения с образованием ионов серебра (колларгол — по списку Б).

Колларгол и протаргол применяют наружно в виде 1, 3, 5%-ных растворов, колларгол — 15% мази в качестве вяжущих, антисептических, противовоспалительных средств.

ГЛАВА 18. ВОСЬМАЯ ГРУППА ПЕРИОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ЭЛЕМЕНТОВ Д.И. МЕНДЕЛЕЕВА И ЛАНТАНОИДЫ

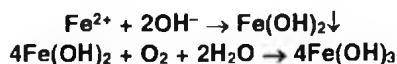
18.1. Лекарственные вещества железа и его соединений

В медицинской практике применяют железа (II) сульфат. Гептагидрат сульфата железа $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ содержит природный минерал *мелантерит*. Его получают также, растворяя избыток восстановленного железа в 25-30%-ном растворе серной кислоты, при нагревании до 80°C:



Раствор упаривают до кристаллизации, и полученный железа (II) сульфат сушат при 30°C. Он имеет характерные свойства (табл. 18.1), легко растворим в воде с образованием растворов слабокислой реакции, растворим в этаноле, глицерине. Железа (II) сульфат проявляет восстановительные свойства, образует двойные соли (*соль Мора*), аддукты $(\text{FeSO}_4)_x(\text{NO})_y$, другие комплексы.

С раствором аммиака или щелочей соли железа (II) образуют осадок железа (II) гидроксида светло-зеленого цвета, который на воздухе постепенно превращается в бурого цвета осадок железа (III) гидроксида:



18.1. Свойства железа (II) сульфата

Лекарственное вещество	Химическая формула	Описание
Ferrous Sulfate (Ferro (II) sulfas) — железа (II) сульфат	$\text{FeSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	Прозрачные кристаллы светлого голубовато-зеленого цвета или кристаллический бледно-зеленый порошок. На воздухе выветривается

Катион железа (II) можно обнаружить с помощью различных реакций. ФС рекомендует для этого реакцию образования синего осадка турнбулевой сини при действии раствором гексацианоферрата (III) калия:



С сульфид-ионами катионы железа (II) образуют черный осадок сульфида:



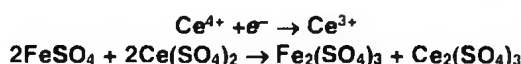
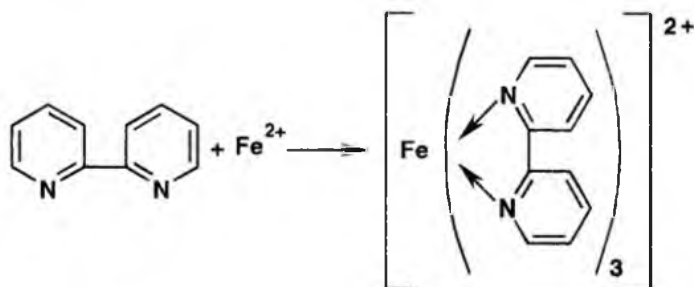
Диметилглиоксим образует с ионами железа (II) в аммиачных растворах устойчивое комплексное соединение красного цвета, растворимое в воде. Сульфат-ион обнаруживают по реакции с раствором хлорида бария.

Для количественного определения используют реакцию окисления ионов железа (II) в ионы железа (III) с помощью титрованного раствора перманганата калия:



Использование хлороводородной кислоты вместо серной ведет к перерасходу титранта, т.к. избыток хлоридов взаимодействует с перманганат-ионом.

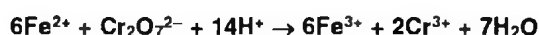
Простым методом, позволяющим быстро и точно определять содержание железа (II), является цериметрия. Соли железа (II) в присутствии разведенной серной кислоты и α, α' -дипиридила приобретают интенсивное красное окрашивание:



Окраска исчезает после добавления избытка раствора сульфата церия (IV), что позволяет использовать α, α' -дипиридил в качестве индикатора при цериметрическом определении.

Фотометрический метод основан на образовании окрашенного комплекса железа (II) с *o*-фенантролином. Оптическую плотность измеряют при 508 нм.

Титрование солей железа (II) может быть выполнено методом дихроматометрии по реакции:



В качестве индикатора используют дифениламин.

Для определения общего содержания железа в лекарственных средствах или установления его примеси может быть использована атомно-абсорбционная спектрофотометрия, отличающаяся высокой эффективностью и чувствительностью.

Железа (II) сульфат хранят в хорошо укупоренных банках в сухом месте, чтобы не допустить потери кристаллизационной воды. Он может также окисляться во влажном воздухе с образованием основной соли $\text{Fe}_2(\text{OH})_4\text{SO}_4$. При 64°C железа (II) сульфат плавится в своей кристаллизационной воде.

Применение лекарственных препаратов железа обусловлено важной ролью, которую играет этот элемент в процессах кроветворения. Поэтому их используют в комплексной терапии гипохромных (железодефицитных) анемий. Назначают железа (II) сульфат внутрь по 0,05–0,3 г.

Лекарственным препаратом железа в сочетании с сахарами является феррум лек (Ferrum Lek). Он содержит соответственно 0,1 г железо (II)-иона в виде комплекса с мальтозой в 2 мл ампулированного раствора (для внутримышечных инъекций) или 0,1 г железа сахара в 5 мл ампулированного раствора (для внутривенного введения). Применяют для лечения гипохромных анемий.

В медицинской практике применяют целый ряд готовых лекарственных форм, в состав которых входят железо (II)- и железо (III)-ионы. Примером могут служить драже ферроплекс (Ferroplex), в состав которого входят 0,05 г железа (II) сульфата и 0,03 г кислоты аскорбиновой; таблетки феррокаль (Ferrocalum), содержащие 0,2 г железа (II) сульфата, 0,1 г кальция фруктозодифосфата и 0,02 г церebroлиецетина; конферон (Conferon), который представляет собой капсулы, содержащие по 0,25 г железа (II) сульфата и 0,035 г диоктилсульфосукцината натрия и т.д.

18.2. Комплексные соединения платины

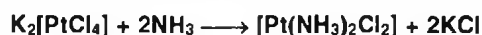
В медицинской практике применяют лекарственные вещества платин и цисплатин (табл. 18.2). Они представляют собой комплексные соединения платины (II), обладающие противоопухолевой активностью. Последняя находится в зависимости от изомерии. Эффективными являются цис-изомеры, а транс-изомеры противоопухолевой активности не проявляют.

18.2. Свойства комплексных соединений платины (II)

Лекарственное вещество	Химическая формула	Описание
Platin — платин	$[\text{Pt}(\text{NH}_2\text{OH})_2\text{Cl}_2]$ <i>цис</i> -дихлоро- <i>бис</i> -гидроксиламинплатина (II)	Мелкокристаллический порошок от светло-желтого до светло-желтого с зеленоватым оттенком цвета
Cisplatin — цисплатин	$[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ <i>цис</i> -дихлородиамминплатина (II)	Кристаллический порошок от желтого до желто-оранжевого цвета

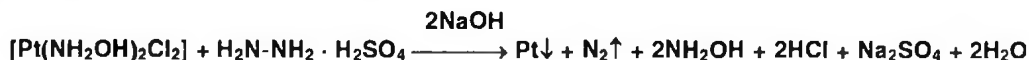
Платин и цисплатин — кристаллические вещества с характерной окраской (табл. 18.2). При нагревании чернеют и разлагаются около 270°C. Платин умеренно растворим в воде и изотоническом растворе натрия хлорида. Цисплатин медленно и очень мало растворим в этих растворителях. Оба практически нерастворимы в этаноле.

Синтезируют комплексные соединения платины (II), в частности цисплатин, с помощью следующей реакции:

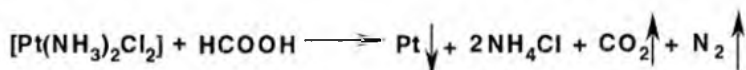


Для подтверждения подлинности платина ФС рекомендует снимать и сравнивать его ИК-спектр с рисунком спектра, прилагаемым к НД. Цисплатин идентифицируют по УФ-спектру поглощения 0,1%-ного раствора в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты. Он имеет максимум поглощения при 301 нм, минимум при 246 нм и плечо от 276 до 284 нм. Платин в том же растворителе имеет минимум поглощения при 253 нм и максимум — при 272 нм.

Оба лекарственных вещества идентифицируют по образованию металлической платины. При испытании на подлинность и количественном определении платина ее обнаруживают после нагревания с гидразина сульфатом в щелочной среде:



Из цисплатина осадок металлической платины (в виде черного порошка или зеркала) образуется после нагревания его водного раствора в присутствии муравьиной кислоты:



Затем в фильтрате обнаруживают хлорид-ионы. Платин дает характерную реакцию на хлориды в водном растворе.

При нагревании цисплатина в присутствии цинковой пыли и гидроксида натрия происходит выделение аммиака, который обнаруживают с помощью красной лакмусовой бумаги в выделяющихся парах. Платин при нагревании с тиомочвиной в присутствии уксусной кислоты образует желтого цвета раствор, из которого после охлаждения и добавления концентрированной хлороводородной кислоты выпадает зеленовато-желтый осадок.

При испытании чистоты устанавливают наличие специфических примесей.

В платине методом ТСХ на пластинках «Силуфол», детектируя парами йода, обнаруживают примеси транс-дихлоробис-гидроксиламинплатины (II) и тетрахлороплатината (II) тетрагидроксиламинплатины (II).

В цисплатине методом ВЭЖХ по стандартному образцу вещества-свидетеля (СОВС) устанавливают наличие транс-дихлородиаминоплатины (II) и других примесей.

Количественное определение платина и цисплатина ФС рекомендует выполнять двумя методами. Первый (гравиметрический) является общим для обоих. Он основан на прокаливании в кварцевом тигле в муфельной печи точной навески при 800°C после предварительного нагревания с концентрированной серной кислотой (платин) или прокаливании до красного каления (цисплатин). Образующуюся массу платины после охлаждения взвешивают и умножают на коэффициент пересчета, указанный в ФС.

Второй (титриметрический) метод определения платина основан на его взаимодействии с гидразина сульфатом в присутствии гидроксида натрия (химизм см. выше). После нагревания смеси и образования хлорид-ионов их содержание определяют обратным аргентометрическим методом (индикатор железоаммонийные квасцы). Расхождение результатов между двумя методами не должно превышать 1,5%.

Цисплатин определяют несколько измененным методом. К растворенной в хлороводородной кислоте навеске (в колбе Кьельдаля) прибавляют 0,1 мл 1%-ного раствора платинохлористоводородной кислоты, цинковой пыли и небольшими порциями 25 мл 30% раствора гидроксида натрия. Образующийся аммиак постепенно отгоняют в приемник. Отгон (около 200 мл) титруют 0,1 М раствором хлороводородной кислоты по смешанному индикатору.

Комплексные соединения платины обладают способностью к бифункциональному адкилированию нитей ДНК, которое ведет к подавлению биосинтеза нуклеиновых кислот и гибели опухолевой клетки. Поэтому их применяют в качестве противоопухолевых средств.

Выпускают в виде лиофилизированных порошков в ампулах для инъекций: платин — по 0,015 или 0,03 г, цисплатин — по 0,01 г.

Хранят платин и цисплатин по списку А в защищенном от света месте при температуре не выше +10°C. Хранение и транспортирование осуществляют в строгом соответствии с «Инструкцией о порядке хранения, учета, отпуска и транспортирования ядовитых, особо ядовитых, наркотических и сильнодействующих лекарственных средств на предприятиях и в организациях медицинской промышленности» и «Инструкцией о порядке получения, расходования, учета драгоценных металлов и драгоценных камней на предприятиях, в учреждениях».

Работу с цисплатином следует проводить под тягой в резиновых перчатках и респираторе. Меры, предохраняющие от попадания на кожу и слизистые оболочки, следует предпринимать при работе с платином. Если он все же на них попал, то его необходимо смыть большим количеством теплой воды.

18.3. Комплексные соединения гадолиния

Гадолиний — элемент из подгруппы лантаноидов, образует комплексные соединения с 3-азапентаметиленамином- $\text{N},\text{N}',\text{N}'',\text{N}'''$ -3-пентауксусной (диэтилентриаминопентауксусной) кислотой:

ГЛАВА 19.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ РАДИОАКТИВНЫЕ ИЗОТОПЫ (РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ)

19.1. Предпосылки применения радиофармацевтических препаратов в медицине

Действие радиоактивных изотопов на организм зависит от количества радиоактивного вещества, типа и энергии излучения, периода полураспада, физико-химических свойств, путей введения или проникновения в организм. Радиоактивные изотопы могут накапливаться в определенных органах (тканях) или равномерно распределяться по всему организму. Присутствие радиоактивного элемента в том или ином органе легко установить по интенсивности γ -излучения с помощью счетчика (*радиометра*). Из организма радиоактивные изотопы выводятся постепенно через желудочно-кишечный тракт (до 90%) или через почки (до 10%), значительно реже — через слизистую оболочку рта, кожу, потовые и молочные железы.

Эти свойства послужили основой для применения радиоактивных изотопов, обладающих β - и γ -излучением, в качестве диагностических и лечебных средств. Радиофармацевтические препараты все шире используют для диагностики различных заболеваний (сердечно-сосудистой системы, почек, печени и желчных путей, щитовидной железы, скелета, легких, поджелудочной железы). Радиоизотопные методики отличаются высокой эффективностью, простотой выполнения и практически безопасны для здоровья человека.

Большие перспективы имеет использование радиоактивных изотопов для диагностики и лечения злокачественных новообразований. Для диагностики используют радиофармацевтические препараты, в молекулах которых содержатся радиоактивные элементы, поглощаемые тканью опухоли. Затем с помощью счетчика устанавливают локализацию опухоли. Этот же принцип лежит в основе лечения. В результате создается локализованная зона высокой радиоактивности, разрушающая опухолевые клетки.

Чрезвычайно важным является дозирование радиофармацевтических препаратов, поскольку они оказывают очень активное влияние и токсическое действие не только на злокачественные, но и на здоровые клетки.

Радиофармацевтические препараты могут быть использованы для диагностики и лечения только в таких медицинских учреждениях, которые имеют необходимые условия для правильной и безопасной работы с ними, а также разрешение органов санитарного надзора и внутренних дел. К работе с этими препаратами допускается персонал, прошедший специальную подготовку. Только соблюдение этих требований позволяет достигать оптимальных результатов и снизить до минимума опасность для персонала и больного.

19.2. Единицы измерения и константы, терминология

Единицей измерения радиоактивности в СИ является *беккерель**, (Бк); 1 Бк равен одному распаду в секунду. В ГФ XI использованы единицы: милликюри (мкюри — мКи), составляющая 0,001 Ки, и микрокюри (мккюри — мкКи) — 0,000001 Ки; 1 Ки = $3,7 \cdot 10^{10}$ Бк; 1 Бк = $2,703 \cdot 10^{-11}$ Ки; 1 МКи = 37 МБк (*мегабеккерель*); 1 МБк = 10^6 Бк.

Единицей измерения энергии ионизирующих излучений в СИ является *джоуль* (Дж). Энергию радиоактивного излучения отдельных частиц обычно измеряют в *мегаэлектронвольтах* (МэВ); 1 МэВ $\approx 1,6 \cdot 10^{-13}$ Дж = 0,16 пДж.

Для оценки качества радиофармацевтических препаратов устанавливают их подлинность и измеряют активность. С этой целью используют следующие параметры и константы: *период полураспада*; *удельную активность* — отношение активности радионуклида в препарате к массе всего препарата или к массе элемента; *объемную активность* — отношение активности радионуклида в препарате к объему препарата.

С помощью радионуклидного анализа, используя различные методы, проверяют *радионуклидную чистоту* — отношение активности основного радионуклида к общей активности препарата (%) и *радиохимическую чистоту* — отношение активности радионуклида в основном химическом веществе препарата к общей активности радионуклида в этом препарате (%). Устанавливают также наличие *радионуклидных примесей* — примесей других радиоактивных нуклидов как того же, так и других элементов (%) и *радиохимических примесей* — примесей других химических соединений, содержащих тот же радионуклид, что и основное вещество (%).

19.3. Особенности стандартизации радиофармацевтических препаратов

В медицинской практике применяется около 50 радиофармацевтических препаратов, на которые имеются ФС. В них отражены особенности, предъявляемые к качеству радиофармацевтических препаратов по сравнению с обычными лекарственными веществами. Они оговорены в специально разработанных «Методических указаниях по составлению проектов фармакопейных статей на радиофармацевтические препараты» и «Макете фармакопейной статьи на радиофармацевтический препарат».

В ГФ XI (вып. I, с. 55) имеется общая статья «Радиоактивность». В ней приведены термины и определения, единицы активности и энергии, основные ядерно-физические характеристики радионуклидов, особенности состава и свойств радиофармацевтических препаратов, а также методы их контроля, способы защиты от облучения.

* Ранее радиоактивность измерялась в кюри (Ки).

Особенность качественной и количественной оценки радиофармацевтических препаратов заключается в использовании не только химических и физико-химических методов, но и радиометрического анализа. Различные способы радиометрического анализа основаны на свойстве α -, β - и γ -излучения взаимодействовать с электронами атомных оболочек и образовывать при этом положительно или отрицательно заряженные ионы. В силу своей подвижности (в воздухе или в газах) эти ионы становятся проводниками электричества. Данный принцип является конструктивной основой ряда приборов для радиометрического анализа: ионизационной камеры, счетчика Гейгера — Мюллера, сцинтилляционных спектрометров и др.

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

Для выполнения испытаний используют обычно доли миллилитра раствора радиофармацевтического препарата, учитывая высокую их стоимость, малый объем выпуска, необходимость специальных условий для выполнения анализа, в частности радиоактивной защиты при работе с большими объемами. Поэтому методы, используемые для контроля качества и рекомендуемые ГФ и другими фармакопеями мира, должны давать возможность получения надежных результатов при проведении испытаний малых количеств радиофармацевтических препаратов и в короткие промежутки времени вследствие непродолжительных сроков годности.

19.4. Радиоизотопная, радиохимическая и химическая чистота (методы анализа)

В отличие от других лекарственных веществ определяют радионуклидную и радиохимическую чистоту радиофармацевтических препаратов. Радионуклидную чистоту определяют методом ядерной спектроскопии и радиометрии с применением в случае необходимости количественного химического выделения примесей.

Радионуклидный анализ включает три этапа: обнаружение радионуклидных примесей, их идентификацию и определение активности. Примеси обнаруживают путем измерения энергии β - и γ -излучения и периодов полураспада для анализируемого препарата и выделенных из него отдельных примесей. По полученным данным, с помощью справочных таблиц идентифицируют примеси по периодам полураспада, энергии и интенсивности излучения. Активность идентифицированных примесей измеряют с помощью радиометрических установок с β - и γ -счетчиками.

Конкретные методики анализа на отдельные радионуклидные примеси приведены в соответствующих ФС в тех случаях, когда анализ может быть выполнен в течение срока годности радиофармацевтического препарата. Детальный анализ радионуклидной чистоты препарата производится только предприятием-изготовителем. Активность обнаруженной примеси приводится в процентах по отношению к активности основного радионуклида (на дату проведения анализа). Радионуклидная чистота радиофармацевтического препарата должна быть, как правило, не ниже 99,5%, т.е. допустимая измеренная величина радионуклидных примесей в течение срока годности не должна превышать 0,5%.

Для определения радиохимической чистоты радиофармацевтических препаратов используют различные методы, но чаще всего хроматографию и электрофорез. Количество радиофармацевтического препарата, взятого для анализа, должно обеспечивать получение статистически достоверных результатов измерения для тех примесей, активность которых составляет не менее 0,5% от нанесенных количеств. Хроматографирование (электрофорез) проводят либо со свидетелем — неактивным аналогом определяемого вещества, либо для обнаружения мест нахождения радиоактивных компонентов на хроматограммах (электрофорезограммах) используют радиометрию или автордиографию. Скорость счета измеряют на радиометрической установке с соответствующим детектором (в зависимости от типа и энергии излучения). Например, если радиофармацевтический препарат испускает достаточно интенсивное γ -излучение, то используют сцинтилляционный γ -счетчик. Измеряют скорости счета от всей хроматограммы (электрофорезограммы) и от ее участков, содержащих основное вещество и определенную радиохимическую примесь. Затем соотносят эти величины и результат выражают в процентах.

Радиохимическая чистота препаратов может изменяться под влиянием различных факторов: окисления, влияния света, температуры, радиационного разложения и др. Значения радиохимической чистоты, приводимые в ФС, указывают на продолжительность срока годности данного радиофармацевтического препарата.

19.5. Меры предосторожности, хранение, сроки годности

Применяя радиофармацевтические препараты, необходимо строго соблюдать технику безопасности и правила работы с радиоактивными веществами, установленные нормативными актами. Работа с радиофармацевтическими препаратами допускается только в условиях, исключающих превышение допустимых норм излучения. Халат должен надежно защищать одежду от радиоактивных загрязнений. Работать следует в косынке (шапочке), защитных очках и резиновых (хлорвиниловых) перчатках. После работы необходимо тщательно мыть руки теплой водой с мылом. Для исключения возможности загрязнения радиоактивными веществами руки и одежду периодически проверяют с помощью радиометрических приборов.

Растворы радиофармацевтических препаратов упаковывают и хранят, руководствуясь требованиями ФС и специальными правилами. Растворы фармакопейных радиофармацевтических препаратов выпускают во флаконах, не только закрытых резиновыми пробками и металлическими колпаками, но и обязательно упакованных в защитные контейнеры. Флаконы должны иметь этикетку с названием препарата и изотопа, а к контейнеру прилагают паспорт, в котором указывают активность препарата и содержание в нем химических, радиохимических и радиоизотопных примесей. Хранят растворы радиофармацевтических препаратов по списку А в специальных шкафах для радиоактивных веществ, строго соблюдая «Основные санитарные правила работы с радиоактивными веществами и другими источниками ионизирующих излучений».

Срок годности радиофармацевтического препарата определяется такими факторами, как стабильность его химического и радиохимического состава; уменьшение активности с течением времени по закону радиоактивного распада; возрастание относительного состава долгоживущих радионуклидных примесей, имеющих периоды полураспада большие, чем у основного радионуклида. Срок хранения каждого радиофармацевтического препарата приводится в соответствующей ФС.

В последние годы в медицине все шире используются радиофармацевтические препараты, меченные позитронизлучающими радионуклидами: ^{11}C с периодом полураспада 20 мин., ^{13}N — период полураспада 10 мин, ^{15}O — период полураспада 2 мин. Относительно малый период полураспада указанных радионуклидов не позволяет проводить их аналитический и радиоаналитический контроль в полном объеме и на тех методических принципах, которые используются для других радиофармацевтических препаратов (^{131}I , ^{123}I , ^{111}I и др.). В связи с дополнительными техническими и аппаратными сложностями возникают трудности составления для них НД. Это усугубляется также небольшими объемами производства радиофармацевтических препаратов с короткоживущими радионуклидами за один технологический цикл. Проведенными исследованиями (В.Л. Багирова, В.Т. Харламов и др.) эта проблема была решена.

ОРГАНИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА

АЛИФАТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ [АЛКАНЫ]

ГЛАВА 20.

ГАЛОГЕНОПРОИЗВОДНЫЕ АЛКАНОВ

Галогенопроизводные углеводородов (алканов) представляют собой группу производных предельных углеводородов, в молекулах которых один или несколько атомов водорода замещены галогенами (фтором, хлором, бромом или йодом). Наиболее широко из них применяют жидкие галогенопроизводные углеводородов — хлорэтил и галотан (фторотан).

Галогенопроизводные синтезируют введением галогена в молекулу углеводорода, спирта, альдегида, кетона или другого алифатического соединения. Хлорэтил получают в промышленных условиях хлорированием этана в газовой среде или гидрохлорированием этилена:



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



20.1. Свойства галогенопроизводных углеводородов

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание	Т. кип., °C	Плотность, г/см ³
Ethylchloride — хлорэтил	$\text{CH}_3 - \text{CH}_2\text{Cl}$ этилхлорид	Прозрачная, бесцветная, легко летучая жидкость, со своеобразным запахом	12-13	0,919-0,923 (при 0°C)
Halothane — галотан (Фторотан)	$\text{CF}_3 - \underset{\text{Br}}{\overset{\text{Cl}}{\text{CH}}}$ 1,1,1-трифтор-2-хлор-2-бромэтан	Прозрачная, бесцветная, тяжелая, подвижная, легко летучая жидкость с запахом, напоминающим хлороформ, сладким и жгучим вкусом	49-51	1,865-1,870

По физическим свойствам (табл. 20.1) галогенопроизводные углеводородов представляют прозрачные, бесцветные, подвижные, легко летучие жидкости с характерным запахом. Они имеют различную температуру кипения и плотность. ФС рекомендует отличать хлороформ от галотана визуальным сравнением плотности по отношению к концентрированной серной кислоте. После ее добавления галотан будет находиться в нижнем слое, а хлороформ — в верхнем.

Хлорэтил и галотан сходны по растворимости. Они трудно или мало растворимы в воде, но смешиваются во всех соотношениях со спиртом и эфиром, а галотан — со многими эфирными и жирными маслами.

Наиболее объективным является способ установления подлинности по идентичности ИК-спектров испытуемого вещества и стандартного образца. Этот способ рекомендован ФС для испытания подлинности галотана.

Подлинность галогенопроизводных углеводородов устанавливают по физическим константам (см. табл. 20.1) и по наличию галогена. Для перевода галогена в ионизированное состояние или выделения его в молекулярном виде необходимы различные условия. Хлорэтил легко разрушается с образованием хлорид-иона при кипячении со спиртовым раствором гидроксида калия (учитывая низкую температуру кипения, нагревание следует вести с обратным холодильником):

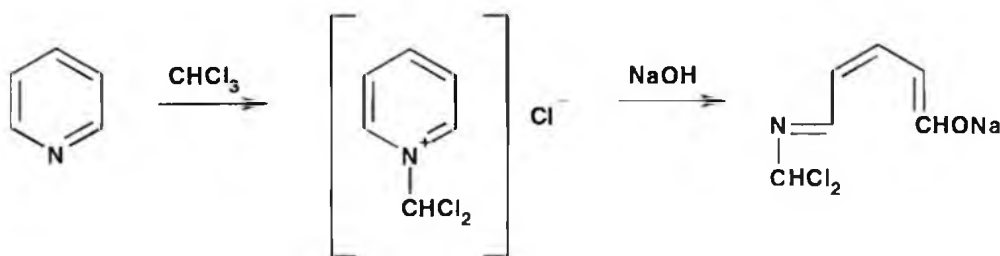


Галоган разрушают до хлорид-, бромид- и фторид-ионов с помощью расплавленного металлического натрия. Образовавшиеся галогенид-ионы затем открывают соответствующими аналитическими реакциями.

Для открытия хлоридов используют раствор нитрата серебра, а для обнаружения фторид-иона используют реакцию с комплексом ализарин-цирконий (см. ч. II, гл. II; 11.2.3).

Одна из эффективных реакций обнаружения органических полигалогенсодержащих соединений предложена К. Фудживарой. Она основана на образовании окрашенного в красно-фиолетовый цвет соединения после нагревания полигалогенида со смесью 10%-ного раствора гидроксида натрия и пиридина. Реакцию называют «пиридиновым тестом».

Положительные результаты получаются с хлороформом, хлоралгидратом, йодоформом и другими органическими полигалогенидными соединениями. Реакцию используют как для идентификации, так и для фотометрического определения, измеряя интенсивность окраски пиридинового слоя при длине волны 540 нм. После добавления уксусной кислоты окраска исчезает. Было установлено, что реакция Фудживара протекает до образования шиффовых оснований глютаконового альдегида:



Аналогичные результаты получают, если вместо пиридина использовать в качестве реактива никотинамид.

Количественное определение галогенопроизводных углеводов может быть выполнено с помощью дегалогенирования при нагревании со спиртовым раствором щелочи и последующего аргентометрического определения образовавшегося галогенид-иона (хлорэтил).

Галогенопроизводные углеводов хранят по списку Б. Хлорэтил, кипящий при низкой температуре (12–13°C), необходимо хранить в специальных ампулах или в склянках с затвором в прохладном, защищенном от света месте.

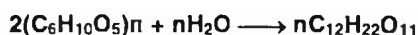
Галотан негорюч и невзрывоопасен, его сохраняют в тщательно укуренных и заполненных доверху склянках оранжевого стекла небольшого объема в сухом, прохладном, защищенном от света месте. Через шесть месяцев подвергают повторной проверке. Для максимально возможного предотвращения образования токсичных примесей добавляют стабилизаторы: в частности, тимол (0.01%) прибавляют к галотану.

Галогенопроизводные углеводов (хлорэтил и галотан) применяют в медицинской практике в качестве средств для наркоза. Хлорэтил применяют для вводного или очень кратковременного наркоза. Галотан используют в хирургии для газового наркоза. Он легко всасывается и быстро выводится из организма, не раздражает слизистые оболочки, мало влияет на функцию почек.

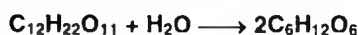
ГЛАВА 21. СПИРТЫ

В медицинской и фармацевтической практике важное значение имеют одноатомный спирт этиловый и трехатомный спирт — глицерол (глицерин).

Спирт этиловый был известен еще в XIII в. как продукт, образующийся при брожении виноградного сока. Источником получения спирта, применяемого для медицинских целей, служит растительное сырье, в котором содержится сахар или крахмал (соки плодов, картофель, рожь, пшеница и т. д.). Процесс получения этилового спирта из сырья, содержащего крахмал, заключается в том, что сырье измельчают и запаривают перегретым паром при 140–150°C до образования густой массы в виде клейстера. К охлажденной до 60°C массе добавляют *солод* — измельченные проросшие зерна ячменя, содержащие фермент амилазу. *Амилаза* катализирует процесс образования мальтозы из крахмала:



Добавление дрожжей, содержащих фермент *мальтазу*, приводит к образованию глюкозы:



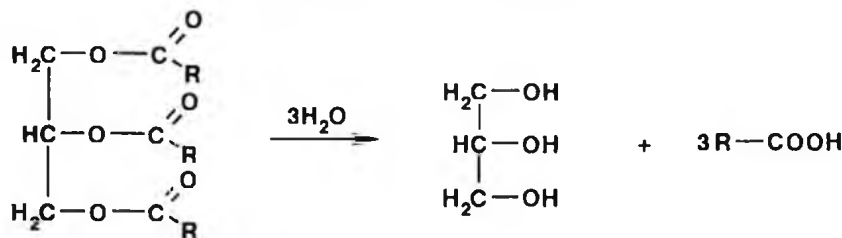
Брожение (до 2–3 суток) завершается при 30–35°C с участием фермента *зимазы*, также находящегося в дрожжах. Теоретический выход определяется по уравнению реакции:



Практический выход 90–93%.

Для сырья, содержащего сахар, достаточны только две стадии получения спирта с участием ферментов мальтазы и зимазы. Окончание этого процесса устанавливают по прекращению выделения диоксида углерода. В результате брожения получают так называемую бражку, в которой содержится 14-18% спирта. Ее подвергают ректификации до образования вначале 70%-ного, а затем 96%-ного спирта-сырца. Он содержит примеси побочных веществ, получающихся при брожении, — метилглиоксаль CH_3COCOH , пировиноградную кислоту CH_3COCOON , ацетальдегид CH_3CHO , глицерол, метанол CH_3OH , другие спирты $\text{C}_3\text{--C}_5$, сложные эфиры. Очистку от примесей производят с помощью активированного угля.

Глицерол получают омылением жиров. Этот способ был предложен Шееле в 1779 г.:



В присутствии щелочей или катализаторов образуются глицерол и высокомолекулярные жирные кислоты. Глицерол высокой степени чистоты и практически со 100%-ным выходом получают способом, разработанным инженерами П.В. Науменко, М.В. Иродовым и П.И. Чуковым. Процесс проводят при нагревании жира в автоклаве с одновременной подачей перегретого пара при давлении 2200 кПа и температуре 220°С. В этих условиях расщепление жиров происходит без катализатора.

Имеются фармакопейные статьи на спирт этиловый: одна — на спирт этиловый 95%-ный, вторая — на спирт этиловый 90, 70 и 40%-ный и ФС на глицерол. Спирт этиловый и глицерол — жидкие вещества, отличающиеся по плотности, температуре кипения, вкусу и запаху (табл. 21.1).

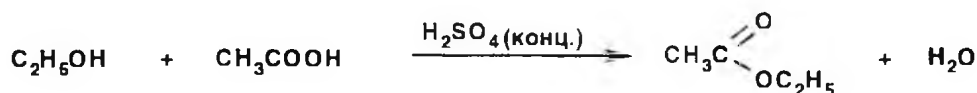
21.1. Свойства спиртов

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание	Объемная доля, %	Т. кип., °С	Плотность, г/см ³
Spiritus aethylicus 95% — спирт этиловый 95%-ный	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	Прозрачная, бесцветная, подвижная, летучая жидкость с характерным спиртовым запахом и жгучим вкусом	95-96	78	0,812-0,808
Spiritus aethylicus 90, 70 и 40% — спирт этиловый 90, 70 и 40%-ный	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	Прозрачная, бесцветная жидкость с характерным спиртовым запахом	90-91 70-71 39,5-40,5		0,830-0,826 0,886-0,883 0,949-0,947
Glycerol — глицерол (Глицерин)	$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{HC}-\text{OH} \\ \\ \text{H}_2\text{C}-\text{OH} \end{array} $	Прозрачная, бесцветная, сиропообразная жидкость без запаха, сладкого вкуса, нейтральной реакции. Гигроскопичен	88-91	290	1,223-1,233

Спирт этиловый 95%-ный легко воспламеняется и горит синеватым слабосветящимся бездымным пламенем.

Спирт этиловый смешивается во всех соотношениях с водой, эфиром, хлороформом, ацетоном, глицеролом. Глицерол смешивается с водой и этанолом, но практически нерастворим в жирных маслах и очень мало растворим в эфире.

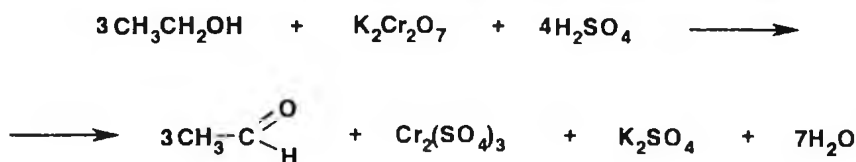
Для испытания на подлинность спирта этилового используют реакцию образования сложного эфира с уксусной кислотой:



Образующийся этилацетат имеет своеобразный фруктовый запах. Идентифицировать спирт этиловый можно также по реакции образования йодоформа (желтый осадок с характерным запахом):

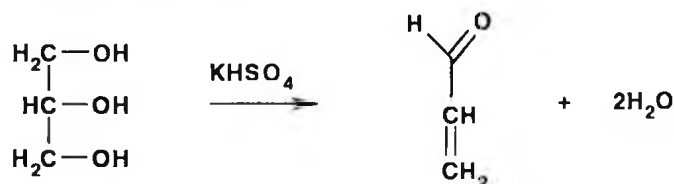


Этанол идентифицируют цветной реакцией с раствором дихромата калия. В присутствии серной кислоты происходит образование солей хрома (III), имеющих зеленое окрашивание, и появляется запах ацетальдегида:



Ацетальдегид образуется также при окислении этанола перманганатом калия в сернокислой среде. Если пробирку с реакционной смесью накрыть фильтровальной бумагой, смоченной раствором нитропруссид натрия и пиперидином, то выделяющийся ацетальдегид приведет к появлению синего пятна.

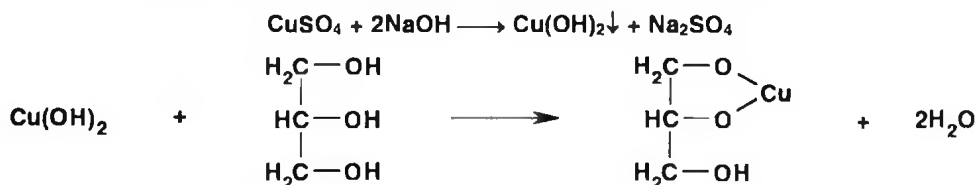
Подлинность глицерола устанавливают по образованию непредельного альдегида — акролеина под действием водоотнимающих веществ (например, гидросульфата калия):



Акролеин имеет неприятный раздражающий запах.

Выделяющийся акролеин, как и ацетальдегид, можно обнаружить с помощью цветных реакций на альдегиды. Реактивами смачивают фильтровальную бумагу, которой накрывают пробирку с реакционной смесью. Такими реактивами могут быть раствор нитропруссид натрия в присутствии пиридина (синее окрашивание) или фуксинсернистая кислота (красное окрашивание), реактив Несслера (черное окрашивание). Образование акролеина происходит также при нагревании смеси глицерола с борной кислотой.

Открывают глицерол с помощью реакции образования глицерата меди. Смешивают предварительно 5%-ный раствор сульфата меди с раствором гидроксида натрия. К выпавшему голубому осадку гидроксида меди прибавляют несколько капель глицерола. Осадок растворяется с образованием темно-синего раствора глицерата меди, не изменяющегося при кипячении:



МФ рекомендует для установления подлинности глицерола цветную реакцию с бихроматом калия. При насаивании его раствора на смесь глицерола с азотной кислотой на границе слоев жидкостей появляется голубое кольцо, не диффундирующее в нижний слой.

Спирт этиловый и глицерол могут содержать примеси различных веществ, образовавшихся в процессе производства или хранения. Поэтому спирт этиловый подвергают проверке на содержание примесей восстанавливающих веществ, органических оснований, альдегидов, сивушных масел, дубильных и других экстрактивных веществ, метилового спирта, фурфурола. Примесь метилового спирта и других летучих примесей определяют методом ГЖХ на приборе с пламенно-ионизационным детектором, используя в качестве внутреннего стандарта уксусный альдегид. Площадь пика метанола не должна превышать площадь пика стандарта более чем в три раза (не более 0,02%), а остальных пиков — не более 0,005%. Для определения метанола в этаноле использован метод ЯМР-спектроскопии. Способ основан на измерении соотношения величины сигналов ^1H протонов метильной группы метанола относительно сигнала ^{13}C углерода этанола.

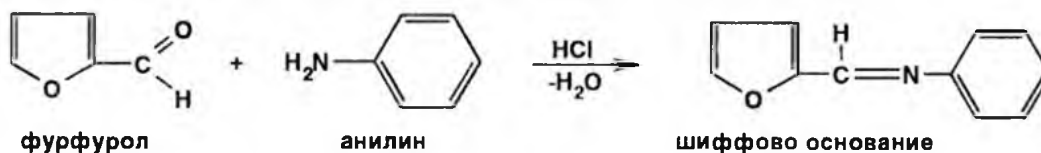
Примесь метанола можно обнаружить химическим методом, используя реакцию окисления перманганатом калия (МФ):



Образовавшийся формальдегид открывают с помощью хромотроповой кислоты (реакция должна быть отрицательной).

Восстанавливающие вещества обнаруживают по степени обесцвечивания 0,02% раствора перманганата калия (сравнение с эталоном). Допустимое содержание примеси альдегидов устанавливают по величине оптической плотности окраски продукта взаимодействия с фуксинсернистой кислотой при длине волны 536 нм (не более 0,25).

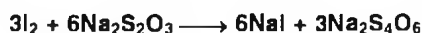
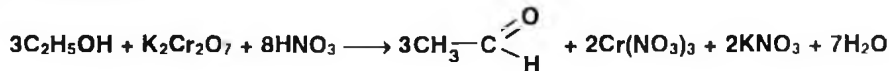
Фурфурол (продукт разложения целлюлозы) обнаруживают по цветной реакции с анилином в присутствии концентрированной хлороводородной кислоты (розовое окрашивание). Образуется *шиффово основание*:



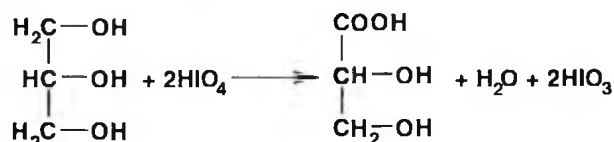
При оценке чистоты глицерола устанавливают кислотность и щелочность, содержание воды (11,5-15,5%), эфирное число (не более 0,65), примеси акролеина и других восстанавливающих, а также легкообугливающих органических веществ.

Количественное содержание спирта этилового определяют с помощью ареометра или спиртометра, а в жидких лекарственных формах в соответствии с требованиями ГФ XI (вып. 1, с. 26) — по плотности отгонных или по температуре кипения водно-спиртовых смесей. В последние годы для этой цели все шире используют методы ГЖХ и ВЭЖХ.

Количественное содержание спирта этилового определяют также химическим методом, основанным на окислении спирта до ацетальдегида с помощью 0,1 М раствора дихромата калия. Избыток последнего устанавливают йодометрическим методом (индикатор крахмал):



ФС рекомендует выполнять количественное определение глицерола путем его окисления йодной кислотой до образования глицериновой кислоты (выдерживают 10 мин в защищенном от света месте). Образовавшуюся йодноватую кислоту определяют методом йодометрии после добавления йодида калия и серной кислоты:



Методика количественного определения, рекомендуемая МФ, отличается тем, что образующуюся глицериновую кислоту титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия, используя рН-метр (до рН 8,1) и параллельно выполняя контрольный опыт.

Для количественного определения глицерола можно использовать реакцию образования сложного эфира:



Содержание глицерола рассчитывают либо по избытку уксусного ангидрида, либо по количеству титрованного раствора щелочи, израсходованного на гидролиз выделенного из реакционной смеси уксусно-глицеринового эфира.

Спирт этиловый и глицерол хранят в хорошо закупоренной таре (спирт — вдали от огня), в прохладном месте, учитывая летучесть спирта и способность глицерола поглощать пары воды, содержащиеся в воздухе.

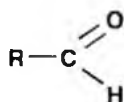
Спирт этиловый при приеме внутрь вызывает наркотический эффект. Спирт этиловый применяют наружно как антисептическое и раздражающее средство для обтираний, компрессов и т. п. Глицерол в виде 84-88%-ной смеси с водой при наружном применении оказывает смягчающее действие.

Спирт этиловый — один из наиболее широко употребляемых органических растворителей для получения настоек, экстрактов, лекарственных форм для наружного применения. Глицерол входит в состав основ для приготовления мазей, мылец и других лекарственных форм.

ГЛАВА 22. АЛЬДЕГИДЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ

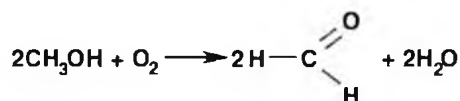
22.1. Альдегиды

Альдегиды представляют собой производные углеводородов с общей формулой



В медицинской практике применяют раствор формальдегида (формалин) и хлоралгидрат. Синтезируют альдегиды окислением первичных спиртов.

Формальдегид получают окислением метилового спирта кислородом воздуха. Смесь паров метилового спирта и воздуха пропускают через нагретые до 500–600°C трубки, наполненные катализатором (медь, серебро, кокс):



После охлаждения формальдегид (бесцветный газ с острым запахом) растворяют в воде до получения 36,5–37,5%-ного водного раствора, который называют *формалином*.

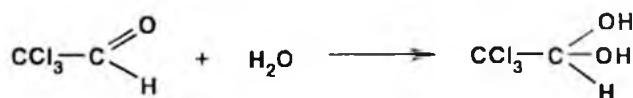
Один из способов получения хлоралгидрата основан на взаимодействии тетрахлорметана с формальдегидом при пропускании их паров над тонкоизмельченными металлами (медь):



Хлоралгидрат может быть получен электрохимическим окислением этилового спирта в присутствии хлоридов натрия и калия. Электролиз приводит к образованию хлора (анод) и водорода (катод). Хлор, взаимодействуя с этанолом в щелочной среде, превращает его через ряд промежуточных продуктов в хлораль:



Полученный хлораль — жидкость (т. кип. 97,7°C), активно взаимодействует с водой, образуя кристаллическое вещество — хлоралгидрат. Для получения лекарственного вещества гидратацию осуществляют при взаимодействии 100 ч. хлорала с 12,2 ч. воды:



Один из применяемых в медицине альдегидов представляет собой водный раствор формальдегида, а другой — кристаллическое лекарственное вещество — хлоралгидрат (табл. 22.1). Оба имеют своеобразный острый запах. Хлоралгидрат образует с рядом веществ эвтектические смеси.

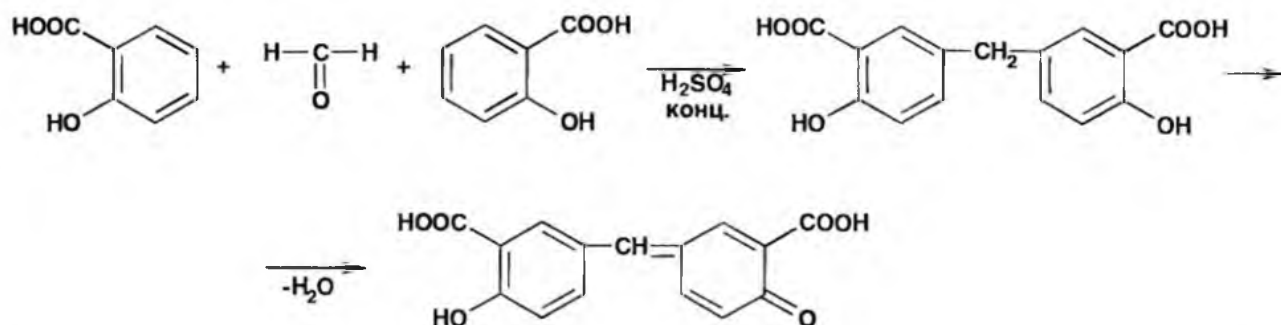
22.1. Свойства альдегидов

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Solutio Formaldehydi — раствор формальдегида Formalinum — формалин	$\text{HC} \begin{array}{l} \nearrow \text{O} \\ \searrow \text{H} \end{array}$	Прозрачная бесцветная жидкость со своеобразным острым запахом Пл. 1,078–1,093 г/см ³
Chloral hydrate — хлоралгидрат	$\text{CCl}_3-\text{CH} \begin{array}{l} \nearrow \text{OH} \\ \searrow \text{OH} \end{array}$ 2,2,2-трихлорэтандиол-1,1	Бесцветные прозрачные кристаллы или белый мелкокристаллический порошок с характерным острым запахом. Т. пл. 49–55°C. Гигроскопичен. Медленно улетучивается на воздухе

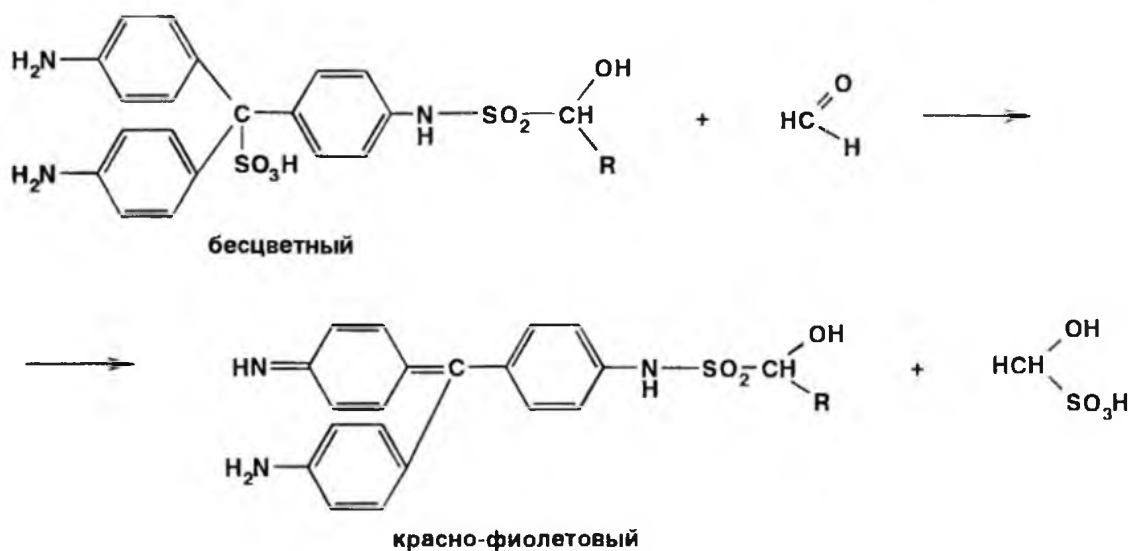
Хлоралгидрат очень легко растворим в воде, этаноле и эфире, легко растворим в хлороформе. Раствор формальдегида смешивается с водой и этанолом.

Для идентификации альдегидов широко используются цветные реакции с аминами и фенолами. Образующиеся продукты конденсации имеют различную окраску, зависящую от структуры как альдегида, так и реагента. Поэтому альдегиды широко используют в качестве реактивов на производные фенолов и аминов.

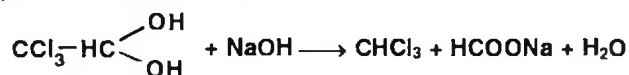
Идентифицировать формальдегид можно с помощью реакций образования окрашенных продуктов взаимодействия с хромотроповой или салициловой кислотами в присутствии концентрированной серной кислоты. ФС рекомендует для этого использовать салициловую кислоту (появляется красное окрашивание). Образующееся окрашенное соединение называется *ауриновым (арилметановым) красителем*. Оно имеет *пара*-хиноидную структуру:



Формальдегид дает положительную реакцию с фуксинсернистой кислотой. Появляется красно-фиолетовое окрашивание, так как формальдегид связывает сернистую кислоту и переводит краситель в хиноидную структуру:



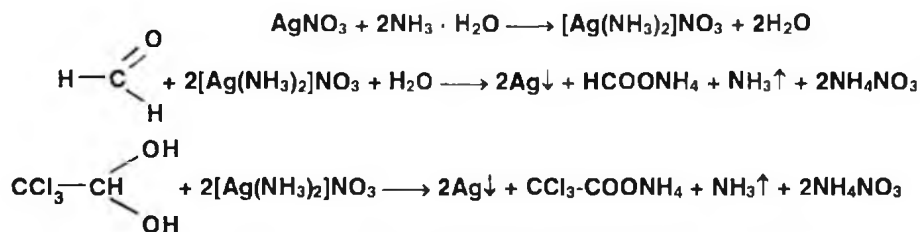
Подлинность хлоралгидрата можно установить по образованию хлороформа под действием гидроксида натрия (при комнатной температуре):



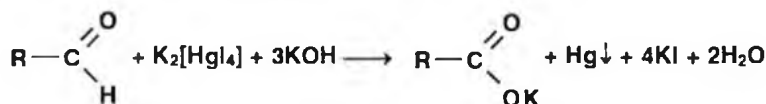
Выделившийся хлороформ обнаруживают по запаху, помутнению жидкости или с помощью цветных реакций.

Эту же реакцию ФС рекомендует для количественного определения хлоралгидрата. Навеску растворяют в избытке 0,1 М раствора гидроксида натрия, перемешивают и через 2 мин оттитровывают 0,1 М раствором хлороводородной кислоты (индикатор фенолфталеин).

Для установления подлинности раствора формальдегида и хлоралгидрата ФС рекомендуют использовать общую на альдегиды реакцию восстановления серебра («реакцию серебряного зеркала»):



Общими для альдегидов являются и другие реакции окисления. Они дают положительную реакцию с реактивом Несслера, при нагревании происходит образование бурого осадка металлической ртути:



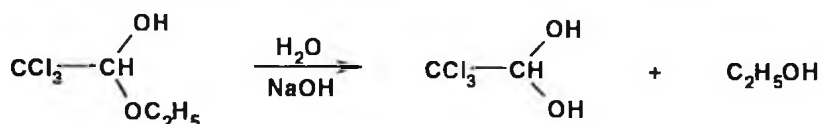
При взаимодействии с реактивом Фелинга (смесь водного раствора сульфата меди и щелочного раствора натрия-калия тартрата) после нагревания до кипения выпадает кирпично-красный осадок оксида меди (I):



Альдегиды можно также идентифицировать по образованию окрашенных в желтый цвет шиффовых оснований при взаимодействии с первичными ароматическими аминами. Раствор хлоралгидрата при добавлении раствора сульфида натрия приобретает желтую окраску, переходящую при нагревании в красную с образованием желтого осадка. Формальдегид с фенилгидразином и гексацианоферратом (III) калия в щелочной среде дает цветную реакцию (красное окрашивание).

При определении степени чистоты раствора формальдегида устанавливают предельное содержание в нем примеси муравьиной кислоты (методом нейтрализации). Муравьиная кислота образуется в процессе синтеза формальдегида в результате его окисления. ФС допускает содержание примеси муравьиной кислоты не более 0,2%.

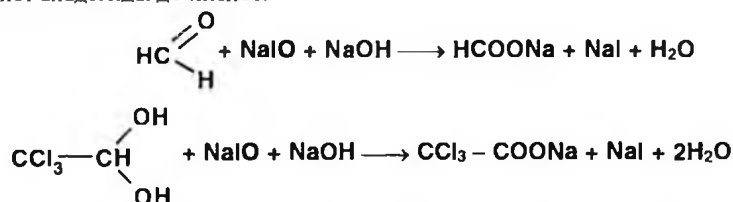
Примесь в хлоралгидрате может быть промежуточный продукт синтеза — трихлорполуацеталь (хлоралалкоголят), который обнаруживают по образованию йодоформа в щелочной среде при действии йодом:



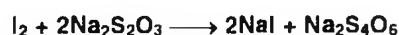
Количественное определение формальдегида в растворе и хлоралгидрата можно провести, используя реакцию окисления альдегидов йодом в щелочной среде. Йод при этом образует гипойодит (сильный окислитель):



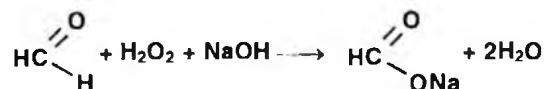
Гипойодит окисляет альдегиды до кислот:



Затем добавляют избыток серной кислоты, непрореагировавший гипойодит превращается в йод, который оттитровывают тиосульфатом натрия:

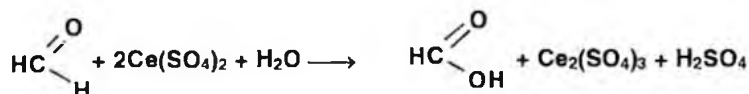


Аналогичный химический процесс происходит при окислении формальдегида пероксидом водорода в щелочной среде:



Эту реакцию используют для определения формальдегида. Окисление должно проводиться в присутствии точно отмеренного количества 1,0 М раствора гидроксида натрия. Эквивалентное его количество расходуется на нейтрализацию образующейся муравьиной кислоты, а избыток оттитровывают 1,0 М раствором хлороводородной кислоты.

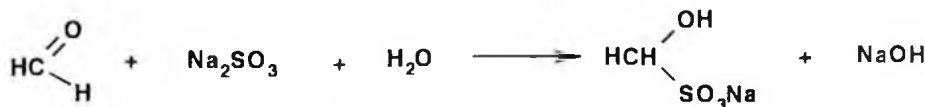
Окисление происходит и при периметрическом определении формальдегида. Действуют избытком титрованного раствора сульфата церия (IV):



Избыток его оттитровывают раствором соли Мора:



Известен также сульфитный метод определения формальдегида, основанный на его взаимодействии с раствором сульфита натрия. Выделяется эквивалентное количество гидроксида натрия:

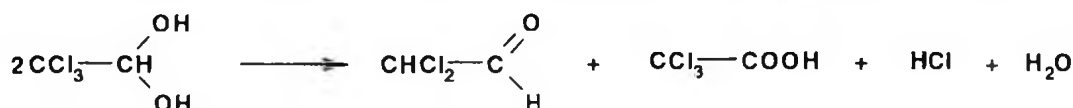


Его оттитровывают 1,0 М раствором хлороводородной кислоты. В условиях аптеки формальдегид в растворах определяют также рефрактометрическим методом, а в лабораторных условиях — методом ВЭЖХ.

Раствор формальдегида следует хранить в хорошо закрытых склянках при температуре не ниже +9°C. При более низкой температуре происходит полимеризация с образованием параформа (параформальдегида) $[\text{CH}_2\text{O}]_n$ — твердого белого вещества. Для предохранения от полимеризации к раствору добавляют до 1% метилового спирта.

Подобно формальдегиду хлораль постепенно полимеризуется в белую аморфную массу (парахлораль), нерастворимую в воде, разбавленных кислотах, органических растворителях.

Хлоралгидрат хранят по списку Б в сухом прохладном месте, в хорошо укупленной таре, предохраняя от действия света, так как он гигроскопичен (особенно при повышенной влажности) и медленно улетучивается на воздухе. В водных растворах и на свету хлоралгидрат разлагается с образованием дихлоруксусного альдегида и трихлоруксусной кислоты:

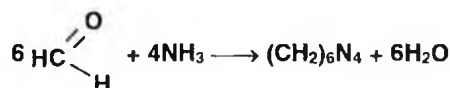


Раствор формальдегида применяют наружно как антисептическое средство в виде 0,5–1%-ных растворов для дезинфекции рук, кожи, инструментов. Хлоралгидрат в дозах 0,2–0,5 г на прием оказывает успокаивающее, а в дозах 0,5–1,0 г — снотворное и противосудорожное действие.

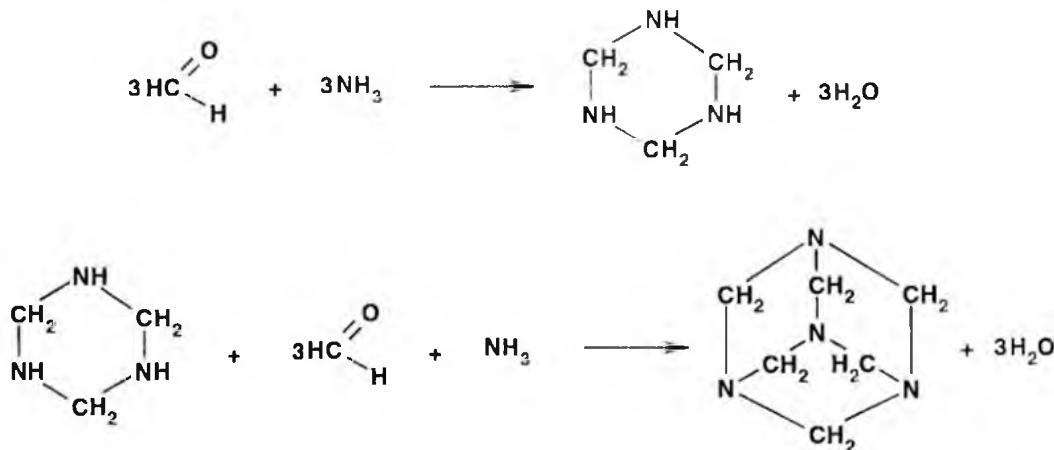
22.2. Гексаметиленetetрамин (метенамин)

Гексаметилентетрамин синтезирован А.М. Бутлеровым из параформальдегида и аммиака в 1860 г., но медицинское применение нашел только в 1895 г. Он представляет собой продукт конденсации формальдегида и аммиака. По химическому строению гексаметилентетрамин может быть отнесен к гетероциклическим соединениям, производным 1,3,5-триазина. Способы его испытаний и фармакологическое действие основаны на реакциях гидролиза, сопровождающихся образованием формальдегида. Поэтому гексаметилентетрамин рассматривают вместе с другими альдегидами. В современной номенклатуре лекарственных веществ он известен как метенамин.

Источником получения метенамина (гексаметилентетрамина) служит раствор формальдегида. Его смешивают с избытком 25%-ного раствора аммиака и упаривают в вакууме при 40–50°C:

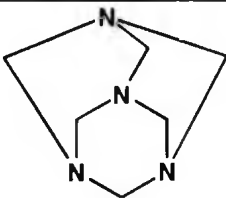


Синтез метенамина состоит из двух стадий. Вначале происходит конденсация трех молекул формальдегида и трех молекул аммиака с образованием трииминопроизводного (гидрированного 1,3,5-триазина). Последнее затем конденсируется с тремя молекулами формальдегида и одной молекулой аммиака:



Для освобождения от примесей метенамина, применяемого в медицине (табл. 22.2), его подвергают дополнительной очистке активированным углем, кристаллизуют, выпаривая из водного раствора, и перекристаллизуют из этанола.

22.2. Свойства метенамина (гексаметилентетрамина)

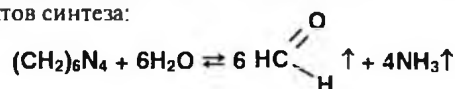
Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Methenamine — метенамин (Гексаметилентетрамин)		Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха

Метенамин легко растворим в воде, растворим в этаноле и хлороформе, но очень мало растворим в эфире. Характерное его свойство — способность возгоняться без плавления. Он горюч и используется как «сухой спирт».

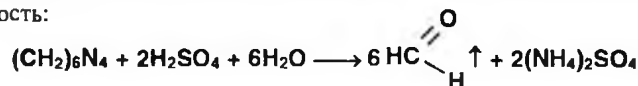
Для подтверждения подлинности сравнивают ИК-спектры поглощения испытуемого метенамина в области 4000–400 см⁻¹ с прилагаемым к ФС рисунком спектра.

Подобно большинству гетероциклических азотсодержащих соединений, метенамин из растворов осаждается пикриновой кислотой (желтый осадок); раствором йода в растворе йодида калия (красно-бурый осадок); бромной водой (оранжево-желтый осадок). Эти реакции используют для его идентификации. Метенамин осаждает из растворов ионы железа (III), алюминия, хрома (III), титана (IV).

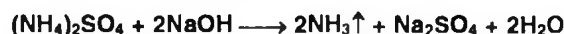
Метенамин устойчив к действию щелочей, а его растворы в воде довольно легко (особенно при нагревании) гидролизуются с образованием исходных продуктов синтеза:



Реакция гидролиза ускоряется в кислой среде. Образующийся формальдегид можно обнаружить различными реактивами (например, салициловой кислотой, хромотроповой кислотой и т.д.). Реакцию гидролиза в кислой среде ФС рекомендует для испытания на подлинность:



Идентифицируют метенамин по запаху выделяющегося формальдегида при нагревании с разведенной серной кислотой. Если затем добавить избыток щелочи и вновь нагреть, то появляется запах аммиака:



Процесс гидролиза в кислой среде протекает количественно, поэтому данная реакция рекомендована ФС для определения метенамина. С этой целью навеску метенамина кипятят с избытком 0,1 М раствора серной кислоты. Избыток кислоты оттитровывают 0,1 М раствором щелочи (индикатор метиловый красный).

Метенамин ввиду наличия в его молекуле четырех атомов азота имеет в водных растворах щелочную реакцию. Поэтому количественное определение можно также выполнить методом кислотно-основного титрования, без реакции гидролиза. Образуются малоустойчивые соли:



В качестве индикатора используют смесь метилового оранжевого и метиленового синего.

Метенамин может быть количественно определен йодометрическим методом, поскольку образует с йодом малорастворимый полийодид $(\text{CH}_2)_6\text{N}_4 \cdot 2\text{I}_2$. Однако он частично растворяется в растворе йодида калия. Это ограничивает применение данного метода, так как требует приготовления титранта с меньшим содержанием йодидов.

Более широко применим йодхлорометрический метод, основанный на образовании нерастворимого в воде комплексного соединения метенамина с йодмоноклоридом:



Определение выполняют обратным йодхлорометрическим методом. После отфильтровывания образовавшегося комплекса избыток йодмоноклорида титруют в присутствии йодида калия:

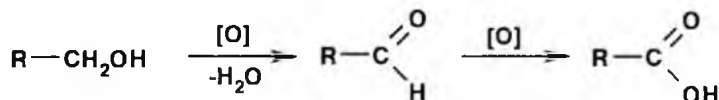


Метенамин хранят в хорошо закупоренной таре при температуре не выше 20°C, учитывая его способность возгоняться. Поскольку он в растворах легко гидролизуются, их нельзя стерилизовать.

Применяют метенамин как антисептическое средство внутрь по 0,5–1,0 г и внутривенно по 5–10 мл 40%-ного раствора.

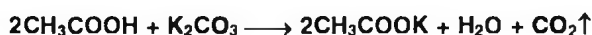
ГЛАВА 23. КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ И ИХ СОЛИ

Карбоновые кислоты алифатического ряда представляют собой производные углеводородов, у которых один атом водорода замещен карбоксильной группой. Эту группу соединений можно также рассматривать как конечный продукт процесса окисления спиртов, не связанного с разрушением углеродной цепи:

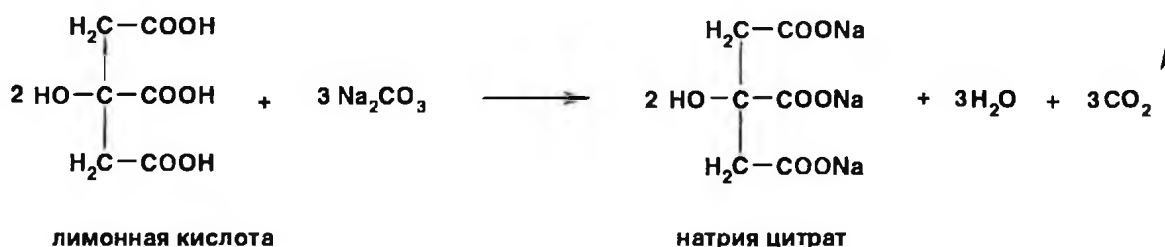


В медицинской практике используют соли карбоновых кислот: калия ацетат, кальция лактат, натрия цитрат для инъекций, кальция глюконат, натрия вальпроат.

Калия ацетат получают нейтрализацией уксусной кислоты эквивалентным количеством карбоната калия:

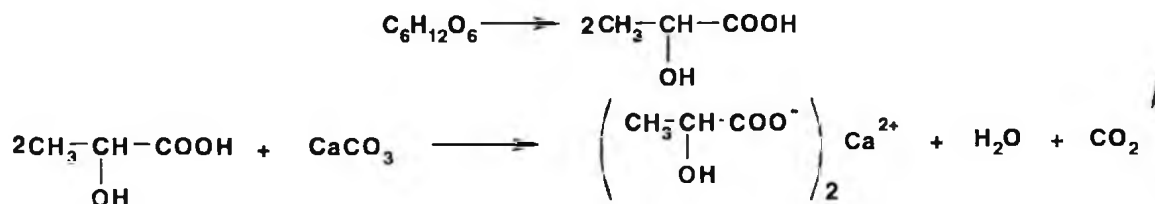


Для получения натрия цитрата нейтрализуют (до слабощелочной реакции) раствор лимонной кислоты:

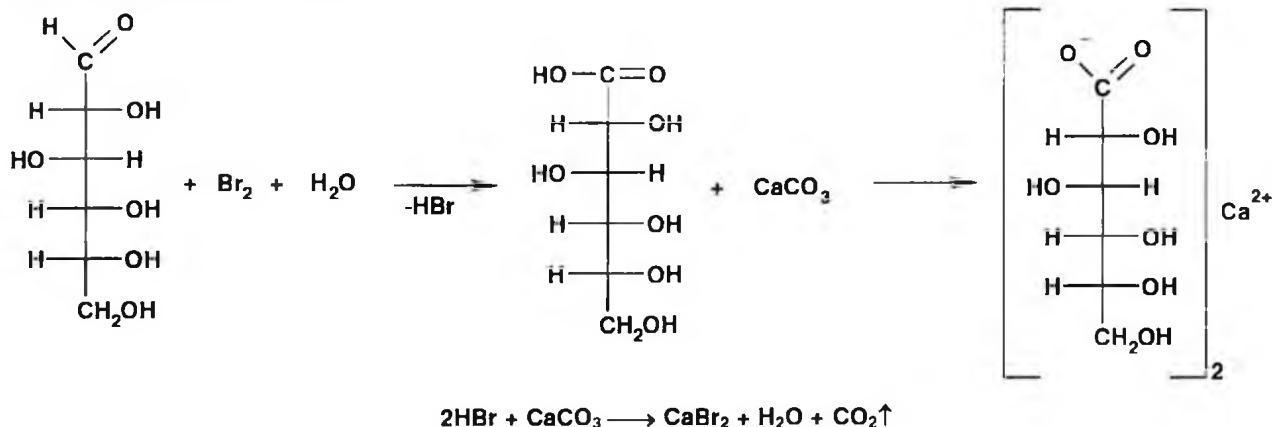


Для очистки от примесей натрия цитрат перекристаллизовывают из этанола.

Кальциевые соли молочной и глюконовой кислот получают окислением глюкозы в присутствии соединений кальция. Молочная кислота образуется в результате брожения глюкозы (или других сахаристых веществ). Процесс происходит под влиянием культур молочнокислых бактерий при 35–45°C. Образующуюся молочную кислоту нейтрализуют, добавляя карбонат кальция:



Кальция глюконат получают электрохимическим окислением глюкозы в присутствии бромида кальция и карбоната кальция. При электролизе бромида кальция на аноде выделяется свободный бром, который окисляет глюкозу до глюконовой кислоты. Глюконовая и бромоводородная кислоты нейтрализуются карбонатом кальция. Образующийся бромид кальция вновь подвергают электролизу. Общая схема происходящего процесса может быть выражена в виде следующих уравнений химических реакций:



23.1. Свойства солей карбоновых кислот

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Potassium Acetate (Kalii acetat) — калий ацетат	CH_3COOK	Белый кристаллический порошок со слабым запахом уксусной кислоты. Гигроскопичен. На воздухе расплывается
Valproic Acid Sodium Salt — натрия вальпроат	$\begin{array}{c} \text{H}_7\text{C}_3 \diagdown \\ \text{CH} - \text{C} = \text{O} \\ \text{H}_7\text{C}_3 \diagup \quad \text{ONa} \end{array}$	Белый или почти белый кристаллический порошок без запаха или почти без запаха
Calcium Lactate — кальция лактат	$\left(\begin{array}{c} \text{CH}_3 - \text{CH} - \text{COO}^- \\ \\ \text{OH} \end{array} \right)_2 \text{Ca}^{2+} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	Белый аморфный порошок почти без запаха, выветривающийся на воздухе
Sodium Citrate (Natrii citras pro injectionibus) — натрия цитрат для инъекций	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C} - \text{COONa} \\ \\ \text{HO} - \text{C} - \text{COONa} \cdot 5,5\text{H}_2\text{O} \\ \\ \text{H}_2\text{C} - \text{COONa} \end{array}$ тринатриевая соль лимонной кислоты	Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, выветривающийся на воздухе
Calcium Gluconate — кальция глюконат	$\left[\begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{H} - \text{OH} \\ \\ \text{HO} - \text{H} \\ \\ \text{H} - \text{OH} \\ \\ \text{H} - \text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array} \right]_2 \text{Ca}^{2+} \cdot \text{H}_2\text{O}$	Белый зернистый или кристаллический порошок без запаха

Сравнительные данные о физических свойствах солей карбоновых кислот (табл. 23.1) указывают на то, что они представляют собой белые кристаллические вещества, гигроскопичные (калия ацетат) или выветривающиеся на воздухе (кальция лактат, натрия цитрат) ввиду наличия кристаллизационной воды. Соли уксусной и лимонной кислот имеют солоноватый вкус, а калия ацетат — слабый запах уксусной кислоты. Соли щелочных металлов (калия ацетат, натрия вальпроат и натрия цитрат) легко растворимы в воде.

Кальцевые соли медленно растворимы в воде, но в кипящей воде их растворимость значительно улучшается (кроме цитрата кальция). В этаноле растворим калия ацетат, легко растворим натрия вальпроат. Остальные соли в этаноле практически нерастворимы.

Для испытания подлинности ФС рекомендуют использовать ИК-спектры лекарственных веществ, которые должны полностью совпадать с полосами поглощения прилагаемых к ФС рисунков спектров.

С помощью соответствующих аналитических реакций устанавливают в растворах солей карбоновых кислот наличие ионов калия, натрия и кальция.

Ацетат-ион в калия ацетате обнаруживают реакцией образования сложного эфира при взаимодействии с этиловым спиртом и концентрированной серной кислотой. Этилацетат имеет характерный фруктовый запах:



Ацетат-ион в нейтральных растворах образует с хлоридом железа (III) соединения, окрашенные в интенсивно-красный или буро-красный цвет:



Анион глюконовой кислоты приобретает в тех же условиях светло-зеленое окрашивание.

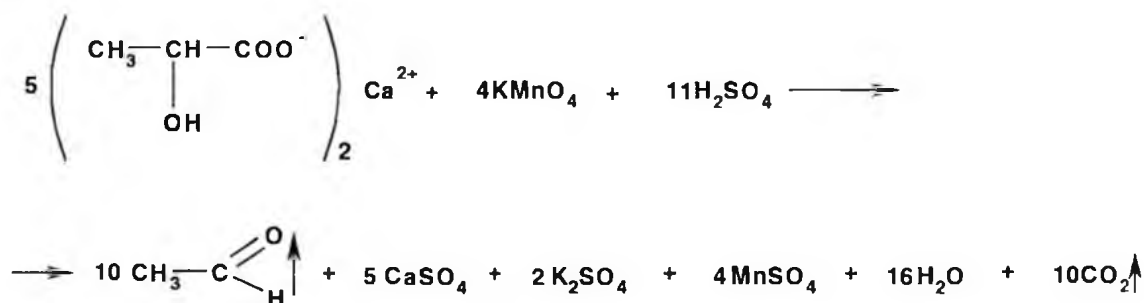


Натрия вальпроат, взаимодействуя с раствором нитрата кобальта, образует пурпурный осадок вальпроата кобальта, растворимый в тетрахлорметане (четырёххлористом углеводе):



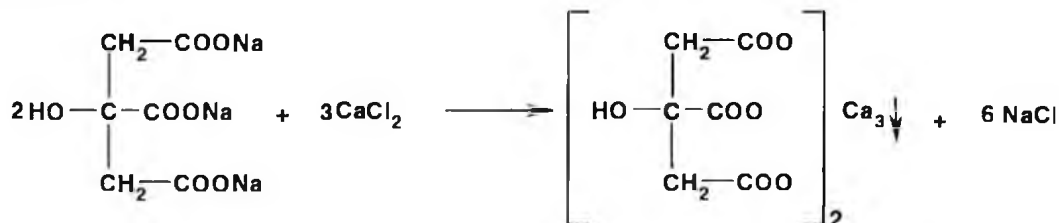
Для обнаружения глюконат-иона используют также реакцию образования фенилгидразида глюконовой кислоты, температура плавления которого около 200°C. Испытание выполняют, нагревая кальция глюконат на водяной бане в течение 30 мин со свежеперегнанным фенилгидразином и ледяной уксусной кислотой. Для более быстрой кристаллизации потирают стеклянной палочкой внутреннюю часть пробирки. Кальция глюконат восстанавливает нитрат серебра при нагревании в нейтральном растворе. В кислой среде и в присутствии аммиака восстановления не происходит.

Лактат-ион идентифицируют разложением перманганатом калия в кислой среде. Образуется ацетальдегид, имеющий характерный запах:



Образовавшийся ацетальдегид можно также обнаружить в парах по почернению полоски фильтровальной бумаги, смоченной реактивом Несслера, или по образованию синего пятна на полоске бумаги, смоченной смесью раствора нитропруссида натрия и пиперидина.

Испытание подлинности цитрат-иона основано на образовании цитрата кальция. Характерное свойство этой соли — уменьшение растворимости при нагревании раствора. Поэтому после добавления хлорида кальция раствор останется прозрачным, а при последующем кипячении выпадает белый осадок:

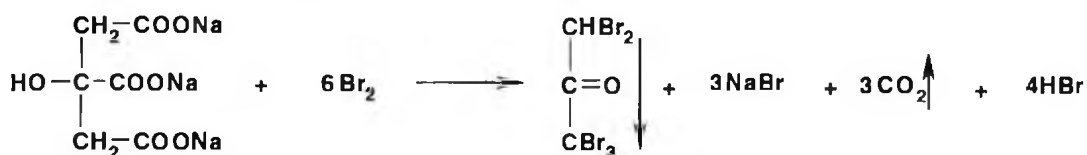


Выпавший осадок растворим в хлороводородной кислоте. Цитрат (гидроцитрат)-ион можно обнаружить действием раствора ванилина в концентрированной серной кислоте. После нагревания на водяной бане в течение 5 мин и последующего добавления воды возникает зеленое окрашивание.

При нагревании натрия цитрата с уксусным ангидридом и пиридином или несколькими кристаллами никотиновой кислоты появляется карминово-красное окрашивание. Винная кислота и ее соли в этих условиях приобретают зеленую окраску.

При сплавлении цитратов с мочевиной или резорцином образуются флуоресцирующие продукты.

Прибавление к натрия цитрату бромной воды и нескольких капель разведенной азотной кислоты приводит к образованию белого кристаллического осадка пентабромацетона:



Эту химическую реакцию используют для гравиметрического определения натрия цитрата.

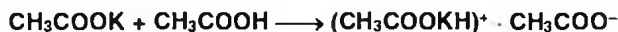
Учитывая, что способы получения солей карбоновых кислот основаны на взаимодействии карбоновых кислот с карбонатами, при испытании на чистоту устанавливают пределы кислотности или щелочности. Для выполнения испытаний используют определение pH растворов, титрование со специально подобранными индикаторами.

Соли щелочных металлов можно определить методом кислотно-основного титрования. Калия ацетат, являясь солью сильного основания и слабой кислоты, титруют в водной среде раствором хлороводородной кислоты:



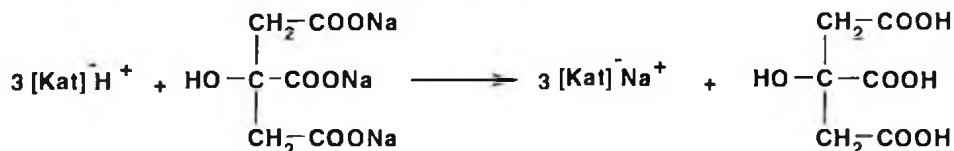
Индикатором служит раствор тропеолина 00 (рН перехода 1,3-3,2).

ФС рекомендует проводить титрование калия ацетата в неводной среде. Навеску растворяют в ледяной уксусной кислоте и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый):



Аналогично в неводной среде определяют количественное содержание натрия цитрата и натрия вальпроата, используя в качестве индикатора 1-нафтолбензеин или кристаллический фиолетовый. Определить содержание натрия вальпроата можно в водной среде, титруя 0,5 М раствором хлороводородной кислоты (индикатор метиловый оранжевый).

Натрия цитрат определяют, используя ионообменную хроматографию в сочетании с алкалиметрией. Навеску натрия цитрата растворяют и пропускают через колонку с катионитом КУ-2 в Н-форме. Происходит обмен ионов:



Затем колонку промывают и фильтрат с промывными водами, содержащими лимонную кислоту, титруют 0,05 М раствором щелочи.

Метод обратного аргентометрического титрования натрия цитрата основан на образовании трудно растворимой трехзамещенной соли серебра:



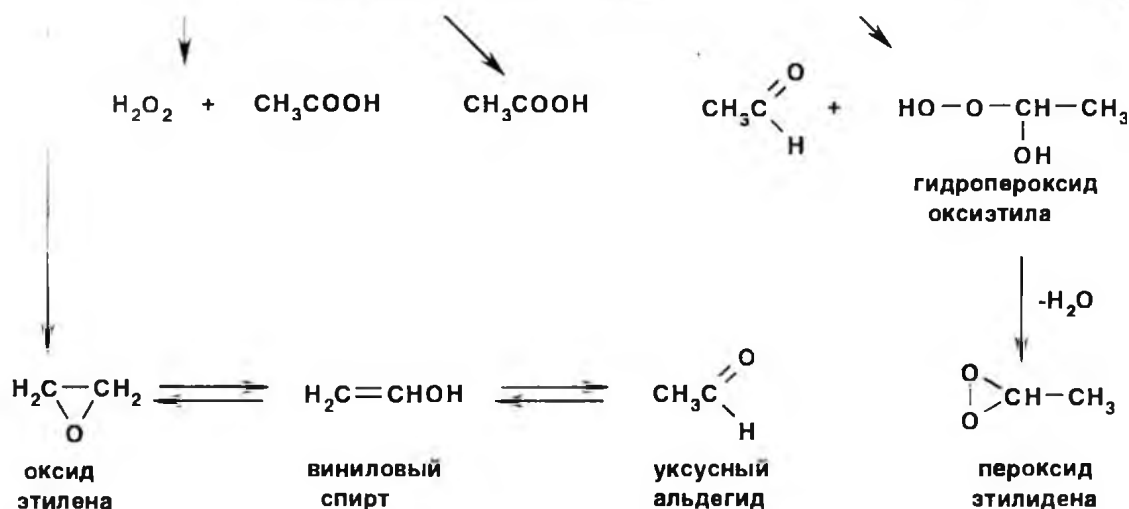
К навеске натрия цитрата прибавляют в мерной колбе двойной избыток 0,1 М раствора нитрата серебра. Для уменьшения растворимости соли серебра в реакционную смесь добавляют этанол. Осадок отфильтровывают и избыток нитрата серебра титруют 0,1 М раствором тиоцианата аммония (индикатор железоаммониевые квасцы).

Известен также куприметрический метод определения натрия цитрата, основанный на образовании медноцитратного комплексного соединения с сульфатом меди (II). Анализ выполняют в слабощелочной среде, которую создают с помощью гидрокарбоната натрия или оксида магния. Титруют 0,05 М раствором сульфата меди в присутствии индикаторной смеси мурексида до исчезновения фиолетового и появления зеленого окрашивания.

Кальциевые соли карбоновых кислот (кальция лактат и кальция глюконат) количественно определяют комплексонометрическим методом. Методика идентична определению неорганических лекарственных веществ кальция (см. ч. II, гл. 16).

Соли карбоновых кислот следует хранить в сухом месте в хорошо закупоренной таре, учитывая их гигроскопичность (калия ацетат) или возможность потери кристаллизационной воды (кальция лактат, кальция глюконат, натрия цитрат). Натрия вальпроат хранят в сухом, прохладном, защищенном от света месте при температуре до 25°C в хорошо закупоренной таре (расплывается на воздухе).

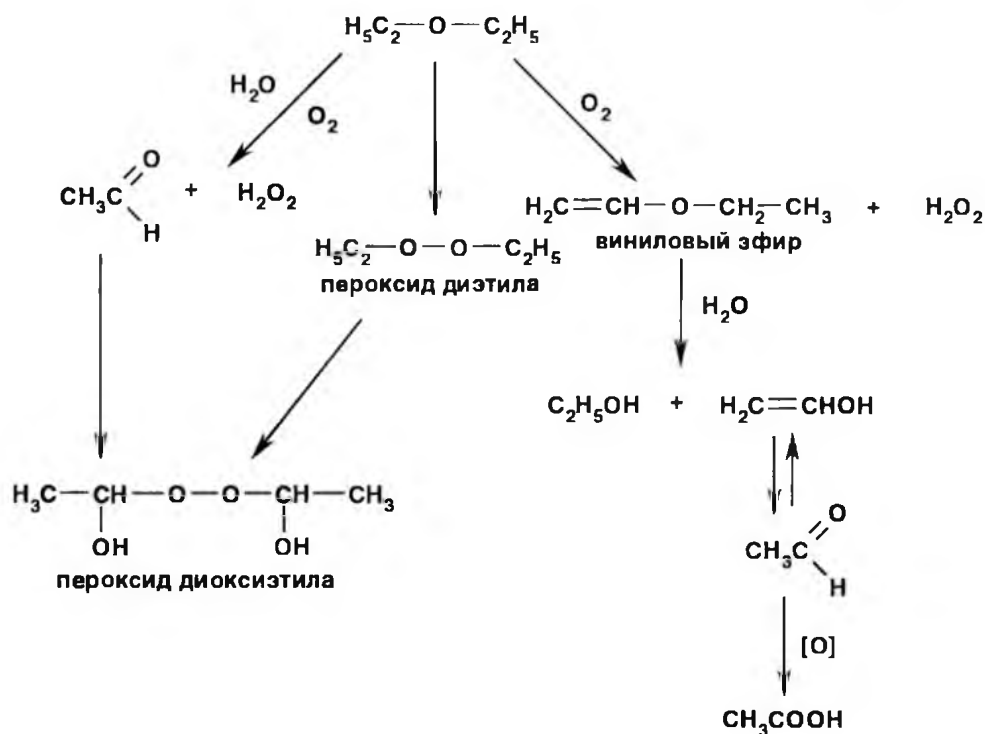
Соли карбоновых кислот применяют в медицине для различных целей. Калия ацетат используют в качестве источников ионов калия (при гипокалиемии) и диуретического средства. Кислота вальпроевая и ее натриевая соль составляют новую группу противосудорожных средств широкого спектра действия. Натрия цитрат применяют для консервации (предупреждения свертывания) крови в виде 4-5%-ного раствора. Кальция лактат и кальция глюконат используют как источники ионов кальция и в качестве антиаллергического средства.



Образующиеся при получении эфира побочные продукты по химическим свойствам можно разделить на четыре группы: *кислоты* (уксусная, сернистая и непрореагировавшая серная); *пероксиды* (пероксид водорода, пероксид диоксиэтила, гидропероксид ацетила, гидропероксид оксиэтила, пероксид этилидена); *непредельные соединения* (этилен, виниловый спирт) и *альдегиды* (уксусный альдегид).

При хранении диэтилового эфира (особенно при несоблюдении условий хранения) под влиянием солнечного света, кислорода воздуха происходит образование аналогичных побочных продуктов:

Примерная схема образования побочных продуктов при хранении диэтилового эфира



Кроме того, эфир может содержать примеси воды и этилового спирта.

Для очистки от кислот и других примесей эфир промывают водой, сушат безводным хлоридом кальция и подвергают фракционной перегонке над кристаллическим гидроксидом натрия, удаляя остатки влаги и спирта. Поскольку пероксиды могут служить причиной сильных взрывов, особую осторожность следует соблюдать при перегонке долго хранившегося диэтилового эфира. Из пероксидов самый взрывоопасный — пероксид этилидена. Для очистки от пероксидов перед фракционной перегонкой к эфиру добавляют сульфат железа (II), который восстанавливает пероксид, окисляясь до сульфата железа (III).

Дополнительную очистку эфира для наркоза проводят с помощью гидросульфита натрия и щелочного раствора перманганата калия, которые взаимодействуют с примесями непредельных соединений и альдегидов. Затем вновь промывают, сушат эфир и подвергают ректификации, отделяя фракцию, кипящую при 34-35°C.

24.1. Свойства лекарственных препаратов диэтилового эфира

Лекарственный препарат	Химическая структура	Описание	Т. кип., °C	Плотность, г/см ³
Aether medicinalis — эфир медицинский	$\text{H}_5\text{C}_2\text{-O-C}_2\text{H}_5$	Бесцветная, прозрачная, подвижная, легковоспламеняющаяся, летучая жидкость своеобразного запаха, жгучего вкуса	34-36	0,714-0,717
Aether pro narcosi — эфир для наркоза	$\text{H}_5\text{C}_2\text{-O-C}_2\text{H}_5$	То же	34-35	0,713-0,715

Физические свойства лекарственных препаратов диэтилового эфира очень сходны. Они различаются по температуре кипения и по плотности (табл. 24.1), т.е. степенью чистоты. Оба лекарственных препарата растворимы в 12 ч. воды, смешиваются во всех соотношениях с этанолом, бензолом, петролевым эфиром, хлороформом, жирными и эфирными маслами.

При выполнении испытаний на лекарственные препараты диэтилового эфира, при хранении и работе с ними необходимо соблюдать правила техники безопасности. Особенно следует помнить об огнеопасности (не должно быть поблизости источников огня) и взрывоопасности паров эфира.

Прежде чем выполнять фармакопейный анализ, проводят испытание на наличие пероксидов в испытуемом лекарственном препарате диэтилового эфира. Если эти соединения обнаружены, то определение температуры кипения и нелетучего остатка проводить нельзя.

Наличие пероксидов в эфире медицинском и эфире для наркоза устанавливают по реакции с йодидами:

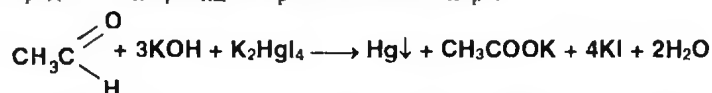


При визуальном наблюдении не должно быть пожелтения ни эфирного, ни водного слоев.

Подлинность лекарственных препаратов диэтилового эфира подтверждают по физическим константам: температуре кипения и плотности (см. табл. 24.1).

При испытании на чистоту в обоих лекарственных препаратах устанавливают отсутствие или допустимые пределы примесей, образующихся при производстве и хранении. Примесь кислот определяют нейтрализацией водного извлечения. Примесь посторонних пахучих органических веществ (виниловый спирт и др.) устанавливают, выпаривая 10 мл эфира, который постепенно приливают на фильтровальную бумагу (не должно оставаться постороннего запаха). Нелетучие примеси определяют по массе остатка, полученного после выпаривания и высушивания (при 100-105°C) 50 мл лекарственного препарата. Остаток не должен превышать 0,001 г. Примесь воды определяют методом Фишера. В эфире медицинском ее допускается 0,5 г/100 мл, а в эфире для наркоза — не более 0,2%.

Примесь альдегидов определяют по реакции с реактивом Несслера:

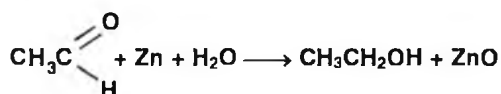


У эфира медицинского не допускается образования осадка. Может быть только помутнение нижнего слоя и желто-бурая окраска раствора. У эфира для наркоза допускается лишь слабая опалесценция, изменения окраски и помутнения реактива быть не должно.

Эфир для наркоза ввиду высокой степени чистоты должен иметь более узкие интервалы значений плотности и температуры кипения (см. табл. 24.1).

Оба лекарственных препарата относятся к списку Б. Эфир медицинский хранят в хорошо закупоренных склянках оранжевого стекла в защищенном от света месте, вдали от огня. Склянки закупоривают корковыми пробками с пергаментной подкладкой и заливают специальной цинк-желатиновой массой, нерастворимой в эфире, т.к. резиновые пробки разбухают от паров эфира, а стеклянные не создают должной герметичности.

Эфир для наркоза хранят в условиях, исключающих воздействие кислорода воздуха и образование пероксидных соединений, которые могут стать причиной его самовоспламенения при комнатной температуре. Сразу же после получения и очистки эфир расфасовывают во флаконы оранжевого стекла вместимостью 150 мл. Закупоривают флаконы корковой пробкой, под которую подкладывают металлическую фольгу, а поверх заливают специальной мастикой. Фольга (обычно цинковая) не только предохраняет корковую пробку от растворения, но и восстанавливает образующиеся примеси пероксидов и альдегидов:



По истечении каждых 6 мес. хранения эфир для наркоза подвергают контролю в соответствии с требованиями ФС.

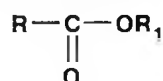
Эфир медицинский применяют как растворитель для приготовления настоек, экстрактов, некоторых лекарственных форм для наружного применения, а также в фармацевтическом анализе. Эфир для наркоза используют очень ограниченно, так как в настоящее время для ингаляционного наркоза применяют менее токсичные вещества (азота закись, циклопропан, галотан).

В последние годы выпускается эфир для наркоза стабилизированный (Aether pro narcosi stabilisatum). Он представляет собой эфир для наркоза, стабилизированный антиоксидантом *n*-фенилендиамином. Содержание *n*-фенилендиамина определяют методом УФ-спектрофотометрии при длине волны 309 нм (не более 0,00015%). Упаковывают эфир для наркоза стабилизированный по 140 мл во флаконы из оранжевого стекла с винтовым горлом, которые герметично закрывают металлической кронен-пробкой, а затем завинчивают колпачком из полиэтилена. Срок годности три года.

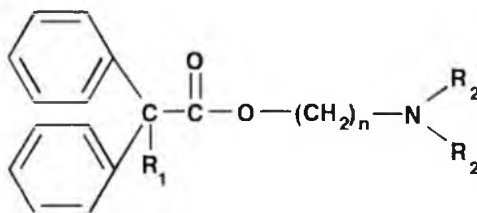
ГЛАВА 25. СЛОЖНЫЕ ЭФИРЫ

25.1. Сложные эфиры ариалифатических кислот

Сложные эфиры органических кислот (эстеры) — кислородсодержащие соединения, имеющие общую формулу:



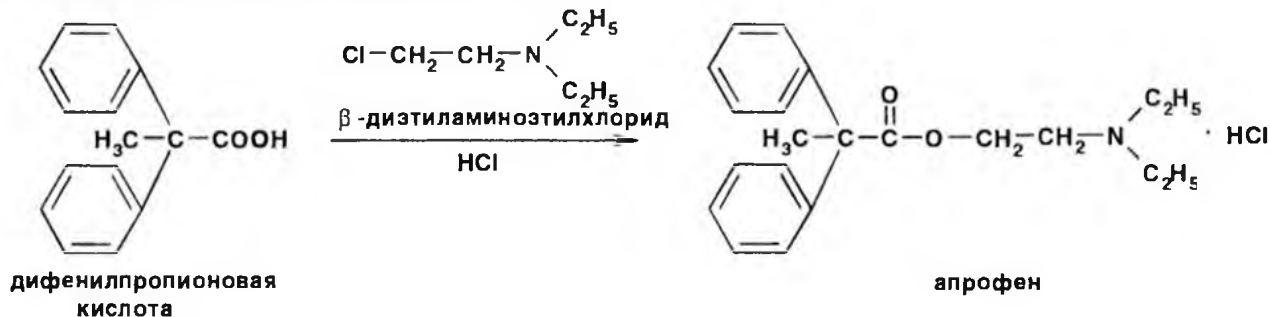
В медицинской практике применяют ряд сложных эфиров диаралифатических кислот и диалкиламиноалканолов, имеющих общую формулу:



где $R_1 = -H, -CH_3, -OH$; $R_2 = -CH_3, -C_2H_5, -C_3H_7$.

Большинство из них представляют собой производные дифенилуксусной, дифенилпропионовой, бензиловой кислот. Эфиром дифенилпропионовой кислоты является апрофен (табл. 25.1).

Синтез его можно осуществить следующим образом:



Апрофен — кристаллическое вещество, легко растворимое в воде, этаноле и хлороформе.

25.1. Свойства апрофена

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Арофен — апрофен	β-диэтиламиноэтилового эфира 1,1-дифенилпропионовой кислоты гидрохлорид	Белый кристаллический порошок. Т. пл. 161-165°C

Подлинность апрофена можно установить цветной реакцией с концентрированной серной кислотой (образование зелено-желтой окраски).

Устанавливают подлинность апрофена также реакцией, подтверждающей наличие в молекуле метильной группы, связанной с третичным атомом азота. Для этого апрофен разрушают кипячением с раствором дихромата калия в концентрированной серной кислоте, а в парах помещают фильтровальную бумагу, смоченную раствором нитропруссид натрия и пиперидина. Выделяющийся альдегид образует с реактивом синее окрашивание.

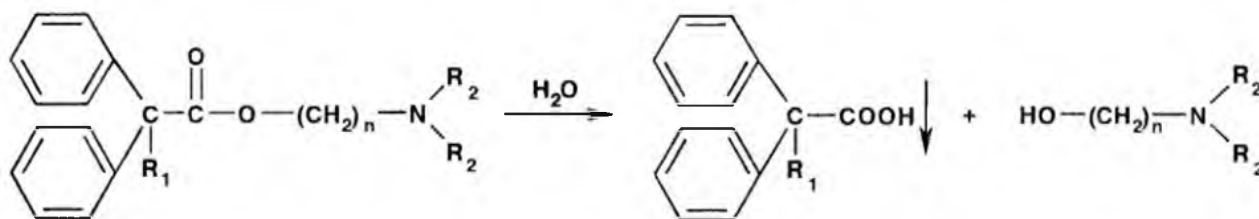
В качестве реактивов для идентификации сложных эфиров ариалифатических кислот используют азокрасители (метилловый оранжевый, оранжевый Ж, оранжевый 2 Б, кислотный ярко-оранжевый, конго красный). Образуются окрашенные соединения, которые хорошо извлекаются дихлорэтаном или хлороформом. В зависимости от реагента и pH среды цветные реакции являются специфическими или общими для всей группы сложных эфиров. Это позволило разработать методики экстракционно-фотометрического определения (в том числе апрофена).

Идентифицировать указанную группу сложных эфиров можно также по образованию гидроксаматов железа, имеющих красно-фиолетовую или фиолетовую окраску. При действии реактива Марки на апрофен образуется желто-оранжевое окрашивание. При выполнении реакции Витали-Морена, заключающейся в выпаривании смеси апрофена с концентрированной азотной кислотой и последующем прибавлении спиртового раствора гидроксида калия, появляется фиолетовое окрашивание (подобно производным тропана — см. гл. 61). Под действием 1%-ного раствора ванадата аммония в концентрированной серной кислоте апрофен приобретает зеленое окрашивание, переходящее в коричневое.

Для испытания подлинности и количественного определения производных сложных эфиров ариалифатических кислот могут быть использованы УФ-спектры поглощения. В частности, водные растворы апрофена имеют максимумы в области 220, 251–252 и 257–258 нм. Непосредственная и дифференциальная спектрофотометрия применена для количественного определения апрофена при 258 нм.

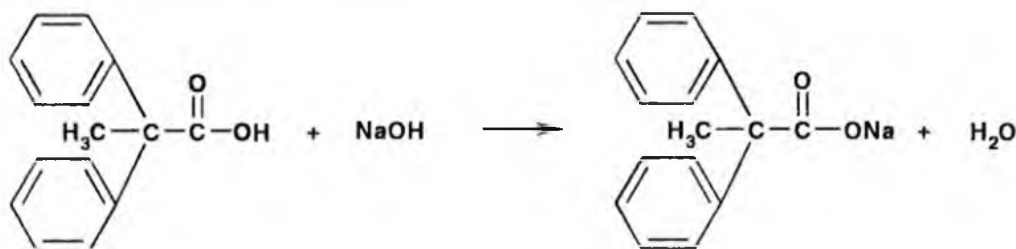
Апрофен, являясь гидрохлоридом, дает положительную реакцию на хлорид-ион.

Идентифицируют сложные эфиры также с помощью реакции гидролиза, в результате которой образуются соответствующие кислоты и аминоспирты.



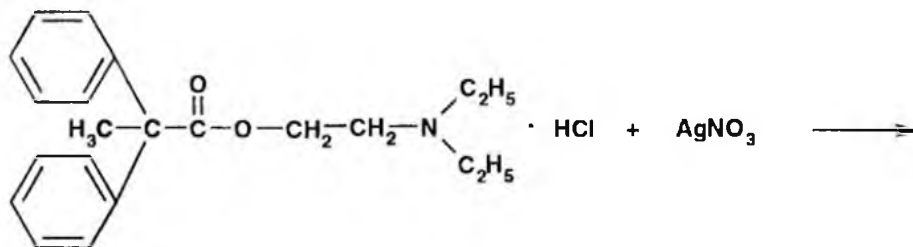
Кислоты извлекают эфиром и устанавливают их температуру плавления.

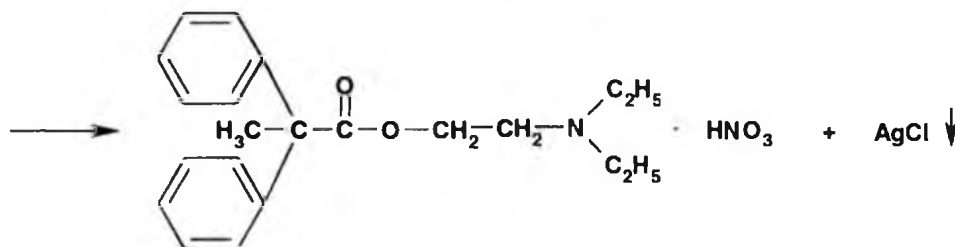
Этот способ используют для количественного определения апрофена. Выделившуюся дифенилпропионовую кислоту извлекают, а затем титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия в спиртовой среде:



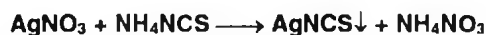
Для определения содержания продуктов деструкции при испытании апрофена на чистоту использован обращенно-фазовый вариант ВЭЖХ. Определение выполняют на хроматографе «Миллхром-4» с УФ-детектором при длине волны 220 нм, на колонках с сорбентом Силасорб-С18, используя подвижную фазу состава: ацетонитрил — 0,01 М раствор дигидрофосфата калия (50:50). Количественную оценку продуктов гидролиза проводят методом абсолютной калибровки.

Количественное определение апрофена выполняют также argentометрическим методом по хлорид-иону.

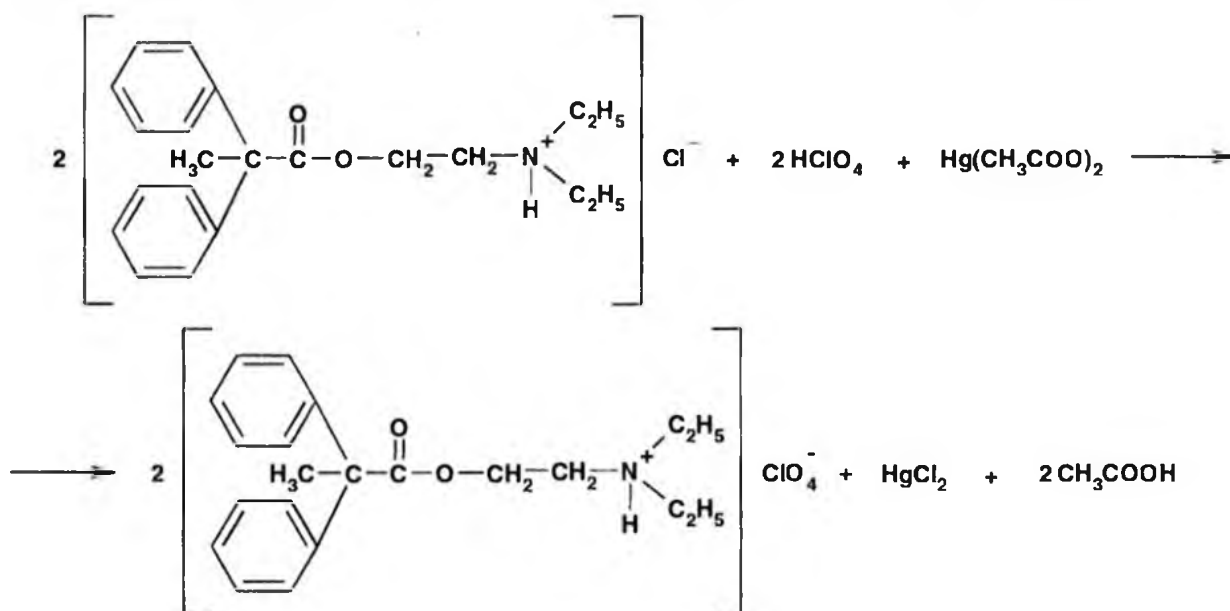




Избыток 0,1 М раствора нитрата серебра оттитровывают 0,1 М раствором тиоцианата аммония (индикатор железомонисевые квасцы):



Неводное титрование апрофена выполняют в смеси ледяной уксусной кислоты и уксусного ангидрида в присутствии ацетата ртути (II). Титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Индикатор кристаллический фиолетовый.



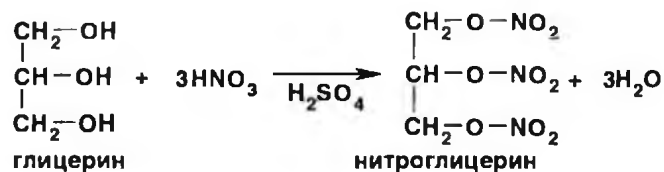
Апрофен хранят в хорошо закупоренной таре, предохраняющей от действия влаги и света, по списку Б. При несоблюдении условий хранения он постепенно гидролизруется. Назначают апрофен при спастических состояниях органов брюшной полости и заболеваниях, вызванных спазмами кровеносных сосудов (стенокардия, эндартерииты и др.), в виде таблеток по 0,025 г и 1%-ного раствора для инъекций.

25.2. Сложные эфиры азотной кислоты

Общая формула этой группы лекарственных веществ R-O-NO_2 . Нитроглицерин впервые синтезирован А. Соберо в 1846 г., а его производство налажено А. Нобелем в 60-70-х гг. XIX в.

Получают нитроглицерин, используя реакцию этерификации. Исходными продуктами синтеза служат глицерин, азотная кислота и концентрированная серная кислота (дегидратирующее средство).

Нитроглицерин синтезируют при -15°C , пропуская (тонкой струей) безводный глицерин через смесь концентрированных серной и азотной кислот (1:1):



Ввиду высокой взрывоопасности современные процессы его производства проводят с помощью дистанционного контроля и автоматического управления. Нитрование выполняют в инжекторе, а отделение от кислот и промывку — в центрифуге малыми порциями.

Нитроглицерин представляет собой маслянистую жидкость (табл. 25.2). Он растворим в этаноле и других органических растворителях, а в воде мало растворим.

25.2. Свойства нитроглицерина

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Nitroglycerin — нитроглицерин	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{—O—NO}_2 \\ \\ \text{CH—O—NO}_2 \\ \\ \text{CH}_2\text{—O—NO}_2 \end{array}$ тринитрат глицерина	Бесцветное или бледно-желтое масло. Плотность не более 0,929 г/см ³

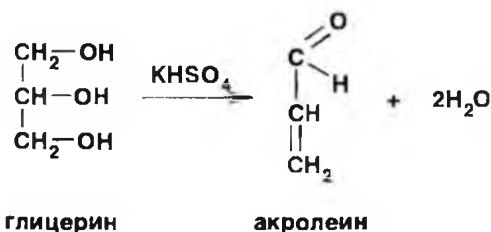
В медицине применяют раствор нитроглицерина 1%, представляющий собой бесцветную прозрачную жидкость.

Подлинность нитроглицерина устанавливают по нитрат-ионам, которые образуются при гидролизе. Используют в качестве реактива раствор дифениламина, который нитратами окисляется до имониевой соли дифенилбензидина, имеющей голубую окраску (см. ч. II, гл. 13).

Для обнаружения нитрогруппы в нитроглицерине (как и в других сложных эфирах азотной кислоты) можно использовать реакцию ее восстановления до нитритов, которые затем открывают реакцией Грисса. Нитроглицерин вначале смешивают с сульфаниловой кислотой и α -нафтиламином, растворенным в 30%-ной уксусной кислоте, а затем добавляют цинковую пыль. В результате реакции нитрогруппа восстанавливается до нитрит-иона и образуется диазосоединение, которое, взаимодействуя с α -нафтиламином, превращается в азокраситель красного цвета.

При действии на нитроглицерин анилином и серной кислотой появляется пурпурно-красное окрашивание, после добавления воды переходящее в зеленое.

Спиртовую часть молекулы идентифицируют у нитроглицерина после омыления раствором гидроксида натрия. Выделившийся глицерин нагревают с гидросульфатом калия. Образуется акролен, обладающий характерным острым запахом:



Спиртовой компонент молекулы нитроглицерина может быть обнаружен реакцией бензоилирования (образования эфиров бензойной кислоты после обработки хлористым бензоилом). Образовавшийся трибензоат глицерина имеет температуру плавления 76°C.

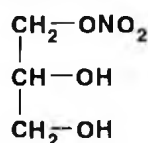
Количественно определить содержание нитроглицерина можно с помощью реакции омыления, которую выполняют в присутствии окислителя (пероксида водорода). Один моль нитроглицерина реагирует с пятью молями гидроксида натрия. Три из них идут на омыление, а две расходуются на нейтрализацию образующихся муравьиной и уксусной кислот:



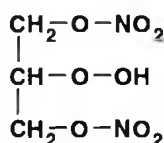
Методика фотометрического определения нитроглицерина в лекарственных формах основана на измерении светопоглощения (при длине волны 410 нм) продукта взаимодействия с фенол-2,4-дисульфокислотой. Содержание нитроглицерина устанавливают с помощью калибровочного графика, построенного при измерении светопоглощения в тех же условиях реактива с химически чистым нитратом калия. Нитраты с фенол-2,4-дисульфокислотой в аммиачной среде образуют окрашенную в желтый цвет орто-хиноидную форму 6-нитрофенол-2,4-дисульфокислоты:



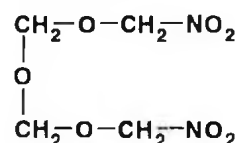
Проведенными исследованиями (А.И. Гризодуб, Н.А. Казаринов) показано, что таблетки нитроглицерина недостаточно стабильны при хранении. Основные причины нестабильности — возгонка нитроглицерина и поглощение его укупоривающей ватой, а также миграция из таблетки в таблетку. Методами ТСХ, ГЖХ и ИК-спектроскопии установлено, что наряду с нитроглицерином его лекарственные формы содержат примеси моонитроглицерина (I), динитроглицерина (II) и диэтиленгликольдинитрата (III):



I



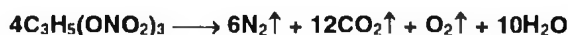
II



III

В результате проведенных исследований разработаны и включены в ФС на 1%-ные растворы и таблетки нитроглицерина (по 0,0005 г) способы испытаний на наличие примесей I, II и III веществ с использованием метода ТСХ на пластинках «Силуфол» или АТСХ с люминофором УФ-254. После хроматографирования и проявления хроматограмм на них должны быть видны пятно нитроглицерина (соответствующее стандартному образцу) и пятна каждой из указанных трех примесей (не более 1% каждой и не более 2% в суммарном содержании).

Лекарственные препараты нитроглицерина хранят по списку Б небольшими количествами в хорошо укупоренной таре, в прохладном, защищенном от света месте, вдали от огня. При хранении нитроглицерина следует соблюдать большую осторожность, так как от удара или при нагревании до 180°C он взрывается вследствие образования большого количества газов:



Поэтому пролитый нитроглицерин нужно сразу же залить раствором гидроксида калия, при этом происходит реакция омыления:



В растворах кислот гидролиз идет медленнее, еще медленнее — в воде.

Соприкосновение нитроглицерина или его растворов (даже в малых количествах) с кожей и слизистой оболочкой может вызвать сильные головные боли, поэтому при работе с растворами нитроглицерина следует соблюдать осторожность.

Нитроглицерин применяют в качестве антиангинального, гипотензивного и спазмолитического (коронарорасширяющего) средства. В последние годы было установлено, что нитроглицерин и другие эфиры азотной кислоты являются пролекарствами, которые в организме превращаются в нитрат-ионы. Они восстанавливаются гемоглобином крови и железосодержащими ферментами в монооксид азота:

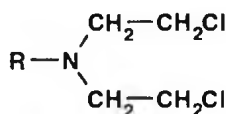


Монооксид азота расслабляет гладкие мышцы сосудов, снижая кровяное давление, снимая ишемические боли сердца. За это открытие ученым в 1998 г. была присуждена Нобелевская премия.

Многочисленные лекарственные формы нитроглицерина классифицируют на следующие группы: применяемые сублингвально (спиртовой 1%-ный раствор, таблетки по 0,0005 г, капсулы, содержащие 0,005 или 0,001 г 1%-ного раствора); длительно действующие пероральные лекарственные формы (сустак-мите, сустак-форте, содержащие соответственно 2,6 и 6,4 мг нитроглицерина, нитронг — 2,6 и 6,5 мг, нитромак — 2,5 и 6,5 мг); буккальный нитроглицерин (тринитролонг по 1 или 2 мг); ингаляционные лекарственные формы (аэрозоль), содержащие нитроглицерин в сочетании с ментолом, нормализующим тонус мозговых вен; нитроглицерин для внутривенных инъекций (ампулированный 0,1%-ный раствор в изотоническом растворе глюкозы); лекарственные формы для трансдермального применения (мази — нитродерм, нитрофур, нитродиск и др., пластыри, полоски, диски).

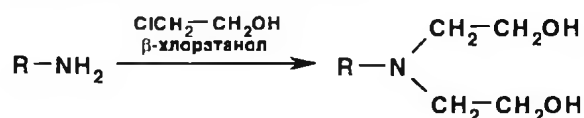
ГЛАВА 26. ПРОИЗВОДНЫЕ БИС-(β-ХЛОРЕТИЛ)-АМИНА

Общая формула противоопухолевых лекарственных веществ этой группы:



где R может быть алифатическим, ароматическим, гетероциклическим радикалом. Свойства, большинство испытаний, фармакологический эффект этих лекарственных веществ обусловлены наличием в молекуле бис-(β-хлорэтил)-амина. Поэтому они объединены в одну группу и отнесены к алифатическим аминопроизводным.

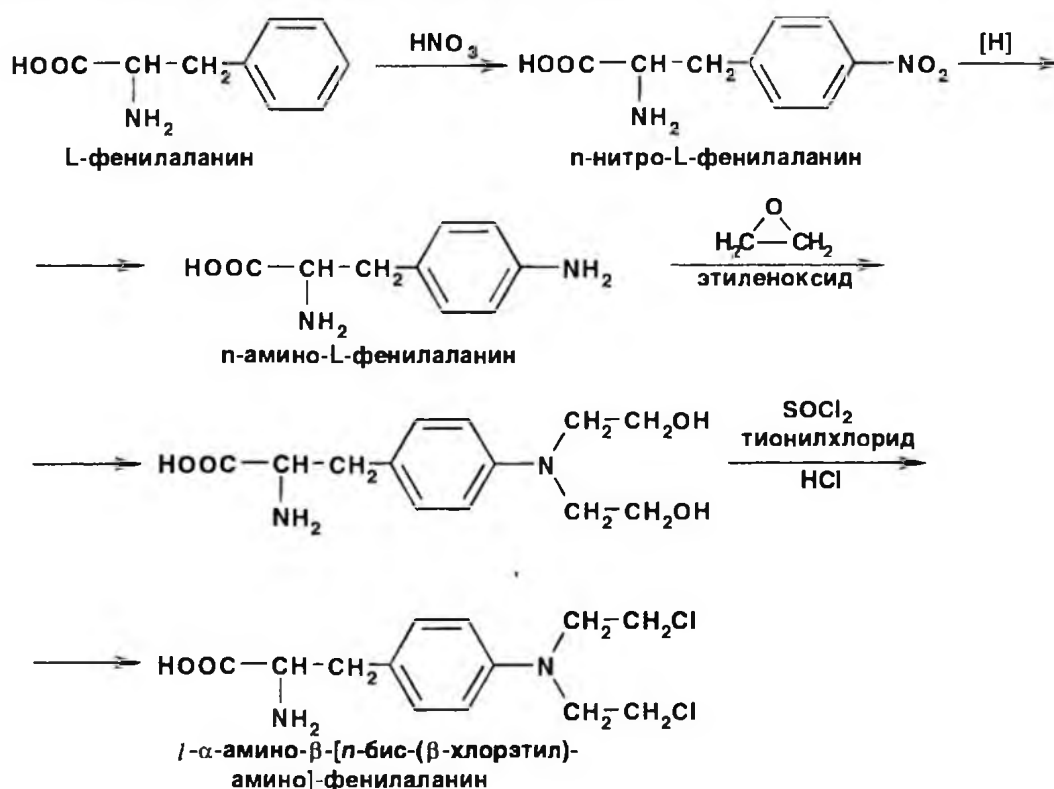
Способы получения и испытаний производных бис-(β-хлорэтил)-амина имеют много общего. В качестве исходного продукта для синтеза берут аминокислотное (алифатического, ароматического или гетероциклического ряда) и с помощью β-хлорэтанола или этиленоксида вводят оксиэтильную группу:



Замещение оксигрупп хлором осуществляют с помощью трихлороксида фосфора или тионилхлорида [дихлороксида серы (IV)]:



Из многочисленных лекарственных веществ этой группы будут рассмотрены мелфалан и сарколизин (табл. 26.1). Синтезируют мелфалан по указанной выше схеме из L-фенилаланина:



26.1. Свойства сарколизина и мелфалана

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Sarcolysin — сарколизин	$\text{HOOC}-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N} \begin{matrix} CH_2-CH_2Cl \\ CH_2-CH_2Cl \end{matrix} \cdot HCl$ d, l-α-амино-β-[p-бис(β-хлорэтил)-амино]фенилаланина гидрохлорид	Белый или слегка желтоватый порошок
Melfalan — мелфалан	$\text{HOOC}-\underset{\text{NH}_2}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N} \begin{matrix} CH_2-CH_2Cl \\ CH_2-CH_2Cl \end{matrix}$ l-α-амино-β-[p-бис(β-хлорэтил)-амино]фенилаланин	Белый или с желтоватым оттенком порошок со слабым запахом. Удельное вращение от -30 до -36° (раствор в метаноле)

Мелфалан является левовращающим изомером. Отечественный противоопухолевый препарат сарколизин представляет собой его рацемат (рацемелфалан).

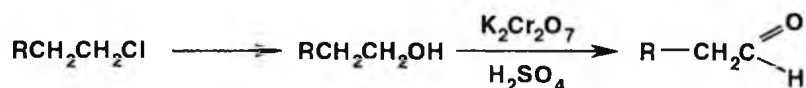
Сарколизин применяют в виде гидрохлорида, а мелфалан — в виде основания. Поэтому сарколизин легко растворим в воде (при нагревании) и в метаноле, а мелфалан практически нерастворим в воде. Сарколизин умеренно растворим в этаноле, мелфалан в нем мало растворим. Оба в эфире и хлороформе практически нерастворимы, растворимы в разведенных кислотах. Отличают мелфалан от сарколизина по величине удельного вращения (табл. 26.1).

Сарколизин и мелфалан идентифицируют и количественно определяют методом УФ-спектрофотометрии. Производные бис-(β-хлорэтил)-амин, как правило, имеют три максимума поглощения при 210, 260 и 300 нм. В качестве аналитической длины волны при испытании на подлинность мелфалана используют 260 нм, растворителем служит метанол. Сарколизин в тех же условиях идентифицируют по двум полосам поглощения с максимумами при 260 и 300 нм.

ИК-спектрофотометрическое установление подлинности и количественное определение основано на использовании полосы валентных колебаний (C-Cl)-связи β-хлорэтиламинной группы, которая соответствует 770-760 см⁻¹ (растворитель ацетон).

Модифицированная реакция Фудживара (см. ч. 2, гл. 20; 20.2) использована для идентификации ряда производных бис-(β-хлорэтил)-амин (в т.ч. сарколизина). Вместо пиридина применен 20%-ный раствор никотиновой кислоты в присутствии 20%-ного раствора гидроксида натрия. Образовавшееся производное глютаконового альдегида сочетают с бензидином в смеси с этанолом и уксусной кислотой до образования полиметинового красителя, имеющего светопоглощение в области 521-527 нм. Производные бис-(β-хлорэтил)-амин дают положительные результаты, если вместо пиридина брать его производное — γ-(4-нитробензил)-пиридин. При нагревании в кислой среде образуются соли пиридиния, а после внесения избытка щелочи — хиноидное соединение, окрашенное в фиолетовый цвет с максимумом светопоглощения при 600 нм. Эта реакция использована для испытания на подлинность мелфалана. При действии раствором реактива в ацетоне при pH 4 появляется фиолетовое или красно-фиолетовое окрашивание.

Производные бис-(β-хлорэтил)-амин разрушают с помощью дихромата калия, а затем образующиеся летучие альдегиды открывают в парах с помощью нитропрусида натрия, которым смачивают фильтровальную бумагу. Указанная реакция обнаружения хлорэтилпроизводных происходит в присутствии концентрированной серной кислоты по схеме:



Характерным свойством водных растворов сарколизина в разведении 1:14 является способность после охлаждения превращаться в гелеобразную массу (в более разбавленных растворах такое явление не наблюдается).

Для обнаружения сарколизина выполняют реакцию с реактивом Драгендорфа. Сарколизин дает цветную реакцию с сульфатом церия и образует окрашенные в желтый цвет продукты нитрования. Наличие остатка фенилаланина в молекуле сарколизина обнаруживают с помощью спиртового раствора нингидрина. Появляется фиолетовое окрашивание. Хлорид-ион открывают реакцией с раствором нитрата серебра.

Для испытаний на подлинность и количественного определения используют реакции на органически связанный хлор. Атом хлора можно открыть реакцией Бейльштейна, суть которой заключается в нагревании крупинки лекарственного вещества на медной проволоке в пламени горелки. Пламя приобретает зеленую окраску.

В молекулах мелфалана и сарколизина атом хлора непрочен связан с углеродом. Поэтому для обнаружения и количественного определения органически связанного хлора производное бис-(β-хлорэтил)-амин достаточно нагреть в водно-спиртовой среде с раствором нитрата серебра:

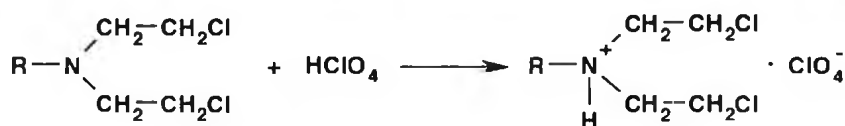


При анализе сарколизина в этих условиях одновременно осаждается и хлорид-ион.

Количественное аргентометрическое определение производных бис-(β-хлорэтил)-амин, в т.ч. сарколизина, выполняют следующим образом. Навеску нагревают в колбе с обратным холодильником на кипящей водяной бане в течение 30-60 мин, предварительно прибавив избыток 0,1 М раствора нитрата серебра, защищая колбу от влияния света. По истечении указанного срока холодильник промывают водой, добавляют разведенную азотную кислоту и оттитровывают избыток нитрата серебра 0,1 М раствором тиоцианата аммония (индикатор железозамещенные квасцы).

Мелфалан количественно определяют по хлорид-иону, образовавшемуся после деструкции молекулы в результате воздействия на навеску 0,5 М раствором гидроксида натрия. Затем нейтрализуют (по фенолфталеину) уксусной кислотой и титруют 0,1 М раствором нитрата серебра с потенциометрическим окончанием.

Производные бис-(β-хлорэтил)-амин можно определить методом неводного титрования в среде диоксана с использованием в качестве титранта 0,1 М раствора хлорной кислоты:



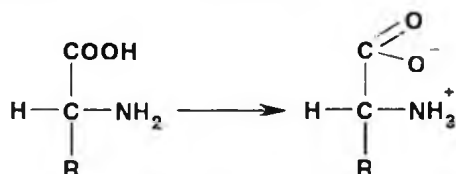
Количественный анализ сарколизина в лекарственных формах выполняют спектрофотометрическим методом при длине волны 300 нм (растворитель смесь метанола и хлороводородной кислоты, имеющая pH = 2,3). Присутствие продуктов гидролиза определению не мешает. Для экстракционной фотометрии сарколизина в качестве реактива используют озонат натрия. Мелфалан в таблетках количественно определяют методом ВЭЖХ по стандартному образцу в системе метанол-вода (pH 5,5). Этот же метод использован для определения сарколизина и продуктов его деструкции, в т.ч. в биологическом материале. Определение выполняют на хроматографе с УФ-детектором, при длине волны 254 нм. Подвижной фазой служит смесь метанола и фосфатного буфера (pH = 2,4).

Сарколизин и мелфалан хранят по списку А, в хорошо укупоренной таре в сухом, прохладном месте, предохраняют от действия света. Нельзя допускать попадания лекарственных веществ данной группы на кожу и слизистую оболочку, так как они обладают сильным раздражающим действием.

Производные бис-(β-хлорэтил)-амин применяют для лечения злокачественных новообразований различной этиологии. Мелфалан и сарколизин назначают при множественной миеломе, карциноме яичников и молочной железы. Мелфалан применяют внутрь в таблетках по 0,002 и 0,005 г; сарколизин — внутрь (таблетки по 0,01 г), внутривенно и в полости (до 0,05 г).

ГЛАВА 27. АМИНОКИСЛОТЫ АЛИФАТИЧЕСКОГО РЯДА

Аминокислоты представляют собой производные карбоновых кислот, содержащие в молекуле одну или несколько аминогрупп. α-Аминокислоты являются структурными элементами белков и широко распространены в природе. Из белковых гидролизатов получено более 20 α-аминокислот. Они являются амфолитами (амфотерными соединениями) и образуют внутренние соли в виде биполярного иона (цвиттер-ион):

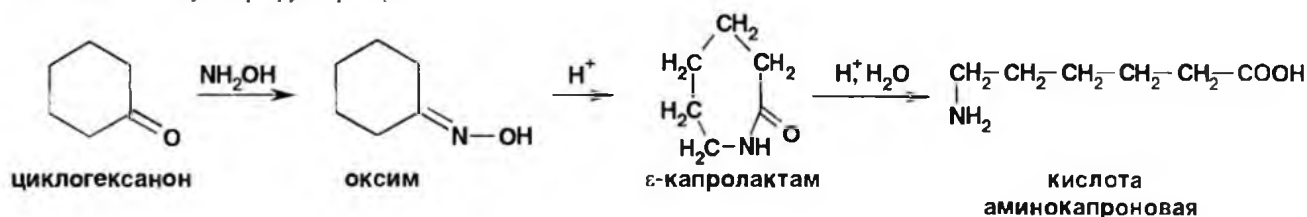


Наиболее часто применяют в качестве лекарственных веществ аминокислоты и их синтетические аналоги: кислоту гамма-аминомасляную (аминалон), кислоту аминокапроновую, кислоту глутаминовую, цистеин, ацетилцистеин, пеницилламин, метионин.

В условиях промышленного производства кислоту гамма-аминомасляную получают расщеплением α-пирролидона гидроксидом калия в присутствии воды при 100–110°C в течение 2–3 ч. Затем уксусной кислотой из спиртового раствора (pH от 6,5 до 6,9) калиевой соли γ-аминомасляной кислоты при 60°C выделяют неочищенную кислоту:

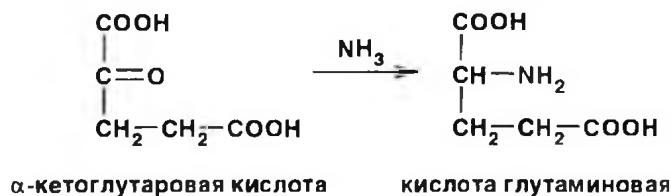


Технический продукт перекристаллизовывают из абсолютного этанола при температуре от 0 до +5°C и сушат при 70–80°C. Источником синтеза аминокапроновой кислоты служит циклогексанон, из которого получают оксим, а затем осуществляют бекмановскую перегруппировку:

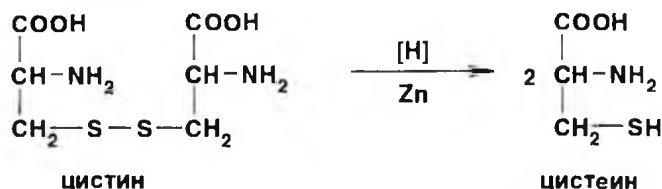


Кислоту глутаминовую и метионин получают гидролизом белковых веществ. В миозине, казеине, α -лактоглобулине содержится до 20% глутаминовой кислоты и до 3% метионина. Еще больше (до 45%) глутаминовой кислоты в пшеничном глинае, который обычно служит источником ее получения. Выделяют аминокислоты из гидролизатов белков хроматографическим методом. Эти аминокислоты можно также синтезировать.

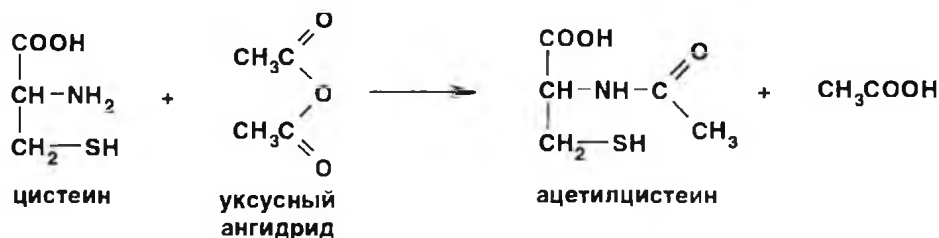
В настоящее время в промышленности кислоту глутаминовую получают микробиологическим синтезом из α -кетоглутаровой кислоты (по схеме, аналогичной биосинтезу):



Цистеин получают, восстанавливая водородом цистин, который можно выделить из рогов (6-7%) или волос (13-14%):



Получение ацетилцистеина основано на способности аминокислот ацетилироваться по аминогруппе:



Пеницилламин получают путем синтеза из 3,3-диметил-2-ацетиламиноакриловых кислот. Он представляет собой часть молекулы пенициллинов и является конечным продуктом их распада. Пеницилламин обладает в растворах оптической активностью. Наиболее активна D-форма (L-форма более токсична).

27.1. Свойства алифатических аминокислот

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Aminobutyric acid gamma — кислота гамма-аминомасляная (Аминалон)	$ \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2-\text{NH}_2 \end{array} $ γ-аминомасляная кислота	Белый кристаллический порошок со слабым специфическим запахом. Т. разл. 200-205°C. Гигроскопичен
Aminocaproic acid — кислота аминокaproновая	$ \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2-\text{NH}_2 \end{array} $ кислота аминокaproновая	Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 200-204°C

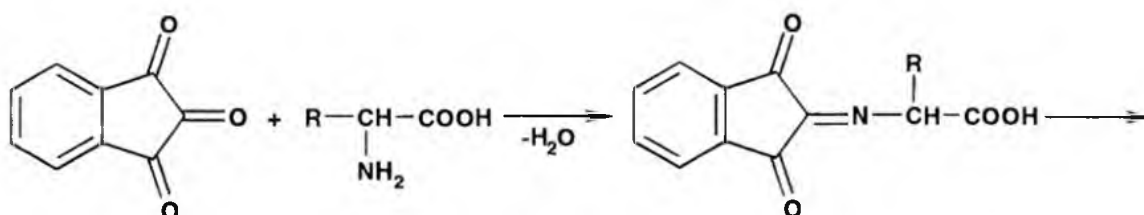
Окончание таблицы 27.1

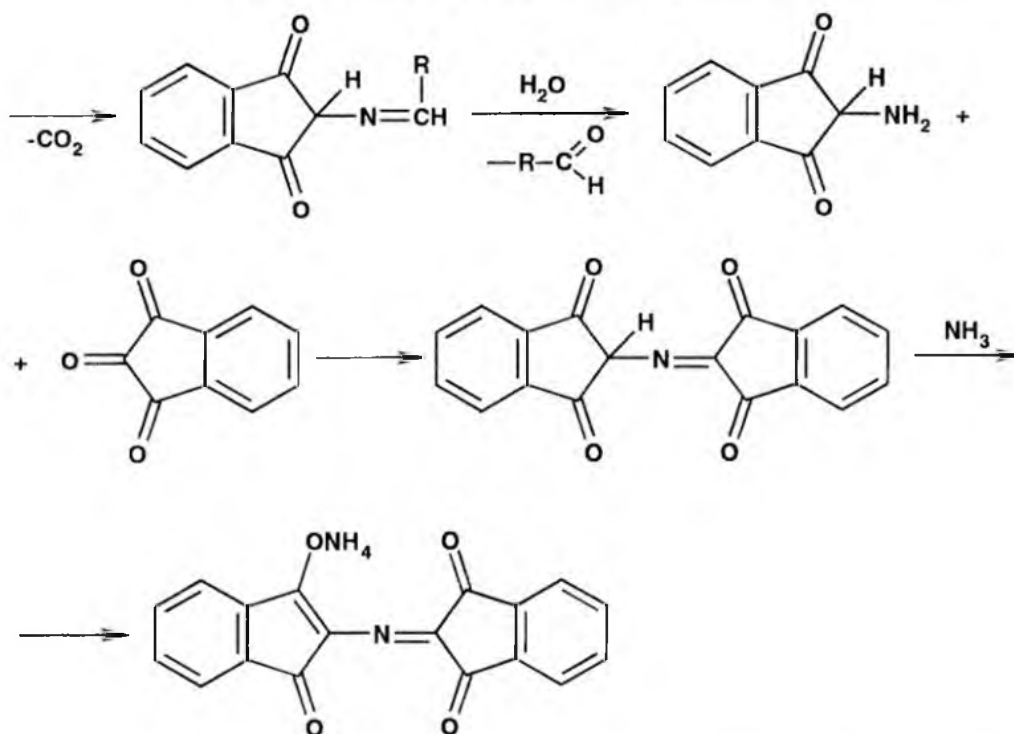
Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Glutamic acid — кислота глутаминовая	$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{CH}-\text{NH}_2 \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH} \end{array}$ α-аминоглутаровая кислота	Белый кристаллический порошок, с едва ощутимым запахом. Т. пл. не ниже 190°C. Удельное вращение от +30,5 до +33,5° (5%-ный раствор в разведенной хлороводородной кислоте)
Cysteine — цистеин	$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{CH}-\text{NH}_2 \\ \\ \text{CH}_2-\text{SH} \end{array}$ 1-амино-2-меркаптопропионовая кислота	Белый кристаллический порошок со слабым специфическим запахом. Удельное вращение от -9 до -13° (5%-ный водный раствор), от +7 до +9° (5%-ный раствор в 1 М растворе хлороводородной кислоты)
Acetylcysteine — ацетилцистеин	$\begin{array}{c} \text{COOH} \quad \text{O} \\ \quad \parallel \\ \text{CH}-\text{NH}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2-\text{SH} \end{array}$ N-ацетил-L-цистеин	Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок со слабым специфическим запахом. Т. пл. 106-110°C. Удельное вращение от +21 до +26° (в растворе гидроксида натрия)
Penicillamine — пеницилламин (Купренил)	$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{CH}-\text{NH}_2 \\ \\ \text{H}_2\text{C}-\text{C}-\text{SH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ D-3,3-диметилцистеин	Белый или почти белый кристаллический порошок с характерным запахом. Гигроскопичен. Т. пл. 190-194°C. Удельное вращение от -58 до -68° (0,5%-ный раствор в 1 М растворе гидроксида натрия)
Methionine — метионин	$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{CH}-\text{NH}_2 \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3 \end{array}$ d, l-α-амино-γ-метилтиомасляная кислота	Белый кристаллический порошок со сладковатым вкусом и слабым запахом меркаптосоединений

По физическим свойствам аминокислоты представляют собой белые кристаллические вещества. Большинство из них имеет слабый специфический запах (за исключением кислоты аминокaproновой). Для идентификации используют такие физические константы, как температура плавления и удельное вращение (табл. 27.1). Кислота гамма-аминомасляная, кислота аминокaproновая, пеницилламин, ацетилцистеин легко растворимы, а цистеин растворим в воде. Метионин умеренно растворим в воде, кислота глутаминовая растворима в горячей воде. В этаноле легко растворим ацетилцистеин, остальные аминокислоты в этаноле и других органических растворителях практически нерастворимы или мало растворимы. Ввиду наличия амфотерных свойств большинство аминокислот легко растворимы в растворах гидроксидов щелочных металлов и кислот.

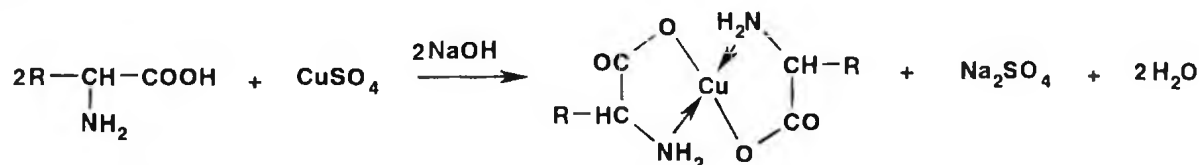
Метионин и кислоту глутаминовую идентифицируют с помощью ИК-спектров по совпадению полос поглощения в области 4000-400 см⁻¹ с прилагаемыми к ФС рисунками спектров. УФ-спектр поглощения цистеина имеет максимум поглощения при 236 нм, а ацетилцистеина — при 233 нм (растворитель 0,1 М раствор гидроксида натрия). Удельные показатели поглощения соответственно равны 690 и 353.

Для испытания на подлинность аминокислот используют общую цветную реакцию с нингидрином. В результате реакции образуется аммонийная соль енольной формы дикетогидринденкетогидринамина, имеющая сине-фиолетовую окраску:





При взаимодействии с солями меди (II) аминокислоты образуют комплексные соединения, имеющие темно-синюю окраску:

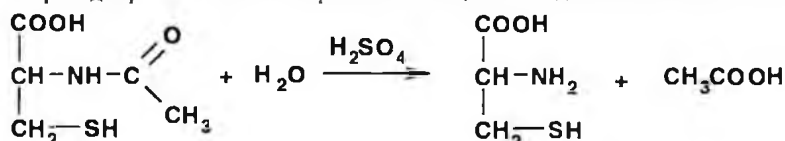


Подлинность кислоты гамма-аминомасляной устанавливают по образованию ярко-малинового окрашивания при нагревании с аллоксаном в среде диметилформамида на кипящей водяной бане. Спектрофотометрическое количественное определение выполняют в смешанном растворителе вода-диметилформамид (9:1) с тем же реактивом, измеряя оптическую плотность окрашенного продукта при длине волны 526 нм. Аллоксантин применяют в качестве цветореагента для испытания подлинности и спектрофотометрического анализа кислоты глутаминовой и метионина. Образуется окрашенный комплекс с максимумом поглощения при 480 нм.

Кислоту аминокaproновую открывают нагреванием на водяной бане ее смеси с 5%-ным раствором хлорамина в присутствии 1%-ного раствора фенола; появляется синее окрашивание, которого не образует кислота гамма-аминомасляная, кислота глутаминовая, метионин, цистеин. Подлинность кислоты аминокaproновой подтверждают также осаждением в виде *N*-бензолсульфон-ε-аминокaproновой кислоты, температура плавления которой должна быть 120-123°C.

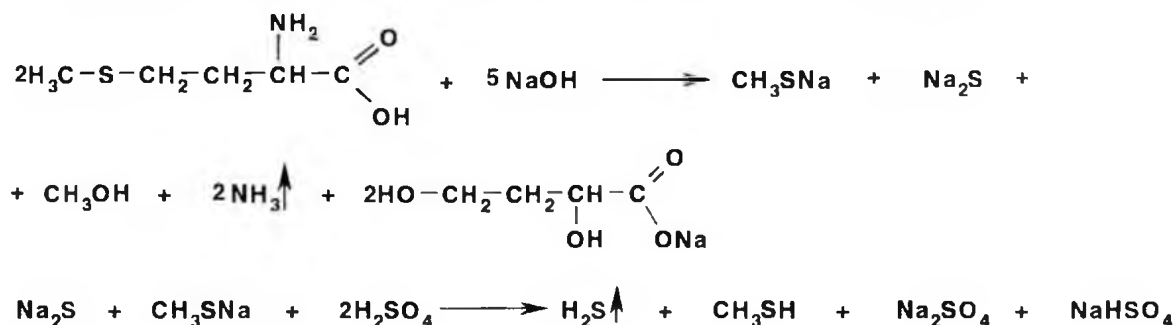
Для испытания подлинности кислоты глутаминовой рекомендуют цветную реакцию с резорцином в присутствии концентрированной серной кислоты. Кислота глутаминовая при нагревании с этими веществами образует плав красного цвета, который при растворении в растворе аммиака приобретает красно-фиолетовое окрашивание с зеленой флуоресценцией. Реакция основана на дегидратации кислоты глутаминовой до пирролидонкарбоновой и конденсации последней с резорцином. Метионин этой реакции не дает.

Реакцию образования этилацетата используют для обнаружения ацетильной группы в ацетилцистеине. Его предварительно кипятят с раствором дихромата калия в серной кислоте, а затем добавляют этанол:



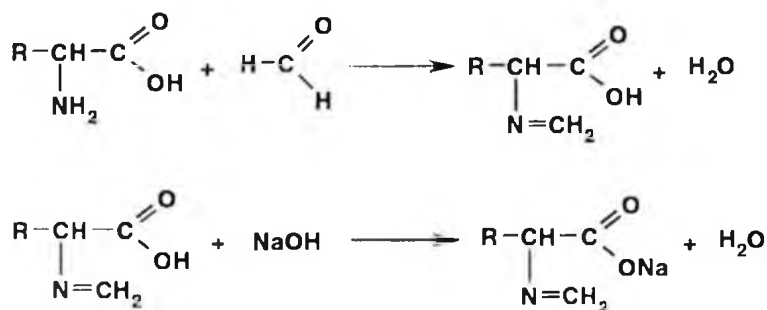
При добавлении к раствору пенициллина раствора гидроксида натрия и 20 мг трикетогидриндена гидрата тотчас появляется интенсивное синее или фиолетово-синее окрашивание.

Серосодержащие аминокислоты при установлении подлинности подвергают некоторым дополнительным испытаниям. Наличие тиогруппы в молекуле цистеина можно установить цветной реакцией в щелочной среде с нитропруссидом натрия (красно-фиолетовое окрашивание). Для обнаружения тиометильной группы в метионине его сплавляют с 30%-ным раствором гидроксида натрия. Происходит разрушение молекулы метионина с образованием производных меркаптана и сульфидов. Последние можно обнаружить цветной реакцией с нитропруссидом натрия (красно-фиолетовое окрашивание) или по запаху сероводорода и меркаптана, образующихся после добавления серной кислоты:



Тиогруппу в молекуле цистеина и ацетилцистеина подтверждают цветной реакцией с хлоридом железа (III) по появлению синего быстро исчезающего окрашивания или используют в качестве реактива нитрит натрия в присутствии уксусной кислоты (красное окрашивание). При действии на растворы цистеина и ацетилцистеина селенистой кислотой выпадает красный осадок. Цистеин при действии *m*-динитробензолом в присутствии гидроксида натрия приобретает желтое окрашивание. Метионин с 10%-ным раствором ацетата натрия и 2,5%-ным раствором ацетата меди образует сиреневато-синий осадок. Цистеин в этих условиях дает черный осадок, а кислоты гамма-аминомасляная, аминокапроновая и глутаминовая не осаждаются. Цистеин и пеницилламин восстанавливают фосфорновольфрамовую кислоту, появляется синее окрашивание.

Если водный раствор аминокислоты нейтрализовать 0,1 М раствором гидроксида натрия по фенолфталеину до розового окрашивания, а затем добавить нейтрализованный (по этому же индикатору) раствор формальдегида, то полученная смесь обесцветится. Такое испытание рекомендовано ФС для подтверждения подлинности некоторых аминокислот. Оно основано на связывании аминогруппы формальдегидом до образования *N*-метиленового производного (азометина) и демаскировании кислотных свойств аминокислоты:



Эту реакцию (метод Серенсена) используют также для количественного определения аминокислот (формальное титрование).

Для количественного определения аминокислот и их синтетических аналогов могут быть использованы различные методы. Одним из них является метод, основанный на определении азота в органических соединениях (метод Кьельдаля).

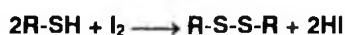
Количественное определение кислоты гамма-аминомасляной и кислоты аминокапроновой выполняют по ФС методом неводного титрования. Титруют раствором хлорной кислоты в среде ледяной уксусной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый).

Кислоту глутаминовую количественно определяют алкалиметрическим методом. Титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия с индикатором бромтимоловым синим (рН перехода 6,0-7,6). Титрант нейтрализует карбоксильную группу в γ -положении:

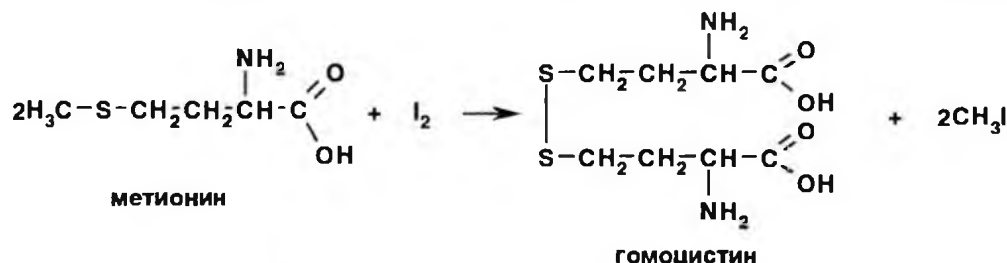


Аминокислоты можно количественно определять методом кислотно-основного титрования в смешанных растворителях. Так, кислоту аминокапроновую титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия в водно-ацетоновой среде (5:25) с индикатором тимолфталейном. Метионин определяют в водно-спиртовой среде (10:20) с теми же индикатором и титрантом.

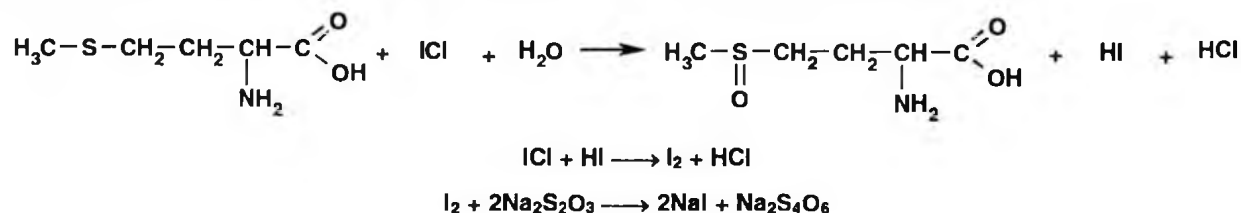
Серосодержащие аминокислоты определяют йодометрическим методом. Цистеин и ацетилцистеин титруют в кислой среде 0,1 М раствором йода. Определение основано на окислении сульфгидрильных групп по общей схеме:



Метионин (по ФС) предварительно растворяют в смеси растворов монокалийфосфата и дикалийфосфата (одно- и двухзамещенного фосфата калия) в присутствии йодида калия, а затем окисляют 0,1 М раствором йода по схеме:



При йодхлорометрическом титровании метионин окисляется до соответствующего сульфоксида:



Для количественного определения аминокислот используется реакция с ионами меди (II), сопровождающаяся образованием хелатных комплексов (см. выше). Выделяющиеся при этом ионы водорода нейтрализуют фосфатным или боратым буфером, избыток ионов меди удаляют в виде осадка малорастворимой соли или гидроксида. Затем устанавливают количество меди в образовавшемся комплексе с аминокислотой.

Образование хелатного комплекса с ионом ртути (II) лежит в основе меркуриметрического определения пенициллина по МФ. Титруют 0,02 М раствором нитрата ртути в щелочной среде (индикатор дитизон).

Цветные реакции аминокислот используют для фотоколориметрического определения.

Аминокислоты хранят в хорошо закупоренной таре, предохраняющей от действия света, в сухом, прохладном, защищенном от света месте, чтобы не допустить разложения. Пеницилламин постепенно разлагается даже в темноте во влажной атмосфере, особенно при повышенной температуре. Цистеин легко окисляется на воздухе, образуя цистин. Кислота аминокапроновая и ацетилцистеин относятся к списку Б.

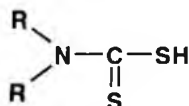
Кислоту глутаминовую применяют для лечения шизофрении, эпилепсии и других психических и нервных заболеваний. Ее вводят внутрь или внутривенно до 1 г в сутки. Кислота гамма-аминомасляная оказывает нейротропное действие. Показаниями для ее применения являются ослабление памяти, атеросклероз мозговых сосудов, нарушение мозгового кровообращения и т.д. Принимают внутрь по 0,25-0,5 г.

Кислота аминокапроновая проявляет гемостатическое (кровоостанавливающее) действие. В организме окисляется до ГАМК. Назначают в виде гранул до 10-15 г в сутки или 5%-ного раствора для инъекций. Цистеин эффективен при начальных формах катаракты в виде 5%-ного водного раствора (для электрофореза). Ацетилцистеин оказывает муколитическое действие (разжижает мокроту и облегчает ее отделение). Применяют в виде 20%-ных растворов для ингаляций. Метионин используют для лечения и профилактики токсических поражений печени. Назначают до 1,5 г в сутки.

Пеницилламин является антидотом, он отличается высокой комплексообразующей активностью в отношении ионов железа, ртути, свинца, меди и кальция. Комплексы выводятся из организма почками. Назначают внутрь в капсулах и таблетках по 0,15 и 0,25 г при острых и хронических отравлениях.

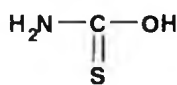
ГЛАВА 28. ПРОИЗВОДНЫЕ ДИТИОКАРБАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Производные дитиокарбаминовой кислоты представляют собой амиды дитиоугольных кислот — с общей формулой:

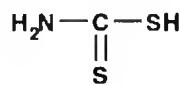


$$\text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{OH}$$
$$\parallel$$
$$\text{O}$$

**карбаминовая
кислота**

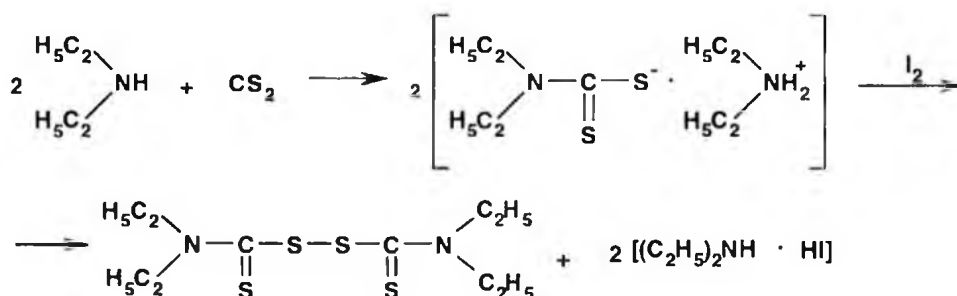


**тиокарбаминовая
кислота**



**дитиокарбаминовая
кислота**

Синтез дисульфидрама осуществляют путем конденсации диэтиламина с сероуглеродом. Образующуюся диэтиламиную соль N,N-диэтилдитиокарбаминовой кислоты окисляют йодом или путем электролиза:



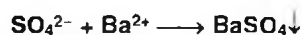
28.1. Свойства дисульфирама

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Disulfiram — дисульфирам (Тетраур)	 тетразилтипурамдисульфид	От белого с желтовато-зеленоватым оттенком до светло-желтого с зеленоватым оттенком кристаллический порошок. Т. пл 70-73°C (после высушивания)

Наличие диэтиламинового радикала и атомов серы в молекуле подтверждают по характерному запаху диэтиламина, выделяющегося при сплавлении дисульфирама с кристаллами гидроксида калия и по образованию черного осадка сульфида свинца после прибавления к раствору полученного плава ацетата свинца:



При окислении дисульфирама бромной водой образуются сульфат-ионы, которые обнаруживают с помощью растворимых солей бария:



Количественное определение дисульфидов выполняют методом обратной комплексонометрии. Дисульфиды предварительно восстанавливают смесью, состоящей из 10%-ного раствора сульфита натрия и 5%-ного раствора аммиака. Продукт восстановления взаимодействует с 0,1 М раствором сульфата никеля (в течение 1 часа). Образовавшееся соединение никеля извлекают хлороформом и титруют избыток сульфата никеля 0,05 М раствором трилона Б (индикатор мурексид).

Описан также способ прямого титрования продуктов восстановления дисульфирама 0,1 М раствором сульфата никеля.

В неводной среде дисульфирам титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты, используя в качестве растворителя смесь 30/30/30 уксусного ангидрида и хлороформа (индикатор кристаллический фиолетовый).

На основе исследования оптимальных условий взаимодействия дисульфирама с избытком меди (II) разработана методика его определения методом фотометрического титрования (Никонова Л.Г.).

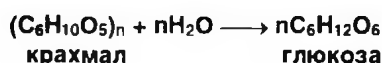
Хранят дисульфирам по списку Б в сухом, защищенном от света месте, в плотно укупоренной таре. Дисульфирам в организме обладает способностью блокировать фермент алкогольдегидрогеназу, что вызывает повышение содержания ацетальдегида в крови и отрицательную реакцию больного на алкоголь. Назначают дисульфирам для лечения хронического алкоголизма внутрь по 0,5-0,25-0,1 г в сутки, постепенно уменьшая дозы в течение 2-3 лет. Или производят имплантацию подкожную клетчатку радотера (эспераля), содержащего 0,1 г дисульфирама, запаянного в ампулу.

ГЛАВА 29. УГЛЕВОДЫ

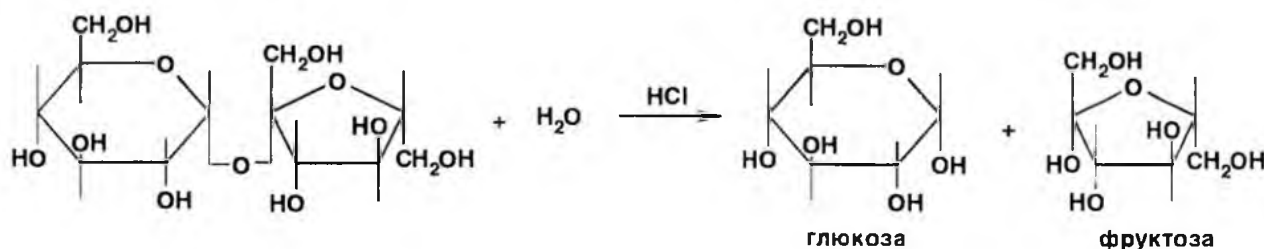
К числу углеводов относят сахара и подобные им по химической структуре и свойствам соединения. Большинство углеводов представляют собой полиоксикарбонильные соединения, т.е. полиоксиальдегиды или полиоксикетоны.

В медицинской и фармацевтической практике наиболее широко используют глюкозу, сахар молочный, сахарозу, галактозу.

Углеводы содержатся в растительном и животном сырье. Сахарозу получают из сахарной свеклы или сахарного тростника. Глюкоза находится в виноградном соке, в плодах и других органах различных растений. Основным источником получения глюкозы в промышленности является крахмал, который гидролизуют в присутствии минеральных кислот:



Глюкозу и фруктозу можно получить гидролизом сахарозы с участием спиртового раствора хлороводорода:

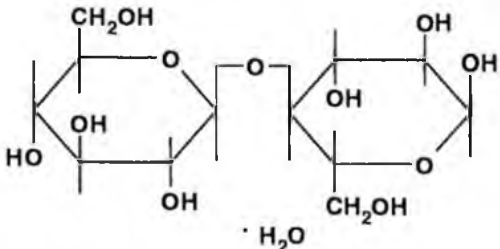
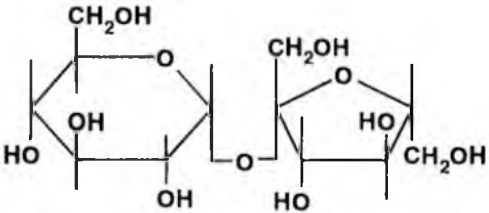


Глюкоза выкристаллизовывается, а фруктоза остается в растворе. Молочный сахар (лактозу) получают из молочной сыворотки выпариванием с последующей перекристаллизацией из воды, а D-галактозу — гидролизом лактозы.

29.1. Свойства углеводов

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Glucose — глюкоза	α-D-глюкопираноза	Белый мелкокристаллический порошок без запаха, сладкого вкуса. Удельное вращение от +52 до +53° (10%-ный водный раствор)
Galactose D — D-галактоза (Левовист)	β-D-галактопираноза	Порошок или гранулы от белого до почти белого цвета. Т. пл. 167°С. Удельное вращение +78 — +81° (водный раствор)

Окончание таблицы 29.1

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Saccharum lactis — сахар молочный (Лактоза)	 $\cdot \text{H}_2\text{O}$ 4-(β-D-галактопиранозидо)-D-глюкопираноза	Белые кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, слабого сладкого вкуса. Удельное вращение от +52 до +53,5° (5%-ный водный раствор)
Saccharum — сахар (Сахароза)	 α-D-глюкопиранозидо-β-D-фруктофуранозид	Белые твердые куски мелкокристаллического строения без запаха, сладкого вкуса. Удельное вращение от +66,5 до +66,8° (10%-ный водный раствор)

Лекарственные вещества углеводов сходны по физическим свойствам (табл. 29.1). Они представляют собой бесцветные или белые кристаллические вещества без запаха, сладкого вкуса. Легко растворимы в воде, очень мало или трудно растворимы в этаноле, практически нерастворимы в эфире и хлороформе.

Структура углеводов обуславливает особенности физических и химических свойств их растворов. От наличия нескольких асимметрических углеродных атомов в молекулах моносахаридов и дисахаридов зависят оптические свойства растворов. Эти свойства являются характерными константами для углеводов.

При окислении D-глюкозы образуется D-глюконовая кислота, а при восстановлении — сорбит.

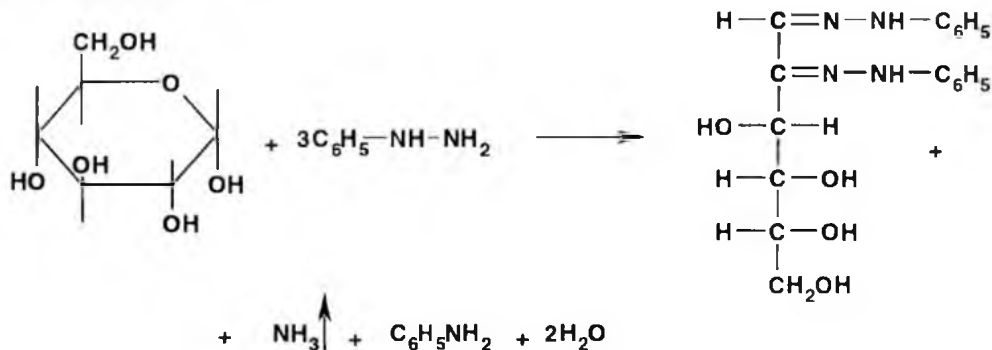
Восстановительные свойства глюкозы, галактозы и лактозы связаны с наличием в молекуле полуацетального гидроксильного конца. У сахарозы эти свойства проявляются в значительно меньшей степени, так как оба полуацетальных гидроксильных конца находятся в связанном состоянии. При нагревании растворов дисахаридов в присутствии кислот происходит их гидролиз до моносахаридов. Сахароза гидролизуеться с образованием глюкозы и фруктозы, а сахар молочный — до глюкозы и галактозы.

Для качественного и количественного анализа используют главным образом восстановительные свойства углеводов и физические свойства их растворов.

Подлинность глюкозы, галактозы и лактозы устанавливают, нагревая до кипения их растворы с реактивом Феллинга. При этом глюкоза образует кирпично-красный осадок оксида меди (I). Лактоза в тех же условиях дает желтый осадок, переходящий в буровато-красный. При действии на глюкозу, сахарозу и лактозу аммиачным раствором нитрата серебра выделяется черный осадок серебра. Сахароза, в отличие от глюкозы, галактозы и лактозы, не восстанавливает реактив Феллинга, т.к. является невосстанавливающим дисахаридом (олигосахаридом). Для испытания подлинности к раствору сахарозы (1:2) последовательно прибавляют растворы нитрата кобальта и гидроксида натрия. Появляется фиолетовое окрашивание.

Лактоза образует окрашенные продукты с аммиаком и алифатическими аминами. При нагревании на водяной бане (до 80°C) раствора лактозы в присутствии аммиака возникает красное окрашивание. Аналогичная окраска появляется при нагревании до кипения раствора лактозы с метиламина гидроксидом и гидроксидом натрия.

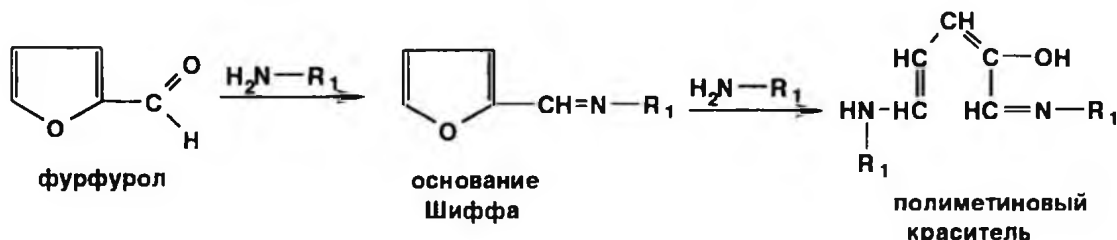
Растворы глюкозы, галактозы и лактозы образуют с фенилгидразином выпадающие в осадок фенилгидразоны. При последующем нагревании на водяной бане получают окрашенные в желтый цвет озоны. Сахароза не дает положительной реакции с фенилгидразином. Озоны имеют характерную температуру плавления. Глюкоза взаимодействует с тремя молекулами фенилгидразина:



Под воздействием минеральных кислот или щавелевой кислоты моно- и дисахариды превращаются при нагревании в пробирке на пламени горелки в фурфурол или его производные (дисахариды вначале гидролизуются в моносахариды). Из глюкозы образуется оксиметилфурфурол, а из фруктозы — фурфурол:



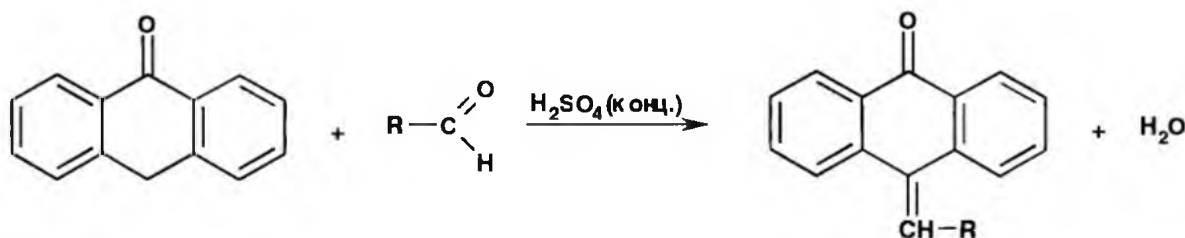
Фурфурол или оксиметилфурфурол, являясь летучими соединениями, взаимодействуют с анилином или прокаином, нанесенным на фильтровальную бумагу, которой накрывают пробирку. Вначале образуются основания Шиффа, имеющие светло-желтую окраску, а затем фурановый цикл раскрывается и получается полиметиновый краситель — производное оксиглютаконового альдегида (малиново-фиолетовое окрашивание):



Углеводы образуют со спиртовым раствором α -нафтола и концентрированной серной кислотой соединения хиноидной структуры, окрашенные в красно-фиолетовый цвет. В основе реакции также лежит процесс образования фурфурола или оксиметилфурфурола, которые конденсируются с α -нафтолом в триарилметановое хиноидное соединение.

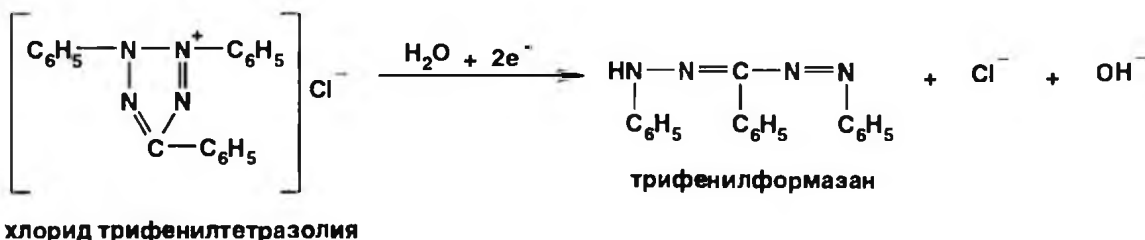
К этой же группе следует отнести цветные реакции, которые дают моно- и дисахариды с другими фенолами. При нагревании с несколькими кристаллами резорцина и разведенной хлороводородной кислотой молочный сахар образует желтое, а сахароза — розовое окрашивание. При смешении кристаллов глюкозы и тимола после добавления концентрированной серной кислоты появляется темно-красное окрашивание.

Окрашенные продукты конденсации получают при взаимодействии моносахаридов (или гидролизованных дисахаридов) с раствором антраона в концентрированной серной кислоте:



Появляется зеленое окрашивание, постепенно переходящее в сине-зеленое.

Цветную реакцию с 0,5%-ным раствором хлорида трифенилтетразолия в присутствии раствора гидроксида натрия при нагревании дают глюкоза, галактоза и другие восстанавливающие сахара. Выпадает красный осадок трифенилформазана:



При добавлении раствора сульфата меди и подщелачивании глюкоза образует комплексное соединение фиолетово-синего цвета. Этой реакцией одновременно доказывается наличие как гидроксильных, так и альдегидной групп, восстанавливающих медь (II) до оксида меди (I) при стоянии. Присутствие гидроксильных групп можно также доказать реакцией ацетилирования (происходит образование пентаацетатов со стабильной температурой плавления).

Сахароза и высшие олигосахариды, содержащие ее в молекуле, с щелочным раствором диазоурацила дают цветную реакцию (синее окрашивание).

Показателем качества углеводов является удельное вращение растворов, характеризующее их оптическую активность (см. табл. 29.1). Для установления удельного вращения глюкозу и галактозу предварительно сушат при 100–105°C до постоянной массы.

Измерение угла вращения глюкозы и сахара молочного производят с помощью поляриметра после предварительного прибавления к испытуемому раствору двух капель раствора аммиака. При этом ускоряется процесс мутаротации. Он связан с установлением равновесия в образовании двух эимеров: 64% α-D(+)-глюкозы и 36% β-D(+)-глюкозы. Это создает усредненное значение удельного вращения раствора глюкозы, равное +52,5° (ФС допускает 51,5–53,0°). Аналогично осуществляют процесс эимеризации сахара молочного, D-галактозы, которая существует в виде α- и β-эимеров, отличающихся значениями удельного вращения.

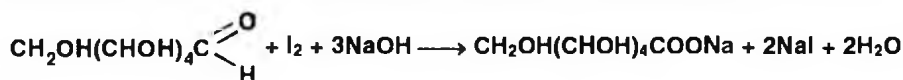
Под действием кислот или фермента инвертазы сахароза гидролизует. Образующуюся смесь D-глюкозы и D-фруктозы называют инвертным сахаром. Эта смесь является левовращающей, так как оптические свойства ее складываются за счет удельного вращения глюкозы (+52,5°) и левовращающей фруктозы (–93°).

В условиях термической стерилизации растворов глюкозы для инъекций, вне зависимости от присутствия стабилизатора, происходит образование продуктов деструкции: дезоксигексанонов, органических кислот, формальдегида, 5-оксиметилфурфуrolа. В ФС включены способы определения этих веществ, основанные на использовании фотометрических методов.

Галактозу идентифицируют по НД методами ИК-спектроскопии и ВЭЖХ (по временам удерживания), сравнивая с растворами стандартных образцов.

Количественное определение глюкозы, галактозы, лактозы и сахарозы можно выполнить различными методами.

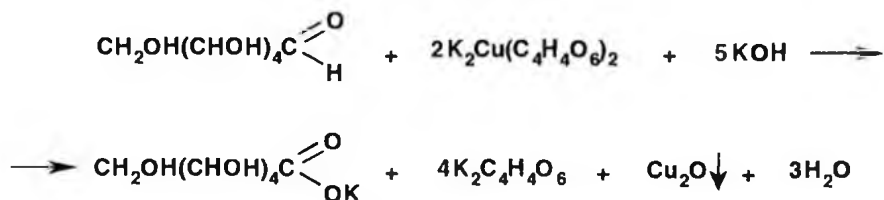
Содержание глюкозы определяют йодометрическим методом, основанным на окислении альдегидной группы щелочными растворами йода до образования натриевой соли глюконовой кислоты:



Аналогичным методом можно определить галактозу и лактозу.

Один из титриметрических методов анализа моносахаридов и дисахаридов основан на использовании реактива Фелинга (2–3-кратный избыток). Его добавляют к навеске точно отмеренное количество, а затем йодометрически устанавливают остаток неисрасходованного на окисление катиона меди (II).

Методика основана на восстановлении углеводов меди (II) до меди (I) из тартратного комплекса:



Избыток реактива Фелинга, содержащего ионы меди (II), восстанавливают йодидом в кислой среде и выделившийся йод титруют тиосульфатом натрия:



Поляриметрический метод определения сахаров основан на измерении угла вращения поляризованного света. Угол вращения α (в градусах), измеряемый на поляриметре, и удельное вращение $[\alpha]_D^{20}$ связаны между собой уравнением: $[\alpha]_D^{20} = 100 \cdot \alpha / l \cdot c$. Зная удельное вращение, длину трубки l и измерив угол вращения, можно вычислить массовую долю c (%) по формуле:

$$c = \frac{\alpha \cdot 100}{[\alpha]_D^{20} \cdot l}$$

ГЖХ-метод определения глюкозы используют после превращения ее в летучие соединения (ацетаты сорбита или нитрил глюконовой кислоты).

Хранят лекарственные препараты углеводов в хорошо укуполенной таре при комнатной температуре. Глюкоза в водных растворах при хранении окисляется, растворы сахарозы и молочного сахара постепенно гидролизуются с образованием моносахаридов. Следует также учитывать гигроскопичность сахаров.

Применяют глюкозу при различных заболеваниях сердца, печени, шоке, коллапсе в качестве источника легкоусвояемого организмом питания, улучшающего функции различных органов. Основные пути метаболизма D-глюкозы — гликолиз и аэробное окисление до углекислоты, воды и АТФ. Назначают глюкозу внутрь (по 0,5–1,0 г), внутривенно до 20–50 мл 40%-ного раствора. Галактозу выпускают в виде гранулята по 0,3 г во флаконах вместимостью 20 мл. Его смешивают с 13,5 мл растворителя для получения микронизированной (менее 1 мкм) суспензии. В таком виде галактозу используют

для визуализации полостей при УЗИ, эхокардиографии и др. Сахарозу и сахар молочный используют в фармацевтической практике в качестве наполнителей при приготовлении таблеток и порошков. Из сахарозы готовят сиропы, которые применяют как корректирующее средство.

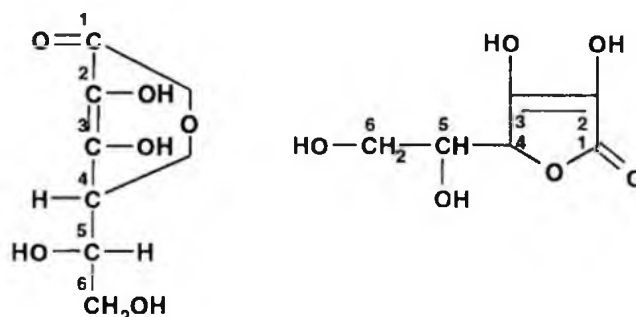
В фармацевтической практике применяют также крахмал (Amylum). Он представляет собой смесь полисахаридов с общей формулой $(C_6H_{10}O_5)_x$. Молекула крахмала включает остатки α -D-глюкопиранозы, отличающиеся друг от друга степенью полимеризации и характером связей. Полисахариды, входящие в состав крахмала, можно разделить на две фракции: α - и β -амилозу (линейный полисахарид) и амилопектин (разветвленный полисахарид). Получают крахмал из пшеницы, кукурузы, картофеля. Он представляет собой белый нежный порошок без запаха и вкуса, нерастворимый в холодной воде (в горячей образует клейстер), спирте, эфире. Крахмал используют в качестве наполнителя при изготовлении таблеток.

ГЛАВА 30.

ПРОИЗВОДНЫЕ ПОЛИОКСИКАРБОНОВЫХ И ПОЛИАМИНОПОЛИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

30.1. Производные ненасыщенных полиокси- γ -лактонов

К этой группе относится кислота аскорбиновая, являющаяся γ -лактоном. Она содержится в свежих овощах (капуста, салате, томатах, картофеле), ягодах, фруктах, иглах хвой, плодах шиповника и т.д. Формулу кислоты аскорбиновой изображают двояко:

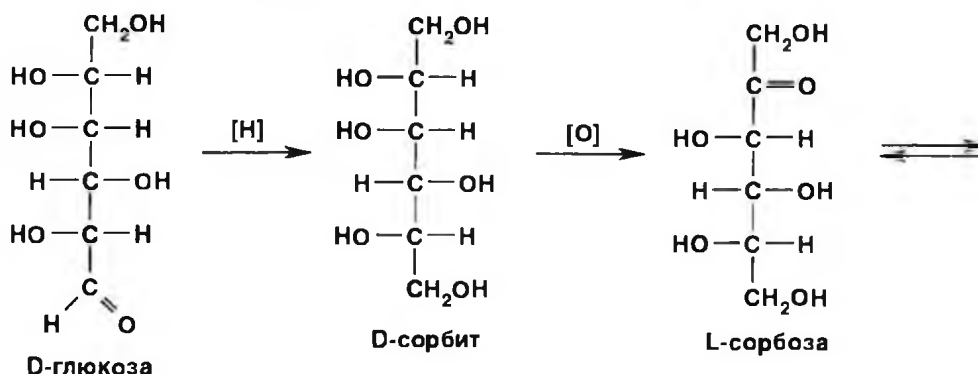


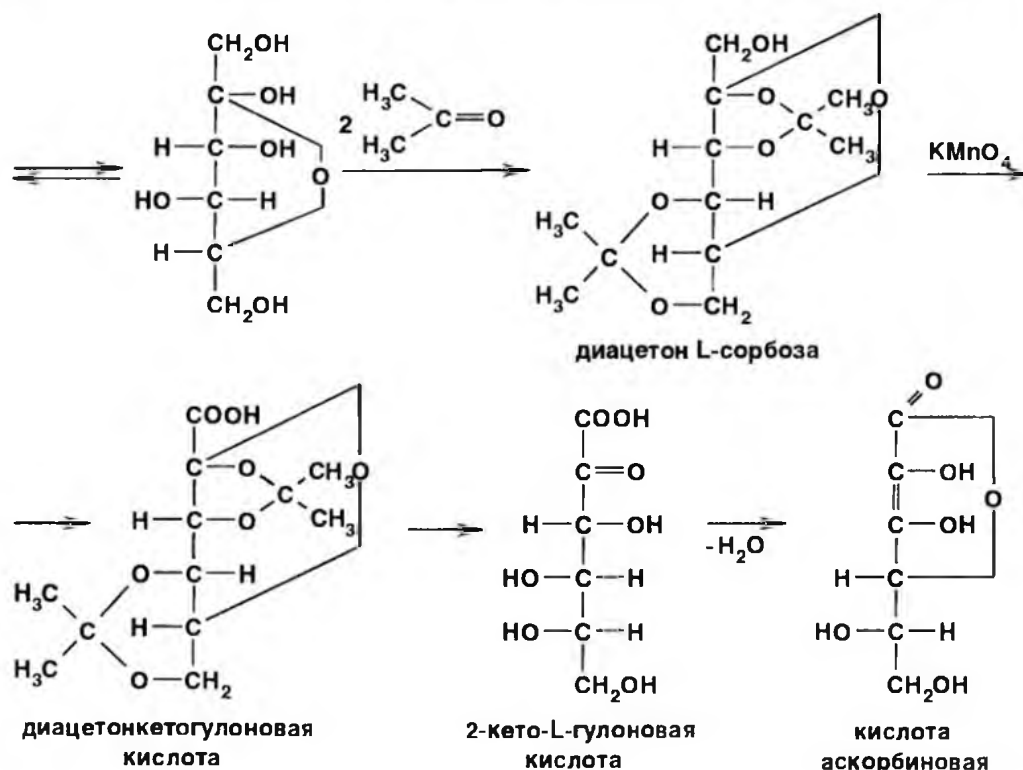
По химическому строению кислота аскорбиновая представляет γ -лактон-2,3-дегидро-L-гулоновой кислоты. Ввиду наличия в молекуле двойной связи возможно существование геометрических *цис*- и *транс*-изомеров кислоты аскорбиновой. Однако пока известен только один из них — *цис*-изомер. Два асимметрических атома углерода обуславливают существование четырех оптических изомеров. Все они получены синтетически, однако только *L*-изомер является физиологически активным.

Кислоту аскорбиновую можно выделить из растительного сырья, в частности из плодов шиповника. Вначале получают водные экстракты, сгущают их до сиропов в вакууме, осаждают сопутствующие вещества (спиртом и эфиром), а остаток очищают хроматографическим методом и перекристаллизовывают.

Промышленный способ получения кислоты аскорбиновой основан на синтезе из D-глюкозы, которую восстанавливают в D-сорбит каталитическим гидрированием. Важным этапом синтеза является процесс глубинного бактериохимического окисления (брожения) с помощью *Acetobacter suboxydans* D-сорбита до L-сорбозы. Последнюю подвергают ацетонированию (чтобы не допустить окисления четырех гидроксидов) и полученную диацетон L-сорбозу окисляют до диацетон-кетогулоновой кислоты. Затем осуществляют процесс омыления и лактонизацию 2-кетогулоновой кислоты до кислоты аскорбиновой (см. схему).

Общая схема синтеза кислоты аскорбиновой





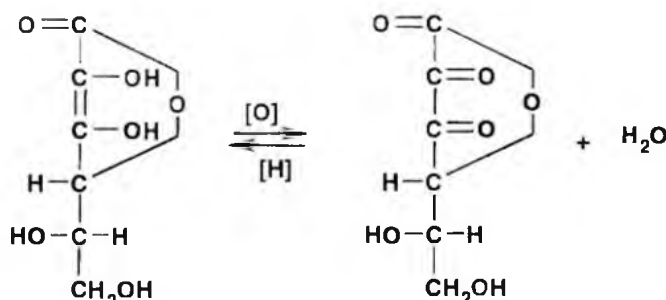
Применяемую в качестве лекарственного вещества кислоту аскорбиновую (табл. 30.1) идентифицируют по температуре плавления, удельному вращению. Она легко растворима в воде, медленно растворима в этаноле и практически не растворима в эфире, бензоле и хлороформе.

30.1. Свойства кислоты аскорбиновой

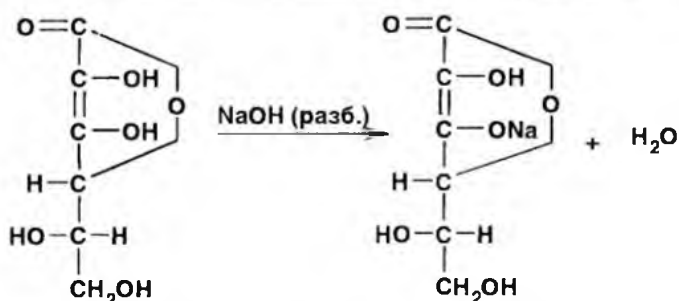
Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Ascorbic acid — кислота аскорбиновая	γ-лактон-2,3-дегидро-L-гулоновой кислоты	Белый кристаллический порошок без запаха, кислого вкуса. Т. пл. 190-193°C (с разложением). Удельное вращение от +22 до +24° (2%-ный водный раствор)

Раствор кислоты аскорбиновой в буферном растворе (рН 7) имеет максимум поглощения при 265 нм.

В кристаллической форме кислота аскорбиновая устойчива. В растворах под действием слабых окислителей различной природы она окисляется до дегидроаскорбиновой кислоты:

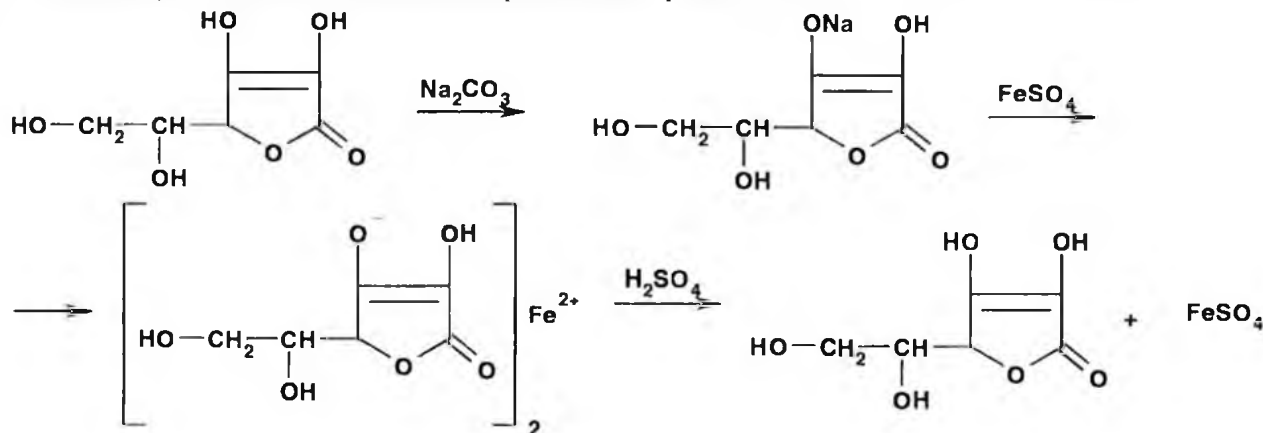


Процесс этот обратимый. Кислотные свойства кислоте аскорбиновой придает наличие в молекуле двух фенольных гидроксильных групп. В разбавленных растворах щелочей она ведет себя как одноосновная кислота. Разрыва лактонного цикла в этих условиях не происходит, а образуются нейтральные растворимые монозамещенные соли:



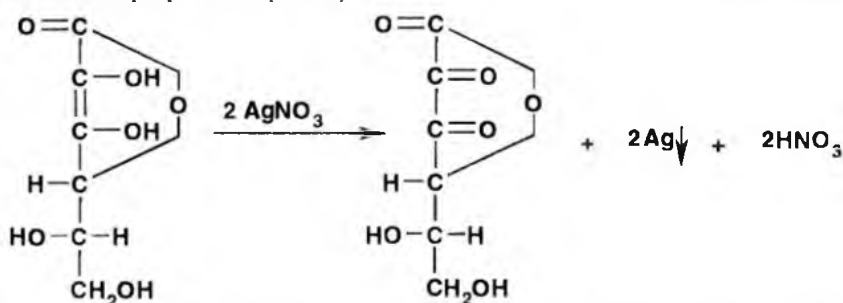
Эта реакция лежит в основе определения кислоты аскорбиновой методом кислотно-основного титрования.

Кислотные свойства кислоты аскорбиновой используют для испытания подлинности. После добавления карбоната натрия в водном растворе происходит образование ионизированной формы кислоты аскорбиновой. К полученной натриевой соли прибавляют сульфат железа (II). Появляется темно-фиолетовое окрашивание, обусловленное образованием аскорбината железа, исчезающее после добавления разведенной серной кислоты:

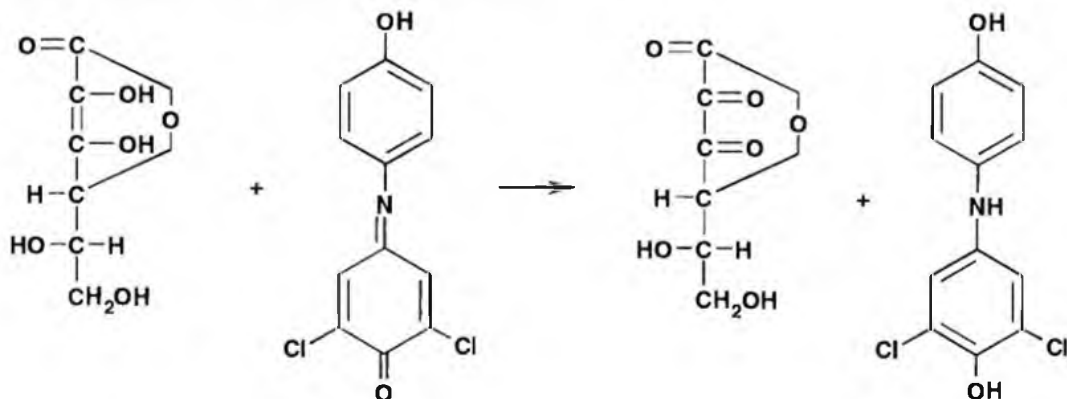


Однако большинство испытаний подлинности и способов количественного определения основано на восстановительных свойствах кислоты аскорбиновой. При добавлении к ее раствору реактива Фелинга появляется оранжево-желтый осадок оксида меди (I).

При взаимодействии кислоты аскорбиновой с раствором нитрата серебра его катион восстанавливается до металлического серебра (реакция образования «серебряного зеркала»):



Восстановительными свойствами кислоты аскорбиновой обусловлено превращение окрашенного в синий цвет раствора 2,6-дихлорфенолиндофенола в бесцветное лейкооснование:



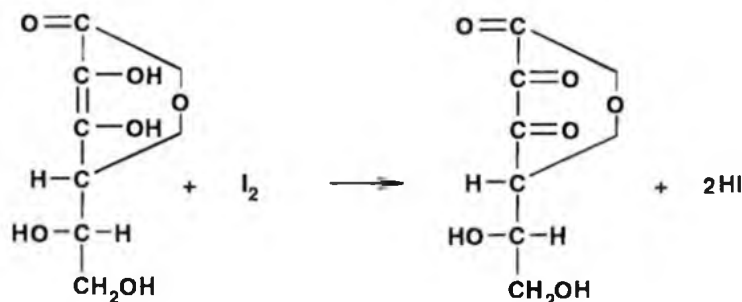
Аналогичную реакцию кислота аскорбиновая дает с раствором метиленового синего. Растворы йода и перманганата калия обесцвечиваются, нитраты превращаются в нитриты, арсенаты — в арсениты, фосфорномолибденовая кислота образует окрашенный в синий цвет продукт реакции также вследствие проявления восстановительных свойств кислотой аскорбиновой.

Восстановление сульфата меди (II) до меди (I) происходит при прибавлении к раствору кислоты аскорбиновой раствора сульфата меди и тиоцианата аммония. При этом выпадает белый осадок тиоцианата меди (I):

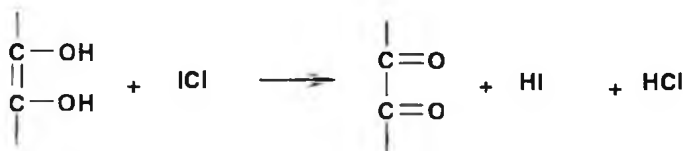


Кислота аскорбиновая дает положительную реакцию с хлоридом трифенилтриазолия подобно глюкозе (см. ч. 2, гл. 29) и реакцию с нингидрином (красновато-коричневое окрашивание) подобно аминокислотам (см. ч. 2, гл. 27), восстанавливает оксид селена (IV) до красного элементарного селена.

Количественно по ФС определяют кислоту аскорбиновую, используя в качестве титранта-окислителя 0,1 М раствор йодата калия в присутствии йодида калия:



Избыток йода окрашивает крахмал в синий цвет. Окисление кислоты аскорбиновой йодом до дегидроаскорбиновой кислоты лежит в основе йодометрического определения. Титруют 0,1 М раствором йода без индикатора до образования стойкого желтого окрашивания или используют крахмал, который добавляют в конце титрования. Этот же химический процесс происходит при прямом йодхлорометрическом определении. Титруют 0,1 М раствором йодмонохлорида (индикатор крахмал). Прибавления йодида не требуется, так как он образуется при взаимодействии кислоты аскорбиновой с титрантом:

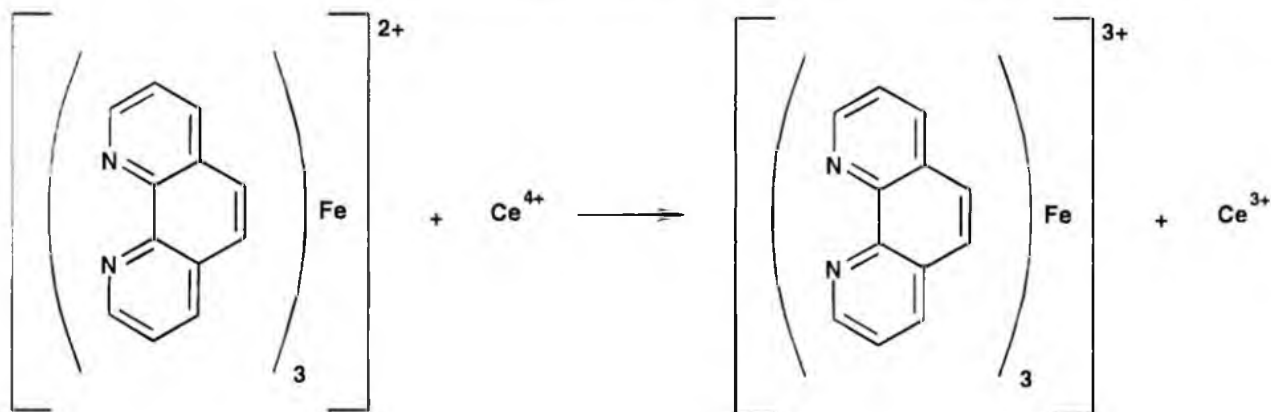


В эквивалентной точке выделяется йод, окрашивающий крахмал в синий цвет:



Йодмонохлорид может быть использован как титрант в биамперометрическом методе определения кислоты аскорбиновой.

Цериметрическое определение основано на том же процессе окисления кислоты аскорбиновой (в среде серной кислоты) 0,1 М раствором сульфата церия (IV), который восстанавливается до иона церия (III). Индикатором служит комплексное соединение железа (II) с *o*-фенантролином. Оно имеет интенсивно-красное окрашивание. В эквивалентной точке избыток сульфата церия (IV) окисляет ион железа до трехзарядного и происходит образование комплексного соединения голубого цвета:



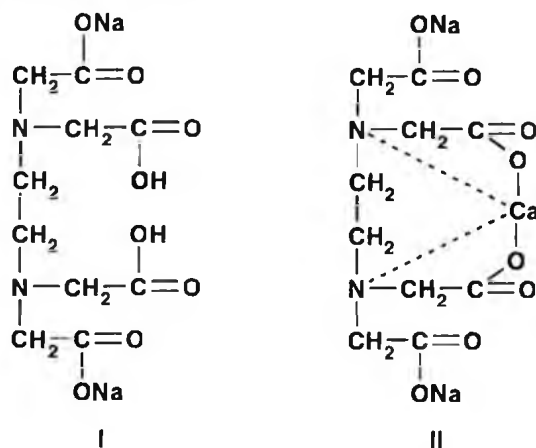
Широко применяют фотоколориметрические способы, основанные на цветных реакциях с 2,6-дихлорфенолиндофенолом, фосфорномолибденовой кислотой и другими реактивами.

Кислоту аскорбиновую хранят в хорошо закупоренной таре, предохраняя от действия света и кислорода воздуха. Весьма устойчивая в кристаллической форме (в отсутствие влаги), она в растворах быстро окисляется.

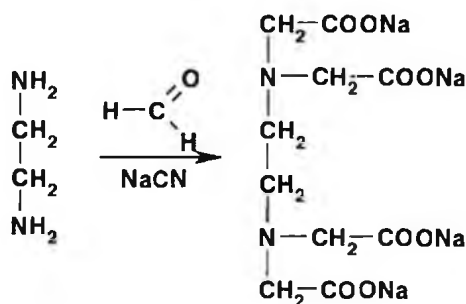
Кислоту аскорбиновую (витамин С) применяют в профилактических и лечебных целях при цинге, кровотечениях различной этиологии, инфекционных заболеваниях и интоксикациях, заболеваниях печени, почек и т.д. Назначают внутрь по 0,05-0,1 г 3-5 раз в день. Внутримышечно и внутривенно вводят по 1-3 мл 5%-ного раствора натрия аскорбината.

30.2. Производные полиаминополикарбоновых кислот

К этой группе относятся некоторые комплексообразующие соединения (комплексоны). Вступая во взаимодействие со многими ионами двух- и трехзарядных металлов, они образуют легко растворимые в воде комплексы. Затем эти комплексы довольно быстро выводятся из организма с мочой. Комплексообразующий анион этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) входит в состав применяемых в медицине динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (I) и динатриево-кальциевой соли (II) ЭДТА, являющейся составной частью натрия кальция эдетата (Sodium Calcium Edetate) или тетацина кальция (Tetacin-calcium):



Этилендиаминтетрауксусную кислоту в виде тетранатриевой соли получают путем добавления цианида натрия и формальдегида к раствору этилендиамина:



Известен также способ получения ЭДТА, основанный на взаимодействии этилендиамина с монохлоруксусной кислотой.

Промышленное получение ЭДТА заключается в нагревании тетраоксисетилендиаминна с гидроксидом натрия (калия) в присутствии катализатора оксида кадмия.

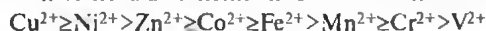
Раствор натрия кальция эдтата или тетацина-кальция 10%-ный для инъекций (Solutio Tetacini-calcii 10%, pro injectionibus) получают, растворяя в воде для инъекций 100,0 г высушенной динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты, 34,0 г кальция карбоната и 8 мл хлороводородной кислоты разведенной (общий объем доводят до 1 л). Такие количества компонентов оптимальны для получения лекарственного препарата и создания необходимой pH среды. Раствор разливают в ампулы и стерилизуют, контролируя значение pH, которое должно быть 5,0–7,0. Раствор может содержать не более 0,05% свободных ионов кальция, которые определяют, титруя 10 мл лекарственного препарата 1 М раствором трилона Б (индикатор мурексид).

Подлинность натрия кальция эдтата устанавливают реакциями на ионы натрия, кальция и ЭДТА, а также с помощью цветных реакций. Если смешать по 0,15 мл растворов хлорида железа (III) и тиоцианата аммония, смесь приобретает ярко-красное окрашивание. После добавления 0,05 г лекарственного препарата окраска переходит в желтую.

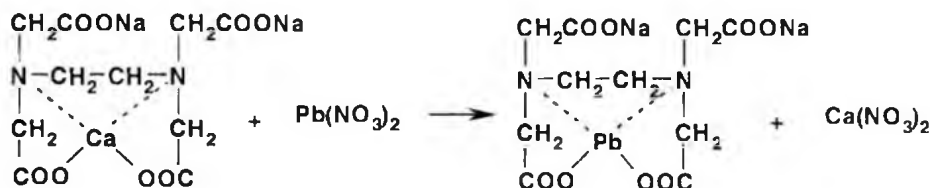
Для идентификации ЭДТА-иона к лекарственному препарату прибавляют определенное количество раствора соли свинца и раствор йодида калия (не должно быть желтого осадка йодида свинца). Затем нейтрализуют раствором аммиака и устанавливают наличие иона кальция. Для этого используют реакцию с оксалатом аммония в аммиачной среде (выпадает белый осадок оксалата кальция).

Если смешать 2 мл 0,05 М раствора сульфата цинка, 1 мл аммиачного буферного раствора и 0,1 г индикаторной смеси кислотного хром черного специального, то появляется фиолетовое окрашивание, которое переходит в синее после добавления 0,1 г натрия кальция эдтата или другого комплексона. Аналогичная реакция происходит с солями других тяжелых и редкоземельных металлов. С ионами бария и стронция лекарственный препарат во взаимодействии не вступает, так как значение *pK* комплексов у них меньше, чем у натрия кальция эдтата.

Порядок устойчивости комплексов 3d-элементов в степени окисления +2 изменяется в следующем ряду:



В основе испытания подлинности аниона ЭДТА, его количественного определения и применения в медицинской практике лежит один и тот же химический принцип. Суть его заключается в том, что константа нестойкости комплекса ЭДТА с ионом кальция больше (а *pK*, соответственно, меньше), чем у ионов тяжелых металлов. Так, например, *pK* комплекса свинца равна 18,2, а кальция — 10,59. Поэтому ионы свинца замещают ионы кальция в молекуле натрия кальция эдтата:



Количественно определяют содержание натрия кальция эдтата, титруя 0,05 М раствором нитрата свинца в присутствии гексаметилентетрамина и разведенной хлороводородной кислоты, которые выполняют роль буферного раствора. Индикатором служит ксиленоловый оранжевый.

Определить содержание натрия кальция эдтата можно также методом куприметрического титрования в среде ацетатного (pH 5,0–6,0), фосфатного (pH 7,0), боратного (pH 8,0–10,0) или аммиачного (pH 10,0) буферного раствора, используя в качестве титранта 0,05 М раствор сульфата меди (II).

Хранят натрия кальция эдтат в сухом, защищенном от света месте.

Применяют натрия кальция эдтат в качестве детоксицирующего вещества при острых и хронических отравлениях свинцом, ртутью, кобальтом, кадмием, иттрием, перием и другими тяжелыми металлами. Назначают внутрь и внутривенно (капельно) в виде 10%-ного раствора.

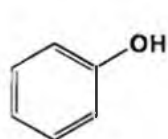
АРОМАТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ (АРЕНЫ)

ГЛАВА 31.

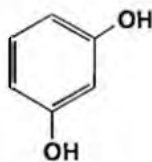
ФЕНОЛЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ

31.1. Общая характеристика

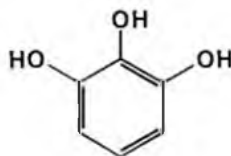
Фенолы представляют собой производные ароматических углеводородов, которые содержат в молекуле одну или несколько гидроксильных групп, непосредственно связанных с ароматическим ядром. По числу гидроксильных групп различают одноатомные, двухатомные и трехатомные фенолы:



фенол



резорцин



пирогаллол

Химические свойства фенолов обусловлены как наличием в молекуле гидроксильной группы с подвижным атомом водорода, так и ароматическими свойствами бензольного ядра. Вследствие взаимодействия электронной пары атома кислорода гидроксильной группы с π -электронами ароматического ядра фенолы проявляют (в отличие от спиртов) кислотные свойства. Однако эти свойства очень слабо выражены: так, например, у фенола константа ионизации $K = 1,28 \cdot 10^{-10}$, т.е. в 3300 раз меньше, чем у угольной кислоты.

При растворении в растворах гидроксидов щелочных металлов фенолы образуют феноляты (феноксиды):



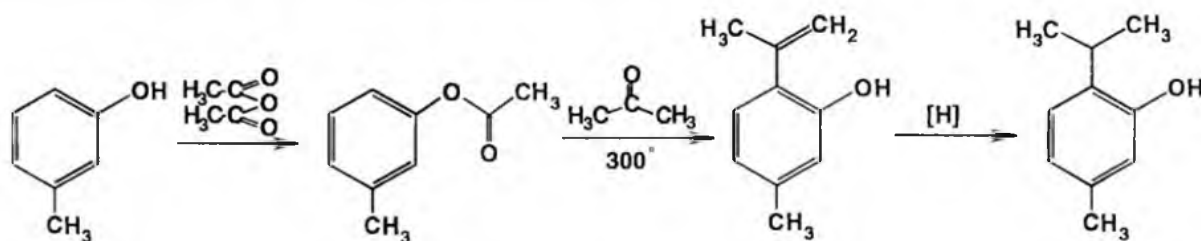
Растворы феноксидов в воде очень сильно гидролизуются и нейтрализуются даже диоксидом углерода, поэтому с карбонатами щелочных металлов феноксиды не образуются. Этим фенолы отличаются от кислот.

В медицинской практике применяют лекарственные вещества: *фенол чистый*, *тимол*, *резорцин*. Выпускают также *фенол чистый жидкий*.

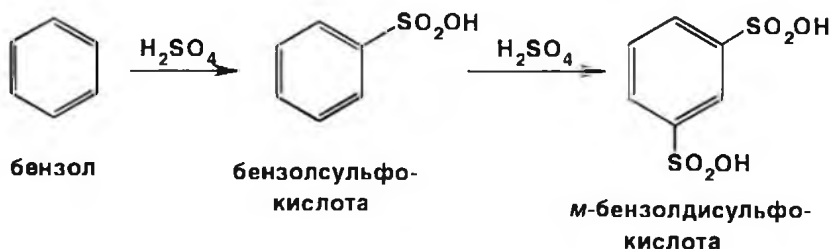
31.2. Получение и свойства фенолов

Лекарственные вещества, производные фенолов можно получить из природных источников и синтетическим путем. Источник получения фенола — каменноугольная смола. Фракцию смолы, кипящую при 170–210°C, обрабатывают едкими щелочами. Фенолы превращаются при этом в феноксиды, переходя в водный раствор. Его отделяют, кипятят с кислотой и выделившиеся фенолы подвергают перегонке для получения фракции, кипящей при 180–200°C. Чтобы очистить от примеси крезолов, после обработки хромовой смесью и кристаллизации выделяют фракцию с еще более узким температурным интервалом (178–182°C), содержащую фенол.

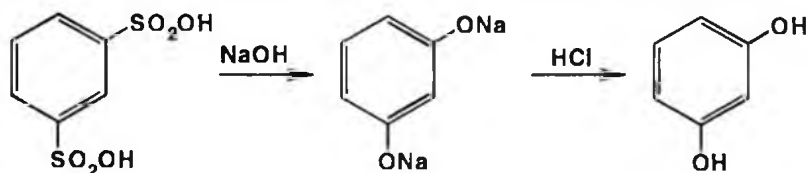
Фенолы содержатся также в смолах (резорцин, пирокатехин), в эфирных маслах некоторых растений. Из эфирного масла чабреца, содержащего 25–50% фенолов, получают тимол. Тимол в эфирном масле находится в виде сложных эфиров. Их предварительно омыляют при нагревании со щелочью. Образовавшийся феноксид отделяют и подкисляют хлороводородной кислотой. Выделившийся тимол обезвоживают, подвергают фракционной кристаллизации, освобождая от примесей других фенолов, а затем очищают перекристаллизацией из этанола. Тимол может быть также получен из *m*-крезола, который ацилируют, конденсируют с ацетоном и гидрируют:



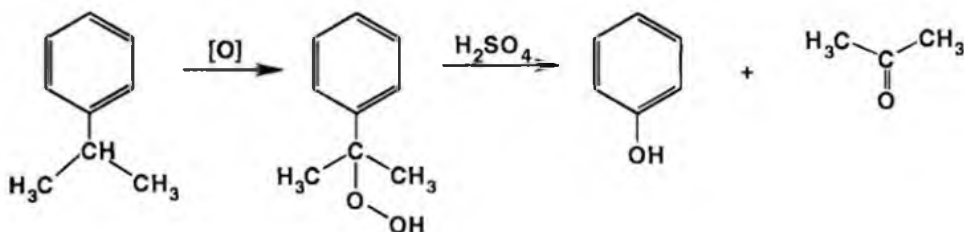
Исходный продукт синтеза фенолов — бензол. Пути превращения бензола в фенол и резорцин могут быть различными. Сульфированием бензола, например, получают бензолсульфокислоту и *m*-бензолдисульфокислоту:



При сплавлении бензолсульфокислоты со щелочью и последующем действии кислотой получают фенол, а если *м*-бензолдисульфокислоту сплавляют с гидроксидом натрия при 270°C и нейтрализуют хлороводородной кислотой — то резорцин:



Современный промышленный крупномасштабный метод синтеза одновременно фенола и ацетона основан на жидкофазном окислении изопропилбензола до гидропероксида изопропилбензола. Последний затем расщепляют действием серной кислоты:



Полученный резорцин или фенол извлекают органическими растворителями и очищают перегонкой в вакууме.

31.1. Свойства фенолов

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Phenolum purum — фенол чистый		Бесцветные, тонкие, длинные игольчатые кристаллы или кристаллическая масса своеобразного запаха. Т. кип. 178–182°C; т. затверд. не ниже 39,5°C
Phenolum purum liquefactum — фенол чистый жидкий	оксибензол	Бесцветная или розоватая маслянистая жидкость со своеобразным запахом. Плотность 1,064–1,070
Thymolum — тимол		Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок с характерным запахом. Т. пл. 49–51°C.
Resorcinum — резорцин	 м-дигидроксибензол	Белый или со слабым желтоватым оттенком кристаллический порошок со слабым характерным запахом. Т. пл. 109–112°C

По физическим свойствам фенолы и их производные (табл. 31.1) — бесцветные или белые кристаллические вещества. Под влиянием света и кислорода воздуха фенол и резорцин легко окисляются и приобретают розовое окрашивание. Фенолы имеют характерный запах, который в большей степени проявляется у одноатомных фенолов (фенол, тимол) и в меньшей — у двухатомных (резорцин). Лекарственные вещества отличаются друг от друга по температуре плавления (см. табл. 31.1). Одним из свойств тимола является его способность в холодной воде погружаться, а при повышении температуры до 45°C плавиться и подниматься на поверхность. Тимол при растирании с камфорой, ментолом, хлоралгидратом образует жидкости (эвтектические смеси), летуч с водяным паром.

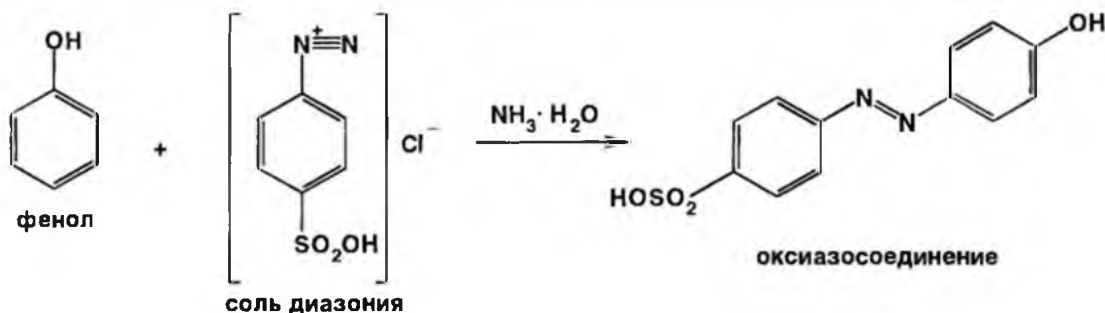
Фенол растворим, резорцин очень легко растворим в воде, а тимол очень мало растворим в воде. В этаноле фенол, тимол, резорцин легко растворимы или очень легко растворимы. В эфире, жирных маслах, растворах едких щелочей легко растворимы фенол, тимол и резорцин. Резорцин очень мало растворим в хлороформе, тимол и фенол легко в нем растворимы.

31.3. Испытания на подлинность и чистоту

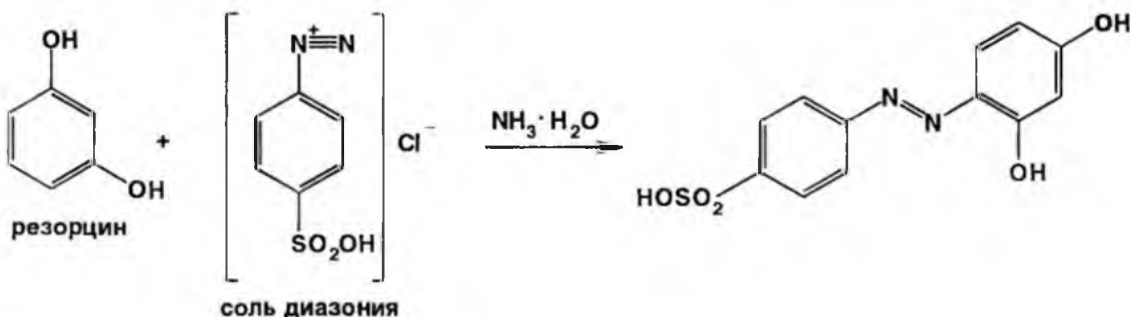
Подлинность фенолов устанавливают с помощью основанных на окислительно-восстановительных и кислотно-основных свойствах цветных и осадочных реакций, а также спектрофотометрическим методом. ФС рекомендует для установления подлинности резорцина использовать УФ-спектр его 0,003%-ного раствора в смеси этанол-вода (1:2) в области 250-350 нм. Он должен иметь один максимум поглощения при 275 нм; допускается наличие плеча от 278 до 280 нм.

Цветная реакция с хлоридом железа (III). Большинство фенолов образуют с хлоридом железа (III) окрашенные соединения. Окраска зависит от числа и расположения в молекуле фенольных гидроксильных и других функциональных групп. Одноатомные фенолы окрашиваются в синий или фиолетовый цвет. Эта реакция используется для испытания подлинности фенолов и обнаружения их примесей в других лекарственных веществах. Двухатомные фенолы, в том числе резорцин, образуют синего цвета соединения. При добавлении 0,1 мл раствора аммиака окраска переходит в буровато-желтую. Тимол в спиртовой фазе образует с раствором хлорида железа (III) соединение светло-зеленого цвета.

Реакция образования оксазосоединений. Это очень чувствительная цветная реакция, основанная на образовании окрашенных оксазосоединений при сочетании фенолов с солями диазония в щелочной среде (pH 9,0-10,0):

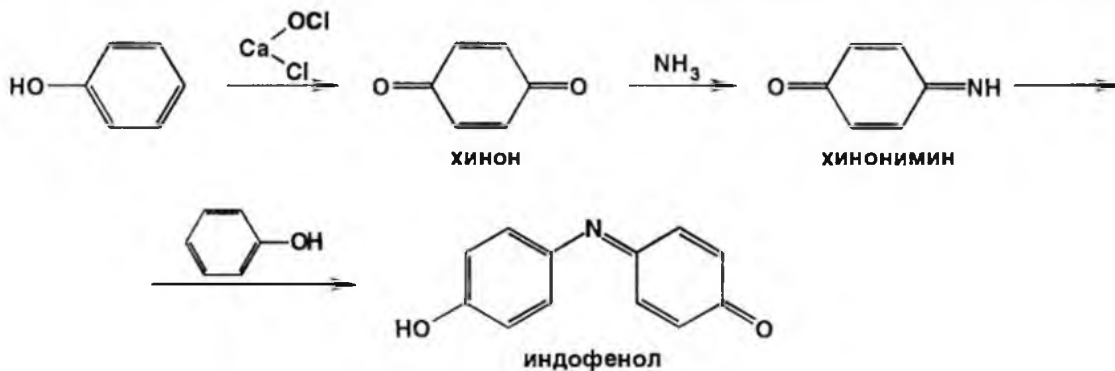


Азосочетание может идти также в *о*-положении по отношению к фенольному гидроксильной. Фенол образует оксазосоединение ярко-оранжевого цвета, а резорцин в тех же условиях — краситель резорциновый желтый:



Реакция Либермана. Реакция основана на взаимодействии фенолов с алифатическими или ароматическими нитрозосоединениями. Выполняют реакцию сплавлением кристаллов фенола и нитрозосоединения. Затем добавляют концентрированную серную кислоту. Появляется вишнево-красное окрашивание, которое после добавления избытка гидроксида натрия переходит в темно-синее. Тимол и резорцин в тех же условиях после добавления щелочи приобретают фиолетовое окрашивание. Положительные результаты в этой реакции дают фенолы, не имеющие заместителей в *орто*- и *пара*-положениях. Серная кислота гидролизует нитрозосоединение до азотистой кислоты, которая нитрозирует фенол в *пара*-положении. Образовавшийся нитрофенол конденсируется с избытком фенола. В результате получается окрашенный индофенол.

Реакции окисления. При окислении фенолов получают смесь окрашенных веществ. Так, при действии гипохлоритов или бромной водой в присутствии аммиака образуются хиноны, хинонимины, индофенолы. Например, при окислении фенола:

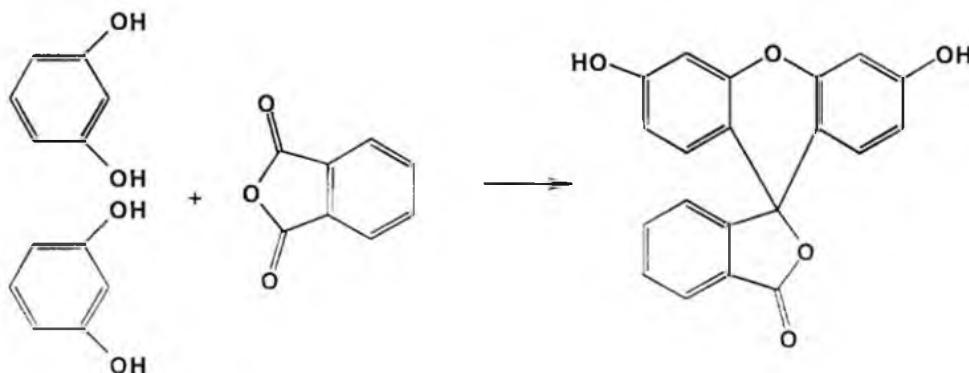


Эта реакция называется *индофенольной*. В результате ее выполнения фенолы, как правило, приобретают интенсивно-синее или сине-зеленое окрашивание. Тимол окрашивается в слабо-розовый, резорцин — в буровато-желтый цвет. После добавления кислот окраска переходит в красную (фенол, резорцин).

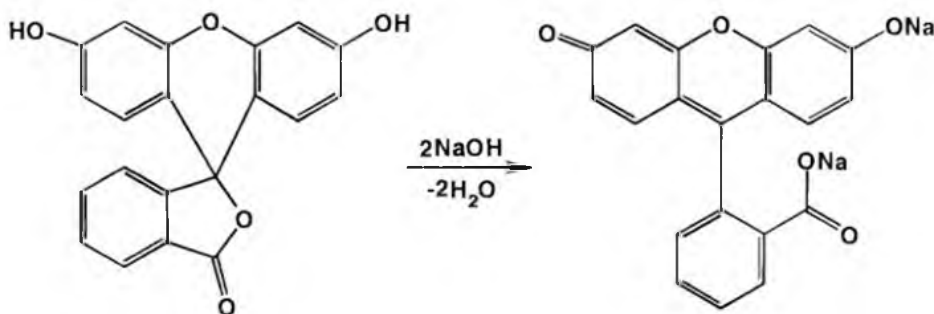
Процесс окисления происходит при взаимодействии фенолов в слабощелочной среде с фосфорномолибденовой кислотой. Последняя при этом восстанавливается и образует в присутствии фенола соединения зеленого цвета, а тимол и резорцин — синего цвета.

При нагревании кристаллов резорцина и винной кислоты с несколькими каплями концентрированной серной кислоты появляется карминово-красное окрашивание. К числу реакций окисления следует отнести также цветную реакцию тимол с концентрированной серной кислотой (в присутствии ледяной уксусной и азотной кислот). В результате реакции образуется смесь, содержащая 4-нитротимол, *n*-тимохинон, индофенол-*N*-оксид, которые обуславливают темно-красную окраску в проходящем свете и сине-зеленое окрашивание в отраженном свете.

Реакции конденсации. Фенолы образуют продукты конденсации со спиртами, альдегидами, органическими кислотами, ангидридами кислот и т.д. К этой группе относится реакция образования *флуоресцеина*, которую используют для испытания подлинности резорцина. При сплавлении резорцина с фталевым ангидридом (или с гидрофталатом калия) образуется плава желто-красного цвета:



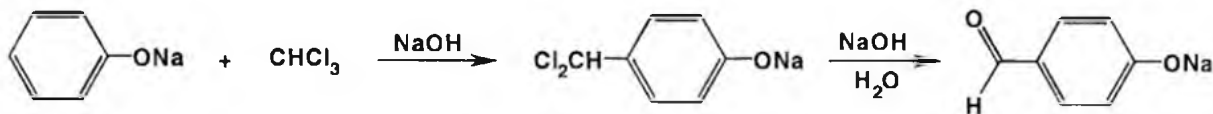
При растворении плава в растворе гидроксида натрия появляется интенсивная зеленая флуоресценция (ввиду образования в молекуле хиноидного цикла):



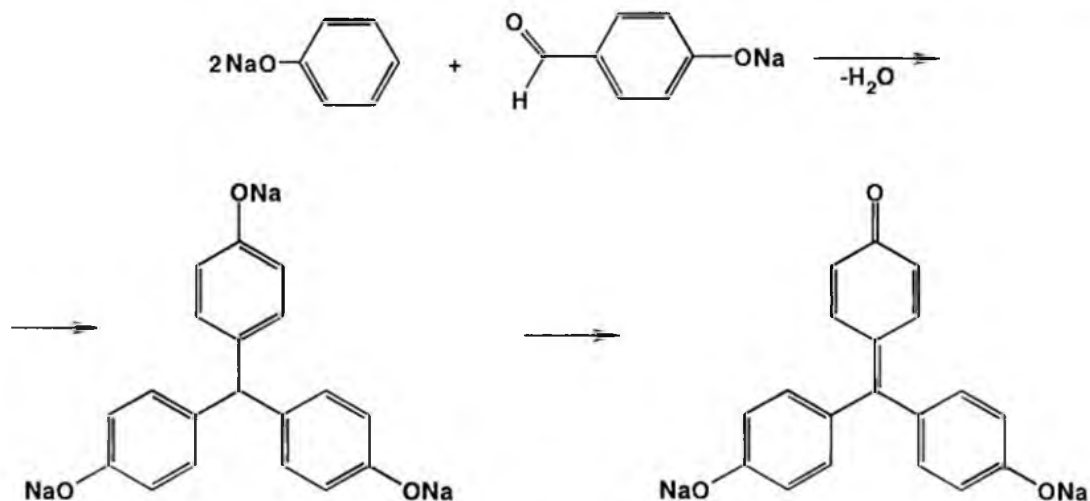
При взаимодействии фталевого ангидрида с фенолом образуется фенолфталсин, имеющий в щелочной среде пурпурное окрашивание, а тимол образует тимолфталсин, приобретающий в тех же условиях синее окрашивание.

Реакция конденсации лежит в основе взаимодействия фенолов с ксантгидролом при нагревании в присутствии концентрированной хлороводородной кислоты и этанола. Фенол дает продукт малиново-красного цвета, тимол — красного, резорцин — сине-фиолетового.

К реакциям конденсации можно отнести получение *ауриновых красителей* при нагревании фенолов с хлороформом в присутствии гидроксида натрия. Вначале фенолят с хлороформом образует дихлорметилфенолят, который гидролизует в альдегид:



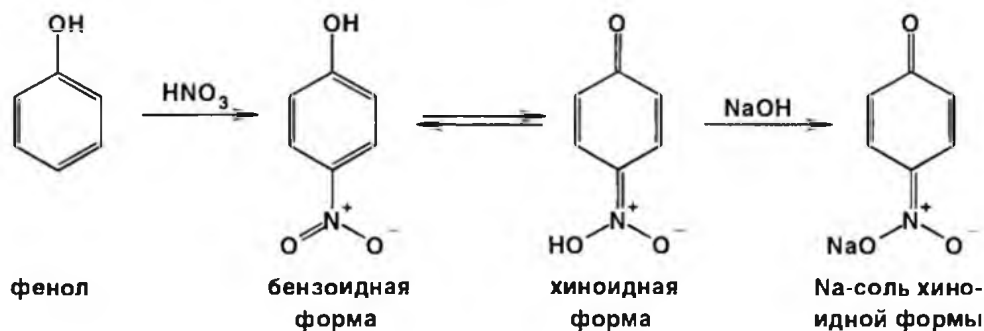
Полученный альдегид конденсируется с избытком фенолята, а затем превращается в имеющий хиноидную структуру ауриновый краситель:



Фенол образует ауриновый краситель желтого цвета, тимол — желтого, переходящего в фиолетовый, резорцин — красно-фиолетовый. ФС рекомендует выполнять это испытание, доказывая наличие в молекуле тимола фенольного гидроксила и ароматического цикла (желтовато-розовое окрашивание после нагревания на водяной бане и красно-фиолетовое окрашивание после добавления к подогретому раствору хлороформа). По аналогичной схеме протекает реакция взаимодействия фенола с формальдегидом в присутствии концентрированной серной кислоты (реактив Марки). Образуется темно-вишневое окрашивание.

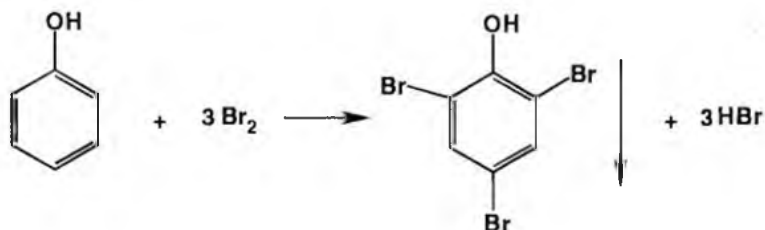
Реакции нитрозирования и нитрования. С азотистой кислотой фенол образует нитрозосоединения, имеющие коричневатое-зеленое (после подщелачивания — синее-зеленое), тимол — темно-зеленое, резорцин — синее-фиолетовое окрашивание. Тимол и резорцин дают цветную реакцию с α -нитрозо- β -нафтолом в присутствии концентрированной азотной кислоты и нитрита натрия (красно-бурое окрашивание).

При действии на фенол разведенной азотной кислотой образуется *m*-нитропроизводное фенола, которое может существовать в двух таутомерных формах: бензоидной (бесцветной) и хиноидной (желтого цвета). Интенсивность окраски зависит от pH среды. Добавление гидроксида натрия усиливает окраску до ярко-желтой ввиду образования хорошо диссоциирующей соли:

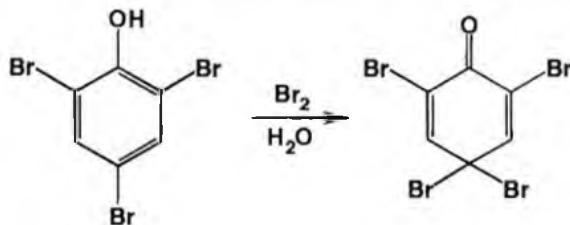


Реакции замещения. Наличие в молекуле фенольного гидроксила придает способность атомам водорода бензольного ядра очень легко замещаться в *пара*- и *орто*-положении. Для испытания подлинности фенолов могут быть использованы различные реакции замещения (сульфирование, нитрование), но наибольшее распространение получили реакции галогенирования (бромирование, йодирование).

При действии бромной водой из раствора фенола выделяется белый осадок трибромфенола. Эту реакцию ФС рекомендует для испытания подлинности фенола:



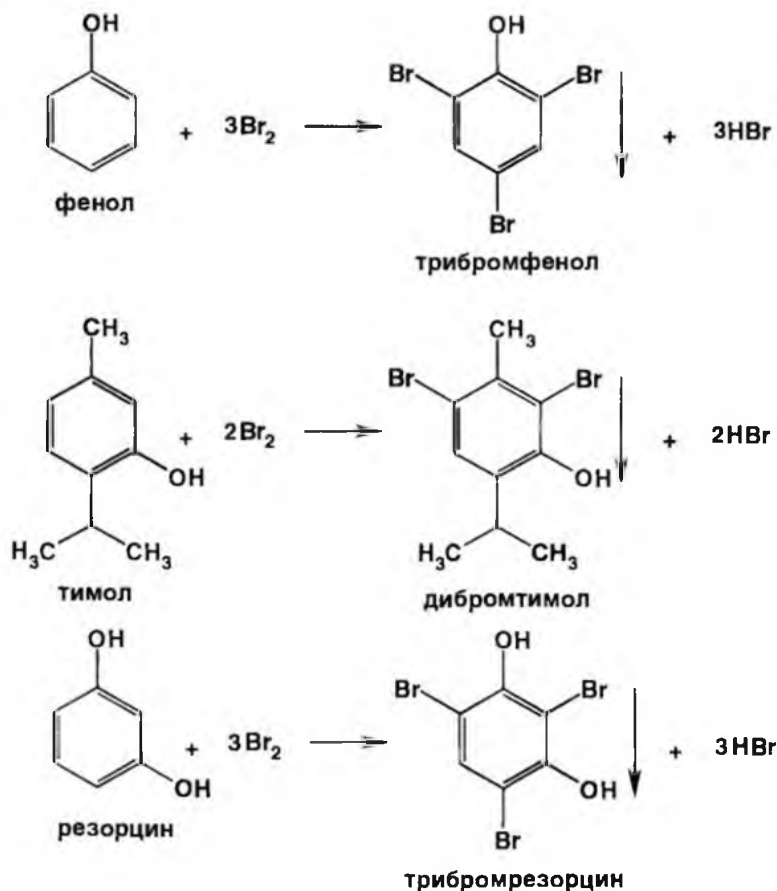
При избытке брома происходит образование 2,4,4,6-тетрабромциклогекса-2,5-диенона:



При выполнении испытаний на чистоту (ФС) устанавливают наличие примесей исходных продуктов, используемых для получения фенолов. Фенол чистый жидкий испытывают на наличие примеси крезолов, смолистых веществ, хлоридов. Тимол синтетический и резорцин не должны содержать примеси фенола, а резорцин — пирокатехина (не более 0,1%). Наличие посторонних примесей в тимоле устанавливают методом ГЖХ (по отсутствию пиков других веществ), а в резорцине — методом ТСХ на пластинках «Силуфол» (не более 0,3%). Резорцин испытывают на микробиологическую чистоту, pH, прозрачность и цветность растворов. Нелетучие остатки не должны превышать в феноле 0,02%, тимоле 0,05%.

31.4. Количественное определение

Реакции галогенирования применяют для количественного определения фенолов и их производных. Бромид-броматометрическое определение фенола, тимола, резорцина выполняют обратным титрованием 0,1 М раствором бромата калия в присутствии бромида калия:

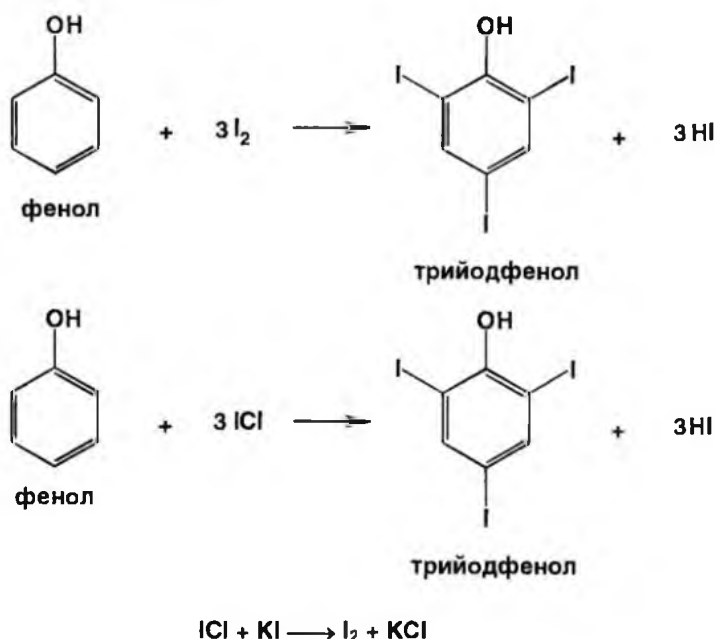


Избыток титрованного раствора бромата калия приводит к образованию эквивалентного количества брома. При определении фенола и резорцина избыток брома устанавливают йодометрически:



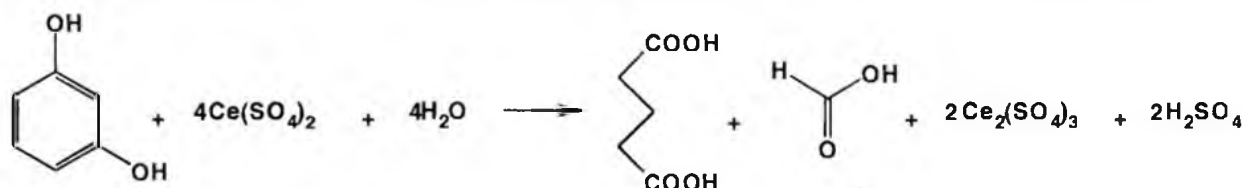
Тимол определяют прямым титрованием. При этом избыток брома устанавливают по обесцвечиванию раствора индикатора метилового оранжевого.

Фенолы можно также количественно определять обратным йодометрическим и йодхлорометрическим методами. Сущность этих методов аналогична бромид-броматометрии:

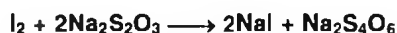


Избыток йода титруют раствором тиосульфата натрия.

Для количественного определения фенола и резорцина может быть использован цериметрический метод. Он основан на окислении фенола избытком 0,1 М раствора сульфата церия (IV) в кислой среде при нагревании до 70–80°C, а резорцина — при комнатной температуре. При окислении резорцина происходит образование глutarовой и муравьиной кислот:



Избыток титранта устанавливают йодометрическим методом:



Описаны многочисленные фотометрические методики, основанные на образовании азокрасителей, нитрозофенолов, индофенолов.

31.5. Хранение и применение

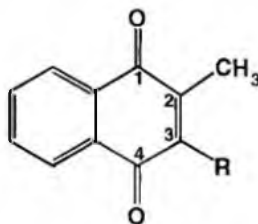
Лекарственные препараты фенолов хранят по списку Б в хорошо укупоренной таре, при температуре не выше 25°C (тимол). Предохраняют от действия света, под влиянием которого в присутствии кислорода воздуха они постепенно окисляются, приобретая розовое окрашивание. НД допускает изменение цвета до розового.

Фенол, резорцин и тимол применяют в качестве антисептических средств. Фенол — едкое вещество, вызывает ожоги кожи и слизистых оболочек. Раствор фенола (3–5%-ный) применяют главным образом для дезинфекции (инструментов, белья и т.д.). Для лечения кожных заболеваний назначают редко вследствие токсичности. Резорцин менее токсичен, поэтому его назначают при кожных заболеваниях в виде 2–5%-ных водных, спиртовых растворов и 5–20%-ных мазей. Еще меньшая токсичность тимола позволяет применять его внутрь в качестве антисептического средства при заболеваниях желудочно-кишечного тракта и как противоглистное средство. Фенол и крезол используют в фармацевтической практике в качестве консервантов некоторых жидких лекарственных форм.

ГЛАВА 32. ПРОИЗВОДНЫЕ НАФТОХИНОНА

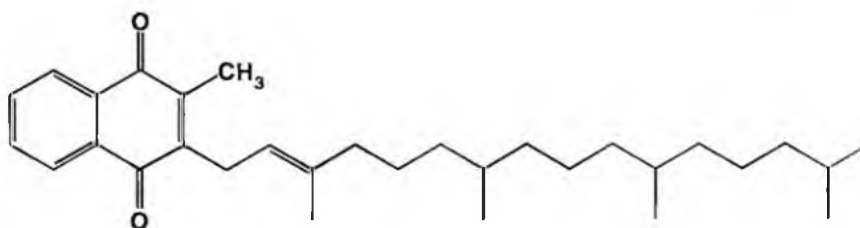
32.1. Природные витамины группы К

Установлено, что К-витаминной активностью обладает несколько веществ, стимулирующих свертывание крови. Они являются производными 2-метил-1,4-диоксонафталина и имеют общую формулу:



В зависимости от химической структуры природные витамины группы К условно делят на филлохиноны и менахиноны.

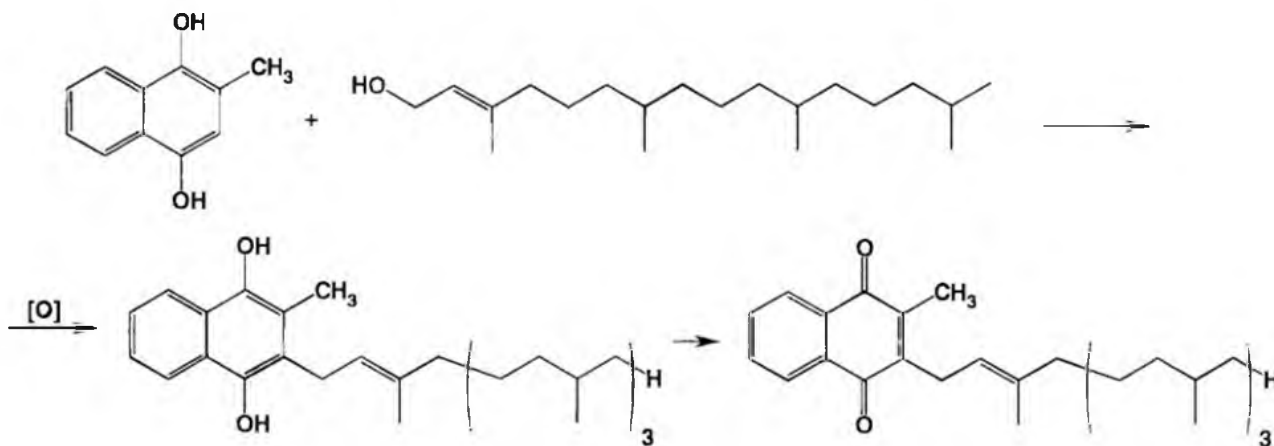
Филлохинон (витамин К₁) по химической структуре представляет собой 2-метил-3-фитил-1,4-диоксонафталин. В положении 3 (радикал R) он содержит одну частично насыщенную изопреноидную цепь из 20 углеродных атомов:



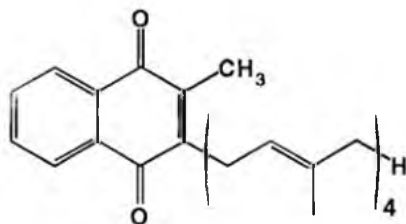
Заместители у двойной связи занимают *транс*-положение.

Филлохинон широко распространен в природе главным образом в зеленых частях растений (листьях люцерны, шпината, в цветной капусте, хвосте, зеленых томатах, конопле и т.д.). Некоторые из них являются источниками получения филлохинона.

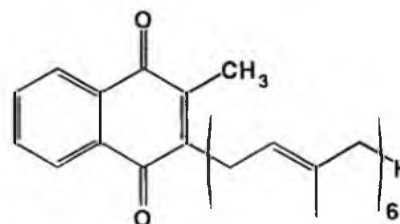
Синтетический витамин К₁ представляет собой смесь *цис*- и *транс*-изомеров в соотношении 3:7. Биологической активностью обладает только *транс*-изомер. Синтез основан на алкилировании 2-метил-1,4-дигидрокси-нафталина (или его моноацетата) фитолом в присутствии катализатора (алюмосиликатов) с последующим окислением до 2-метил-3-фитил-1,4-диоксонафталина:



Менахиноны (витамины К₂) тоже имеют в основе структуры молекулы 2-метил-1,4-диоксонафталин, но отличаются от филлохинона строением боковой цепи (радикала R). Эта цепь состоит из различного числа частично насыщенных изопреноидных звеньев (для отличия друг от друга витаминов К₂ в скобках указывают число углеродных атомов в боковой цепи):



менахинон-4 или витамин К₂(20)
(2-метил-3-дигеранил-1,4-
-диоксонафталин)



менахинон-6 или витамин К₂(30)
(2-метил-3-дифарнезил-1,4-
-диоксонафталин)

Менахинон-7 и менахинон-9 имеют соответственно семь и девять звеньев в боковой цепи.

Менахиноны являются продуктами жизнедеятельности бактерий, в том числе содержащихся в кишечнике животных, их продуцируют также различные микроорганизмы. Наличие в молекулах природных витаминов К ненасыщенных связей обуславливает их желтую окраску. Они различаются температурой плавления: так, у филлохинона она -20°C, а у менахинона-7 от +53,5 до +54°C.

Непрерывные связи в молекулах филлохинонов и менахинонов обуславливают не только окраску, но и способность вступать в реакции окисления — восстановления. Этим объясняется характерная красная, переходящая в зеленую флуоресценция природных витаминов К при освещении УФ-светом. При действии спиртовым раствором гидроксида калия флуоресценция становится оранжевой.

Филлохинон (витамин К₁) в виде индивидуального вещества под названием фитоменадион применяют в медицинской практике.

32.1. Свойства фитоменадиона

Лекарственное вещество	Описание
Phytomenadione — фитоменадион (Витамин К ₂)	Желтая или оранжево-желтая прозрачная, вязкая жидкость со слабым запахом. Показатель преломления от 1,5255 до 1,5258

Фитоменадион — окрашенная вязкая жидкость (табл. 32.1), практически нерастворимая в воде, мало — в этаноле, легко — в гексане, хлороформе, эфире, растительных маслах. Неустойчив к действию окислителей, кислот и щелочей.

Подлинность фитоменадиона можно подтвердить цветной реакцией. Его раствор в метаноле с 20%-ным раствором гидроксида натрия приобретает зеленое окрашивание, которое при нагревании до 50°C переходит в красновато-фиолетовое.

Для установления доброкачественности фитоменадиона широко используют УФ-спектрофотометрию. Подлинность подтверждают по УФ-спектру 0,001%-ного раствора фитоменадиона в гексане. В области 220–280 нм он имеет максимумы поглощения при 243, 248, 261, 270 нм и минимумы при 228, 246, 254 и 266 нм. В тех же условиях 0,008%-ный раствор имеет максимум поглощения при 325 нм и минимум поглощения при 286 нм. Наличие поглощающих примесей устанавливают по величинам отношений оптических плотностей гексановых растворов в максимумах (243, 248, 270 нм) и минимумах (228 и 254 нм) поглощения. В ФС приведены интервалы величин этих отношений.

МФ рекомендует проведение аналогичных испытаний, но с использованием в качестве растворителя 2,2,4-триметилпентана. Светопоглощение при этом также зависит от концентрации фитоменадиона. Максимумы поглощения и отношения оптических плотностей практически не отличаются от гексановых растворов.

Методом ТСХ испытывают фитоменадион на наличие (не более 2%) примесей фитодиенов и нафтокоферилхинона. Примесь менадиона обнаруживают по отсутствию цветной реакции с циануксусным эфиром в присутствии раствора аммиака.

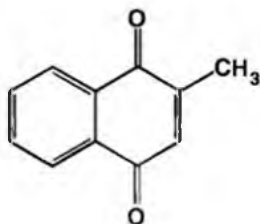
Количественное определение фитоменадиона выполняют, измеряя при длине волны 248 нм оптическую плотность раствора навески в гексане. Содержание фитоменадиона вычисляют по величине удельного показателя поглощения. МФ рекомендует выполнять спектрофотометрическое определение при длине волны 249 нм, используя в качестве растворителя 2,2,4-триметилпентан.

Хранят фитоменадион в сухом, защищенном от света месте, при комнатной температуре, в плотно закупоренной таре, предохраняющей от действия света, т.к. под влиянием УФ-лучей и кислорода он разлагается.

Фитоменадион обладает коагуляционной и антигеморрагической активностью. Назначают его для профилактики и лечения кровотечений, вызванных различными факторами. Выпускают в виде масляных 10% растворов в капсулах по 0,1 г.

32.2. Синтетические аналоги витаминов К

Структурной основой веществ с К-витаминной активностью является 2-метил-1,4-диоксонафталин:



Было установлено, что это соединение, названное витамином K_3 или менадионом, отличается от природных витаминов К отсутствием боковой цепи в положении 3. Оно в три раза более активно, чем филлохинон, но в больших дозах имеет довольно значительную токсичность.

Простота химической структуры менадиона, его высокая биологическая активность привлекли внимание исследователей. Ими были предприняты попытки создания аналогов менадиона, которые, сохранив его высокую К-витаминную активность, отличались бы минимальной токсичностью и хорошей растворимостью в воде. Такой водорастворимый аналог был в 1947 г. синтезирован одновременно А. А. Шмуком и А. В. Палладиным с сотрудниками в различных лабораториях. Он был назван ви-касолом (сокращенное от Vitaminum K soluble), а по современной номенклатуре — менадиона натрия бисульфит.

Синтез его осуществляют из β -метилнафталина, который является продуктом производства коксохимической промышленности. Метилнафталин окисляют оксидом хрома (VI) до 2-метил-1,4-диоксонафталина (менадиона). Менадион переводят в растворимое состояние введением гидрофильной сульфогруппы. Схема синтеза:



32.2. Свойства менадиона натрия бисульфита

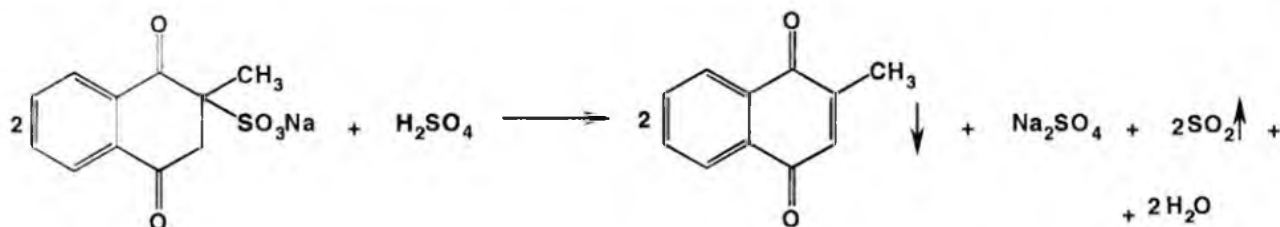
Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Menadione Sodium Bisulfite — менадиона натрия бисульфит (Викасол)	1,2,3,4-тетрагидро-2-метил-1,4-диоксо-2-нафталинсульфонат натрия гидрат	Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха

По физическим свойствам менадиона натрия бисульфит подобен другим соединениям с гидрофильными группами (табл. 32.2). В водных растворах он образует равновесные системы, состоящие из 2-метил-1,4-диоксонафталина и гидросульфита натрия. Поэтому менадиона натрия бисульфит легко растворим в воде, но мало растворим в этаноле, практически нерастворим в эфире.

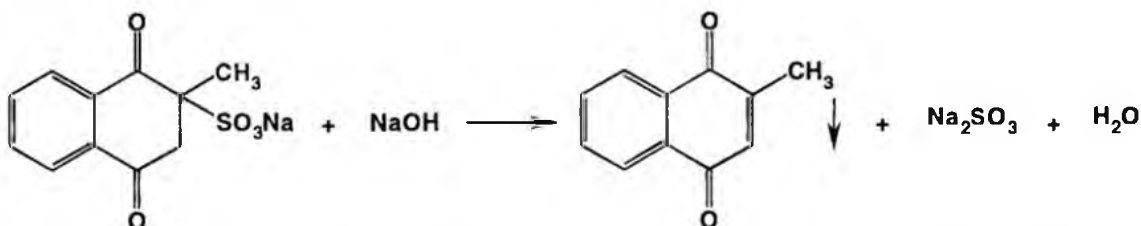
ИК-спектр менадиона натрия бисульфита, запрессованного в виде диска с бромидом калия, в области $2000\text{--}400\text{ см}^{-1}$ должен полностью совпадать с полосами поглощения рисунка спектра, прилагаемого к ФС.

УФ-спектр 0,0005%-ного водного раствора менадиона натрия бисульфита в области $220\text{--}280\text{ нм}$ имеет максимумы поглощения при 230 и 265 нм , а минимум — при 248 нм . УФ-спектр 0,002%-ного водного раствора в области $280\text{--}340\text{ нм}$ имеет максимум поглощения при длине волны 305 нм . Указанные характеристики могут быть использованы для испытаний на подлинность и количественного определения.

Подлинность менадиона натрия бисульфита по ФС устанавливают, обнаруживая ион натрия (по окрашиванию бесцветного пламени в желтый цвет) и оксид серы (IV) при действии концентрированной серной кислотой (по запаху):



Для испытания подлинности и количественного определения менадиона натрия бисульфита используют реакцию удаления из его молекулы сульфоната натрия в щелочной среде. Сущность этого процесса заключается в образовании сульфита натрия и 2-метил-1,4-диоксонафталина:



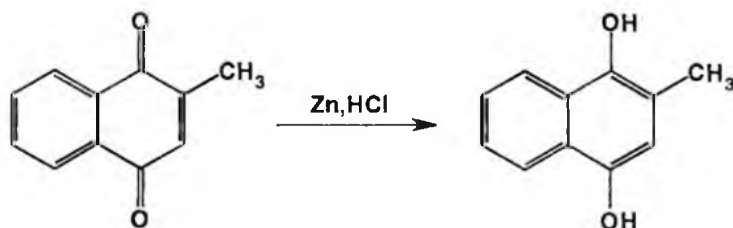
В результате этой реакции выпадает осадок, который извлекают хлороформом, очищают от примесей и устанавливают температуру плавления полученного 2-метил-1,4-диоксонафталина (104–107°C), подтверждая таким образом подлинность лекарственного вещества.

Менадиона натрия бисульфит и природные витамины K₁ и K₂ образуют с этилатом натрия интенсивную, но неустойчивую фиолетовую окраску, переходящую в красную, а затем в устойчивую коричневую, которую можно использовать для фотоколориметрического определения. Природные и синтетические производные 1,4-диоксонафталина можно также обнаружить с помощью 5%-ного спиртового раствора диэтилдитиокарбамата натрия. В щелочной среде появляется неустойчивая интенсивная синяя окраска.

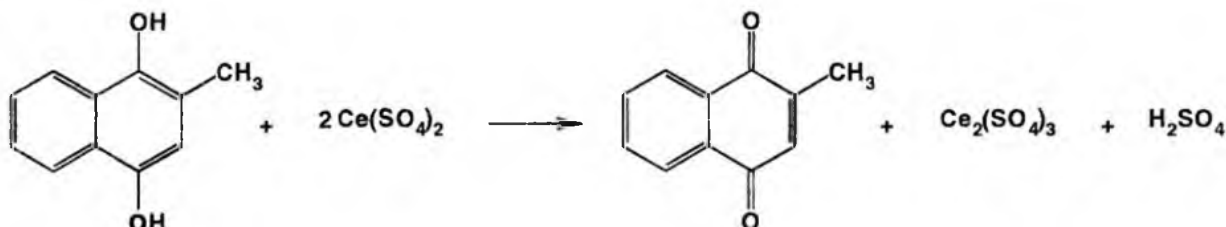
Известны цветные реакции на 2-метил-1,4-диоксонафталин (менадион). При нагревании его спиртового раствора с дымящей хлороводородной кислотой возникает красная окраска, а с 1%-ным раствором 2,4-динитрофенилгидразина в 2 М растворе хлороводородной кислоты после нагревания и добавления раствора аммиака — зеленая. С бензольным 5%-ным раствором *o*-динитробензола и 4%-ным раствором формальдегида в присутствии карбоната натрия менадион после нагревания на кипящей водяной бане приобретает интенсивное фиолетовое окрашивание.

В менадиона натрия бисульфите устанавливают наличие примесей промежуточных и побочных продуктов синтеза: 2-метил-1,4-дигидрокси-3-нафталинсульфоната натрия (по реакции с *o*-фенантролином) и натрия бисульфита (йодометрическим методом) — не более 2%. Устанавливают также микробиологическую чистоту, наличие воды — не менее 12% и не более 16,5% (методом К. Фишера).

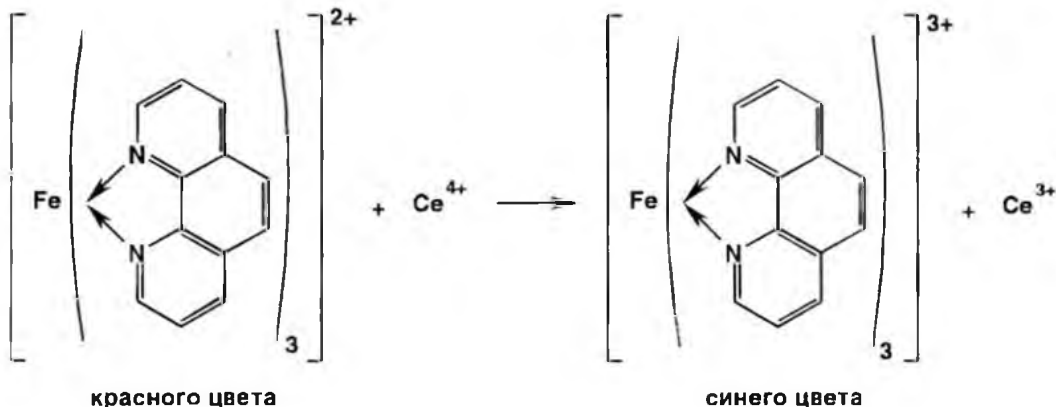
Количественное определение менадиона натрия бисульфита основано на восстановлении цинковой пылью извлеченного хлороформом из навески 2-метил-1,4-диоксонафталина (в присутствии хлороводородной кислоты):



Полученный 2-метил-1,4-дигидрокси-3-нафталин затем титруют 0,1 М раствором сульфата церия (IV) в присутствии индикатора *o*-фенантролина. Сульфат церия (IV) окисляет 2-метил-1,4-дигидрокси-3-нафталин в кислой среде до 2-метил-1,4-диоксонафталина:



В эквивалентной точке *o*-фенантролин, растворенный в 1,48%-ном растворе сульфата железа (II), меняет окраску:



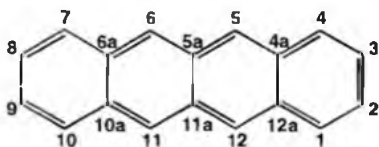
Титруют до зеленого окрашивания, которое появляется вследствие сочетания синего цвета комплекса с желтым раствором титранта.

Менадиона натрия бисульфит хранят по списку Б, в сухом месте, при комнатной температуре, в хорошо закупоренной таре, предохраняющей от действия света. Применяют как лекарственное вещество группы витамина К в качестве специфического лечебного средства при капиллярных и других кровотечениях, а также в предоперационный период, перед родами. Принимают внутрь по 0,015–0,03 г или вводят внутримышечно по 1 мл 1%-ного раствора.

ГЛАВА 33. ПОЛИОКСИПОЛИКАРБОНИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ АРОМАТИЧЕСКОГО РЯДА

33.1. Антибиотики тетрациклинового ряда и их полусинтетические аналоги

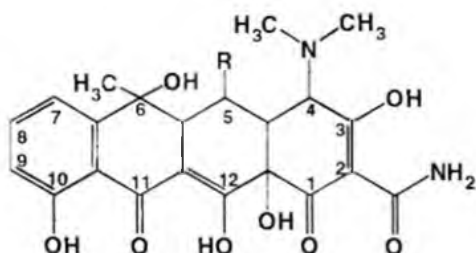
Природные тетрациклины. К этой группе относятся полиоксиполикарбонильные соединения, основой химической структуры которых является частично гидрированный цикл тетрацена (нафтацена):



В медицине применяют тетрациклин и окситетрациклина дигидрат.

Тетрациклин был получен в 1953 г. путем каталитического гидрирования хлортетрациклина, впервые выделенного из почв в 1948 г. М. Дуггаром.

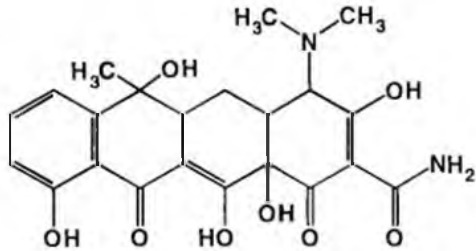
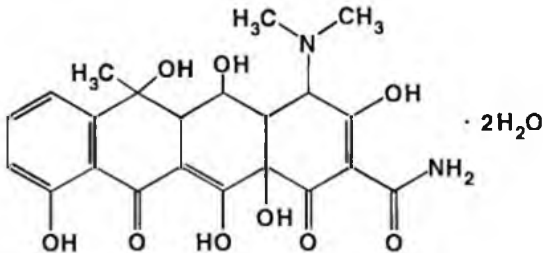
Окситетрациклин отличается от тетрациклина наличием гидроксила в положении 5, поэтому их общая формула имеет вид



Для получения природных антибиотиков тетрациклинового ряда используют микроорганизмы *Streptomyces aureofaciens* и *Streptomyces rimosus*.

По физическим свойствам природные тетрациклины — кристаллические вещества желтого или светло-желтого цвета, без запаха. Растворы в хлороводородной кислоте вращают плоскость поляризованного света влево, поэтому удельное вращение является одной из физических констант, подтверждающих подлинность (табл. 33.1).

33.1. Свойства природных тетрациклинов

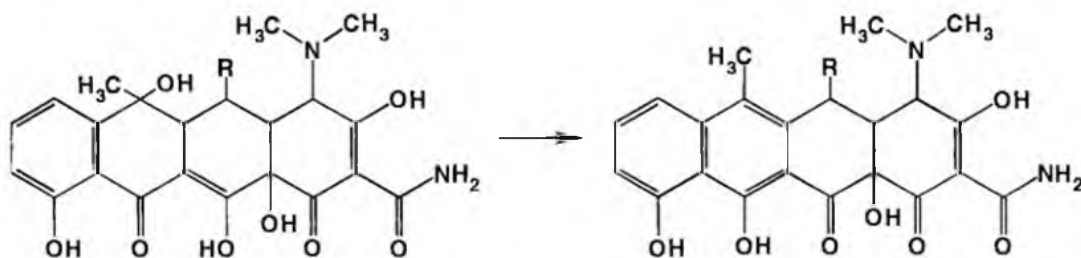
Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Tetracycline — тетрациклин	 4-диметиламино-1,4,4а,5,5а,6,11,12а-октагидро-3,6,10,12,12а-пентаокси-6-метил-1,11-дикетонафтацен-2-карбоксамид	Желтый кристаллический порошок без запаха. Пигроскопичен. Удельное вращение от -265 до -275° в пересчете на сухое вещество (1%-ный раствор в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты)
Oxytetracycline — окситетрациклин	 4-диметиламино-1,4,4а,5,5а,6,11,12а-октагидро-3,5,6,10,12,12а-гексаокси-6-метил-1,11-дикетонафтацен-2-карбоксамида дигидрат	Светло-желтый кристаллический порошок без запаха. Удельное вращение от -188 до -200° (1%-ный раствор в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты)

Тетрациклин и окситетрациклина дигидрат являются основаниями, поэтому тетрациклин очень мало растворим, а окситетрациклин практически нерастворим в воде; оба умеренно растворимы в этаноле. В воде и этаноле тетрациклин растворяется медленно. В хлороформе и эфире они практически нерастворимы или мало растворимы. Тетрациклин и окситетрациклина дигидрат легко растворимы в разведенных кислотах и щелочах, т.к. являются амфотерными соединениями. Обладают основными свойствами, обусловленными наличием в молекуле диметиламиногруппы, и поэтому вступают во взаимодействие с органическими и неорганическими кислотами (в частности, глюконовой, янтарной, яблочной, борной), образуя непрочные соли. Проявляют кислотные свойства за счет фенольных и енольных гидроксильных групп и дают соли с гидроксидами щелочных металлов. Образуют нерастворимые внутрикомплексные соединения (хелаты) с полизарядными катионами (кальция, магния, алюминия, железа, меди).

Указанные химические свойства лежат в основе испытаний доброкачественности тетрациклинов.

В качестве общих реактивов на тетрациклины используют соли меди (II), цинка, образующие окрашенные комплексы и разбавленную хлороводородную кислоту, в присутствии которой растворы тетрациклинов приобретают желтое окрашивание с зеленоватым (тетрациклин) оттенком или оранжево-красную окраску (окситетрациклин).

Подлинность тетрациклинов устанавливают с помощью цветных реакций. Реактивом, позволяющим отличать антибиотики друг от друга, является концентрированная серная кислота, под действием дегидратирующего воздействия которой образуются окрашенные ангидропроизводные:

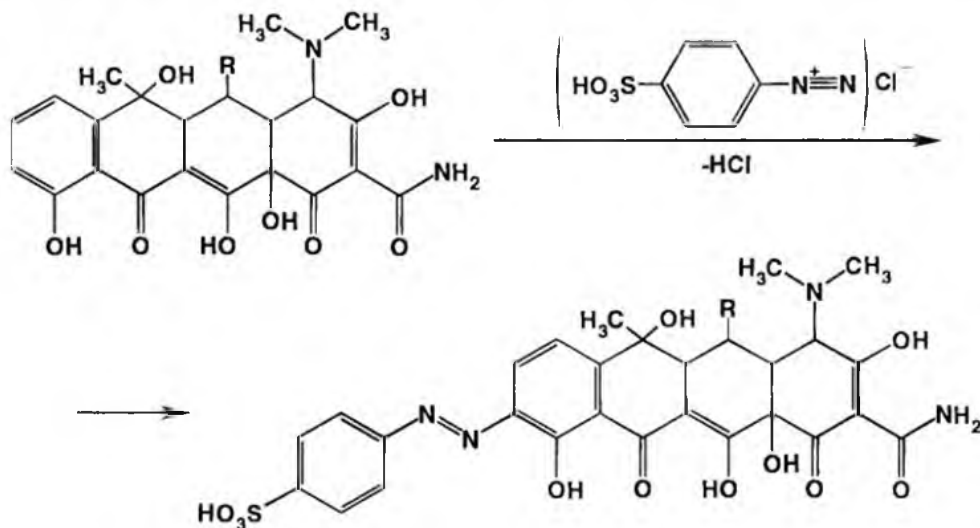


В среде концентрированной серной кислоты ангидропроизводные тетрациклина окрашиваются в фиолетовый цвет, а окситетрациклина — в пурпурно-красный. При последующем добавлении к окрашенному раствору тетрациклина хлорида железа (III) фиолетовая окраска переходит в коричневую или красно-коричневую.

Окситетрациклина дигидрат под действием хлорида железа (III) в спиртовой среде приобретает коричневую окраску. Образование окрашенных продуктов обусловлено наличием фенольных гидроксильных групп в молекулах.

Способность тетрациклинов окисляться с образованием окрашенных продуктов позволяет использовать для их идентификации такие окислители, как хлорамин Б, селенистая кислота, нингидрин в различных растворителях. Указанные реактивы позволяют идентифицировать тетрациклины и отличать их друг от друга.

Известны также цветные реакции на антибиотики этой группы с нитропруссидом натрия, *л*-диметиламинобензальдегидом, реактивом Несслера. Наличие в молекулах фенольных гидроксильных групп обуславливает образование имеющих красное окрашивание азокрасителей при взаимодействии с различными диазосоединениями, которые присоединяются в положении 9:



Для качественного анализа антибиотиков тетрациклинового ряда используют также их способность образовывать в определенных условиях флуоресцирующие продукты. Так, при действии раствором гидроксида натрия происходит изомеризация с образованием изотетрациклина, имеющего голубую флуоресценцию в УФ-свете после нагревания в кипящей водяной бане.

Тетрациклин и окситетрациклин имеют в молекулах по две системы сопряженных связей и поэтому характеризуются наличием двух полос электронного поглощения. Для аналитических целей представляет интерес длинноволновая полоса, обусловленная присутствием в молекулах карбонильных групп. Удельный показатель поглощения (ФС) раствора тетрациклина при длине волны 380 нм должен быть равен 380–419 (раствор сравнения — 0,1 М хлороводородная кислота). Подлинность окситетрациклина подтверждают по величине оптической плотности (0,54–0,58) 0,002%-ного раствора в хлороводородной кислоте при длине волны 353 нм.

Подлинность тетрациклинов по ФС и МФ подтверждают, используя метод ТСХ. Тетрациклин растворяют в метаноле и хроматографируют относительно стандартных образцов на пластинках с закрепленным слоем силикагеля марки КСК 2,5 или пластинках «Сорбфил» в системе ацетон — вода (10:1,4). Для окситетрациклина используют систему этилацетат — ацетон — вода (20:19:1). После высушивания пластинку выдерживают в парах аммиака и просматривают в УФ-свете (366 нм). Зоны испытуемых и стандартных образцов должны быть идентичными.

При выполнении испытаний на чистоту по ФС в тетрациклине устанавливают спектрофотометрическим методом присутствие светопоглощающих примесей (при длине волны 430 нм). Величина оптической плотности должна быть не более 0,5. При аналогичном испытании 0,2%-ного раствора окситетрациклина оптическая плотность при 430 нм должна быть не более 0,25, а при 490 нм — не более 0,2. Методом ТСХ подобно испытанию подлинности обнаруживают присутствие специфических примесей (гидрохлоридов 4-эпитетрациклина, ангидротетрациклина, ангидро-4-эпитетрациклина). Указанные примеси ФС рекомендует устанавливать также методом ВЭЖХ. Методом ГЖХ определяют содержание остаточных растворителей (метанола, изookтанола).

Тетрациклин количественно определяют методом неводного титрования 0,1 М раствором хлорной кислоты. Титруют в смеси муравьиной, ледяной уксусной кислоты и диоксана (5:10:10). Эквивалентную точку устанавливают потенциометрически.

Сравнительные исследования показали сопоставимые результаты при количественном определении окситетрациклина биологическим (по ГФ XI) и дифференциальным спектрофотометрическим методами. В качестве растворителя использован 0,01 М раствор хлороводородной кислоты, аналитическая длина волны 353 нм. Разработана также методика дифференциального фотоколориметрического определения тетрациклина гидрохлорида с использованием в качестве реактива хлорамина Б в щелочной среде.

Биологическую активность тетрациклиновых антибиотиков определяют способом диффузии в агар с тест-культурой *Bacillus subtilis* (ГФ XI, вып. 2, с. 210). Один микрограмм химически чистого лекарственного вещества соответствует специфической активности, равной одной единице действия. Следовательно, 1,0 г соответствует 1 000 000 ЕД.

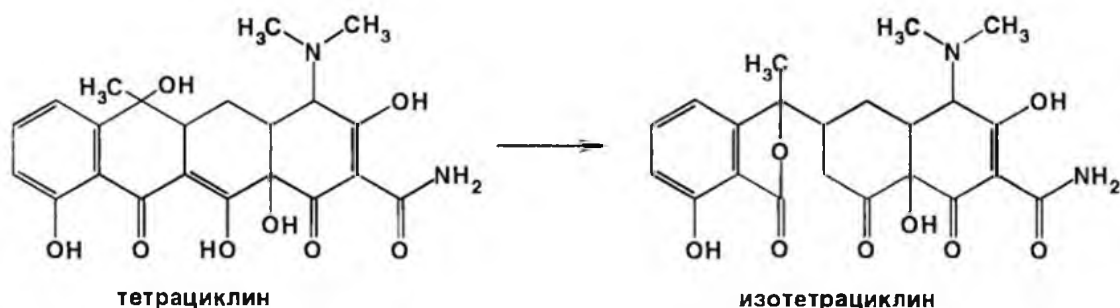
Оценку биологической активности природных тетрациклинов можно также осуществить методом обратной турбидиметрии с тест-культурой *Staphylococcus aureus* 209 Р. Степень мутности измеряют на фотоэлектроколориметре со светометром №7 (582 нм).

Применяют также способы фотокolorиметрического определения, основанные на использовании цветных реакций с раствором хлорида железа (III), с диазосоединениями, хлорамином Б в щелочной среде и другими реактивами. Известны способы флуориметрического определения.

Лекарственные препараты тетрациклинов хранят по списку Б, в сухом, защищенном от света месте, при комнатной температуре. Упаковывают в стеклянные, хорошо укупоренные банки оранжевого стекла с навинчивающимися крышками, затитыми парафином (мастикой), или в другую подходящую тару.

При хранении тетрациклина и окситетрациклина наблюдается изменение окраски. На свету они темнеют. Это является следствием образования примеси 4-эпитетрациклина, ангидротетрациклина, 4-эпиангидротетрациклина и продуктов их дальнейшего превращения. Указанные вещества отличаются меньшей биологической активностью и более высокой токсичностью, чем исходные лекарственные вещества.

В растворах кислот и щелочей (с рН ниже 2), особенно при нагревании, тетрациклин и окситетрациклин легко разрушаются. Инактивация щелочных растворов обусловлена образованием изотетрациклиновых производных. Например, тетрациклин превращается в изотетрациклин:

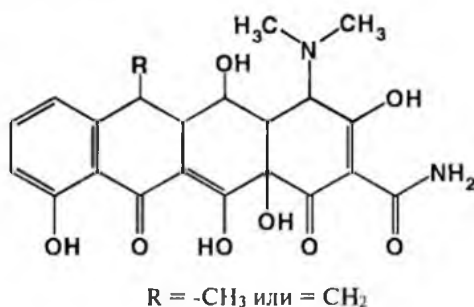


Идентичные продукты образует окситетрациклин.

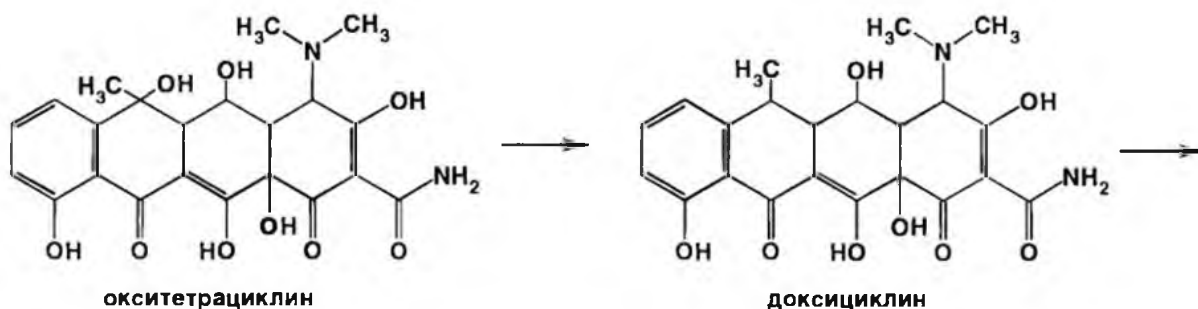
Тетрациклин и окситетрациклин — антибактериальные средства. Их механизм действия основан на подавлении биосинтеза белка микробной клетки. Применяют при пневмонии, бактериальной и амебной дизентерии, коклюше, гонорее, бруцеллезе, туляремии, сыпном и возвратном тифе и других инфекционных заболеваниях внутрь в виде таблеток, капсул, суспензий по 0,1-0,2-0,3 г 3-5 раз в день. Наружно назначают 1-3%-ные мази для лечения глазных заболеваний, ожогов, флегмон.

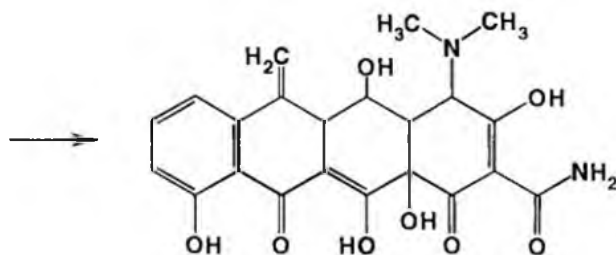
Полусинтетические тетрациклины. Одним из недостатков природных тетрациклинов является сравнительно высокая токсичность. В результате исследований, проведенных в нашей стране (во ВНИИА и ЛНИИА) и за рубежом, созданы полусинтетические аналоги природных тетрациклинов: доксициклин (вибрамицин), метациклин (рондомицин) и др.

Общая формула полусинтетических тетрациклинов:



Производные 6-дезокситетрациклина получают из окситетрациклина, изменяя структуру молекулы в положении 6. Дезоксигирование приводит к образованию доксициклина (6-дезоксиг-5-окситетрациклина), а последующее превращение метильной группы в метиленовую дает возможность получить метациклин (6-дезоксиг-6-деметил-6-метилен-5-окситетрациклин):





метациклин

Способы испытаний на подлинность, чистоту и количественная оценка синтетических и природных тетрациклинов во многом сходны.

Выпускают гидрохлориды доксициклина и метациклина, которые, как и природные тетрациклины, представляют собой желтые порошки (табл. 33.2).

33.2. Свойства полусинтетических тетрациклинов

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Doxycycline Hydrochloride — доксициклина гидрохлорид (Вибрамицин)	· HCl · 0,5C₂H₅OH · 0,5H₂O 4-диметиламино-1,4,4а,5,5а,6,11,12а-октагидро-3,5,10,12,12а-пента-окси-6-метил-1,11-диоксо-2-нафтаценкарбоксамида гидрохлорида гемигидрата гемигидрат	Желтый кристаллический порошок со слабым запахом этилового спирта
Methacycline Hydrochloride — метациклина гидрохлорид	· HCl 4-диметиламино-1,4,4а,5,5а,6,11,12а-октагидро-3,5,10,12,12а-пента-окси-6-метил-1,11-дикетонафтацен-2-карбоксамида гидрохлорид	Желтый порошок без запаха, горького вкуса

Доксициклина гидрохлорид легко, но медленно растворим в воде (1:3), легко растворим в метаноле (1:4) и мало — в этаноле. Метациклина гидрохлорид трудно и медленно (в течение 40 мин) растворим в воде (1:80) и в метаноле (1:40). В эфире и хлороформе оба практически нерастворимы.

Подлинность лекарственных веществ устанавливают по ИК-спектрам, сравнивая их со спектрами стандартных образцов. Методом УФ-спектрофотометрии подлинность подтверждают по удельному показателю поглощения, который у доксициклина гидрохлорида (280–310) устанавливают при длине волны 349 нм (растворитель — смесь 1 М раствора хлороводородной кислоты и метанола 1:99), а у метациклина гидрохлорида — при 345 нм. УФ-спектр раствора метациклина гидрохлорида в области 220–400 нм в том же растворителе имеет максимумы поглощения при 253 и 345 нм и минимумы при 223 и 299 нм. При длине волны 345 нм со стандартным раствором устанавливают относительную оптическую плотность метациклина, которая должна быть равна от 96 до 104%.

Доксициклин и метациклин дают цветные реакции с серной кислотой (желтое окрашивание) и хлоридом железа (III) — темное красно-коричневое окрашивание. Они дают также положительную реакцию на хлориды. Для установления под-

линности и испытаний на наличие специфических примесей применяют метод ТСХ, аналогично испытаниям природных тетрациклинов.

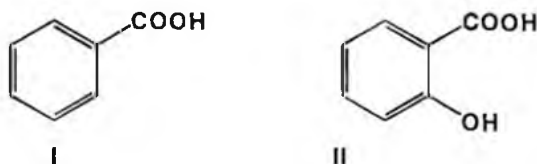
Испытывают на наличие светопоглощающих примесей, измеряя оптическую плотность 1%-ных растворов полусинтетических тетрациклинов в смеси хлороводородной кислоты и метанола (1:99). Она должна быть не более 0,1. Методом ГЖХ в доксициклина гидрохлориде устанавливают наличие примеси этанола (4-6%), методом К. Фишера — воды (1,4-2,8%). В метациклина гидрохлориде меркуриметрическим методом количественно определяют содержание хлоридов (не менее 7,0% и не более 7,8%); в качестве индикатора используют раствор дифенилкарбазона.

Биологическую активность препаратов определяют методом диффузии в агар с тест-культурой *Bacillus subtilis*.

Хранят лекарственные препараты полусинтетических тетрациклинов по списку Б, в сухом, защищенном от света месте, при комнатной температуре. Даже в темноте, особенно во влажной атмосфере и при повышении температуры, они постепенно разлагаются. Выпускают в капсулах — доксициклина гидрохлорид по 0,05, 0,1 и 0,2 г, метациклина гидрохлорид по 0,15 и 0,3 г. Показания для применения у полусинтетических тетрациклинов те же, что и у природных, но вследствие лучшей растворимости они быстрее всасываются, дольше сохраняются (до 24 ч) в крови, а также отличаются меньшей токсичностью.

ГЛАВА 34. АРОМАТИЧЕСКИЕ КИСЛОТЫ И ИХ СОЛИ

Ароматические кислоты — производные ароматических углеводородов, у которых в бензольном ядре один или несколько атомов водорода замещены карбоксильными группами. В качестве лекарственных веществ и исходных продуктов их синтеза наибольшее значение имеют кислота бензойная (I) и кислота салициловая (II) (фенолоскислота):



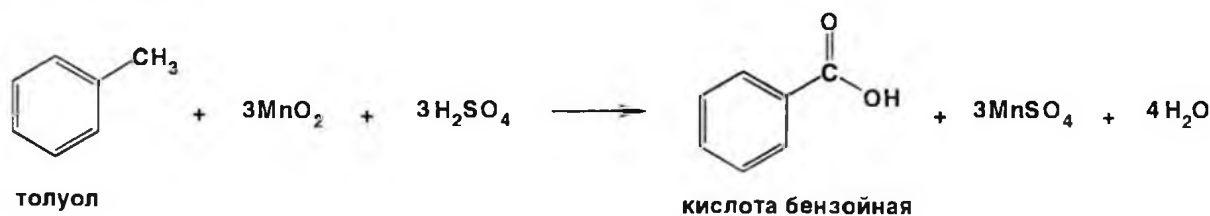
Константа диссоциации у кислоты бензойной имеет несколько меньшее значение ($K = 6,3 \cdot 10^{-5}$), чем у уксусной ($K = 1,8 \cdot 10^{-5}$). Аналогичными химическими свойствами обладает и кислота салициловая, однако присутствие фенольного гидроксила в ее молекуле повышает константу диссоциации до $1,06 \cdot 10^{-3}$ и расширяет число аналитических реакций, которые могут быть использованы для качественного и количественного анализа. Бензойная и салициловая кислоты при взаимодействии со щелочами образуют соли.

Натриевые соли бензойной и салициловой кислот в отличие от самих кислот легко растворимы в воде. В водных растворах они ведут себя как соли сильных оснований и слабых кислот, диссоциируя на ионы натрия и, соответственно, бензоат- или салицилат-ионы.

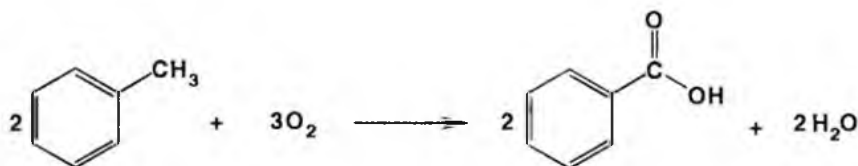
В медицинской практике применяют кислоту бензойную, кислоту салициловую, натрия бензоат и натрия салицилат.

Бензойная кислота и ее эфиры содержатся в бензойной смоле, гвоздичном масле, перуанском бальзаме.

Кислоты бензойную и салициловую получают, используя общие методы синтеза ароматических кислот. Синтезируют кислоту бензойную, окисляя толуол различными окислителями — азотной или хромовой кислотами, дихроматом калия, диоксидом марганца:



Современный промышленный способ основан на жидкофазном окислении толуола кислородом воздуха при 130-160°C и давлении 308-790 кПа по схеме:

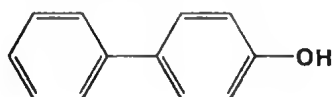


В химической промышленности кислоту салициловую получают карбоксилированием фенола по реакции Кольбе-Шмидта:

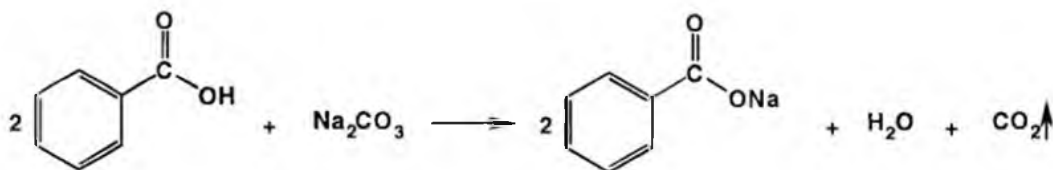


Выпаренную досуха смесь фенола и эквивалентного количества гидроксида натрия нагревают в автоклавах (130°C) с диоксидом углерода под давлением 450–500 кПа (4,5–5 атм). Продукт реакции растворяют в воде, подкисляют хлороводородной кислотой и выделившуюся кислоту салициловую перекристаллизовывают.

Механизм реакции Кольбе-Шмидта заключается во внедрении (электрофильной атаке) диоксида углерода в бензольное ядро в *орто*- и *пара*-положения, активированные наличием фенолята. Важную роль в этом процессе играет природа щелочного катиона. При карбонизации фенолята калия происходит образование смеси салициловой и *п*-оксибензойной кислот. При использовании фенолята натрия получается в основном кислота салициловая. При синтезе кислоты салициловой могут образовываться также небольшие количества оксифенила:



Натрия бензоат и натрия салицилат получают, выпаривая досуха раствор соответствующей кислоты (бензойной или салициловой), нейтрализованной эквивалентным количеством карбоната или гидрокарбоната натрия:

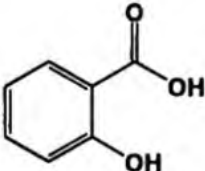
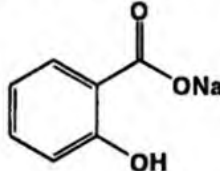


Полученную соль перекристаллизовывают из спирта. В физических свойствах и способах испытания ароматических кислот и их солей имеются как сходства, так и различия. Все они либо кристаллы, либо кристаллические порошки. Однако форма кристаллов у них различна (по форме кристаллов кислоты можно отличить от соответствующих натриевых солей). При 370°C кислота бензойная разлагается до бензола и диоксида углерода. Кислоты бензойная и салициловая летучи с водяным паром и при осторожном нагревании возгораются, отличить их можно по температуре плавления (табл. 34.1).

34.1. Свойства ароматических кислот и их солей

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Acidum benzoicum — кислота бензойная	кислота бензойная	Бесцветные игольчатые кристаллы или белый мелкокристаллический порошок. Т. пл. 122–124,5°C
Natrii benzoas — натрия бензоат	натрия бензоат	Белый мелкокристаллический порошок без запаха или с очень слабым запахом

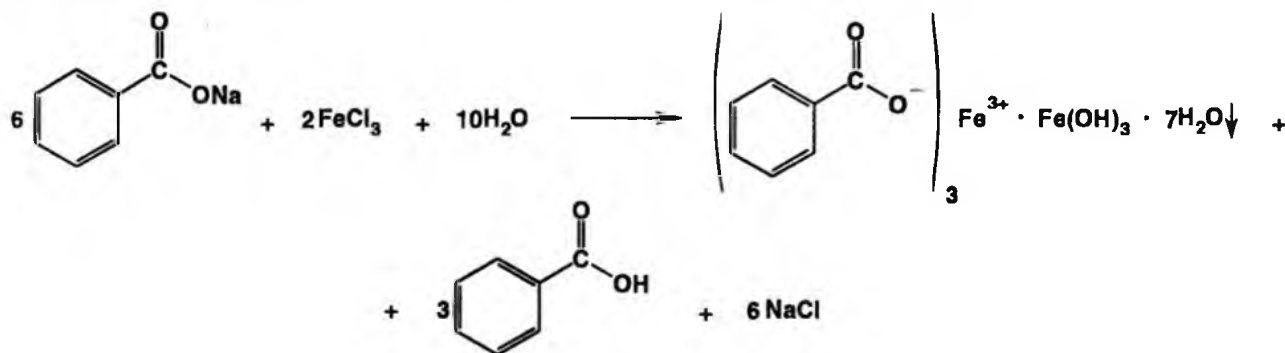
Окончание таблицы 34.1

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Acidum salicylicum — кислота салициловая	 o-оксибензойная кислота	Белые мелкие игольчатые кристаллы или кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 158-161°C
Natri salicylas — натрия салицилат	 натрия салицилат	Белый кристаллический порошок или мелкие чешуйки без запаха

Кислоты мало растворимы в воде (растворимы в кипящей воде), легко растворимы в этаноле и эфире. Кислота салициловая, в отличие от бензойной, умеренно растворима в хлороформе. Натрия бензоат легко, а натрия салицилат очень легко растворим в воде. В этаноле натрия салицилат растворим, а натрия бензоат — умеренно растворим. Обе соли практически нерастворимы в эфире. Натрия салицилат легко, но медленно растворим в глицерине.

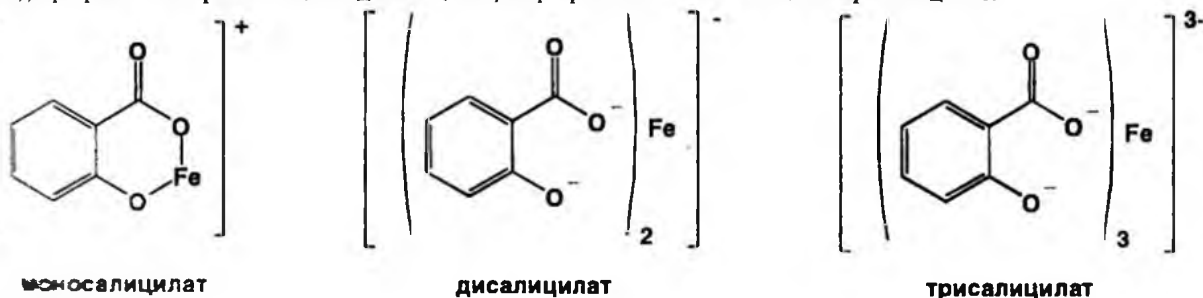
Подлинность натрия салицилата подтверждают с помощью ИК-спектра в области 4000-400 см⁻¹ (спрессованный в таблетках с бромидом калия), который должен полностью совпадать со спектром, прилагаемым к ФС. УФ-спектр водного раствора натрия бензоата в области 220-300 нм должен иметь максимум поглощения при 226 нм. Раствор (0,001%) кислоты салициловой в 0,5 М растворе серной кислоты имеет два максимума поглощения при 235 и 300 нм.

Кислота бензойная и натрия бензоат дают характерную реакцию с раствором хлорида железа (III). Кислоту бензойную предварительно растворяют в 0,1 М растворе гидроксида натрия (реакция раствора должна быть нейтральной). В результате реакции образуется нерастворимый в воде основной бензоат железа (III) розово-желтого цвета:



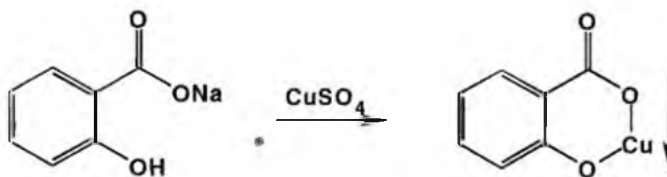
Идентифицировать кислоту бензойную можно путем превращения ее в кислоту салициловую. Для этого нагревают раствор кислоты бензойной с избытком карбоната натрия и фильтруют. К нейтральному фильтрату добавляют 0,3%-ный раствор пероксида водорода и 1%-ный раствор железосаммониевых квасцов. После нагревания в течение 5 мин на кипящей водяной бане появляется фиолетовое окрашивание.

Для испытания подлинности кислоты салициловой и натрия салицилата также используют в качестве реактива раствор хлорида железа (III). Окраска и состав образующихся комплексов непостоянны и зависят от соотношения лекарственного вещества и реактива, а также от pH среды. При pH 2-3 образуется окрашенный в фиолетовый цвет моносалицилат железа (III), при pH 3-8 — красного цвета дисалицилат, а при pH 8-10 — желтого цвета трисалицилат:



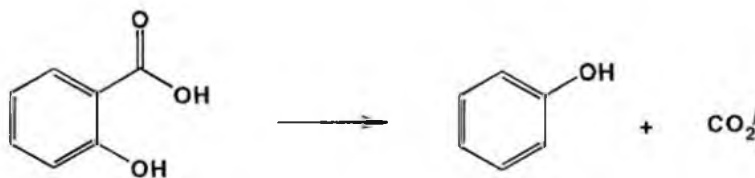
При добавлении минеральных кислот указанные комплексы разрушаются, окраска исчезает и выпадает белый осадок кислоты салициловой. В присутствии уксусной кислоты окраска сохраняется, под действием ацетата натрия переходит в бурую.

Бензоат- и салицилат-ионы вступают в реакции и с другими солями тяжелых металлов. Белые осадки образуются при взаимодействии с раствором нитрата серебра. С раствором сульфата меди натрия салицилат образует зеленого цвета салицилат меди:

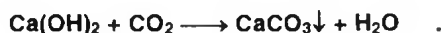


При нагревании кислоты салициловой или натрия салицилата с концентрированной серной кислотой и метанолом возникает резкий характерный запах метилсалицилата.

При нагревании выше температуры плавления кристаллов кислоты салициловой или нагревании ее смеси с кристаллами солей органических кислот (цитрата или ацетата натрия) происходит разложение с образованием фенола (запах) и диоксида углерода:



Образование диоксида углерода происходит и при нагревании кислоты салициловой с концентрированной серной кислотой. Диоксид углерода можно обнаружить по образованию опалесценции при пропускании выделяющегося газа через известковую воду:

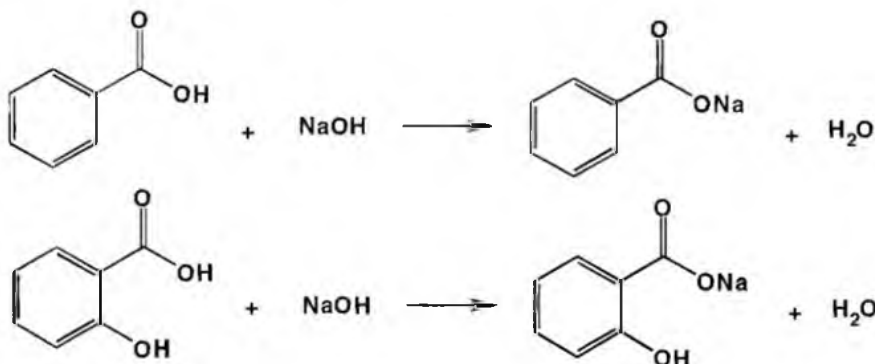


Кислота салициловая образует окрашенное в красный цвет соединение (ауриновый краситель) при действии раствором формальдегида в присутствии концентрированной серной кислоты (см. ч. II, 22.1).

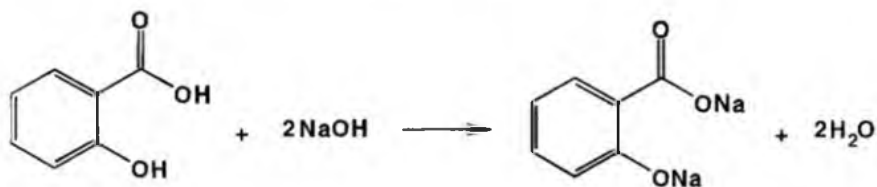
Подлинность натрия бензоата и натрия салицилата устанавливают по иону натрия (окраска бесцветного пламени горелки в желтый цвет) и по выделению соответствующих кислот после нейтрализации растворов натриевых солей разведенной азотной кислотой. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и идентифицируют по температуре плавления (120-124,5°C у бензойной кислоты и 156-161°C — у салициловой).

При испытании на чистоту устанавливают отсутствие или допустимые пределы примесей исходных или промежуточных продуктов синтеза (фталевая кислота, фенол, оксидифенил), а также восстанавливающих веществ и органических примесей, кислотность или щелочность, прозрачность и цветность растворов, микробиологическую чистоту.

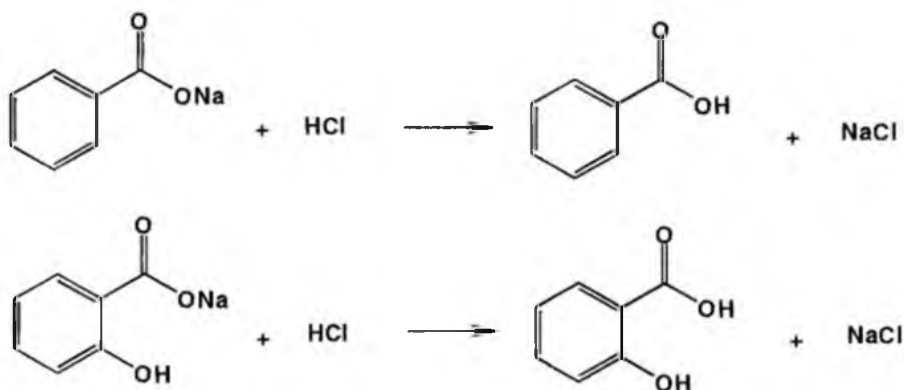
Способы количественного определения бензойной и салициловой кислот основаны на использовании алкалиметрического метода. В качестве растворителя используют этанол (так как кислоты мало растворимы в воде). Этанол предварительно нейтрализуют по фенолфталеину (феноловому красному). Затем растворяют навеску и титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия (не содержащим карбонатов) с тем же индикатором:



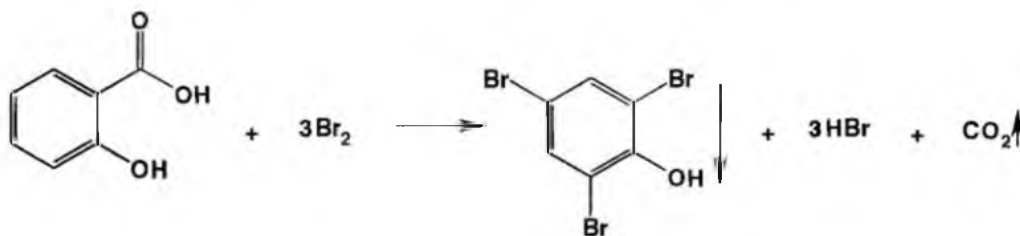
Наличие сильной внутримолекулярной водородной связи между карбоксильной и гидроксильной группами обуславливает более активные кислотные свойства кислоты салициловой. С одним эквивалентом щелочи образуется соль по карбоксильной группе, а с избытком — также и феноксид:



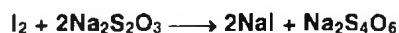
Натрия бензоат, натрия салицилат, как и другие соли сильных оснований и слабых кислот, количественно определяют титриметрическим методом. Титруют раствором хлороводородной кислоты, используя смешанный индикатор (смесь равных количеств метилового оранжевого и метиленового синего). Титрование ведут в присутствии эфира, так как выделяющаяся кислота (бензойная или салициловая) изменяет pH водного раствора до 2,5-3,0. Это приводит к изменению окраски индикатора до наступления эквивалентной точки. Присутствие эфира предотвращает это явление, так как он извлекает выделяющуюся бензойную (салициловую) кислоту:



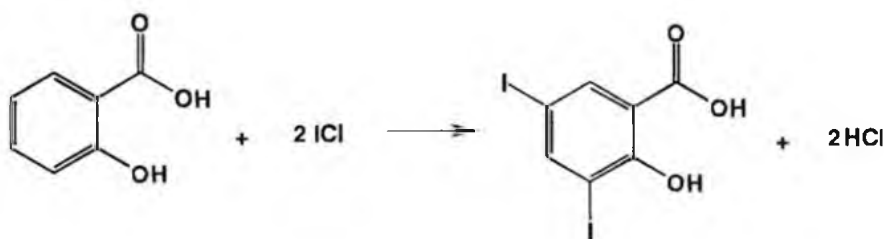
Количественное определение кислоты салициловой и натрия салицилата можно выполнить также бромид-броматометрическим методом, так как они являются производными фенола:



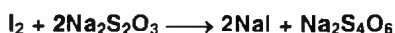
Избыток брома затем определяют йодометрическим методом:



Определить содержание кислоты салициловой и натрия салицилата можно йодхлорометрическим методом, основанным на йодировании этих веществ в *орто*- и *пара*-положениях до диiodпроизводных:



Затем прибавляют 10%-ный раствор йодида калия, который взаимодействует с избытком йодмоноклорида, и выделившийся йод оттитровывают 0,1 М раствором тиосульфата натрия:



Натрия салицилат определяют (по ФС) также методом неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты (титрант 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор кристаллический фиолетовый).

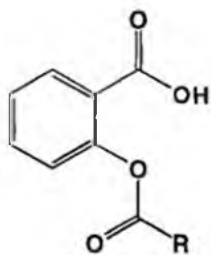
Хранят ароматические кислоты и их соли в сухом, защищенном от света месте, при комнатной температуре, в хорошо укупоренной таре, учитывая возможность возгонки кислоты бензойной и кислоты салициловой.

Применяют кислоты бензойную и салициловую наружно в качестве антисептических средств. Натрия бензоат назначают как отхаркивающее средство (в микстурах по 0,2-0,5 г или внутривенно в виде 15%-ного раствора). Кислоту салициловую назначают в качестве антисептического и кератолитического средства наружно, в виде спиртовых растворов, присыпок (2-5%-ных), мазей и паст (1-10%-ных). Натрия салицилат оказывает противоревматическое, противовоспалительное, болеутоляющее и жаропонижающее действие при приеме внутрь в дозах по 0,5-1,0 г.

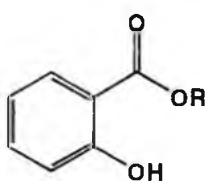
ГЛАВА 35. ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНОЛОКИСЛОТ

35.1. Общая характеристика

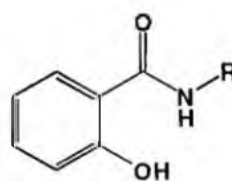
К этой группе могут быть отнесены сложные эфиры салициловой кислоты и производные амида салициловой кислоты. Салициловая кислота образует сложные эфиры как с органическими кислотами (I) за счет взаимодействия с фенольным гидроксилем, так и со спиртами или фенолами (II) за счет взаимодействия с карбоксильной группой. Производные амида салициловой кислоты имеют общую формулу (III):



I



II

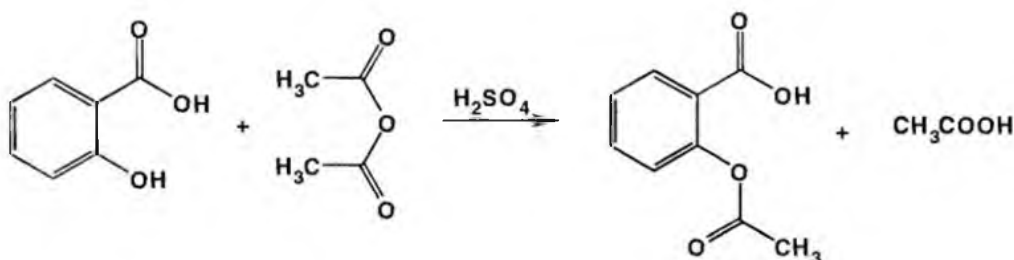


III

35.2. Сложные эфиры салициловой кислоты

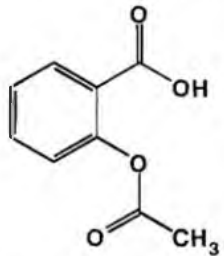
Из группы лекарственных веществ, производных сложных эфиров салициловой кислоты, будет рассмотрена кислота ацетилсалициловая, представляющая собой сложный эфир салициловой и уксусной кислот.

Промышленный способ получения кислоты ацетилсалициловой основан на нагревании смеси салициловой кислоты, уксусного ангидрида и концентрированной серной кислоты:



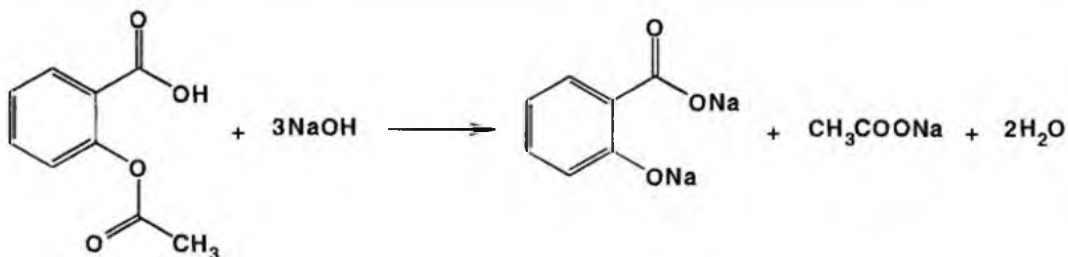
Кислота ацетилсалициловая (табл. 35.1) — кристаллическое вещество. Она мало растворима в воде, но легко растворима в растворах гидроксидов щелочных металлов, этаноле, хлороформе.

35.1. Свойства кислоты ацетилсалициловой

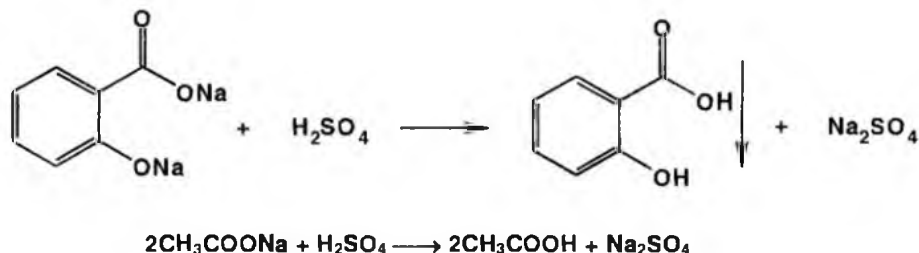
Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Acetylsalicylic acid — кислота ацетилсалициловая	 салициловый эфир уксусной кислоты	Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха или со слабым запахом. Т. пл. 133-138°C

Подлинность кислоты ацетилсалициловой подтверждают по ИК-спектру в области $4000-400\text{ см}^{-1}$ (в дисках с бромидом калия). Он должен полностью совпадать с полосами поглощения прилагаемого к ФС спектра. УФ-спектр 0,007%-ного раствора кислоты ацетилсалициловой в хлороформе имеет в области 260-350 нм максимум поглощения при 278 нм, а УФ-спектр 0,001%-ного раствора в 0,1 М растворе серной кислоты в области 220-350 нм — два максимума при 228 и 276 нм и один минимум поглощения при 257 нм.

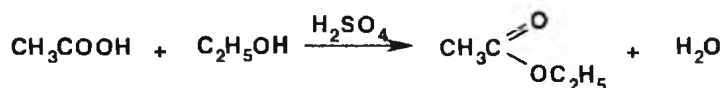
Для испытания подлинности используют реакцию гидролиза в кислой или щелочной среде с последующей идентификацией продуктов гидролиза. Кислоту ацетилсалициловую подвергают гидролизу в щелочной среде:



Затем подкисляют разведенной серной кислотой и наблюдают образование белого кристаллического осадка салициловой кислоты:



К фильтрату, содержащему уксусную кислоту, прибавляют этанол и концентрированную серную кислоту — образуется уксусноэтиловый эфир, имеющий характерный запах:



Салициловую кислоту, содержащуюся в осадке, растворяют в этаноле и идентифицируют с помощью хлорида железа (III) по образованию фиолетового окрашивания.

Кислоту ацетилсалициловую можно подвергнуть и кислотному гидролизу. При добавлении концентрированной серной кислоты и воды ощущается запах уксусной кислоты. Если затем добавить раствор формальдегида, то появляется розовое окрашивание (цветная реакция на салициловую кислоту).

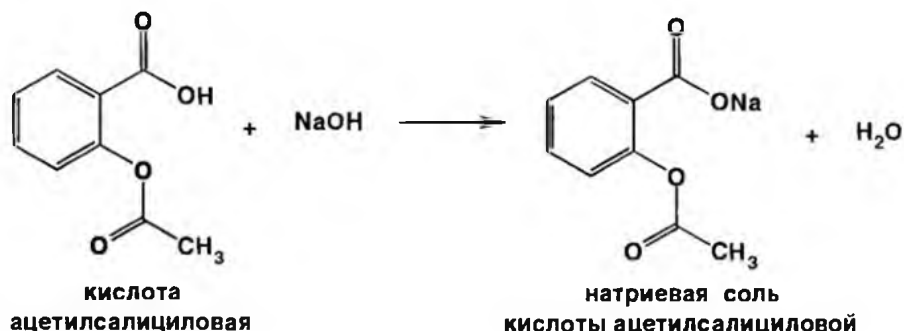
Кислота ацетилсалициловая при взаимодействии с 2%-ными растворами 4-аминоантипина и гексацианоферрата (III) калия приобретает желтое окрашивание (хлороформное извлечение).

При испытании на чистоту устанавливают содержание примеси свободной салициловой кислоты (не более 0,05%) фотокolorиметрическим методом, с использованием в качестве реактива железоаммониевых квасцов, измеряя светопоглощение при длине волны 520 нм. Расчеты выполняют по РСО кислоты салициловой. Обнаруживают также органические примеси и вещества, нерастворимые в растворе карбоната натрия.

Кислоту ацетилсалициловую количественно можно определить цериметрическим методом, основанным на окислении сульфатом церия (IV) до образования глutarовой, муравьиной и других алифатических кислот. Химизм и методика определения сходна с цериметрическим определением резорцина (см. ч. 2, гл. 31).

Для количественного определения кислоты ацетилсалициловой может быть использована реакция щелочного гидролиза. Для этого берут избыток 0,5 М раствора гидроксида натрия (не содержащего карбонатов) и гидролизуют при нагревании на кипящей водяной бане с обратным холодильником (химизм указан при описании испытания на подлинность). Избыток титрованного раствора гидроксида натрия оттитровывают 0,5 М раствором хлороводородной кислоты.

Для определения кислоты ацетилсалициловой ФС рекомендован способ, основанный на ее нейтрализации без предварительного гидролиза:



Кислоту ацетилсалициловую растворяют в нейтрализованном и охлажденном до 8–10°C этаноле и титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия (индикатор фенолфталеин).

В результате исследования УФ-спектров поглощения растворов кислоты ацетилсалициловой и других сложных эфиров салициловой кислоты в различных растворителях (вода, этанол, хлороформ, дихлорэтан, 0,1 М раствор гидроксида натрия) разработаны методики их спектрофотометрического определения непосредственным и дифференциальным методами (С.Г. Тираспольская).

Описан УФ-спектрофотометрический способ определения кислоты ацетилсалициловой, основанный на предварительном ее гидролизе в щелочной среде до салицилата натрия в присутствии пероксида водорода. Последний ускоряет процесс гидролиза, окончание которого наступает через 15 мин. Затем измеряют оптическую плотность раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения (290 нм).

Кислоту ацетилсалициловую хранят в сухом месте, в хорошо укуренной таре. Она устойчива в сухом воздухе, во влажном — постепенно гидролизруется с образованием кислот уксусной и салициловой.

Кислоту ацетилсалициловую применяют внутрь в качестве противоревматического, противовоспалительного, болеутоляющего и жаропонижающего средства по 0,25–0,5 г 3–4 раза в день. Исследования последних лет показали, что кислота ацетилсалициловая в малых дозах оказывает также антитромботическое действие, так как угнетает агрегацию тромбоцитов.

Кислоту ацетилсалициловую называют лекарством XX века. Считают, что указанным ее «лечебный потенциал» не исчерпан. Однако она не лишена побочных явлений, т.к. раздражает слизистую оболочку желудка, может вызвать кровотечение, аллергические реакции и др.

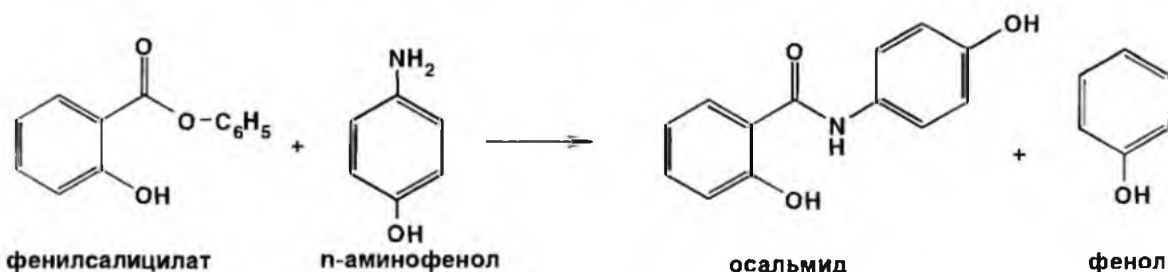
35.3. Производные амида салициловой кислоты

Из этой группы применяют салициламид и осальмид (оксафенамид).

Исходными продуктами для их синтеза служат сложные эфиры салициловой кислоты (метилсалицилат и фенолсалицилат). Салициламид получают действием 25%-ного раствора аммиака на метилсалицилат по схеме:



Для получения осальмида фенолсалицилат сплавляют с *n*-аминофенолом:



Производные амида салициловой кислоты различаются по физическим свойствам (табл. 35.2).

35.2. Свойства производных амида салициловой кислоты

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Salicylamide — салициламид	2-гидроксibenзамид	Белый кристаллический порошок. Т. пл. 140-142°C
Osalmid — осальмид (Оксафенамид)	2-гидроксi-N-(4-гидроксифенил)бензамид	Белый или белый с лиловато-серым оттенком порошок без запаха. Т. пл. 175-178°C

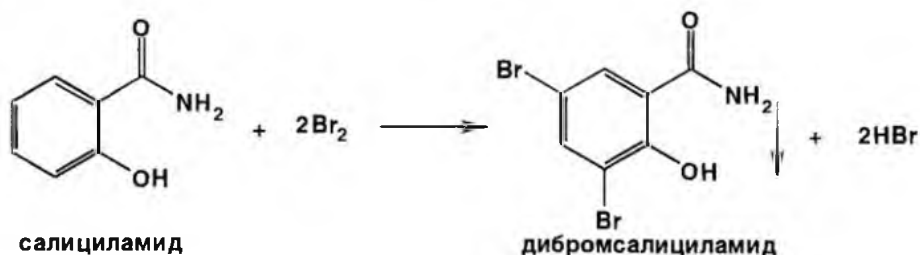
Салициламид (как и кислота салициловая) при нагревании возгоняется. Салициламид мало растворим, осальмид практически нерастворим в воде. Салициламид растворим в этаноле, умеренно растворим в эфире, мало растворим в хлороформе. Осальмид легко растворим в этаноле и растворах щелочей, умеренно растворим в эфире.

Производные салициламида и содержащие их лекарственные формы можно идентифицировать с помощью ИК-спектроскопии в области 3600-700 см⁻¹. Подлинность салициламида и осальмида подтверждают по «амидным полосам поглощения», а также по поглощению в области 3600-3200 см⁻¹, обусловленному наличием гидроксильных и аминогрупп (С.Г. Тираспольская). ФС рекомендует устанавливать подлинность салициламида и осальмида по совпадению полос поглощения ИК-спектров в области 4000-400 см⁻¹ с прилагаемыми к ФС рисунками спектров.

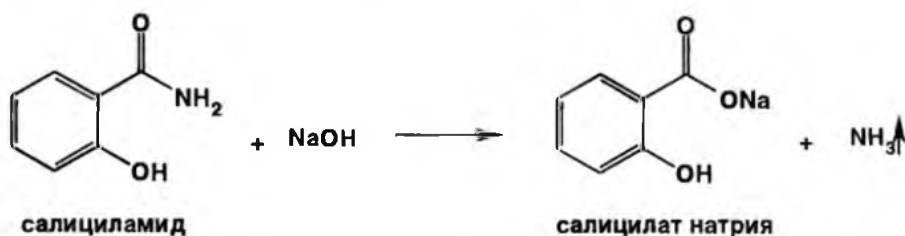
Идентификация производных салициламида может быть выполнена также по характерным параметрам УФ-спектров поглощения (длина волны в максимуме и минимуме светопоглощения) в различных растворителях. Так, у 0,001%-ного водного раствора салициламида максимумы поглощения расположены в области 235 и 300 нм; у 0,002%-ного раствора осальмида в 0,1 М растворе гидроксида натрия — в области 310 и 335 нм. По ФС подлинность салициламида устанавливают по УФ-спектру 0,0015%-ного раствора в смеси этанол — 0,01 М раствор хлороводородной кислоты (1:49). Он должен в области 220-350 нм иметь по два максимума (238 и 300 нм) и минимума (225 и 263 нм) поглощения. Раствор осальмида в этаноле в области 220-360 нм должен иметь максимум поглощения при 298 нм. Известны методики спектрофотометрического количественного определения салициламида и осальмида в указанных максимумах.

Подлинность салициламида и осальмида устанавливают также с помощью общей реакции на фенольный гидроксил, действуя раствором хлорида железа (III). Учитывая растворимость, для испытания салициламида берут водное извлечение, а для осальмида — спиртовой раствор. В обоих случаях появляется красно-фиолетовое окрашивание.

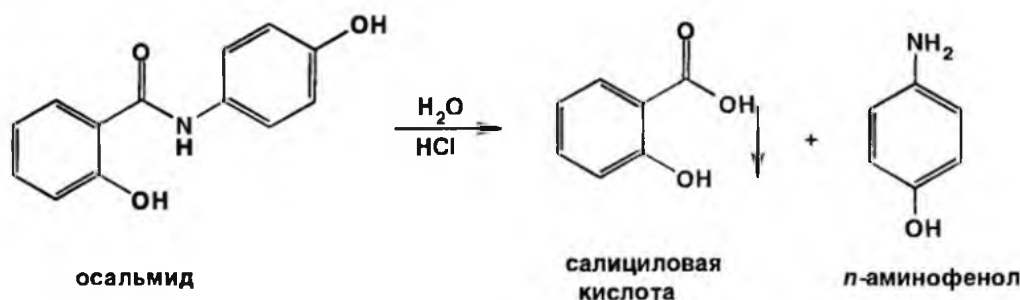
Наличие фенольного гидроксила в ароматическом ядре молекулы салициламида подтверждают по образованию дибромпроизводного:



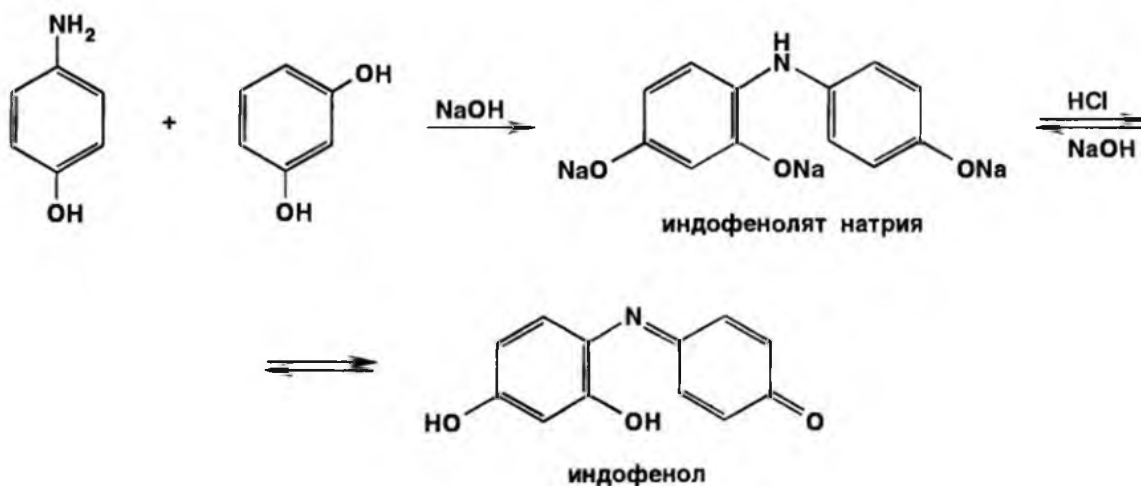
Для качественного и количественного анализа используют реакцию гидролиза в щелочной или кислой среде. Амидную группу обнаруживают по выделению аммиака (запах, изменение окраски красной лакмусовой бумаги) при кипячении салициламида в 30%-ном растворе гидроксида натрия:



Для испытания подлинности осальмида используют реакцию гидролиза в кислой среде, в результате которой образуются *n*-аминофенол и салициловая кислота:



Выделившийся *n*-аминофенол идентифицируют по цветной реакции с резорцином в щелочной среде:



Образуется индофенолят натрия, окрашенный в синий цвет, который переходит в кислой среде в индофенол (красного цвета). Процесс окисления до индофенола происходит за счет кислорода воздуха. В некоторых методиках рекомендуют в качестве окислителя добавлять небольшое количество раствора йода (появляется темно-фиолетовая окраска).

С азотистой кислотой в присутствии концентрированной серной кислоты салициламид образует розоватое, а осальмид — грязно-фиолетовое окрашивание. Аналогичные результаты получаются при взаимодействии с раствором формальдегида в серной кислоте (реактив Марки). Осальмид при взаимодействии с хлороформом и гидроксидом натрия образует ауриновый краситель желто-зеленого цвета (химизм см. ч. 2, гл. 31).

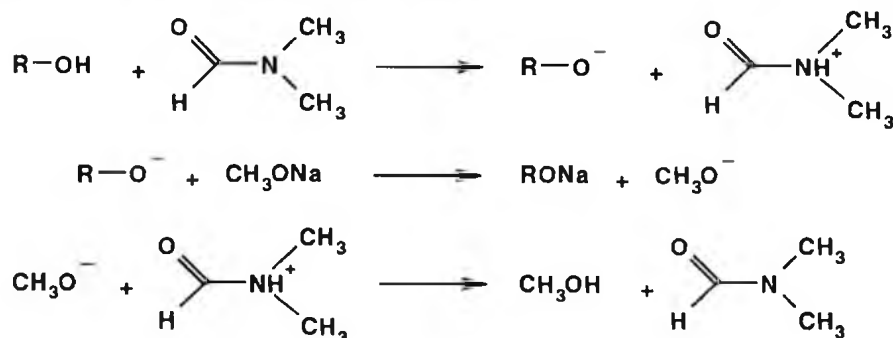
Подобно другим фенолам салициламид и его производные дают положительную реакцию с 2,6-дихлорхинонхлоримидом, образуя в присутствии аммиака индофенолы, извлекаемые бутанолом. В случае салициламида его слой окрашивается в синий, а осальмида — в зеленый цвет.

Салициламид и осальмид при взаимодействии с 5%-ным раствором сульфата титана образуют осадки желтого цвета. Осальмид можно отличить от салициламида по реакции с 0,5%-ным раствором молибденовой кислоты в присутствии концентрированного раствора аммиака. Раствор приобретает синее окрашивание. Осальмид и салициламид дают цветную реакцию с 2%-ным раствором 4-аминоантипирина в присутствии гексацианоферрата (III) калия. Образуется продукт красного цвета, который переходит в хлороформный слой.

Посторонние примеси определяют в салициламиде методом ТСХ на пластинке со слоем силикагеля F₂₅₄. Испытуемое вещество и свидетель (растворы в метаноле) наносят на пластинку, сушат и хроматографируют в системе *n*-бутилацетат-хлороформ-кислота муравьиная (3:2:1). Пятно примеси по совокупности величины и интенсивности окраски не должно более чем на 1% превышать пятно свидетеля.

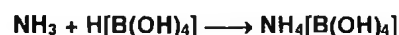
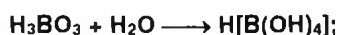
Исходные продукты синтеза могут быть источниками примесей в осальмиде. ФС рекомендует обнаруживать примесь *m*-аминофенола (не более 0,3%) в этанольном извлечении из осальмида (без предварительного гидролиза). Испытание выполняют методом ТСХ на пластинке «Силуфол УФ-254» или «Армсорб УФ-254», сравнивая пятна испытуемого вещества и СОВС после хроматографирования в системе метанол-этилацетат (1:1). На хроматограмме после проявления парами йода должно появиться одно пятно, не превышающее по величине и интенсивности пятно СОВС.

По ФС количественное определение салициламида и осальмида выполняют методом неводного титрования, используя кислотные свойства, которые придают в безводной среде растворам вещества, имеющие в молекулах фенольные гидроксилы. Растворителем служит диметилформамид, титрантом — метилат натрия:



При определении осальмида конечную точку титрования устанавливают потенциометрически (индикатор — стеклянный электрод). Салициламид титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия в смеси метанола и бензола до ярко-лилового окрашивания (индикатор ализариновый желтый Р).

Количественное определение проводят, также устанавливая содержание образующегося при щелочном гидролизе аммиака (салициламид) или определяя содержание азота (осальмид). Поэтому методики определения различаются степенью разрушения молекул веществ. Салициламид гидролизуют в колбе Кьельдаля действием 30%-ного раствора гидроксида натрия (щелочной гидролиз амидной группы). Образующийся аммиак количественно отгоняют в приемник, содержащий раствор борной кислоты, затем оттитровывают 0,1 М раствором хлороводородной кислоты. Осальмид подвергают полной минерализации по методу Кьельдаля (действуя смесью сульфатов калия, меди (II) и концентрированной серной кислотой) до образования сульфата аммония. После этого добавляют 30%-ный раствор гидроксида натрия и количественно отгоняют выделившийся аммиак в приемник (далее поступают как указано выше). Аммиак образует с борной кислотой тетрагидроксидборат аммония:



Отгон титруют 0,1 М раствором хлороводородной кислоты:



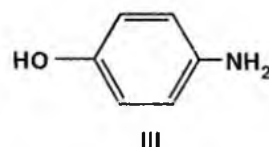
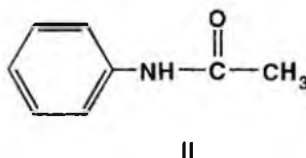
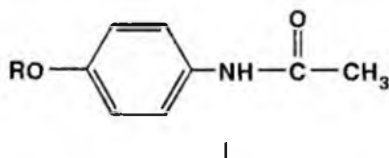
Броматометрическое определение салициламида основано на образовании амида 3,5-дибромсалициловой кислоты (дибромсалициламида). Навеску растворяют в воде, прибавляют хлороводородную кислоту, бромид калия и избыток 0,1 М раствора бромата калия. Выпавший осадок дибромсалициламида (химизм указан выше) не мешает определению избытка бромата калия, поэтому добавляют йодид калия и выделившийся йод оттитровывают 0,1 М раствором тиосульфата натрия.

Салициламид и осальмид хранят в хорошо укупоренной таре, в сухом, защищенном от света месте. При хранении следует учитывать способность салициламида возгоняться.

Салициламид назначают внутрь, подобно кислоте ацетилсалициловой, по 0,25-0,5 г в качестве противоревматического, противовоспалительного, болеутоляющего и жаропонижающего средства. Осальмид применяют как желчегонное средство в таблетках по 0,25-0,5 г 3 раза в день.

ГЛАВА 36. ПРОИЗВОДНЫЕ ПАРА-АМИНОФЕНОЛА

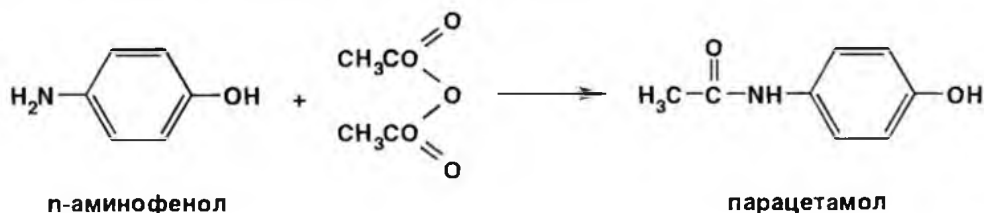
Эта группа лекарственных веществ (I) имеет в своей структуре молекулу ацетанилида (II):



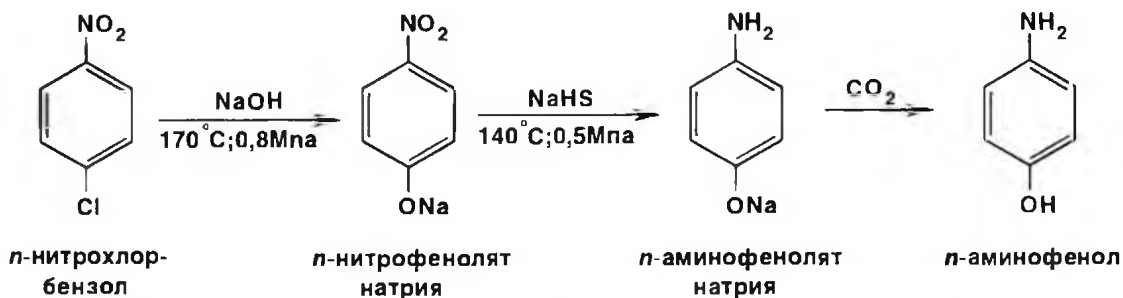
Пара-аминофенол (III) является продуктом окисления анилина. Известно, что анилин — очень токсичное метгемоглобинообразующее вещество. Вместе с тем он обладает способностью снижать температуру тела. В качестве жаропонижающего средства много лет применялся антифебрин, представляющий собой ацетанилид. Установлено, что образовавшийся в результате гидролиза ацетанилида анилин окисляется в организме до *п*-аминофенола. Этот процесс можно рассматривать как защитную реакцию организма, так как *п*-аминофенол менее токсичен и сравнительно легко выводится из организма. На основе изучения фармакологического действия производных *п*-аминофенола были синтезированы фенацетин и парацетамол. Создание новых лекарственных веществ на основе исследования продуктов превращения анилина в организме стало известно под названием «принцип фенацетина».

Учитывая довольно высокую токсичность фенацетина, он был в 1995 г. снят с производства в России и исключен из номенклатуры. В настоящее время во всех странах мира применяют парацетамол, имеющий более 100 различных синонимов (панadol, эффералган, тайленол, ацетаминофен, парамол, парацет и др.).

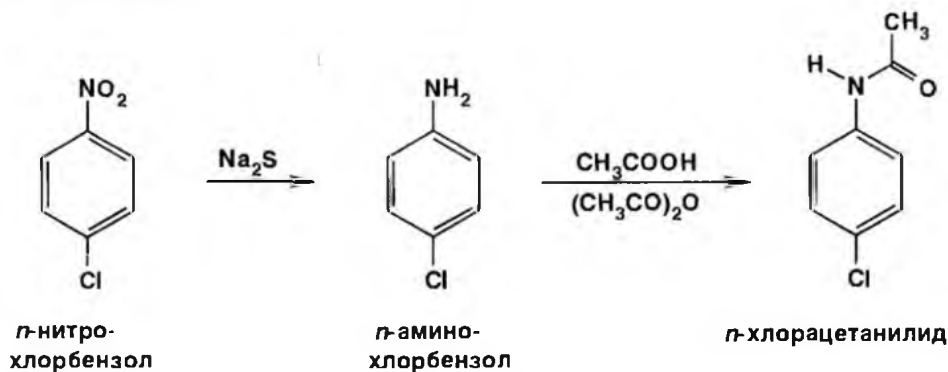
Синтез парацетамола выполняют ацетилированием *п*-аминофенола:



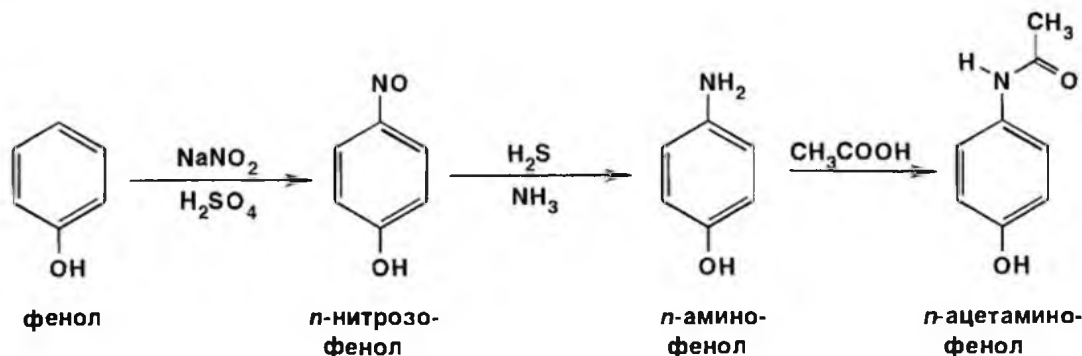
п-Аминофенол получают электролитическим восстановлением нитробензола или из *п*-нитрохлорбензола:



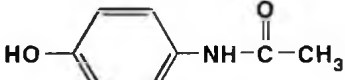
В процессе синтеза *п*-аминофенола *п*-нитрохлорбензол частично гидрируется и ацетируется, образуя весьма токсическое вещество — *п*-хлорацетанилид:



Известен также способ синтеза парацетамола из фенола:



36.1. Свойства парацетамола

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Paracetamol — парацетамол	 $\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ <i>p</i> -ацетаминофенол	Белый или белый с кремоватым или розовым оттенком кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 168-172°C

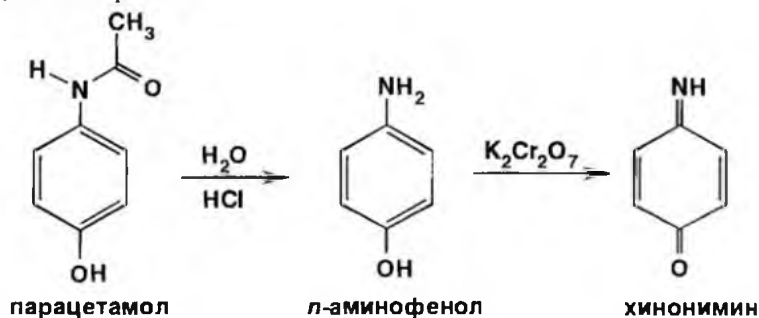
Парацетамол (табл. 36.1) представляет собой белое кристаллическое вещество, умеренно растворимое в воде, легко растворимое в этаноле, растворимое в ацетоне и растворах едких щелочей, практически нерастворимое в эфире. Его растворимость в растворах гидроксидов щелочных металлов обусловлена наличием в молекуле свободного фенольного гидроксила.

Подлинность парацетамола подтверждают по ИК-спектру (снятому в вазелиновом масле) в области 4200-400 см⁻¹, полосы поглощения которого должны полностью совпадать с прилагаемым к ФС рисунком спектра.

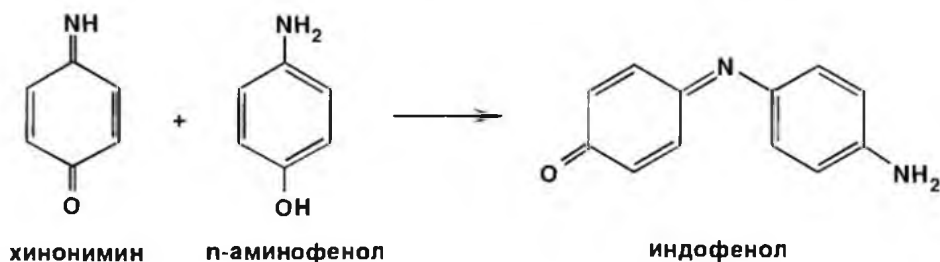
УФ-спектр 0,0005%-ного раствора парацетамола в метаноле, подкисленном хлороводородной кислотой, в области 220-350 нм имеет максимум поглощения при длине волны 249 нм. Водный раствор имеет максимум поглощения при 243 нм, а раствор в 0,001 М гидроксиде натрия — два максимума при 257 и 273 нм.

Цветную реакцию на фенольный гидроксил с раствором хлорида железа (III) используют для испытания подлинности парацетамола, в присутствии которого возникает сине-фиолетовое окрашивание.

В отличие от фенацетина при действии раствором дихромата калия и разведенной хлороводородной кислотой в присутствии парацетамола появляется неизменяющееся фиолетовое окрашивание. Фенацетин в этих условиях приобретает фиолетовое окрашивание, которое переходит в вишнево-красное. Испытание основано на реакциях гидролиза, окисления и образования производных индофенола:

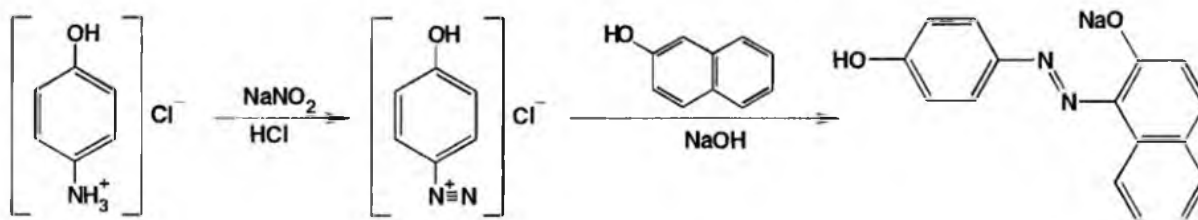


Непрореагировавший *p*-аминофенол при взаимодействии с хинониминном образует индофенол:



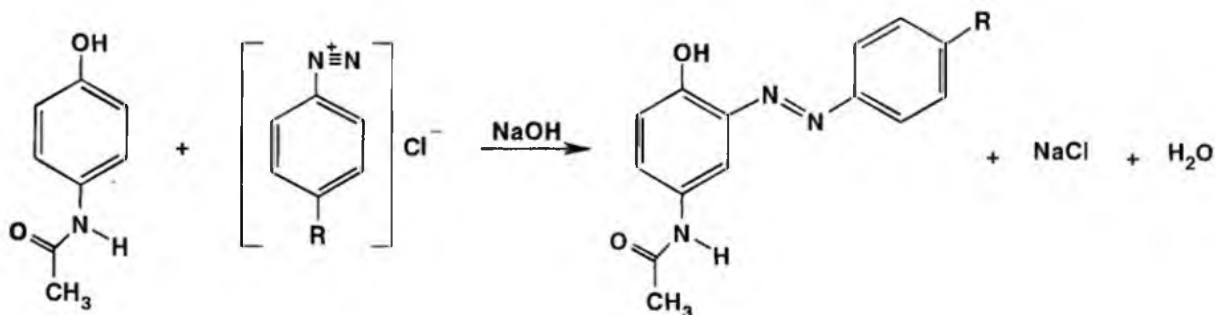
Раствор парацетамола при действии азотной кислотой приобретает желто-бурю окраску. Наличие свободного фенольного гидроксила в молекуле придает растворам парацетамола восстанавливающие свойства. Поэтому при его нагревании с аммиачным раствором нитрата серебра выпадает серый осадок серебра.

Под действием реактива Марки парацетамол приобретает буро-красное окрашивание. Образовавшаяся в результате гидролиза парацетамола соль ароматического амина после добавления нитрита натрия и щелочного раствора β-нафтола образует красного цвета азосоединение за счет наличия в молекуле ароматической аминогруппы:



Поскольку *p*-аминофенол в кислой среде окисляется азотистой кислотой до хинонов, диазотируют не сам *p*-аминофенол, а его гидрохлорид добавлением нитрита натрия и эквивалентного количества кислоты или в присутствии солей меди (цинка).

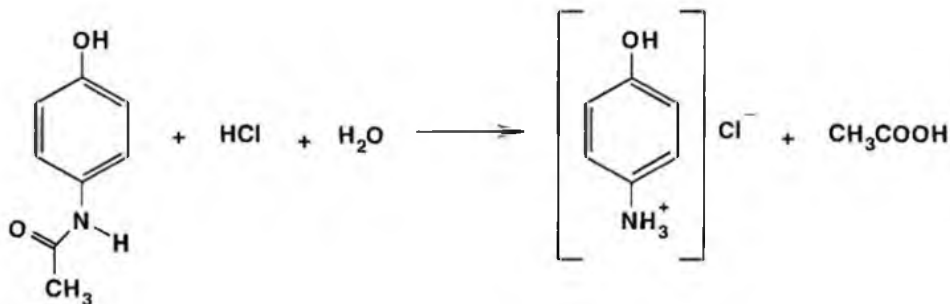
Парацетамол также образует красного цвета азосоединение с диазореактивом за счет наличия в молекуле фенольного гидроксила:



В обоих случаях образуются азосоединения, но они различны по своему химическому строению.

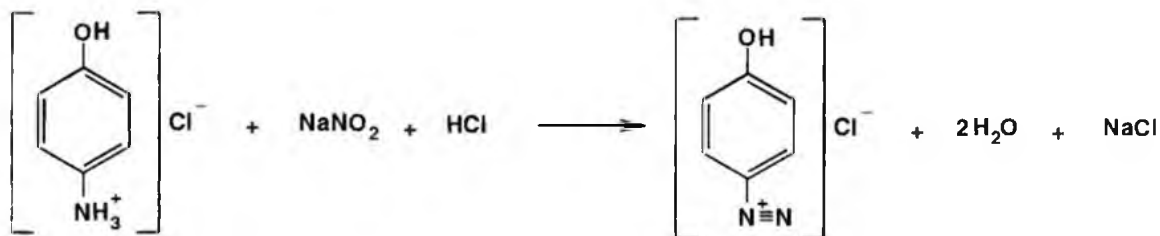
Парацетамол подвергают контролю на содержание примесей промежуточных продуктов синтеза. Обнаруживают допустимое содержание примеси *p*-хлорацетанилида методом ТСХ на пластинках «Силуфол УФ-254» или «Сорбфил» по отношению к СОВС *p*-хлорацетанилида в смеси растворителей хлороформ-ацетон-толуол (65:25:10). Оценку пятен на хроматограммах выполняют в УФ-свете при длине волны 254 нм. Устанавливают также содержание примеси свободного *p*-аминофенола (не более 0,005%). Для выполнения испытания предварительно готовят для контроля парацетамол, не содержащий *p*-аминофенола (перекристаллизацией из воды). Затем растворяют испытуемый и контрольный парацетамол в смеси метанола и воды (1:1). В качестве реактива используют свежеприготовленный раствор нитропруссид натрия. Окраска раствора испытуемого парацетамола не должна быть интенсивнее, чем у контрольного раствора.

Парацетамол при кипячении (2 мин) с разведенной хлороводородной или серной кислотой вследствие гидролиза выделяет уксусную кислоту, которую можно обнаружить по запаху:

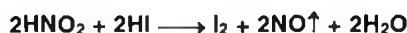


Реакцию кислотного гидролиза используют для испытания на подлинность и в различных способах количественного определения.

Парацетамол количественно определяют по образующемуся при кипячении с обратным холодильником в течение 1 часа продукту кислотного гидролиза — гидрохлориду *p*-аминофенола, используя нитритометрический метод:



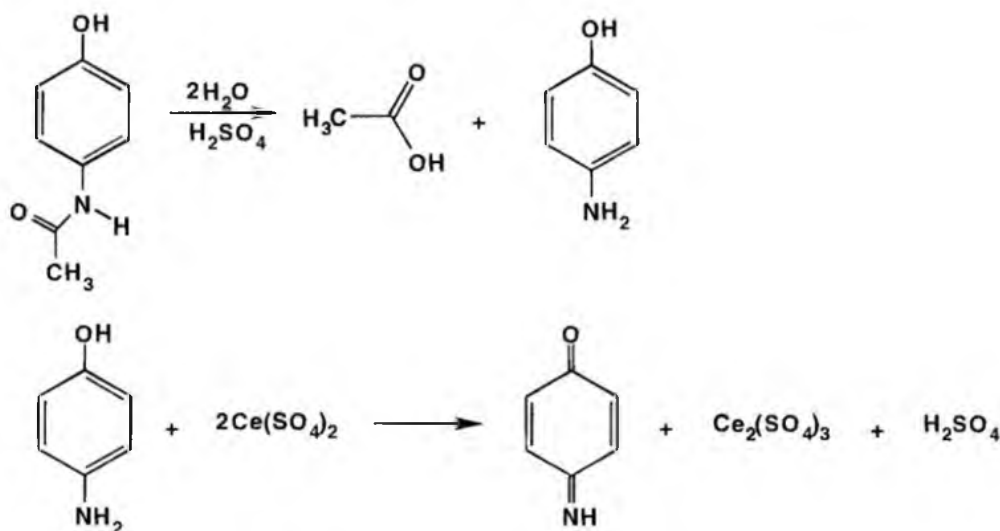
Эквивалентную точку устанавливают потенциометрически или с помощью внешнего индикатора — йодкрахмальной бумаги (ФС), которая синее от выделившегося при добавлении избытка титранта йода:



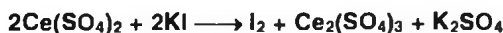
Эквивалентную точку при нитритометрическом определении парацетамола можно также установить со смешанным внутренним индикатором, содержащим 0,1%-ный раствор тропеолина 00 и 0,15%-ный раствор метиленового синего.

Парацетамол, являющийся слабой кислотой ($\text{p}K_a = 9,92$), можно количественно определить в неводной среде. Растворителем служит безводный ацетон, титрантом — гидроксид калия в изопропиловом спирте. Эквивалентную точку устанавливают потенциометрическим методом в электрохимической ячейке со стеклянным электродом сравнения и сурьмяным индикаторным электродом.

Способ обратного цериметрического определения парацетамола основан на предварительном кислотном гидролизе и последующем окислении *p*-аминофенола избытком 0,1 М раствора сульфата церия. Процесс идет по схеме:



Точку эквивалентности устанавливают йодометрическим методом, добавляя 10%-ный раствор йодида калия и титруя выделившийся йод 0,1 М раствором тиосульфата натрия (индикатор крахмал):



В лекарственных формах парацетамол определяют спектрофотометрическим методом в максимуме поглощения (при 257 нм) с использованием в качестве растворителя 0,1 М раствора гидроксида натрия. Разработан способ спектрофотометрического определения парацетамола в таблетках, основанный на использовании в качестве стандартного образца дихромата калия (при длине волны 243 нм). Положительные результаты при анализе парацетамола в лекарственных формах были достигнуты методом производной спектрофотометрии. Более селективным при определении парацетамола в присутствии продуктов разложения оказался метод ГЖХ.

Фотоколориметрический метод определения парацетамола основан на образовании молибденовой сини при взаимодействии с молибдатом аммония в сильнокислой среде. Светопоглощение измеряют при длине волны 670 нм.

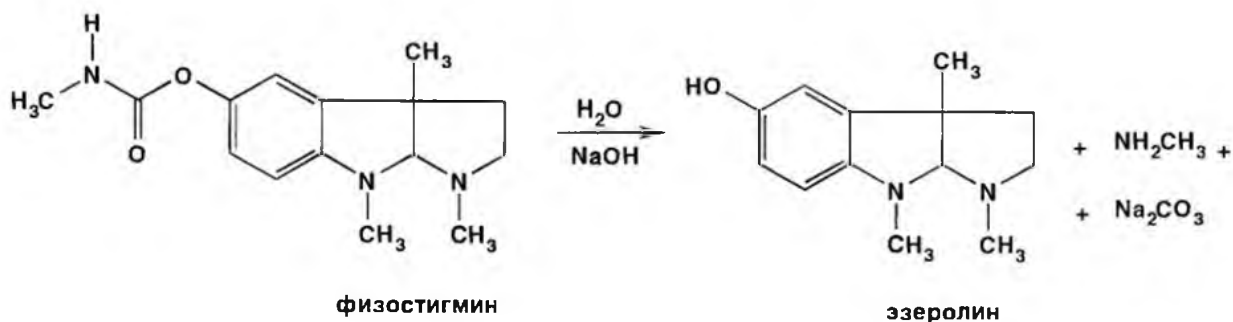
Парацетамол хранят по списку Б в хорошо укупоренной таре, в сухом месте. Предохраняют от действия света, чтобы не допустить гидролиза и окисления.

Парацетамол применяют по 0,2–0,5 г в качестве жаропонижающего и болеутоляющего средства.

ГЛАВА 37. ПРОИЗВОДНЫЕ МЕТА-АМИНОФЕНОЛА

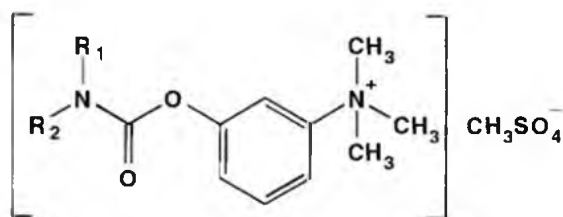
Эффективным антихолинэстеразным средством является выделенный из калабарских бобов (*Faba calabagica*) западноафриканского растения *Physostigma venenosum* Bult. сем. бобовых (*Fabaceae*) алкалоид физостигмин, который в виде салицилата применялся в медицине.

Химическая структура физостигмина изучалась на основании исследования продуктов разложения. Было установлено наличие в его молекуле метилуретановой группировки. Это подтверждается тем, что при щелочном гидролизе происходит образование метиламина, карбоната натрия и имеющего гетероциклическую структуру, конденсированную с фенолом, *эзеролина*:



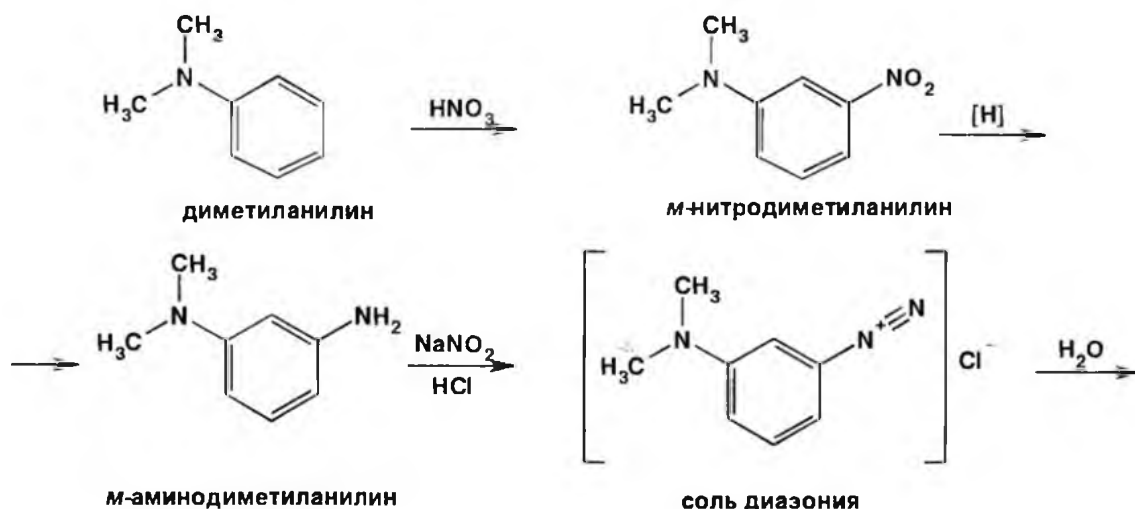
Ценные фармакотерапевтические свойства физостигмина, отсутствие отечественного сырья для его получения стимулировали проведение исследований в области изучения связи между химической структурой его аналогов и их действием на организм.

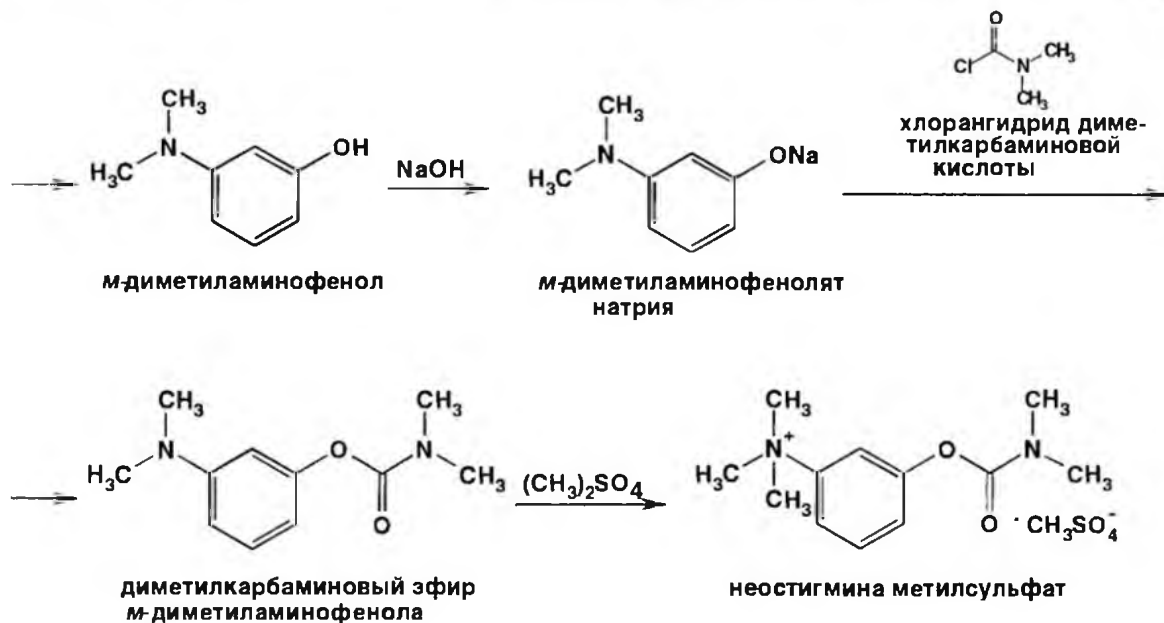
Было доказано, что продукт гидролиза физостигмина — эзеролин физиологически неактивен. Это позволило предположить, что действие физостигмина обусловлено наличием метилуретановой группировки. Установлено, что биологическая активность сохраняется, если эта группа связана с фенолом более простой химической структуры, чем эзеролин. В результате синтеза и исследования многочисленных карбаминных эфиров фенолов подтверждена высокая активность производных *m*-диметиламинофенольной структуры с общей формулой



Самым активным из них оказалось вещество, сходное по строению с физостигмином ($R_1 = H$; $R_2 = CH_3$). Однако оно не имеет практической ценности из-за нестойкости растворов. Менее активным, но более устойчивым является диметилуретановое производное ($R_1 = CH_3$; $R_2 = CH_3$), в настоящее время широко применяемое в медицине лекарственное вещество неостигмина метилсульфат (прозерин).

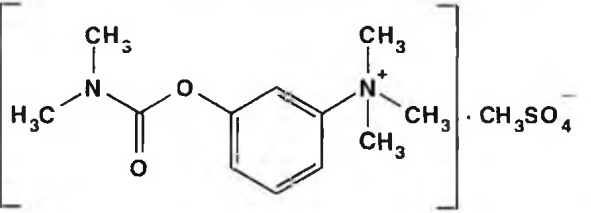
Синтезируют неостигмина метилсульфат из диметиланилина по схеме:





Физические свойства синтетического аналога физостигмина приведены в табл. 37.1.

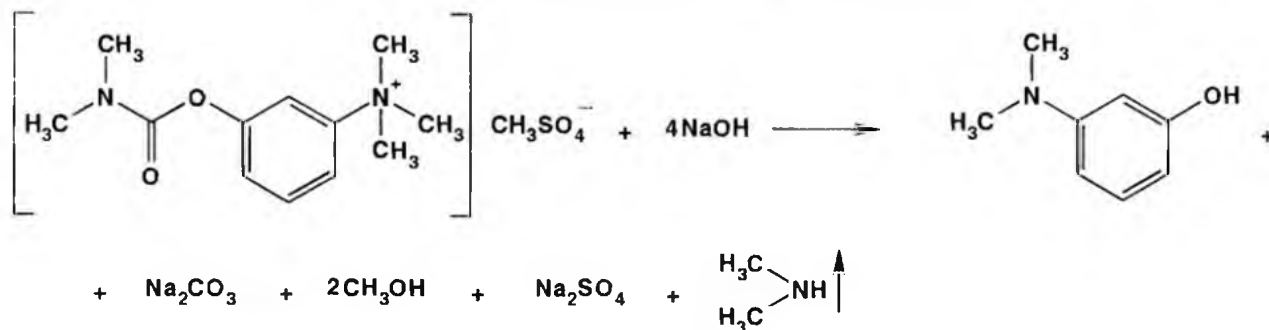
37.1. Свойства неостигмина метилсульфата

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Neostygmine Methylsulfate — неостигмина метилсульфат (Прозерин)	 <i>N</i>-(<i>m</i>-диметилкарбамоилоксифенил)-триметиламмоний метилсульфат	Белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Гигроскопичен. На свету приобретает розовый оттенок. Т. пл. 144–149°C

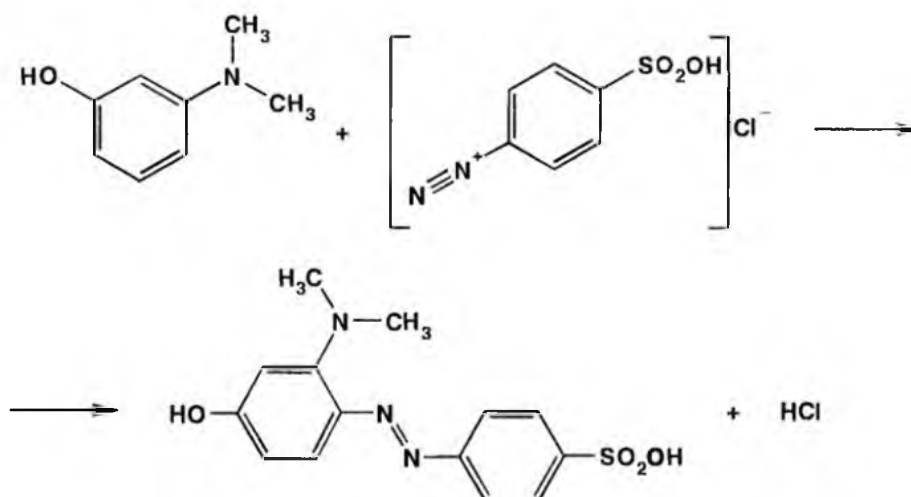
Неостигмина метилсульфат очень легко растворим в воде, легко растворим в этаноле и хлороформе, практически нерастворим в эфире.

Подлинность подтверждают по ИК-спектру (МФ), сравнивая со спектром сравнения и по УФ-спектру 0,04%-ного водного раствора. Он имеет максимумы светопоглощения в области 230–280 нм при 260 и 266 нм и перегиб при 258 нм.

Из водного раствора неостигмина метилсульфата при добавлении раствора йода выпадает коричневого цвета осадок полийодида. Наличие диметилкарбамоильной группы и серы в ионе метилсульфата устанавливают после предварительного разложения путем нагревания на водяной бане с 30%-ным раствором гидроксида натрия:

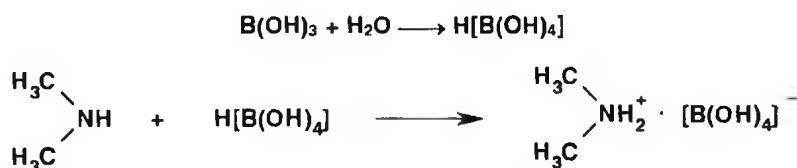


Выделяющийся при гидролизе диметиламин обнаруживают по характерному запаху и изменению окраски влажной лакмусовой бумаги в синий цвет. Сульфат-ион открывают реакцией с раствором хлорида бария. Образовавшийся *m*-диметиламинофенол можно обнаружить, используя реакцию азосочетания с диазотированной сульфаниловой кислотой. Полученный азокраситель имеет красно-оранжевое окрашивание:

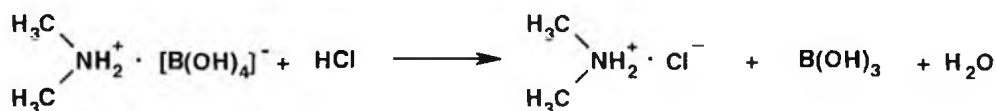


Учитывая нестабильность водных растворов, ФС предусматривает установление наличия светопоглощающих примесей в 0,5%-ном растворе неостигмина метилсульфата на спектрофотометре при 294 нм. Оптическая плотность не должна превышать 0,15.

Количественное определение неостигмина метилсульфата основано на рассмотренной реакции гидролиза. Выполняют ее в колбе Кьельдаля, действуя 30%-ным раствором гидроксида натрия и количественно отгоняя выделившийся диметиламин в приемник, содержащий раствор борной кислоты. Образуется тетрагидроксидборат диметиламина:



Затем содержимое приемника титруют 0,1 М раствором хлороводородной кислоты:



В качестве индикатора используют метиловый красный.

Реакция образования полийодида может быть использована для йодометрического определения неостигмина метилсульфата. В качестве титранта применяют 0,1 М раствор йода.

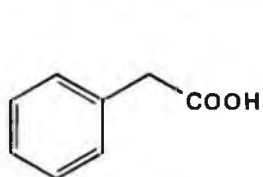
Количественное определение неостигмина метилсульфата может быть выполнено спектрофотометрическим или экстракционно-фотометрическим методом с использованием в качестве реагента сульфоталеинового красителя — бромтилового синего и экстрагента — хлороформа. Оптическую плотность измеряют при длине волны 415 нм.

Неостигмина метилсульфат хранят по списку А в защищенном от света, сухом месте, учитывая не только его способность окисляться на воздухе, но и гигроскопичность.

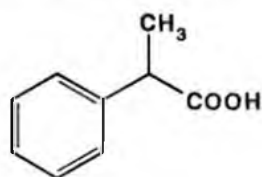
Неостигмина метилсульфат применяют как синтетический аналог физостигмина в качестве антихолинэстеразного и антимиастенического средства, антагониста курареподобных лекарственных веществ. В глазной практике назначают его в виде 0,5%-ных растворов. При миастении, двигательных нарушениях различной этиологии, невритах вводят внутрь по 0,01–0,015 г или подкожно до 1 мл 0,05%-ного раствора.

ГЛАВА 38. ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНИЛУКСУСНОЙ И ФЕНИЛПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТ

К числу современных нестероидных противовоспалительных средств относится ряд лекарственных веществ, производных ариалифатических кислот: фенилуксусной (I) — диклофенак, применяемый в виде натриевой соли, и фенилпропионовой (II) — ибупрофен.

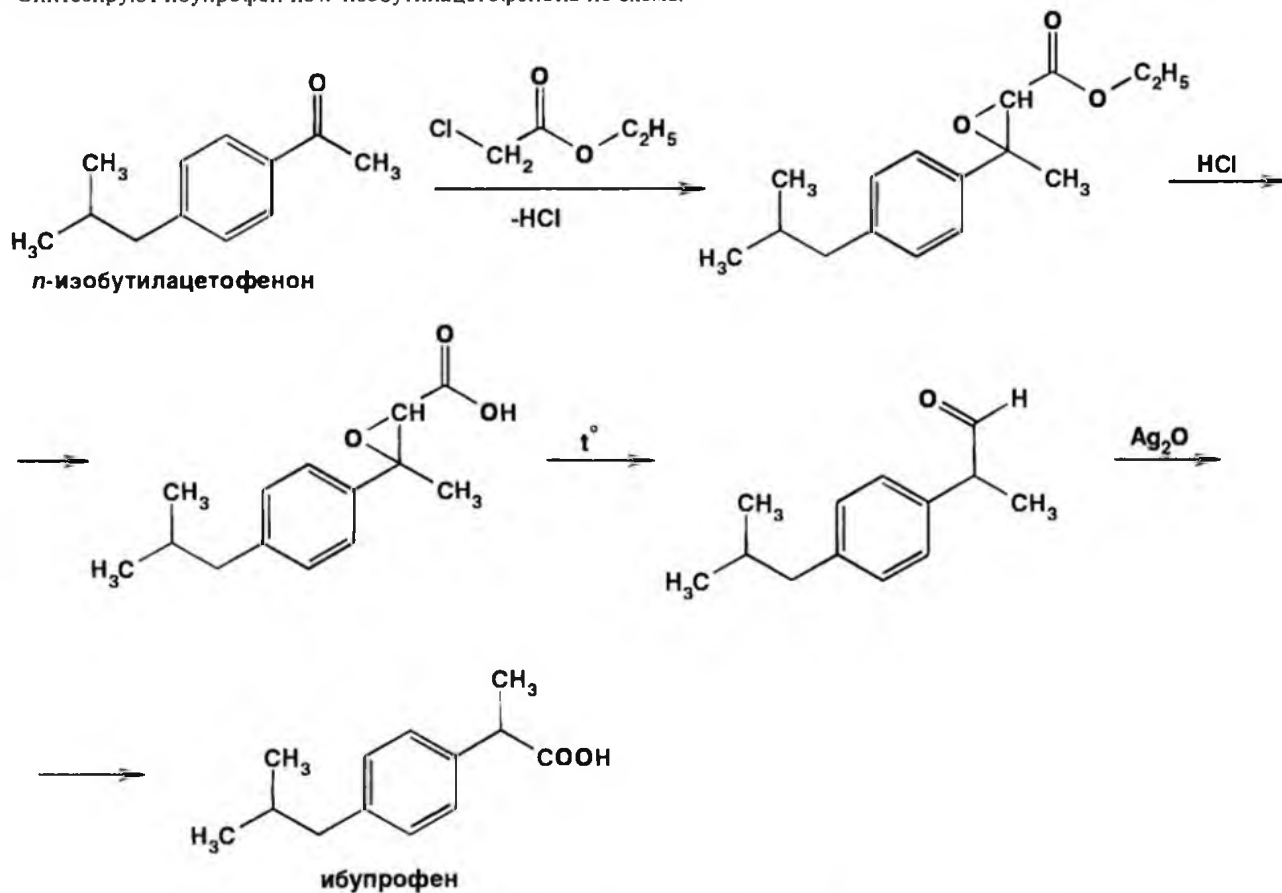


I

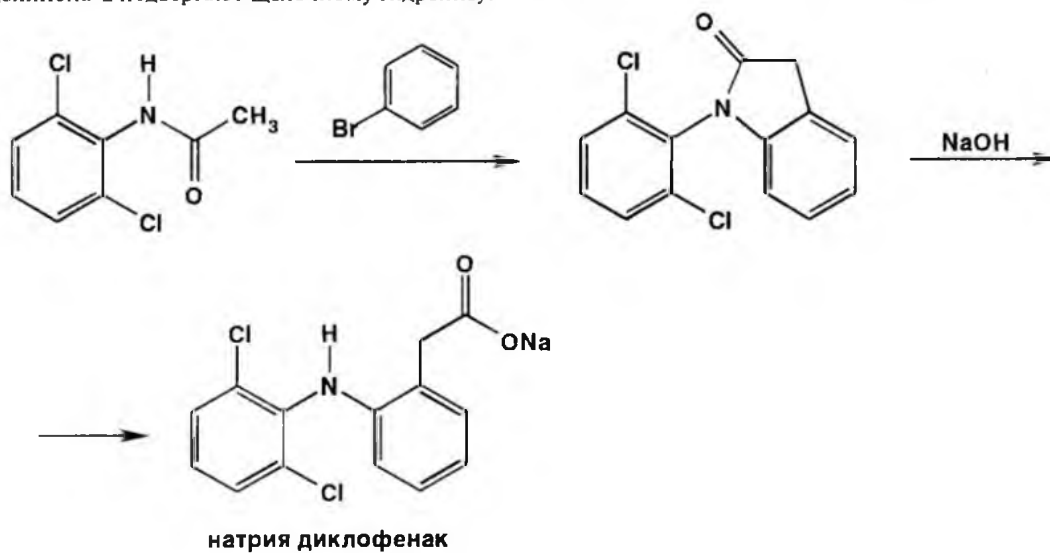


II

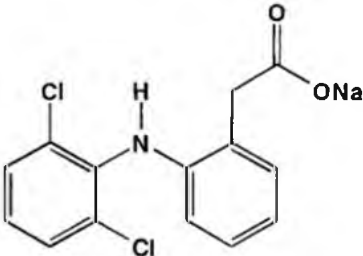
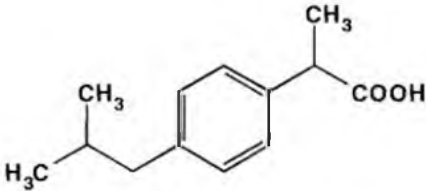
В *орто*- или *пара*-положении фенильного радикала они имеют заместители ароматической или алифатической структуры. Синтезируют ибупрофен из *n*-изобутилацетофенона по схеме:



Синтез натрия диклофенака осуществляют из 2,6-дихлорацетанилида и бромбензола. Образующийся *N*-(2,6-дихлор-фенил)-индолинона-2 подвергают щелочному гидролизу:



38.1. Свойства натрия диклофенака и ибупрофена

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Diclofenac Sodium — натрия диклофенак (Ортофен)	 натриевая соль 2-[(2,6-дихлорфенил)-амино]-фенилуксусной кислоты	От белого с кремоватым оттенком до светло-кремового цвета кристаллический порошок без запаха
Ibuprofen — ибупрофен	 d,l-2-(4-изобутилфенил)-пропионовая кислота	Белый или почти белый кристаллический порошок с характерным запахом. Т. пл. 75-77,5°C

По физическим свойствам (табл. 38.1) натрия диклофенак и ибупрофен — белые или почти белые кристаллические вещества. Ибупрофен, являющийся органической кислотой, практически нерастворим в органических растворителях (этанол, эфире, хлороформе), мало растворим в этилацетате. Натрия диклофенак, представляющий собой натриевую соль, мало растворим в воде, легко — в этаноле и метаноле, практически нерастворим в хлороформе.

К ФС на натрия диклофенак и ибупрофен прилагаются рисунки ИК-спектров, полосы поглощения которых должны полностью соответствовать ИК-спектрам испытуемых лекарственных веществ в области 4000-400 см⁻¹.

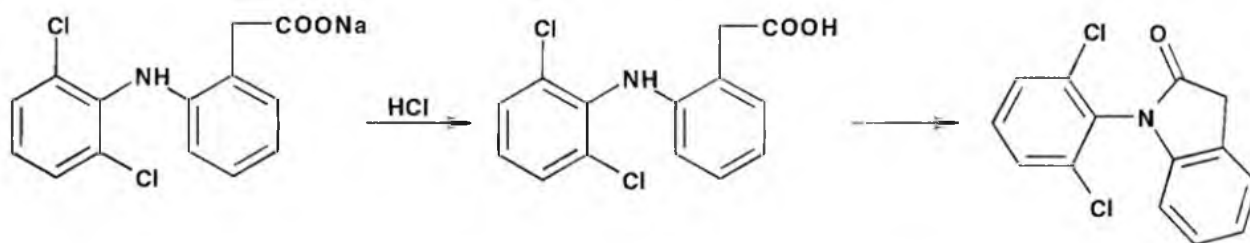
Подлинность устанавливают также с помощью УФ-спектров. Растворы ибупрофена в 0,1 М натрия гидроксиде в области 240-350 нм имеют максимумы поглощения при 265, 273 нм и плечо от 257 до 261 нм, а УФ-спектр натрия диклофенака в том же растворителе — максимум поглощения при 276 нм и минимум при 249 нм.

Для испытания на подлинность используют реакции солеобразования и комплексообразования. При добавлении к нейтральному раствору натрия диклофенака по 2 капли растворов солей тяжелых металлов: 2% нитрата серебра, 3% хлорида железа (III), 10% сульфата меди (II) выпадает соответственно белый, желто-коричневый, светло-зеленый осадок.

Под действием концентрированной серной кислоты кристаллы натрия диклофенака приобретают малиновое окрашивание (реакцию выполняют на часовом стекле). Окрашенные продукты окисления получаются при действии растворами дихромата калия, нитрита натрия, перманганата калия, йодата калия в той же кислоте. Реактив Марки образует зелено-белое кольцо при насаивании на раствор натрия диклофенака в концентрированной серной кислоте.

Диклофенак-натрий дает характерную реакцию на ион натрия и на хлориды в фильтрате (после прокалывания в тигле и растворения содержимого в воде).

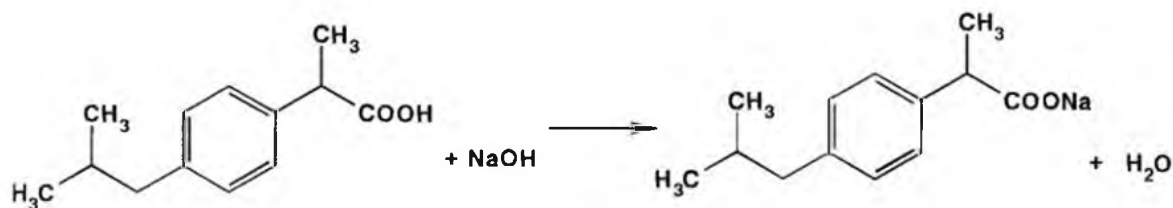
При добавлении к водному раствору натрия диклофенака разведенной хлороводородной кислоты выпадает белый осадок 2-[2,6-(дихлорфенил)-амино]-фенилуксусной кислоты, которая частично превращается в индолинон:



Подлинность ибупрофена подтверждают также методом ВЭЖХ, сравнивая со стандартным образцом. Наличие посторонних примесей в ибупрофене устанавливают методом ГЖХ (по отношению суммы площадей пиков, обусловленных примесями, к площади пика ибупрофена) и методом ТСХ на силикагеле по сравнению интенсивности окраски пятен растворов испытуемого вещества, содержащих 100 мг/мл и 1 мг/мл.

При испытании на чистоту натрия диклофенака устанавливают методом ВЭЖХ наличие примесей промежуточных продуктов синтеза: [2-(2,6-дихлорфенил)-амино]фенилуксусной кислоты и N-(2,6-дихлорфенил)индолинона-2. Используют подвижную фазу: метанол-0,1%-ный раствор ортофосфорной кислоты (6:4), детектор — спектрофотометр (длина волны 254 нм).

Количественное определение ибупрофена выполняют алкалиметрическим методом. После растворения в предвартельно обезгазированном этаноле титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия (индикатор фенолфталеин):



В титранте не должно быть примеси карбонатов. При выполнении определения ставят контрольный опыт (титруют без испытуемого вещества).

Для количественного определения ибупрофена используют метод ВЭЖХ с подвижной фазой: хлоруксусная кислота-раствор аммиака-ацетонитрил, детектируют при длине волны 254 нм.

Натрия диклофенак определяют методом неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты, титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый). Точку эквивалентности устанавливают потенциометрически.

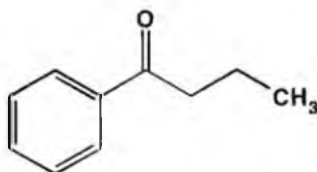
Хранят лекарственные вещества по списку Б, в сухом, защищенном от света месте при комнатной температуре, в хорошо укупоренной таре.

Натрия диклофенак и ибупрофен обладают противовоспалительной, анальгезирующей, жаропонижающей активностью. Их применяют при ревматоидном и других артритах, артрозах, а также при болевом синдроме (невралгии, миалгии).

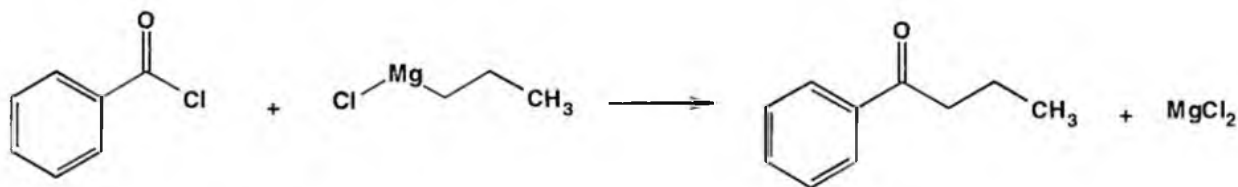
Натрия диклофенак выпускают в виде таблеток по 0,025 г, таблеток-ретард по 0,1 г; 2,5%-ных растворов в ампулах по 3 мл, гелей и мазей для наружного применения. Ибупрофен — в виде таблеток по 0,2 г.

ГЛАВА 39. ПРОИЗВОДНЫЕ БУТИРОФЕНОНА

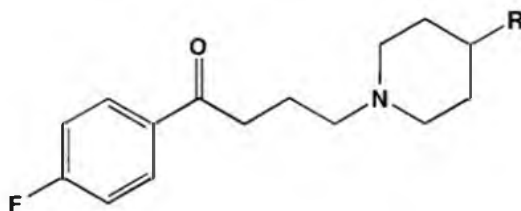
Бутирофенон представляет собой ариалифатический кетон, включающий фенильный и пропильный радикалы. Его рассматривают также как производное масляной (отсюда — «бутиро-») кислоты, в которой группа -ОН замещена фенильным радикалом:



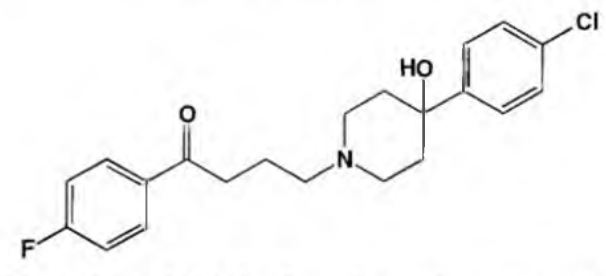
Общая схема синтеза ариалифатических кетонов, в т.ч. бутирофенона, состоит во взаимодействии хлорангидрида бензойной кислоты с алкилмагниевыми солями:



Введение в *m*-положение фенильного радикала атома фтора и присоединение к алифатическому радикалу азота пиперидинового цикла или другого гетероциклического производного привело к созданию целого ряда высокоэффективных нейротропных средств, получивших название «бутирофеноны» (галоперидол, трифлуперидол, дроперидол, бенперидол и др.). Их общая формула:



39.1. Свойства галоперидола

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Haloperidol — галоперидол	 4-(4-хлорфенил)-1-[3'-(4-фторбензоил)-пропил]-пиперидиол-4	Белый или слегка желтоватый мелкокристаллический порошок без запаха. Т. пл. 149-153°C

Галоперидол — белое кристаллическое вещество (табл. 39.1), практически нерастворимое в воде, мало растворимое в этаноле, очень мало — в эфире, растворимое в хлороформе.

Подлинность галоперидола устанавливают по ИК- и УФ-спектрам. ИК-спектр, снятый после прессования в таблетках калия бромида (1:200), в области 4000-400 см⁻¹ должен иметь полосы поглощения, полностью совпадающие с рисунком спектра, прилагаемым к ФС. УФ-спектр раствора галоперидола в смеси метанола и 0,1 М раствора хлороводородной кислоты (9:1) должен иметь максимум поглощения при 245 нм. МФ регламентирует значение оптической плотности растворов с концентрацией 15 мкг/мл при этой длине волны.

Для обнаружения атомов фтора и хлора галоперидол предварительно сжигают в колбе с кислородом, используя в качестве поглощающей жидкости раствор гидроксида натрия. Образовавшийся фторид-ион обнаруживают по выделению свободного ализарина после взаимодействия поглощающей жидкости с комплексом нитрата циркония и ализарина (красно-фиолетовое окрашивание, переходящее в желтое (см. ч. 2, глава 11)). Хлорид-ион обнаруживают реакцией с раствором нитрата серебра.

Посторонние примеси по ФС устанавливают двумя методами. Методом ТСХ на силикагеле 60 F254 путем сравнения пятен растворов свидетелей и испытуемого вещества. Суммарное содержание примесей не должно превышать 1%. Методом УФ-спектрофотометрии примеси устанавливают по оптической плотности испытуемого 0,1% раствора галоперидола в смеси метанола и 0,1 М раствора хлороводородной кислоты (9:1). Оптическая плотность, измеренная при 335 нм относительно смеси растворителей, не должна превышать 0,3.

Количественное определение галоперидола выполняют методом неводного титрования в смеси уксусного ангидрида и ледяной уксусной кислоты. Индикатор — кристаллический фиолетовый или стеклянный электрод при потенциометрическом титровании, титрант — кислота хлорная.

Хранят галоперидол по списку Б, в хорошо укушенной таре, в защищенном от света месте, при комнатной температуре.

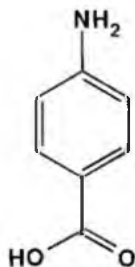
Галоперидол — один из наиболее активных современных нейролептиков, проявляющий также противосудорожное, антигистаминное, жаропонижающее, седативное и противорвотное действие. Назначают при шизофренических и других, в т.ч. алкогольных, психозах, депрессиях или агрессивности, заикании, стойкой рвоте, икоте. Применяют внутрь в виде таблеток по 0,0015 и 0,005 г внутримышечно (до 1 мл 0,5%-ного раствора).

ГЛАВА 40.

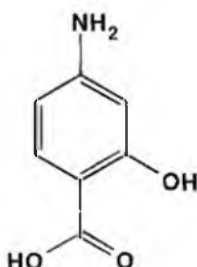
АМИНОКИСЛОТЫ АРОМАТИЧЕСКОГО РЯДА И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ

40.1. Общая характеристика

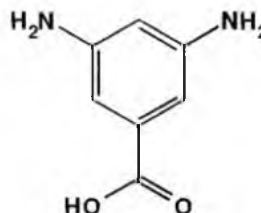
В медицинской практике применяют лекарственные вещества производные *m*-аминобензойной кислоты (I), в т.ч. ее сложные эфиры, амиды, диметилфенилацетамиды; производные *m*-аминосалициловой кислоты (II) и производные *m*-аминобензойной (3,5-диаминобензойной) кислоты (III).



I



II



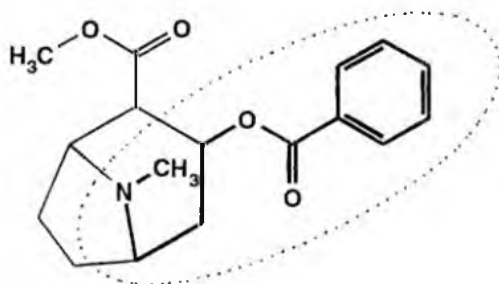
III

Источниками получения указанных соединений являются производные толуола, нитропроизводные, аминопроизводные и амиды бензойной кислоты, а также других указанных ароматических кислот. Для синтеза используют реакции гидрирования нитрогруппы до аминогруппы, окисления метильного радикала или другие способы образования карбоксильной группы, преобразования ее до сложных эфиров, амидов, а также введение в молекулу различных радикалов.

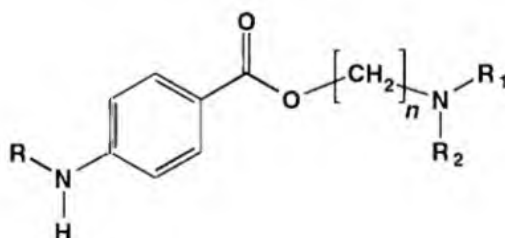
Химические свойства и превращения лекарственных веществ этой группы обусловлены наличием в молекулах аминогруппы, карбоксильной группы, а у производных *n*-аминосалициловой кислоты — также присутствием фенольного гидроксида. По указанным функциональным группам осуществляют идентификацию и количественное определение.

40.2. Сложные эфиры *n*-аминобензойной кислоты

Сложные эфиры *n*-аминобензойной кислоты применяют в качестве местноанестезирующих средств. Предпосылкой создания этой группы синтетических лекарственных веществ явилась попытка найти аналоги алкалоида кокаина, обладающего местноанестезирующим эффектом, но вызывающего пристрастие (кокаинизм). В результате исследования химической структуры производных кокаина и их фармакологического действия было установлено, что местноанестезирующий эффект обусловлен не всей молекулой кокаина, а отдельными ее структурными элементами, названными *анестезиофорной группой* (помечена пунктиром в структуре кокаина):

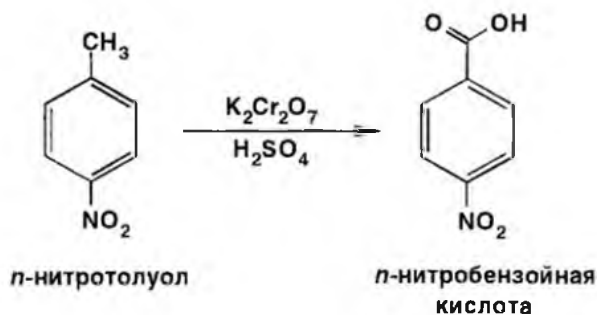


На основе полученных данных было синтезировано и исследовано несколько тысяч соединений различных классов, содержащих анестезиофорную группу. Механизм действия местноанестезирующих средств связан с их влиянием на процесс генерации возбуждения и способностью блокировать проведение импульса по нервным волокнам. Из них наиболее высокую активность проявили производные *n*-аминобензойной кислоты с общей формулой:

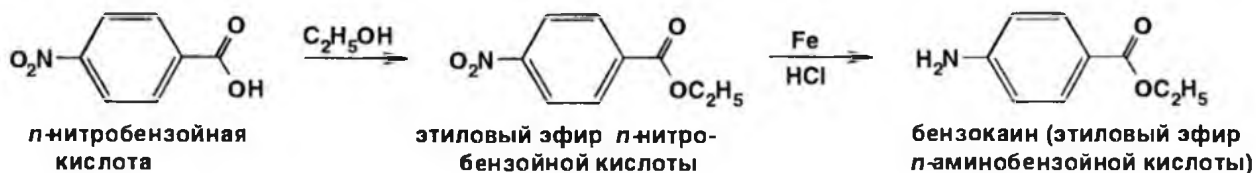


К ним относятся бензокаин, прокаина гидрохлорид, тетракаина гидрохлорид.

Исходным продуктом для синтеза сложных эфиров *n*-аминобензойной кислоты служит *n*-нитробензойная кислота (или ее хлорангидрид). *n*-Нитробензойную кислоту можно получить окислением *n*-нитротолуола хромовой смесью:



В промышленном производстве бензокаина в нашей стране и за рубежом использован метод, основанный на ацилировании этанола с помощью *n*-нитробензойной кислоты и последующем гидрировании нитрогруппы полученного этилового эфира *n*-нитробензойной кислоты:



Каталитическое гидрирование можно выполнять при 85°C (катализатор — платина).

Наиболее простой и экономичный способ получения прокаина гидрохлорида основан на перэтерификации бензокаина β-диэтиламиноэтанолом в присутствии алкоголята натрия:



Синтез тетракаина выполняется по аналогичной схеме из *p*-аминобензоата натрия после алкилирования первичной аминогруппы бутилбромидом и этерификации диметиламиноэтанолом.

40.1. Свойства производных *p*-аминобензойной кислоты

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Веллосаин — бензокаин (Анестезин)	<chem>Nc1ccc(cc1)C(=O)OCC</chem> этиловый эфир <i>p</i> -аминобензойной кислоты (этил-4-аминобензоат)	Белый кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 89-92°C
Procaine Hydrochloride — прокаина гидрохлорид (Новокаин)	<chem>Nc1ccc(cc1)C(=O)OCCN(CH_3)CC</chem> · HCl β-диэтиламиноэтилового эфира <i>p</i> -аминобензойной кислоты гидрохлорид	Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 154-158°C
Tetracaine Hydrochloride — тетракаина гидрохлорид (Дикаин)	<chem>CCCCNc1ccc(cc1)C(=O)OCCN(CH_3)CC</chem> · HCl β-диметиламиноэтилового эфира <i>p</i> -бутиламинобензойной кислоты гидрохлорид	Белый кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 147-150°C

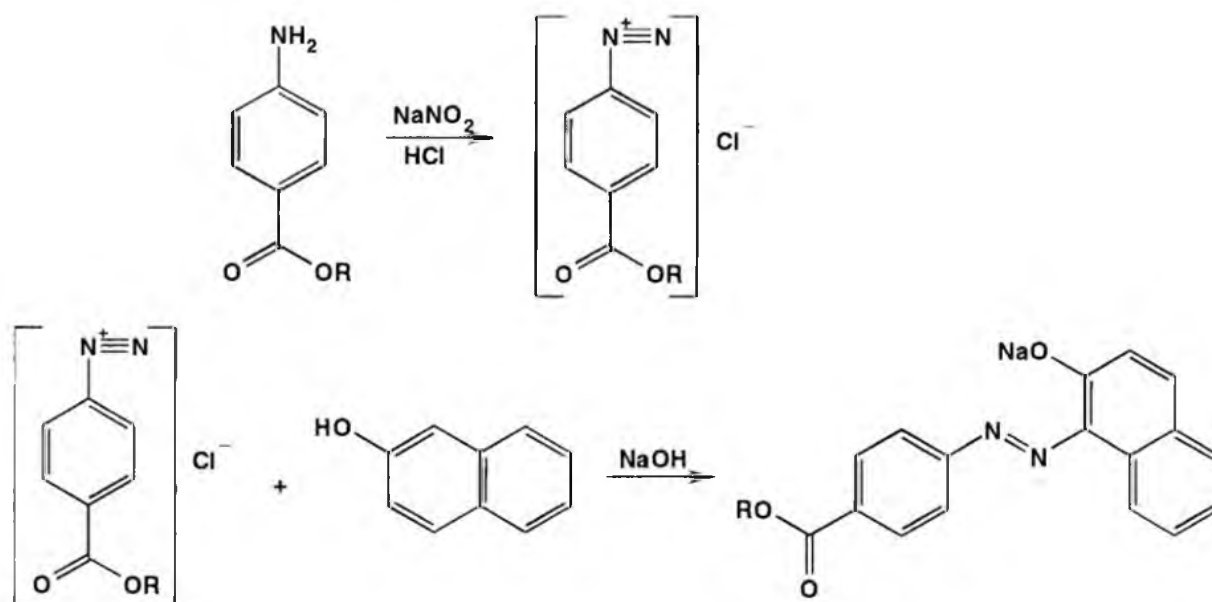
По физическим свойствам сложные эфиры *п*-аминобензойной кислоты (табл. 40.1) представляют собой белые или бесцветные кристаллические вещества без запаха. Бензокаин отличается очень малой растворимостью в воде. Он является слабым основанием, соли его непрочны и быстро гидролизуются. Прокаина гидрохлорид в щелочной среде также легко гидролизуется, в качестве стабилизатора используют 0,1 М раствор хлороводородной кислоты. Прокаина и тетракаина гидрохлориды очень легко или легко растворимы в воде. Все три лекарственных вещества растворимы или легко растворимы в этаноле. Бензокаин легко растворим в хлороформе и эфире, умеренно растворим в разведенной хлороводородной кислоте. Прокаина и тетракаина гидрохлориды мало растворимы в хлороформе и практически нерастворимы в эфире.

Таким образом, бензокаин можно отличить от других сложных эфиров *п*-аминобензойной кислоты по физическим свойствам.

Подлинность (по ФС) бензокаина, прокаина и тетракаина гидрохлоридов устанавливают по идентичности ИК-спектров, снятых после прессования в таблетках бромида калия в области 4000-400 см⁻¹ и прилагаемых к ФС рисунков спектров стандартных образцов.

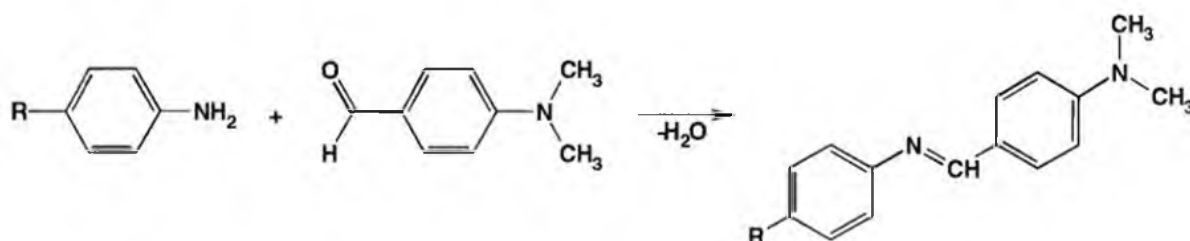
УФ-спектры испытуемых лекарственных веществ должны иметь характеристики, приведенные в соответствующих ФС. Так, УФ-спектр 0,005%-ного раствора бензокаина в хлороформе в области 230-350 нм должен иметь максимум поглощения при 281 нм и минимум поглощения при 238 нм. Водный 0,001% раствор прокаина гидрохлорида имеет максимум поглощения при 290 нм. Раствор тетракаина гидрохлорида в воде (в присутствии фосфатного буфера с pH 6) в области 220-350 нм должен иметь два максимума поглощения при 227 и 310 нм, а также минимум поглощения при 249 нм. Для идентификации производных *п*-аминобензойной кислоты использованы также различные оптические характеристики электронных полос поглощения (сила осциллятора, фактор асимметрии и др.).

НД рекомендуют как общие, так и частные реакции для испытания подлинности сложных эфиров *п*-аминобензойной кислоты. Одна из них основана на образовании азокрасителя. Это общая реакция для соединений, имеющих незамещенную первичную ароматическую аминогруппу, поэтому в нее вступают бензокаин, прокаина гидрохлорид. Тетракаина гидрохлорид не образует азокрасителей, так как представляет собой вторичный ароматический амин. Так можно отличать его от других лекарственных веществ данной группы. Общая схема образования азокрасителя:

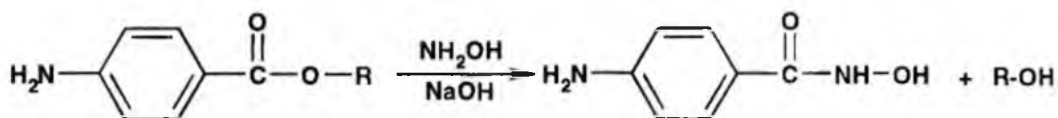


Для гидрохлоридов (прокаина и тетракаина) характерна реакция обнаружения хлорид-ионов и реакция выделения осадков оснований после действия раствором гидроксида натрия.

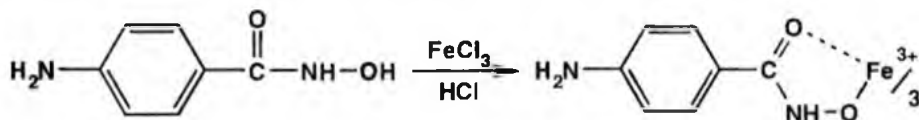
Идентификацию производных *п*-аминобензойной кислоты можно осуществить с помощью общих реакций на первичные ароматические амины. Они образуют шиффовы основания, вступая во взаимодействие с альдегидами, например с *п*-диметиламинобензальдегидом в присутствии концентрированной серной кислоты. Появляется желтое или оранжевое окрашивание:



Являясь сложными эфирами, бензокаин и прокаин при взаимодействии с гидроксиламином в щелочной среде образуют гидроксамовые кислоты:

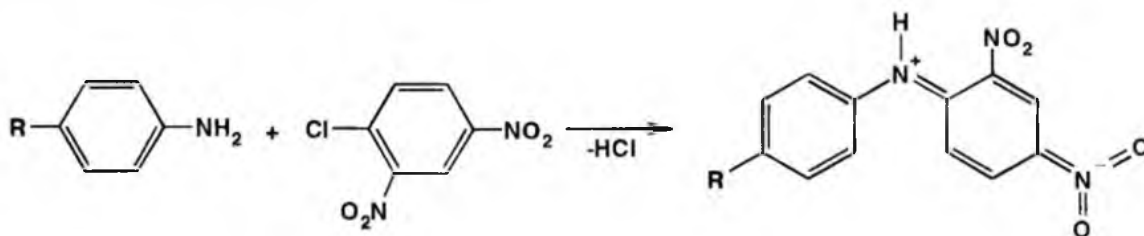


После подкисления хлороводородной кислотой и прибавления раствора хлорида железа (III) образуются гидроксаматы железа, имеющие у бензокаина красно-бурое, а у прокаина — вишневое окрашивание:



Выполняя гидроксамовую реакцию, следует строго соблюдать требования методики, т.к. она дает положительные результаты только при определенном значении pH.

Первичные ароматические амины вступают в реакции конденсации с 2,4-динитрохлорбензолом, образуя имеющие хинондную структуру соединения цвиттер-ионы:



Появляется желто-оранжевое окрашивание после добавления этого реактива, раствора гидроксида натрия и нагревания. Окрашенное соединение извлекается хлороформом после подкисления уксусной кислотой.

Под действием хлороформа и спиртового раствора гидроксида натрия первичные ароматические амины образуют изонитрилы — вещества, имеющие тошнотворный запах:



При нагревании тетракаина гидрохлорида с 1-2 каплями раствора перманганата или дихромата калия также ощущается тошнотворный запах изонитрила.

Продукты конденсации производных *n*-аминобензойной кислоты с гексаметилентетрамином в присутствии концентрированной серной кислоты обладают слабо-фиолетовой флуоресценцией.

Лекарственные вещества этой группы могут быть идентифицированы с помощью некоторых осадительных (общесалкалоидных) реактивов (пикриновой, фосфорновольфрамовой, фосформолибденовой кислотами, хлоридом ртути (II) и др.), а также с помощью реакций галогенирования. Подобно другим первичным ароматическим аминам, бензокаин, прокаина гидрохлорид образуют дибром- или диiodпроизводные.

Частные реакции основаны на идентификации производных *n*-аминобензойной кислоты или продуктов их гидролиза по образованию окрашенных, газообразных или нерастворимых в воде соединений. Для бензокаина такой реакцией является гидролиз в растворе гидроксида щелочного металла:



Образовавшийся этиловый спирт можно затем обнаружить по реакции получения йодоформа (см. ч. II, гл. 21). Прокаин и тетракаин также образуют продукты омыления, однако йодоформная проба в этих случаях отрицательная. При выполнении реакции на бензокаин с раствором йода в кислой среде (без нагревания) образуется коричневый осадок полийодида. Наличие этоксильного радикала в бензокаине можно подтвердить, действуя уксусной и концентрированной серной кислотой. Образуется этилацетат, обнаруживаемый по характерному запаху (см. ч. II, гл. 21).

Сложные эфиры *п*-аминобензойной кислоты при окислении образуют окрашенные или бесцветные продукты реакции. Под действием 5%-ного раствора хлорамина в кислой среде бензокаин легко окисляется с образованием окрашенного красно-оранжевого продукта, который извлекают эфиром. Если к раствору бензокаина в концентрированной серной кислоте прибавить азотную кислоту, то появляется желто-зеленое окрашивание, переходящее в красное после добавления воды и раствора гидроксида натрия. При смешивании раствора бензокаина в ледяной уксусной кислоте с оксидом свинца (IV) возникает красное окрашивание.

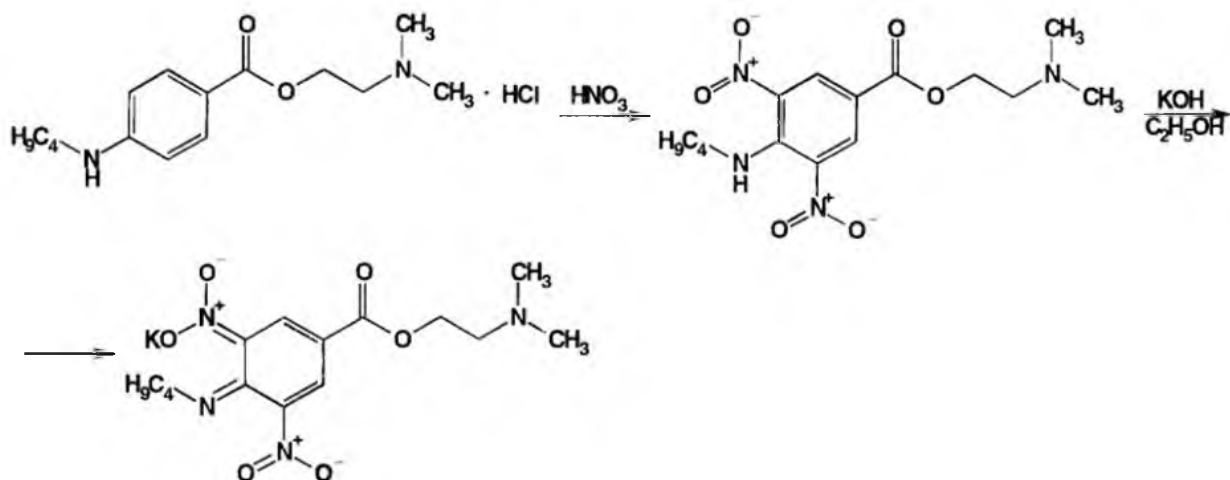
Для установления подлинности прокаина гидрохлорида выполняют реакцию с пергидролем и концентрированной серной кислотой. Постепенно появляется сиреневое окрашивание. Со смесью концентрированных серной и азотной кислот прокаин при нагревании образует оранжево-красное окрашивание.

При добавлении к 2,5%-ному водному раствору прокаина гидрохлорида 0,15 мл хлороводородной кислоты и 1 мл 0,1 М раствора перманганата калия фиолетовое окрашивание тотчас исчезает. Эта реакция позволяет отличать прокаина гидрохлорид от других местноанестезирующих лекарственных веществ.

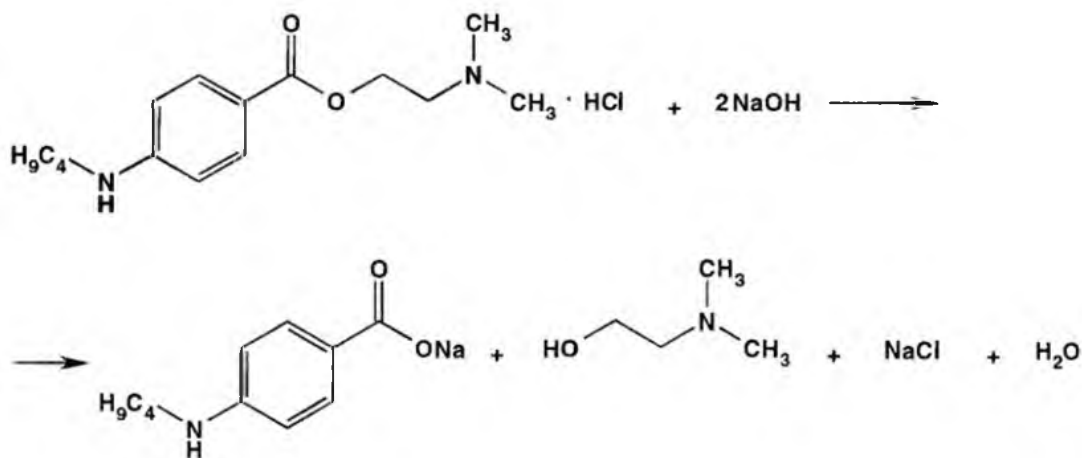
Тетракаина гидрохлорид из растворов осаждается йодидом калия в виде йодоводородной соли. Под действием изотиоцианата аммония выпадает в осадок изотиоцианат тетракаина, температура плавления которого 130-132°C.

Тетракаина гидрохлорид при взаимодействии с йодатом калия в фосфорнокислой среде при нагревании образует фиолетового цвета продукт окисления с максимумом светопоглощения при 552 нм. Реакция является специфичной. Растворы бензокаина, прокаина, прокаинамида гидрохлоридов в этих условиях подобного окрашенного вещества не образуют. Реакцию используют как для идентификации, так и фотокolorиметрического определения тетракаина гидрохлорида.

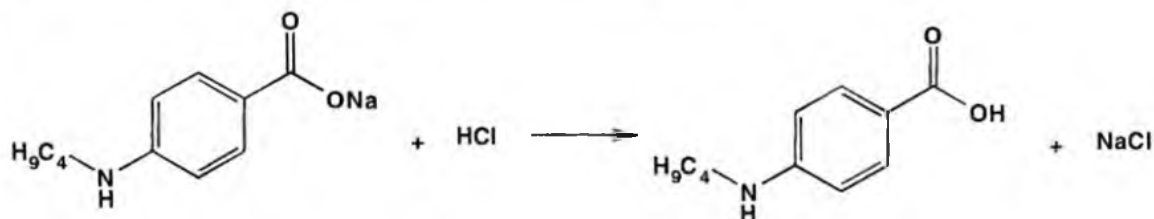
Тетракаина гидрохлорид после нагревания с концентрированной азотной кислотой и прибавления к остатку раствора гидроксида калия приобретает кроваво-красное окрашивание. Реакция основана на его нитровании и последующем образовании калиевой соли орто-хиноидного соединения:



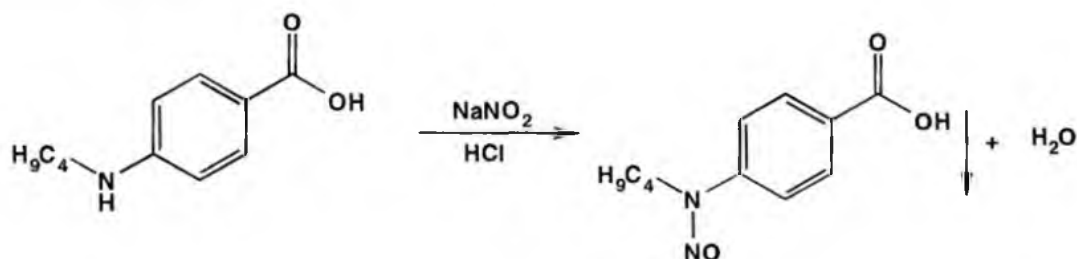
Прокаина гидрохлорид этой реакции не даст. Отличить тетракаина гидрохлорид можно также, идентифицируя продукты щелочного гидролиза:



При подкислении выпадает белый осадок *п*-бутиламинобензойной кислоты, который растворяется в избытке хлороводородной кислоты:

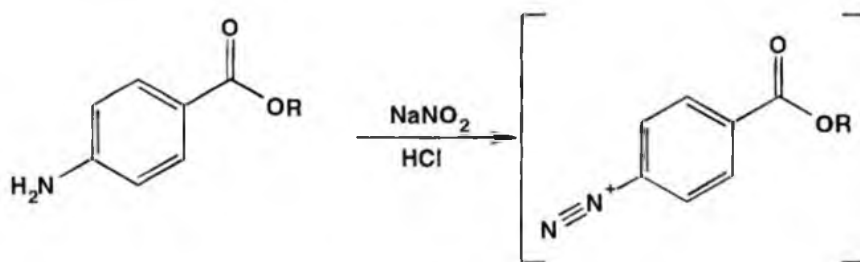


Из полученного раствора *n*-бутиламинобензойной кислоты под действием нитрита натрия выпадает осадок *N*-нитрозосоединения этой кислоты:

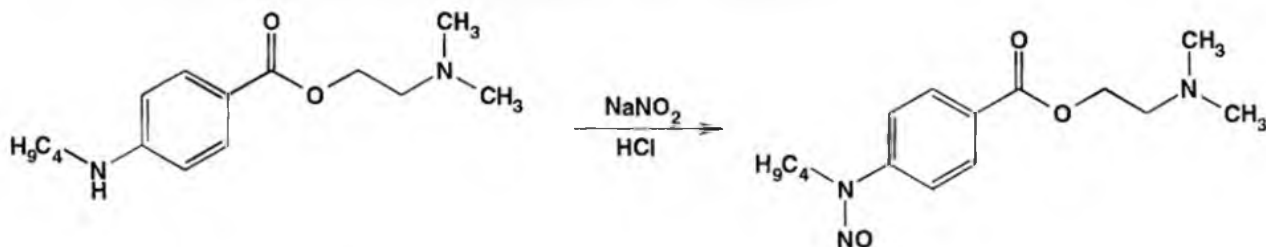


ФС предусматривает установление пределов допустимого содержания в лекарственных веществах посторонних примесей, в частности *n*-аминобензойной кислоты и бензокаина (промежуточные продукты синтеза). Испытание выполняют методом ТСХ на пластинках, покрытых силикагелем F₂₅₄, или Силуфола УФ-254. После хроматографирования пластинки сушат и детектируют в УФ-свете при 254 нм. Лекарственные вещества должны также выдерживать требования по микробиологической чистоте.

Для количественного определения сложных эфиров *n*-аминобензойной кислоты ФС рекомендует нитритометрический метод. При определении бензокаина, прокаина гидрохлорида, как и других первичных ароматических аминов, происходит образование солей диазония:

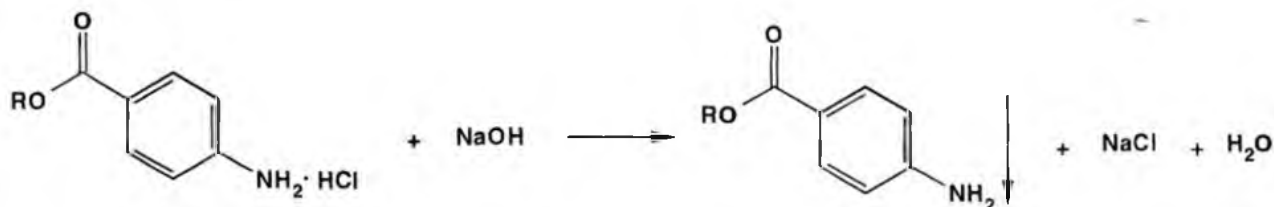


Тетракаин, как и другие вторичные амины, образует *N*-нитрозосоединение:



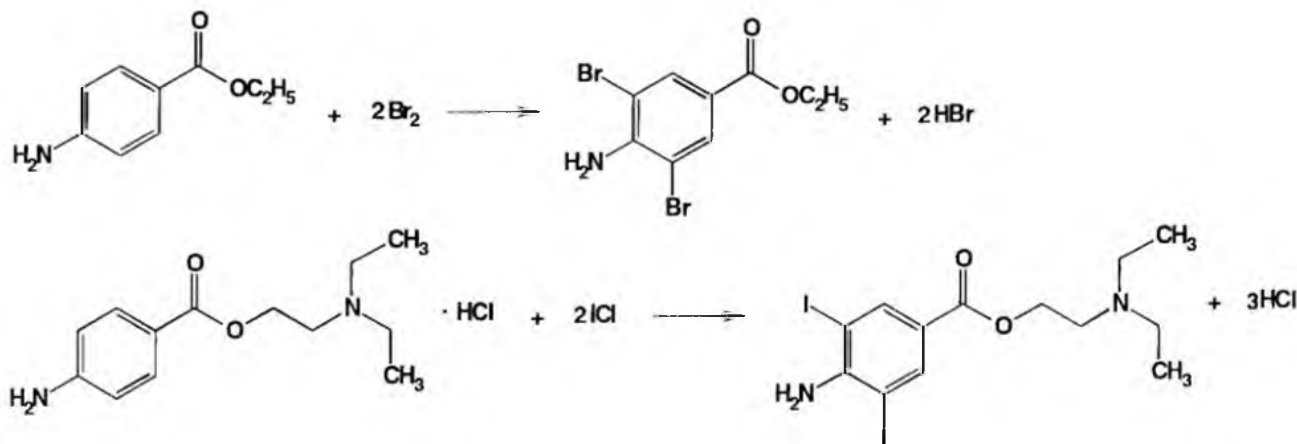
Точку эквивалентности при титровании тетракаина гидрохлорида устанавливают с помощью внешних индикаторов. При нитритометрическом титровании сложных эфиров *n*-аминобензойной кислоты точку эквивалентности можно также устанавливать либо потенциометрически, либо используя внутренние индикаторы: нейтральный красный или смесь тропеолина 00 с метиленовым синим.

Гидрохлориды прокаина и тетракаина могут быть количественно определены по связанной хлороводородной кислоте методом алкалиметрии:



Титрование ведут в присутствии хлороформа, который извлекает выделяющееся основание. Возможно также аргентометрическое определение этих лекарственных веществ по хлорид-иону.

Известны методики бромид-броматометрического и йодхлорометрического определения бензокаина и прокаина гидрохлоридов, основанные на образовании дибром- и диiodпроизводных:



Разработан унифицированный способ количественного определения производных *п*-аминобензойной кислоты бромид-броматометрическим методом с минимальной относительной погрешностью (0,3%), в т.ч. в присутствии сопутствующих веществ.

Для их количественного определения используют также неводное титрование в среде безводной уксусной, муравьиной кислот или в уксусном ангидриде 0,1 М раствором хлорной кислоты с визуальным или потенциометрическим установлением точки эквивалентности.

Для определения прокаина и тетракаина гидрохлоридов разработаны методики косвенного комплексонометрического определения по иону цинка после осаждения оснований тетрацианоаната (II) цинкатом аммония. Тетракаина гидрохлорид можно определить, используя в качестве титранта сульфат церия (IV).

Количественное определение сложных эфиров *п*-аминобензойной кислоты выполняют также спектрофотометрическим методом в максимумах светопоглощения: бензокаин при 292 нм (растворитель этанол) или 285 нм (0,001 М раствор хлороводородной кислоты), прокаина гидрохлорид при 298 нм (вода) или при 290 нм (0,001 М раствор хлороводородной кислоты), тетракаина гидрохлорид при 227 или 310 нм (вода). Разработаны методики, основанные на применении метода дифференциальной спектрофотометрии и экстракционно-фотометрического определения с использованием реакции образования роданидного комплекса кобальта.

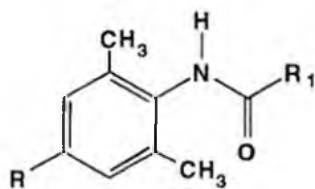
Бензокаин можно определить также фотоколориметрически на основе реакции образования азокрасителя с *п*-бензохиноном или с β-нафтолом. Наличие сложноэфирной группы в молекуле дает возможность фотоколориметрического определения бензокаина на основе гидроксамовой реакции. Образование азокрасителей и гидроксамовую реакцию используют также в различных вариантах для фотоколориметрического определения прокаина и тетракаина гидрохлоридов в лекарственных формах. Тетракаина гидрохлорид можно также определять экстракционно-фотометрическим методом на основе цветной реакции с салицилатным комплексом меди (II). Образующийся комплекс извлекают хлороформом. На основе исследования реакции взаимодействия с вольфрамом натрия разработаны способы фотометрического титрования производных *п*-аминобензойной кислоты.

Бензокаин и прокаина гидрохлорид хранят по списку Б в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света (в банках из оранжевого стекла). Тетракаина гидрохлорид хранят по списку А в хорошо укупоренной таре. При несоблюдении условий хранения происходит постепенный гидролиз.

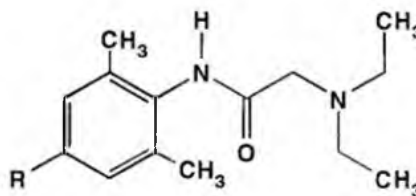
Производные сложных эфиров *п*-аминобензойной кислоты — местноанестезирующие средства. Бензокаин используют для местной анестезии кожи и слизистых оболочек в виде 5–10%-ных мазей, присыпок, масляных растворов, суппозиториях. Бензокаин назначают внутрь по 0,25–0,3 г в виде таблеток, порошков. Прокаина гидрохлорид широко применяют для спинномозговой и инфилтративной анестезии в виде 0,25–0,5%-ных водных растворов. Тетракаина гидрохлорид активнее прокаина, но и токсичнее его в 10 раз, поэтому он отнесен к списку А. Тетракаина гидрохлорид назначают главным образом для поверхностной анестезии в глазной и оториноларингологической практике в виде 0,5–2%-ных растворов, а также для перидуральной анестезии в виде 0,3%-ных растворов.

40.3. Производные диметилфенилацетамида

Кроме сложных эфиров *п*-аминобензойной кислоты местноанестезирующую активность проявляют производные диметилфенилацетамида (I). Среди них тримекаина гидрохлорид, лидокаина гидрохлорид, являющиеся производными диалкиламиноацетанилида (II), и бупивакаина гидрохлорид — производное пиперидинкарбоксиамида (табл. 40.2).



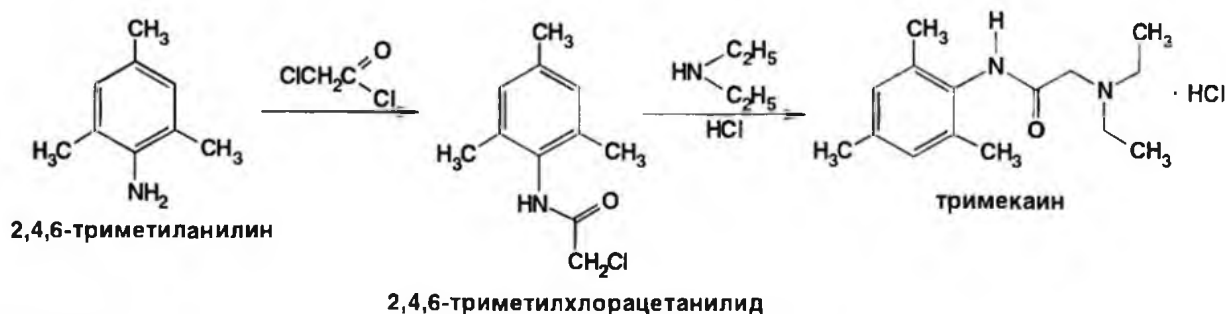
I



II

Указанные лекарственные вещества имеют много общего в химической структуре. Это обуславливает общность их способов получения, свойств, испытаний и применения.

Синтез тримекаина осуществляют по схеме:



По такой же схеме синтезируют лидокаина гидрохлорид из 2,6-диметиланилина.

40.2. Свойства производных диметилфенилацетамида

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Trimecaine Hydrochloride — тримекаина гидрохлорид	2-(диэтиламино)-N-2',4',6'-триметилфенилацетамида гидрохлорида гемигидрат	Белый или со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок. Т. пл. 139-142°C
Lidocaine Hydrochloride — лидокаина гидрохлорид	2-диэтиламино-2',6'-диметилфенилацетамида гидрохлорида моногидрат	Белый или почти белый кристаллический порошок, без запаха. Т. пл. 74-79°C
Bupivacaine Hydrochloride — бупивакаина гидрохлорид	1-бутил-2',6'-диметилфенил-2-пиперидинкарбоксиамида гидрохлорида моногидрат	Белый кристаллический порошок со специфическим запахом. Т. пл. 248°C (с разложением)

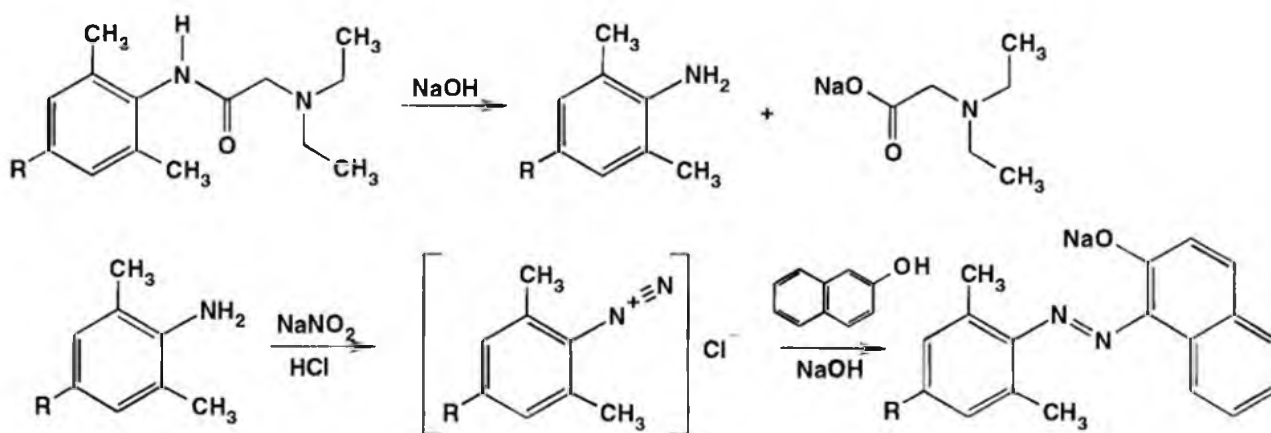
Они представляют собой белые или с желтоватым оттенком кристаллические вещества (табл. 40.2). Тримекаина и лидокаина гидрохлориды очень легко растворимы в воде, легко растворимы в этаноле и хлороформе, практически нерастворимы в эфире. Бупивакаина гидрохлорид легко растворим в воде и этаноле, мало растворим в хлороформе и ацетоне.

Установить подлинность тримекаина гидрохлорида можно по ИК-спектру, снятому в вазелиновом масле. Он должен в области от 4000 до 700 см^{-1} иметь те же полосы поглощения, что и спектр стандартного образца. По ИК-спектру идентифицируют и бупивакаина гидрохлорид. УФ-спектр раствора тримекаина гидрохлорида в водно-спиртовой смеси, подкисленной хлороводородной кислотой, имеет в области 250–300 нм максимумы поглощения при 262,5 нм и при 271 нм, а при 255 нм — минимум поглощения. Раствор бупивакаина гидрохлорида в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты имеет максимум при 271 нм.

Тримекаина гидрохлорид дает цветную реакцию с раствором ацетата меди (зеленое окрашивание). При добавлении к кристаллическому тримекаину гидрохлориду 2 капель концентрированной серной кислоты и 1 капли пергидроля появляется кроваво-красное окрашивание. Небольшая масса тримекаина гидрохлорида (0,001 г) при нагревании с несколькими каплями реактива Марки на водяной бане в течение 10 мин приобретает красное окрашивание. После добавления 10 капель воды появляется голубая флуоресценция.

Лидокаина гидрохлорид переводят в основание, растворяют в этаноле и испытывают на подлинность с помощью цветной реакции с раствором хлорида кобальта. Образуется синевато-зеленый осадок. Пикрат лидокаина гидрохлорида, промытый и высушенный после осаждения пикриновой кислотой, должен иметь температуру плавления около 230°C.

При нагревании тримекаина и лидокаина гидрохлоридов с растворами щелочей или кислот образуются исходные продукты синтеза — 2,4,6-триметиланилин и 2,6-диметиланилин соответственно. Они вступают в реакции диазотирования и образования азокрасителя, характерные для первичных ароматических аминов:



Гидролитическое расщепление до диэтиламиноуксусной кислоты и 2,4,6-триметиланилина или 2,6-диметиланилина происходит и при пиролизе.

Для идентификации лидокаина гидрохлорида используют метод ГЖХ. Испытание выполняют при температуре детектора и испарителя 290°C (газ-носитель — азот) в аналитической колонке, заполненной Инертоном с 3% неподвижной жидкой фазой OV-17.

Испытание на подлинность и количественное определение бупивакаина гидрохлорида выполняют методом ВЭЖХ в одной пробе. Время удерживания около 6 минут. Неподвижная фаза — лихосорб, подвижная — смесь ацетонитрила с фосфатным буферным раствором (pH 6,8). Содержание рассчитывают с помощью внутреннего стандарта. Этим методом определяют и тримекаин, в т.ч. в биологических объектах.

Для отличия тримекаина гидрохлорида от других местноанестезирующих средств (тетракаина, прокаина) используют различные способы. Один из них основан на окислении тримекаина гидрохлорида при нагревании до 155–165°C (масляная баня) в смеси сульфата меди (II) и концентрированной серной кислоты. После охлаждения смеси и добавления концентрированного раствора аммиака появляется синее окрашивание, а при УФ-облучении наблюдается красно-розовая флуоресценция.

Второй способ, рекомендованный ФС, заключается в выполнении микросталлоскопической реакции, которую проводят на предметном стекле, смешивая по 1 капле растворов тримекаина гидрохлорида, 0,1 М раствора дихромата калия и серной кислоты. Через 5–10 мин по краям смеси появляются кристаллы в виде игл, собранных в пучки или веточки.

Лекарственные вещества являются гидрохлоридами, поэтому дают положительную реакцию на хлорид-ион.

При испытании на чистоту в тримекаина гидрохлориде обнаруживают посторонние примеси методом ТСХ на пластинках Силуфол УФ-254, а в лидокаина гидрохлориде определяют наличие примеси первичных ароматических аминов (не более 0,01%) по цветной реакции с *n*-диметиламинобензальдегидом.

Примесь 2,6-диметиланилина в бупивакаина гидрохлориде определяют методом ГЖХ (с пламенно-ионизационным детектором), газ-носитель — азот, носитель 30% SE-30 на хромосорбе WAW.

Количественное определение тримекаина и лидокаина гидрохлоридов выполняют методом неводного титрования, используя в качестве растворителя смесь муравьиной кислоты и уксусного ангидрида (1:20). Титрантом служит 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор кристаллический фиолетовый или судан III (лидокаин). Химизм этого процесса подробно рассмотрен на примере эфедрина гидрохлорида.

Бупивакаина гидрохлорид количественно определяют в среде ледяной уксусной кислоты в присутствии ацетата ртути (индикатор кристаллический фиолетовый).

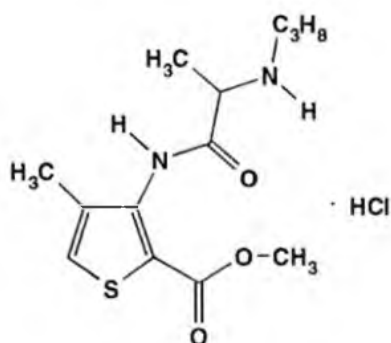
Для определения тримекаина и лидокаина гидрохлоридов применимы также методы кислотно-основного титрования в водной среде (по связанной хлороводородной кислоте) и аргентометрии (по хлорид-иону).

Известны также способы спектрофотометрического определения тримекаина гидрохлорида в одном из максимумов поглощения и экстракционно-фотометрического анализа на основе реакции с салицилатным комплексом меди (II).

Лидокаина, тримекаина и бупивакаина гидрохлориды хранят по списку Б в сухом месте, в плотно закупоренной таре, предохраняющей от действия света, при комнатной температуре. Они разрушаются даже в отсутствие света, особенно во влажной атмосфере и при повышении температуры.

Тримекаина и лидокаина гидрохлориды применяют в качестве местноанестезирующих средств для инфильтрационной (0,25-0,5%-ные растворы) и проводниковой (1-2%-ные растворы) анестезии. Бупивакаина гидрохлорид — местноанестезирующее средство длительного действия — один из наиболее активных местных анестетиков. Выпускают его в виде 0,25 и 0,5%-ных растворов для инъекций в ампулах.

Исследования ученых показали, что местноанестезирующим действием обладают не только производные *л*-аминобензойной кислоты и диметилфенилацетамида, но и сложные эфиры карбоновых кислот гетероциклического ряда (бензофуранкарбоновой, тиофенкарбоновой и др.). К этой группе относится артикаина гидрохлорид (Articaine Hydrochloride). По химической структуре артикаина гидрохлорид (ультракаин) представляет собой гидрохлорид метилового эфира 4-метил-3[2-пропиониламинопропионамидо]-2-тиофенкарбоновой кислоты:



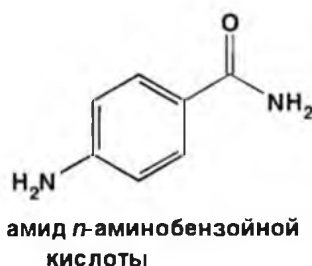
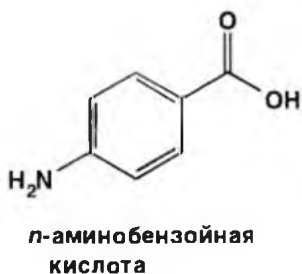
Молекула артикаина имеет сходство со структурой кокаина. Она включает элементы анестезиофорной части его молекулы, в частности радикал 2-пропиониламинопропионамида. Это как бы раскрытая тропановая часть молекулы, а аналогичная кокаину сложноеэфирная группа отличается лишь тем, что связана с тиофенкарбоновой кислотой.

Артикаина гидрохлорид хранят в защищенном от света месте при температуре до 25°C.

Артикаина гидрохлорид — местноанестезирующее средство быстрого и относительно длительного действия при всех видах анестезии. Применяют его главным образом в стоматологии в виде 1 и 2%-ных растворов для инъекций по 1 мл. Ультракаин D-C — сочетание (в 1 мл) артикаина гидрохлорида (0,04 г) с адреналина гидрохлоридом (0,006 мг).

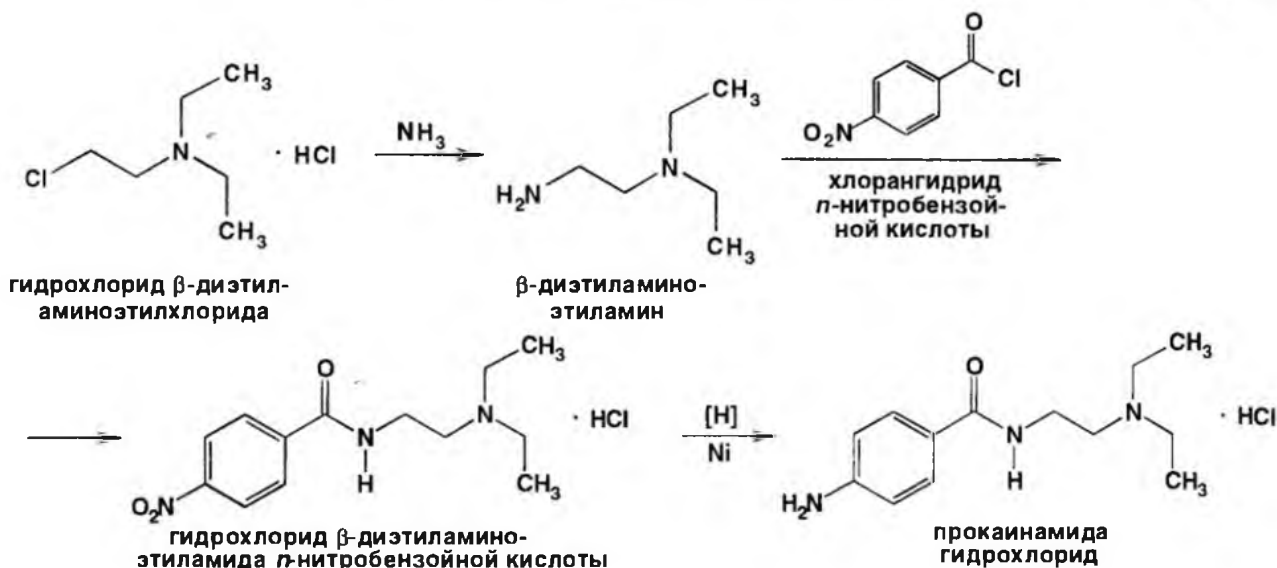
40.4. Производные амида *пара*-аминобензойной кислоты

В качестве лекарственных веществ применяются производные амида *л*-аминобензойной кислоты:



Много общего имеют в химической структуре прокаиनाмида гидрохлорид и метоклопрамида гидрохлорид с рассмотренными лекарственными веществами, производными *л*-аминобензойной кислоты.

Прокаиनाмида гидрохлорид синтезируют по схеме:



40.3. Свойства производных амида *p*-аминобензойной кислоты

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Procainamide Hydrochloride — прокаинамида гидрохлорид (Новокаинамид)	β-диэтиламиноэтиламида <i>p</i>-аминобензойной кислоты гидрохлорид	Белый или белый со слегка кремоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Гигроскопичен. Т. пл. 165-169°C
Metoclopramide Hydrochloride — метоклопрамида гидрохлорид (Церукал)	4-амино-N-[2-(диэтиламино)этил]-2-метокси-5-хлорбензамида гидрохлорида моногидрат	Белый или белый с желтоватым или кремоватым оттенком кристаллический порошок без запаха или почти без запаха

Оба лекарственных вещества сходны по физическим свойствам (табл. 40.3). Они очень легко растворимы в воде, легко растворимы в этаноле, умеренно (метоклопрамид) или мало растворимы в хлороформе, практически нерастворимы в эфире.

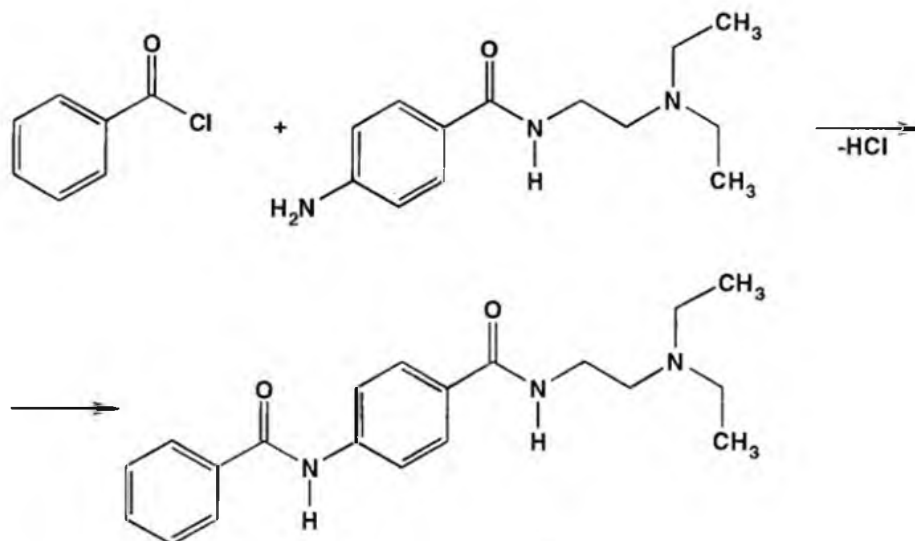
Устанавливают подлинность прокаинамида и метоклопрамида гидрохлоридов по ИК-спектрам, которые сравнивают с соответствующими спектрами стандартных образцов. Рекомендуется также проводить измерение УФ-спектра раствора метоклопрамида в хлороводородной кислоте в области 230-350 нм. Максимумы поглощения должны находиться при 273 и 309 нм и иметь определенные величины оптических плотностей при заданной концентрации. Водные растворы прокаинамида гидрохлорида имеют один максимум поглощения при 278 нм, растворы в 0,02 М хлороводородной кислоте — при 275 нм, в 0,1 М растворе серной кислоты — при 224 нм. Согласно требованиям ФС 0,001%-ный спиртовой раствор метоклопрамида гидрохлорида в области 220-350 нм должен иметь максимумы поглощения при 212, 276, 311 нм, минимумы поглощения при 252 и 291 нм и плечо в интервале 225-234 нм.

Для испытания на подлинность прокаинамида и метоклопрамида гидрохлоридов могут быть использованы химические реакции, с помощью которых анализируют производные *p*-аминобензойной кислоты. Для подтверждения подлинности прокаинамида гидрохлорида используют реакцию образования азокрасителя. Он образует также дибром- или диiodпроизводные, изонитрилы, продукты конденсации с 2,4-динитрохлорбензолом и др.

Являясь гидрохлоридами, производные амида *n*-аминобензойной кислоты дают положительную реакцию на хлорид-ионы и выделяют осадки органических оснований под действием растворов гидроксида натрия. Они могут быть идентифицированы с помощью *осадительных* (общесалкалоидных) реактивов.

Прокаинамида гидрохлорид в растворе с концентрацией 0,01 г/мл в кислой среде образует с 2 каплями раствора перманганата калия (0,02 моль/л) фиолетовое окрашивание, которое быстро исчезает.

Подлинность прокаинамида гидрохлорида по МФ подтверждают цветной реакцией с гексацианоферратом (II) калия. В присутствии хлороводородной кислоты после нагревания образуется светло-зеленый осадок. Действуя на выделенное основание прокаинамида бензоилхлоридом, получают бензоилпрокаинамид:



После перекристаллизации устанавливают температуру плавления. Она должна быть около 185°C.

Прокаинамида гидрохлорид, в отличие от прокаина, при нагревании с ванадатом аммония и концентрированной серной кислотой приобретает вишнево-красное окрашивание.

Метоклопрамида гидрохлорид с *n*-диметиламинобензальдегидом образует *шиффово основание*, имеющее желто-оранжевое окрашивание.

Наличие посторонних примесей в метоклопрамида гидрохлориде (по ФС — не более 1%) устанавливают методом ТСХ на пластинках Кизельгель 60F, используя смесь растворителей бензол-этанол-раствор аммиака (45:15:1).

Количественное определение обоих лекарственных веществ может быть выполнено алкалиметрическим методом в водной среде по связанной хлороводородной кислоте или аргентометрическим методом по хлорид-иону. Для прокаинамида гидрохлорида ФС рекомендует также метод нитритометрии, который используют для количественного анализа производных *n*-аминобензойной кислоты.

Количественное определение прокаинамида гидрохлорида (по НД) выполняют методом неводного титрования в смеси уксусного ангидрида и ледяной уксусной кислоты (5:15). После нагревания до кипения прибавляют диоксан и ацетат ртути (II) и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Окончание титрования устанавливают потенциометрически.

Метоклопрамида гидрохлорид (по ФС) определяют методом неводного титрования по несколько измененной методике. Навеску растворяют в ледяной уксусной кислоте, прибавляют уксусный ангидрид и точно отмеренные 4 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты, оставляют в покое на 30 мин. Затем прибавляют раствор ацетата ртути (II), индикатор кристаллический фиолетовый и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до изменения окраски индикатора. К расходу титранта прибавляют первоначально добавленные 4 мл. Параллельно выполняют в тех же условиях контрольный опыт, медленно титруя смесь растворов реактивов (без испытуемого вещества).

Разработан способ обнаружения и количественного определения прокаинамида гидрохлорида, основанный на использовании обращенно-фазового варианта ВЭЖХ с УФ-детектированием при длине волны 280 нм. Количественный анализ выполняют, используя подвижную фазу метанол-буферный раствор с рН 4,0 (15:85). Внутренним стандартом служит прокаина гидрохлорид.

Газожидкостная хроматография использована в качестве подтверждающего метода для идентификации прокаинамида гидрохлорида, в т.ч. в биологических жидкостях. В лекарственных формах прокаинамида гидрохлорид количественно определяют методом УФ-спектрофотометрии, используя в качестве растворителя воду. Параллельно измеряют оптическую плотность стандартного и испытуемого растворов при длине волны 278 нм.

Хранят прокаинамида гидрохлорид (по списку Б) и метоклопрамида гидрохлорид в хорошо закупоренной таре, в сухом защищенном от света месте, чтобы не допустить гидролиза. Прокаинамида гидрохлорид даже в отсутствие света постепенно разрушается во влажной атмосфере; при повышении температуры процесс гидролиза ускоряется.

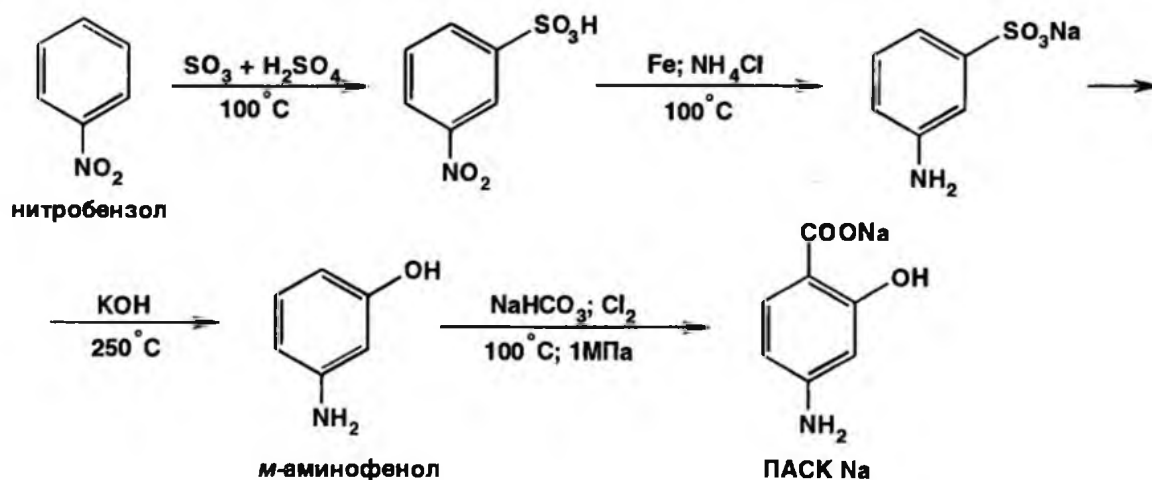
Несмотря на сходство в химической структуре, метоклопрамида и прокаинамида гидрохлориды по фармакологическому действию различаются между собой. Метоклопрамида гидрохлорид успокаивает рвоту и икоту, вызванную различны

ми причинами (наркоз, беременность и др.). Выпускают его в таблетках по 0,01 г и 0,5%-ные растворы в ампулах по 2 мл для инъекций. Прокаинамида гидрохлорид относится к антиаритмическим средствам. Хорошо всасывается из ЖКТ, частично ацетируется в печени, образуя активный метаболит N-ацетилпрокаинамид. Назначают при расстройствах сердечного ритма в виде таблеток по 0,5-1,0 г или в вену по 5-10 мл 10%-ного раствора.

40.5. Производные *п*-аминосалициловой кислоты

п-Аминосалициловая кислота (ПАСК) впервые описана в 1902 г., однако ее фармакологическое действие было установлено значительно позже (только в 40-х гг.). *п*-Аминосалициловая кислота и ее производные обладают бактериостатической активностью в отношении микобактерий туберкулеза. Применяют в медицине *натрия пара-аминосалицилат* (табл. 40.4).

Промышленный метод синтеза основан на превращении нитробензола в *м*-аминофенол реакцией электрофильного замещения (сульфирования), гидрирования нитрогруппы в аминную и замещения сульфогруппы на гидроксильную. Затем реакцией Кольбе-Шмидта (подобно получению салициловой кислоты) карбоксилируют *м*-аминофенол:



Полученную натриевую соль ПАСК Na очищают переосаждением и выделяют после кристаллизации в виде дигидрата.

Натриевая соль *п*-аминосалициловой кислоты представляет собой кристаллическое вещество (табл. 40.4), легко растворима в воде, трудно растворима в этаноле.

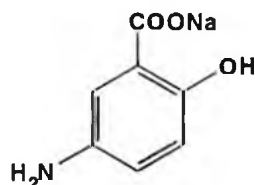
40.4. Свойства натрия *пара*-аминосалицилата

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Natrii paraaminosalicylas — натрия парааминсалицилат (ПАСК Na)	натриевая соль <i>п</i>-аминосалициловой кислоты	Белый или белый со слегка желтоватым или розоватым оттенком мелкокристаллический порошок. Т. пл. 122°C

При установлении подлинности обнаруживают наличие иона натрия у натрия *пара*-аминосалицилата. УФ-спектры водных растворов имеют два максимума поглощения. Соотношение оптических плотностей 0,001%-ного водного раствора при длинах волн 265 и 299 нм должно быть в пределах 1,50-1,56, а величины удельных показателей поглощения равны соответственно 736 и 483.

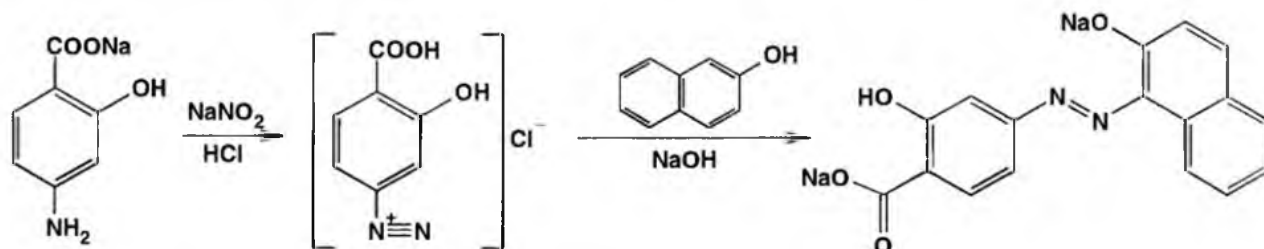
Присутствие в молекуле *п*-аминосалицилат-иона фенольного гидроксила позволяет применять для его идентификации реакции на фенолы. При действии бромной воды или бромат-бромидной смеси из растворов выделяются осадки белого или желтоватого цвета. С хлороформом и щелочью образуются ауриновые красители желтого цвета. При взаимодействии с ксантогидролом натрия *пара*-аминосалицилат приобретает темно-зеленое окрашивание.

Наличие в молекуле фенольного гидроксила обуславливает положительную реакцию с раствором хлорида железа (III). Образуются соединения, окрашенные в кислой среде в фиолетовый цвет. После выполнения этой реакции из окрашенного раствора не должен выпадать осадок в течение трех часов. Образование осадка свидетельствует о примеси в натрия *пара*-аминосалицилате фармакологически неактивного *м*-аминосалицилата натрия:



Отличить натрия *para*-аминосалицилат от *m*-аминосалицилата можно также реакцией с концентрированной серной кислотой и несколькими крупинками нитрита натрия. При нагревании появляется фиолетовое окрашивание, которое сохраняется после добавления избытка водного раствора аммиака. Окрашенное соединение извлекается амиловым спиртом, слой которого приобретает карминово-красный цвет и красную флуоресценцию.

Натрия *para*-аминосалицилат, имея в молекуле незамещенную первичную ароматическую аминогруппу, образует с β -нафтолом азокраситель красного цвета:



За счет наличия в молекуле первичной ароматической аминогруппы натрия *para*-аминосалицилат дает положительные реакции образования шифовых оснований, конденсации с 2,4-динитрохлорбензолом (желтое окрашивание).

Кроме рассмотренных испытаний, натрия *para*-аминосалицилат дает характерные цветные реакции с солями тяжелых металлов, катионы которых взаимодействуют с карбоксильной и гидроксильной группами. Например, с ионом меди (!!) он приобретает травянисто-зеленое окрашивание.

При испытании на чистоту натрия *para*-аминосалицилата устанавливают наличие примеси *m*-аминофенола (промежуточный продукт синтеза). Испытание основано на извлечении *m*-аминофенола диэтиловым эфиром и установлении допустимых его количеств с помощью реакции образования азокрасителя с *p*-нитроанилином:



p-нитроанилин

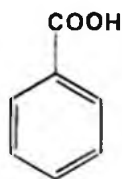
азокраситель

Количественное определение натрия *para*-аминосалицилата можно выполнить различными методами. ФС рекомендует нитритометрию с внешним индикатором (йодкрахмальной бумагой). Определение броматометрическим и йодхлорометрическим методами подобно определению производных *m*-аминобензойной кислоты. Известен способ спектрофотометрического определения натрия *para*-аминосалицилата при длине волны 265 нм (растворитель вода).

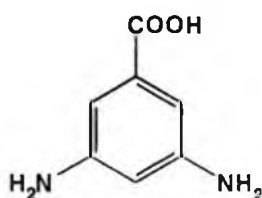
Хранят натрия *para*-аминосалицилат в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света, в сухом, защищенном от света месте, чтобы не допустить образования примесей продуктов разложения.

Натрия *para*-аминосалицилат применяют внутрь для лечения различных форм туберкулеза по 2,0-3,0 г.

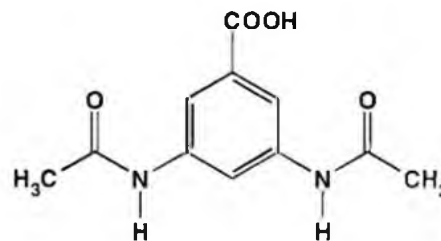
40.6. Производные *m*-аминобензойной кислоты



бензойная кислота



3,5-диаминобензойная (м-аминобензойная) кислота



3,5-диэтиламинобензойная кислота

Применяют в медицине триомбрин (кислоту амидотризоевую) и лекарственную форму триомбраст 60% или 76% для инъекций (табл. 40.5).

Синтез кислоты амидотризоевой осуществляют из 3,5-диаминобензойной кислоты:



40.5. Свойства производных м-аминобензойной кислоты

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Amidotrizoic acid — кислота амидотризоевая (Триомбрин)	3,5-диацетиламино-2,4,6-трийодбензойная кислота	Белый кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 260°C (с разложением)
Triombrastum 60% et 76% pro injectionibus — триомбраст 60% или 76% для инъекций	Раствор смеси натриевой и метилглюкаминовой солей 3,5-диацетиламино-2,4,6-трийодбензойной кислоты	Прозрачная, бесцветная или светло-желтого цвета жидкость с pH 6,5-7,7

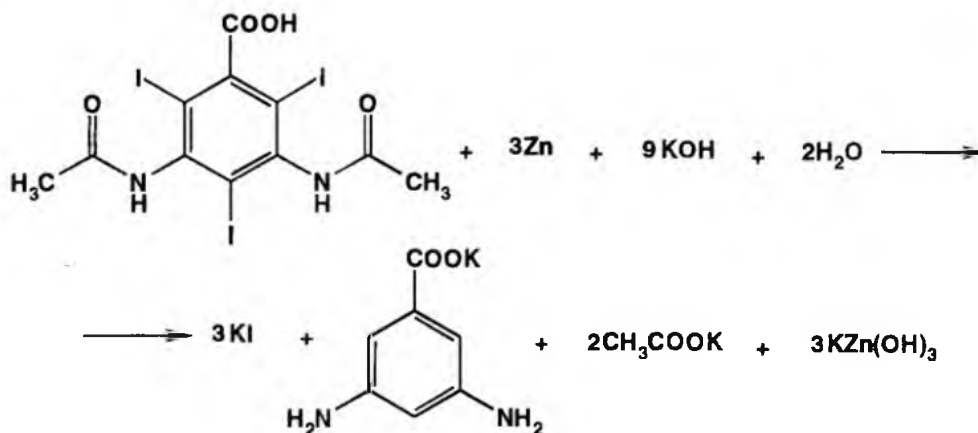
Кислота амидотризоевая легко растворима в растворах едких щелочей, мало — в этаноле, очень мало в воде, практически нерастворима в эфире и хлороформе. Триомбраст готовят, растворяя указанные в ФС определенные количества кислоты амидотризоевой, N-метилглюкамина, гидроксида натрия и динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты в воде для инъекций.

Подлинность кислоты амидотризоевой подтверждают по ИК-спектру (он должен соответствовать спектру сравнения) и по УФ-спектру в 0,1 М растворе гидроксида натрия. В области 220-280 нм она имеет максимум поглощения при длине волны 238 нм (триомбраст в тех же условиях — при 237 нм).

По МФ подлинность кислоты амидотризоевой устанавливают реакцией на первичные ароматические амины (образование азокрасителя). Поскольку обе первичные ароматические аминогруппы ацетилированы, вначале осуществляют гидролиз, затем получают бис-дiazосоединение. После взаимодействия с β-нафтолом выпадает красно-фиолетовый осадок.

При прокаливании в тигле кислоты амидотризоевой с серной кислотой разведенной или при нагревании триомбраста с той же кислотой, но концентрированной, выделяются фиолетовые пары йода.

Для обнаружения йода кислоту амидотризоевую кипятят с обратным холодильником в растворе гидроксида натрия в присутствии цинковой пыли:



Образовавшийся йодид-ион обнаруживают реакцией с нитратом серебра; выпадает желтый творожистый осадок:



К фильтрату (после отделения осадка) прибавляют 0,1 М раствор нитрита натрия. Выпадает коричневый с красноватым оттенком осадок (отличие от билигноста, йодамида).

Наличие кислоты амидотризоевой в триомбрате устанавливают методом ТСХ на пластинке Силуфол УФ-254 в системе метанол-хлороформ-25% раствор аммиака (10:20:2). Сравнивают со свидетелем (кислотой амидотризоевой). Пятно от испытуемой пробы должно находиться на том же уровне, что и пятно от стандарта.

В кислоте амидотризоевой и триомбрате определяют содержание примесей йода и неорганических йодидов. Испытание основано на извлечении этих веществ толуолом, слой которого не должен быть окрашенным (йод). После добавления 2%-ного раствора нитрита натрия слой толуола не должен окраситься в розовый цвет. В триомбрате допускается не более 0,02% йодидов (в пересчете на кислоту амидотризоевую). Определяют также наличие примеси соединений с открытой аминогруппой. В основе испытания лежит использование реакции диазотирования и образования азокрасителя (с нитритом натрия, сульфаминовой кислотой и α -нафтолом). В кислоте амидотризоевой допускается содержание соединений с открытой аминогруппой не более 0,015%, а в триомбрате — не более 0,05% (в пересчете на кислоту амидотризоевую).

Для определения содержания органически связанного йода в кислоте амидотризоевой ранее использовался только деструктивный метод элементного анализа. Проведенными исследованиями (Боковой Т.Н.) была показана необходимость дополнительного использования неdestructивного метода определения по карбоксильной группе. Поэтому в ФС включены две методики. Одна из них основана на определении содержания йода в кислоте амидотризоевой после разрушения органической части молекулы (раствором гидроксида натрия в присутствии цинковой пыли) до образования эквивалентного количества йодид-ионов (химизм см. выше). Йодиды отделяют и титруют в фильтрате раствором нитрата серебра, устанавливая эквивалентную точку визуально (с индикатором эозинамом натрия) или потенциометрически с серебряным индикаторным электродом. Эту же методику ФС рекомендует для определения содержания кислоты амидотризоевой или йода в триомбрате.

Вторая методика количественного определения кислоты амидотризоевой основана на использовании кислотных свойств ее раствора в метаноле. В качестве титранта применяют 0,1 М раствор гидроксида натрия и смешанный индикатор. Параллельно проводят контрольный опыт. Расхождение между результатами анализа двумя методиками не должно превышать 1%. Использование двух указанных методик позволяет получить достаточно точную и объективную информацию о количественном содержании кислоты амидотризоевой по фармакологически активной части молекулы.

Описана также методика количественного определения кислоты амидотризоевой, основанная на использовании спектрофотометрии в УФ-области при длине волны 237 нм. В качестве растворителя используют 0,1 М раствор гидроксида натрия. Расчеты выполняют по значению оптической плотности РС₀, устанавливая содержание кислоты амидотризоевой и йода в 60% или 76%-ном триомбрате. В триомбрате определяют также поляриметрическим методом содержание N-метилглюкамина, используя для расчетов значение удельного вращения его растворов.

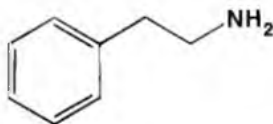
Кислоту амидотризоевую хранят в хорошо укупоренной таре, защищающей от действия света. Ампулы с триомбратом (по 20 мл) хранят по списку Б в защищенном от света месте, чтобы не допустить разложения с выделением йода.

Применяют в качестве рентгеноконтрастного средства триомбрат — водные 60% и 76%-ные растворы смеси натриевой и метилглюкаминной солей кислоты амидотризоевой. Вводят внутривенно или в полость от 20 до 80 мл при рентгенологическом исследовании кровеносных сосудов, сердца, почек, мочевыводящих путей.

ГЛАВА 41. АРИЛАЛКИЛАМИНЫ, ГИДРОКСИФЕНИЛАЛКИЛАМИНЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ

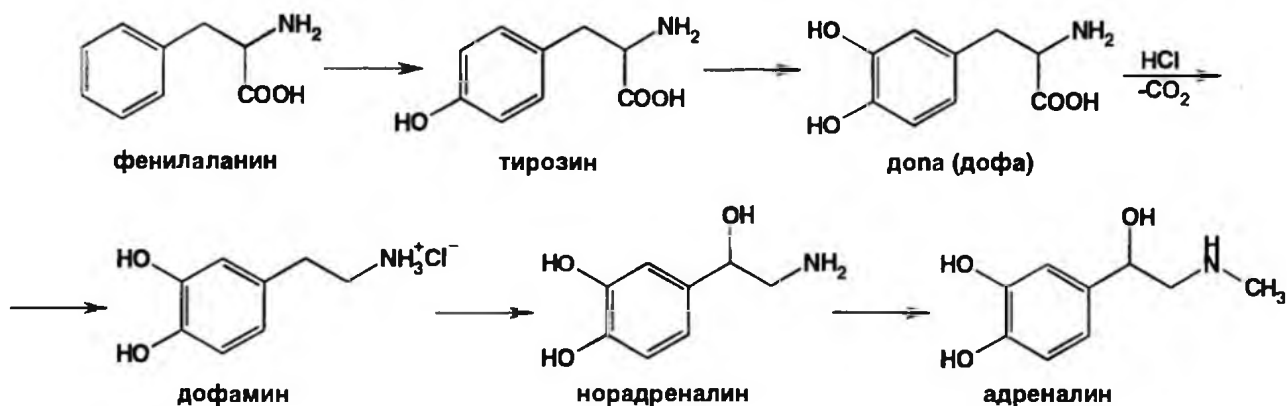
41.1. Биологические предпосылки получения

К числу производных арилалкиламинов относятся как природные биологически активные вещества (алкалоиды, гормоны, антибиотики), так и их синтетические аналоги. Все они в качестве структурной основы содержат в молекуле фенилалкиламин:



Предпосылкой создания многочисленных лекарственных средств, производных фенилалкиламинов, явилось обнаружение в 1895 г. в экстрактах надпочечников и последующее осуществление синтеза в 1904 г. адреналина. Вначале его применяли для повышения артериального давления при коллапсе и для купирования приступов бронхиальной астмы. Позже было установлено, что адреналин и подобные ему вещества играют важную роль в химической передаче нервного возбуждения.

Последующие исследования показали, что нейромедиаторную роль в организме осуществляет не сам адреналин, а норадреналин и его предшественник дофамин. Это открытие положило начало работам по синтезу адреналиноподобных соединений. В дальнейшем был раскрыт последовательный биосинтез, который осуществляется из аминокислот по схеме:



Каждый этап биосинтеза катализируется в организме определенным ферментом. Синтез допа — ферментом тирозин-гидроксилазой и активируется ионами кальция. Превращение допа в дофамин катализируется декарбоксилазой. Дофамин накапливается в различных отделах ЦНС. В аксонах нервных волокон и в мозговом слое надпочечников дофамин выполняет роль промежуточного метаболита. В этих тканях он при участии β -гидроксилазы гидроксилируется до *l*-норадреналина, который в мозговом слое надпочечников при участии фениламиноэтанол-N-метилтрансферазы превращается в *l*-адреналин. Таким образом, адренергический медиатор норадреналин является предшественником («прекурсором») адреналина, а дофамин — нейромедиатором.

Получаемые в процессе биосинтеза в организме соединения носят название *катехоламинов* — группы биогенных аминов, производных пирокатехина (катехола).

Рецепторы катехоламинов есть практически во всех тканях организма человека. Они регулируют многие физиологические функции, в т.ч. повышают частоту и силу сердечных сокращений, уменьшают периферическое сопротивление сосудов, стимулируют гликогенолиз, липолиз, белковый обмен и т.д.

Установленное в результате изучения биосинтеза столь широкое и разностороннее влияние катехоламинов на функции организма явилось основой для их широкого использования в качестве эффективных лекарственных средств.

Одним из продуктов биосинтеза катехоламинов является допа (дофа). Он относится к числу гидроксифенилалкилатических аминокислот; его *l*-изомер (леводопа) и синтетические производные нашли применение в медицинской практике. Один из них — метилдопа, являющийся специфическим стимулятором α_2 -адренорецепторов, активное гипотензивное средство.

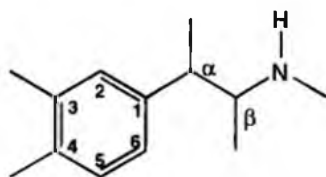
Адреномиметическим действием обладает также ряд других природных веществ. К ним относятся алкалоиды, являющиеся производными фенилалкиламина, в частности эфедрин и его изомеры.

Раскрытие химической структуры катехоламинов и выяснение их роли в организме привело к синтезу большого числа аналогов — близких по химической структуре к природным соединениям, обладающих «измененными» фармакологическими свойствами.

Они представляют собой фенилалкиламины (табл. 41.1), обладают адреномиметическим действием. Проведенные в 1906–1912 гг. исследования внесли важный вклад в учение о связи между их химической структурой и действием на организм. В результате были созданы сосудосуживающие средства: фетанол (этилэфедрин), мезатон (фенилэфрин).

Одним из первых синтетических аналогов адреналина и норадреналина был полученный в 1936 г. изадрин (изопропилнорадреналин). Он не оказывает, в отличие от адреналина, сосудосуживающего действия. Изадрин является неизбирательным β -адреностимулятором, эффективным бронхорасширяющим и кардиостимулирующим средством. Вслед за ним были синтезированы его аналоги, которые нашли широкое применение в медицинской практике. В их числе β -адреностимуляторы: фенотерол, сальбутамол, тербуталин.

Рассмотрение химического строения указанных лекарственных веществ позволяет сделать заключение о том, что применяемые в медицине фенилалкиламины имеют единую структурную основу:



Они отличаются наличием различных заместителей (табл. 41.1).

41.1. Химическая структура фенилалкиламинов и их производных

Лекарственное вещество	Заместители				
	3	4	α	β	N
Дофамин	-OH	-OH	H	H, H	H
Норадреналин	-OH	-OH	H, H	-OH	H
Адреналин	-OH	-OH	H, H	-OH	-CH ₃
Дофа (леводопа)	-OH	-OH	H	H, -COOH	H
Метилдофа (метилдопа)	-OH	-OH	H	-CH ₃ , -COOH	H
Эфедрин (дэфедрин)	H	H	-OH	H, -CH ₃	-CH ₃
Мезатон	-OH	H	-OH	H, H	-CH ₃
Фетанол	-OH	H	-OH	H, H	-C ₂ H ₅
Изадрин	-OH	-OH	-OH	H, H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{---CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$

Сходны по химическому строению с изадрином и другие синтетические аналоги катехоламинов: фенотерол, сальбутамол, верапамил.

В результате направленного научного поиска по принципу «конструирования» лекарственных веществ, на основе данных о физиологической роли β -адренорецепторов был осуществлен синтез ряда соединений, проявляющих β -адреноблокирующее действие — так называемых β -адреноблокаторов. Адреноблокаторы по избирательности действия разделяются на β_1 - и β_2 -адреноблокаторы. Это действующие одновременно на β_1 (сердце) и β_2 (бронхи) адренорецепторы. Их называют *неизбирательными* (коллективными). Блокирующие только β_1 -адренорецепторы (сердце) называют *избирательными* (кардиоселективными).

В числе первых в 1964 г. синтезирован и быстро нашел применение обладающий антигипертензивным и противоаритмическим действием избирательный β_1 -адреноблокатор пропранолол (анаприлин). Затем были получены неизбирательные (окспренолол, пиндолол, надолол) и избирательные (атенолол, практолол, метопролол) адреноблокаторы. С точки зрения химического строения эти лекарственные вещества составляют группу замещенных гидроксипропаноламинов. Подобно фенилалкиламинам, они сходны между собой по химической структуре, т.к. все имеют в молекуле связанную простой эфирной связью ароматическую и алифатическую часть.

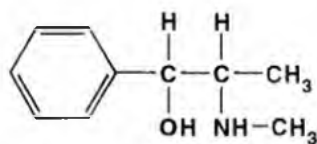
Кроме рассмотренных арилалкиламинов и гидроксифенилалкиламинов, к этому ряду соединений могут быть отнесены: нитрофенилалкиламины (антибиотик хлорамфеникол и его эфиры) и аминодибромфенилалкиламины (синтетические средства бромгексин и амброксол). Структурной основой указанных лекарственных веществ также является фенилалкиламин.

41.2. Алкалоиды, производные фенилалкиламинов

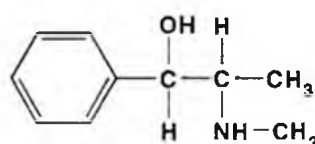
Относящийся к этой группе алкалоид эфедрин и его диастереомер псевдоэфедрин содержатся (0,5-2%) в различных видах эфедры, семейства эфедровых (Ephedraceae). Наибольшее количество эфедрина содержится в забайкальской эфедре (*Ephedra monosperma*), которая является основным сырьем для его получения. Извлекают эфедрин из сырья горячей водой. Разделение эфедрина и псевдоэфедрина осуществляют перекристаллизацией оксалатов (оксалат псевдоэфедрина лучше растворим в воде).

Возрастающая потребность в эфедрине и сокращение запасов дикорастущего сырья обусловили необходимость создания промышленных способов его синтеза. Определенные трудности в синтезе эфедрина, аналогичного природному алкалоиду, обусловлены образованием нескольких его изомеров. Ввиду наличия в молекуле двух асимметрических атомов углерода эфедрин может существовать в виде двух диастереомеров: эфедрина (*эритро*-изомер) и псевдоэфедрина (*трео*-изомер). Каждый из них представляет собой рацемат и состоит из двух оптических антиподов: лево- и правовращающего.

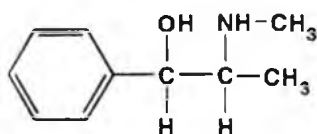
Следовательно, изомеры эфедрина и псевдоэфедрина имеют различную пространственную структуру:



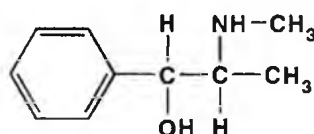
I - эфедрин



I - псевдоэфедрин

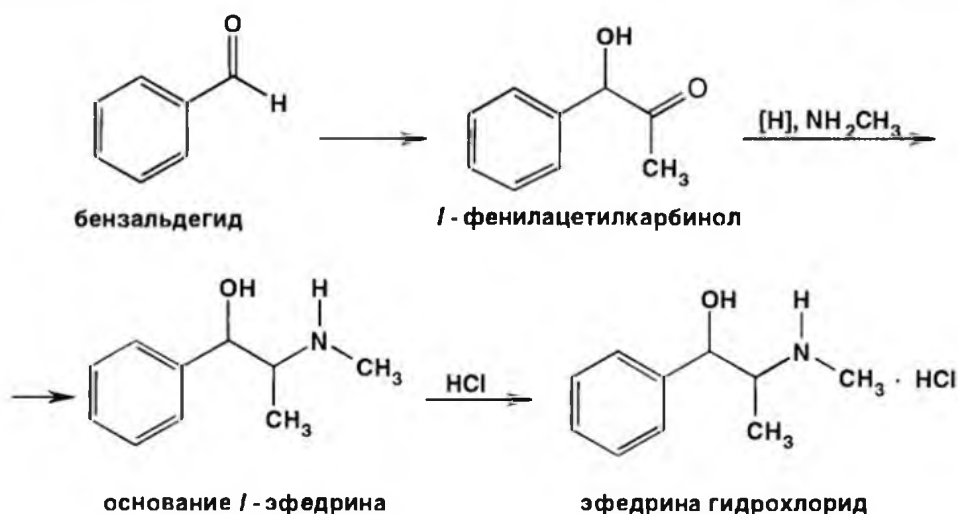


d - эфедрин



d - псевдоэфедрин

Природный алкалоид является левовращающим *эритро*-изомером эфедрина. Получают его с помощью биосинтеза, который основан на сбраживании патоки из сахара дрожжами в присутствии бензальдегида. Контроль процесса брожения осуществляют по изменению оптического вращения реакционной массы. Затем левовращающий фенилацетилкарбинол подвергают восстановительному метиламинированию и полученное основание *l*-эфедрина переводят в гидрохлорид:



В последние годы для применения разрешен также дэфедрин, получаемый из побегов эфедры хвощевой (горной) *Ephedra equisetina* Bunge. Отличается от эфедрина тем, что представляет собой правовращающий *трео*-изомер, т.е. это *d*-изомер псевдоэфедрина, применяемый в виде гидрохлорида.

По физическим свойствам эфедрина гидрохлорид и дэфедрин имеют обусловленные изомерией как сходства, так и различия (табл. 41.2).

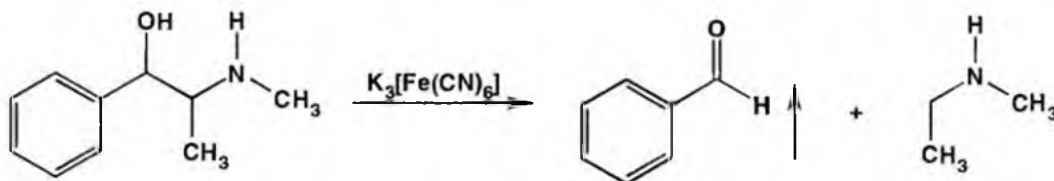
41.2. Свойства алкалоидов, производных фенилалкиламинов

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Ephedrine Hydrochloride — эфедрина гидрохлорид	<i>l</i>-эритро-2-метил-амино-1-фенилпропанола-1 гидрохлорид	Белый кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 216–221°C. Удельное вращение от –33 до –36° (5%-ный водный раствор)
Dephadrine — дэфедрин	<i>d</i>-трео-2-метил-амино-1-фенилпропанола-1 гидрохлорид	Бесцветные игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок со слабым специфическим запахом. Т. пл. 183–186°C. Удельное вращение от +61 до +63° (5%-ный водный раствор)

Эфедрина гидрохлорид и дэфедрин — белые или бесцветные кристаллические вещества. Как и другие соли органических оснований, легко растворимы в воде, растворимы (эфедрина гидрохлорид) или легко растворимы (дэфедрин) в этаноле, практически нерастворимы в эфире. Они отличаются по температуре плавления и удельному вращению, что позволяет использовать эти константы для целей идентификации. Эфедрина гидрохлорид и дэфедрин дают положительную реакцию на хлориды. Основание эфедрина растворимо в воде, поэтому при действии растворов едких щелочей на раствор гидрохлорида осадок не выпадает. Этим эфедрина гидрохлорид отличается от многих других солей алкалоидов.

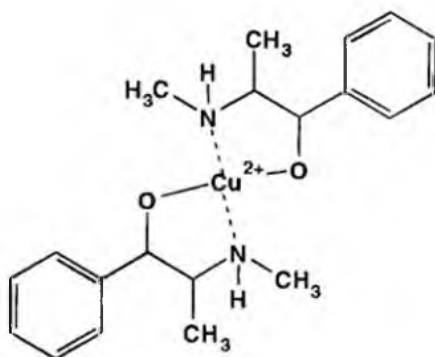
Подлинность эфедрина гидрохлорида и дэфедрина можно подтвердить спектрофотометрическим методом. УФ-спектр 0,05%-ного водного раствора эфедрина гидрохлорида имеет в области 230-300 нм три максимума (251, 257 и 263 нм) и два минимума (253 и 261 нм) поглощения. УФ-спектр аналогичного раствора дэфедрина также имеет три максимума поглощения (251, 257 и 263 нм).

Обнаружить основание эфедрина можно путем его разрушения до образования бензальдегида при нагревании с различными окислителями, например гексацианоферратом (III) калия:



Бензальдегид имеет запах горького миндаля.

Испытание на подлинность (по ФС) основано на образовании комплексного соединения синего цвета при взаимодействии эфедрина гидрохлорида с раствором сульфата меди в присутствии гидроксида натрия. После взбалтывания реакционной смеси с эфиром последний приобретает фиолетово-красный цвет, а водный слой сохраняет синее окрашивание. Состав комплекса:

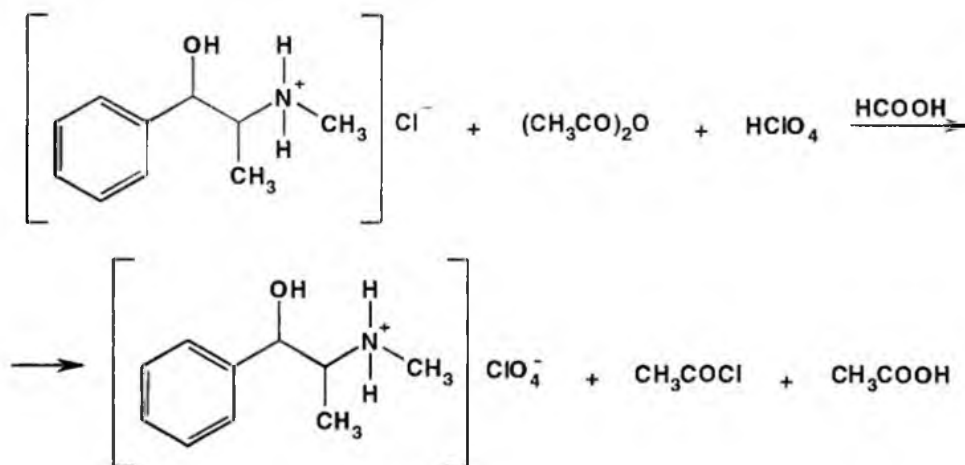


Цветная реакция с раствором сульфата меди может быть использована для установления подлинности дэфедрина, у которого в тех же условиях появляется сине-фиолетовое окрашивание. После взбалтывания с эфиром смесь расслаивается и приобретает в эфирном слое едва заметное розовое окрашивание, а водный слой становится синим.

Отличить эфедрин от других арилалкиламинов можно с помощью фосфорномолибденовой кислоты по образующемуся желтому осадку, который растворяется от прибавления раствора аммиака. Подобно аминокислотам, аминокислотам и аминокислотам, он дает в щелочной среде цветную реакцию с нингидрином (темно-фиолетовое окрашивание), но не образует окрашенных продуктов с окислителями, как аминокислоты.

При испытании на чистоту в числе других примесей устанавливают наличие солей аммония (по выделению аммиака после добавления щелочи и нагревания до 65°C).

Методика количественного определения эфедрина гидрохлорида и дэфедрина в неводной среде основана на использовании в качестве растворителей муравьиной кислоты и уксусного ангидрида. Такое сочетание растворителей подавляет диссоциацию хлороводородной кислоты, что позволяет осуществлять титрование без участия ацетата ртути (II). Титрантом служит хлорная кислота (индикатор кристаллический фиолетовый):



МФ рекомендует проводить титрование в неводной среде (ледяная уксусная кислота) в присутствии ацетата ртути.

Количественное определение являющихся гидрохлоридами эфедрина и дэфедрина можно выполнить также алкалиметрическим методом (по связанной хлороводородной кислоте) или аргентометрически (по хлорид-иону). Периодатометрический метод определения эфедрина гидрохлорида основан на его окислении периодатом калия в слабощелочной среде.

Реакция образования комплексного соединения с меди сульфатом может быть использована для фотоколориметрического и титриметрического определения эфедрина гидрохлорида.

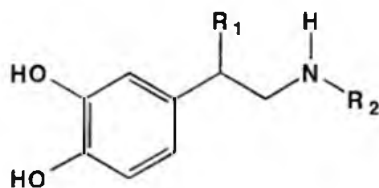
Для количественного определения эфедрина гидрохлорида в лекарственных формах используют спектрофотометрию в УФ-области и фотоколориметрический метод, основанный на использовании цветной реакции с нингидрином, а также экстракционно-фотометрическое определение после образования ионных ассоциатов с красителями — метиловым оранжевым, бромтимоловым синим.

Хранить эти лекарственные вещества следует по списку Б, предохраняя от действия света, эфедрина гидрохлорид — в хорошо укупоренной таре, а дэфедрин — в сухом месте.

Являясь адреномиметическими средствами, эфедрина гидрохлорид и дэфедрин проявляют сосудосуживающее, бронхорасширяющее действие. Назначают внутрь и парентерально для сужения сосудов (при травмах, потерях крови), при бронхиальной астме, аллергических заболеваниях. Эфедрина гидрохлорид применяют местно в виде 2-5%-ных растворов в офтальмологической и оториноларингологической практике. Дэфедрин применяют при бронхиальной астме, острых и хронических астмоидных бронхитах внутрь по 0,03-0,06 г 2-3 раза в день в течение 10-20 дней.

41.3. Катехоламины

Общая формула катехоламинов может быть представлена следующим образом:



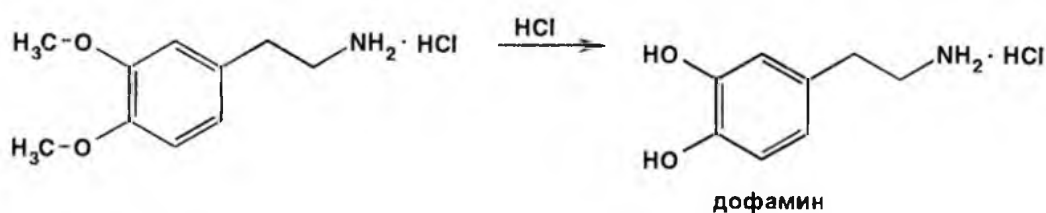
где $R_1 = H; OH$; $R_2 = H; CH_3$.

В качестве лекарственных веществ применяют: допамин (дофамин), эпинефрин (адреналин), эпинефрина гидротартрат, норэпинефрина (норадреналина) гидротартрат (табл. 41.3).

Природным источником получения адреналина и кортикостероидов служат надпочечники крупного рогатого скота и свиней. Надпочечники — парные железы, состоящие из двух слоев: коркового и мозгового. Мозговой слой вырабатывает гормон *адреналин*, а корковый — около 40 различных гормонов, известных под названием *кортикостероиды*. Гормоны экстрагируют 80%-ным этиловым спиртом. Белки денатурируются, а из экстракта отгоняют спирт. Оставшийся водный раствор обезжиривают с помощью петролейного эфира, затем подкисляют и добавляют дихлорэтан. Дихлорэтан извлекает кортикостероиды, а в подкисленном растворе остается адреналина гидрохлорид. Остатки сопутствующих веществ из раствора удаляют, действуя раствором ацетата свинца. Очистку адреналина от примесей производят, последовательно превращая его в адреналин-основание (с помощью раствора аммиака), а затем и в адреналина битартрат (действием винной кислоты). Этот процесс повторяют несколько раз.

Адреналин впервые выделен русским ученым Н.О. Цибульским в конце XIX в., а в 1903 г. установлена его химическая структура, которая была подтверждена синтезом. В последующие годы был выделен сопутствующий адреналину гормон норадреналин, его предшественник дофамин и осуществлен их синтез.

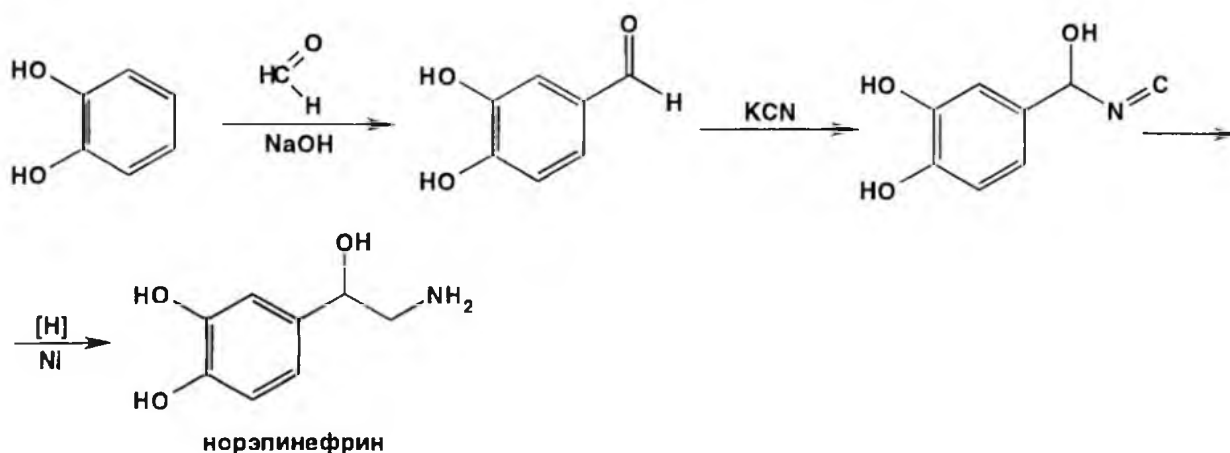
Известны различные способы их синтеза. Дофамин получают обработкой гидрохлорида гомовератриламина хлороводородной кислотой при 100-115°C:



Исходным продуктом синтеза эпинефрина может быть пирокатехин:



Синтез норэпинефрина также осуществляют из пирокатехина путем последовательного формилирования, цианирования, гидрирования:



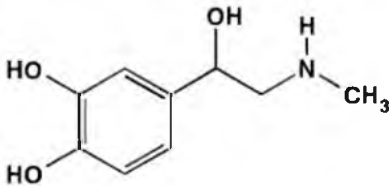
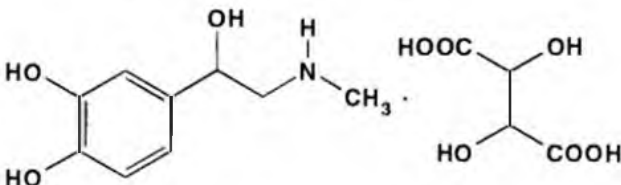
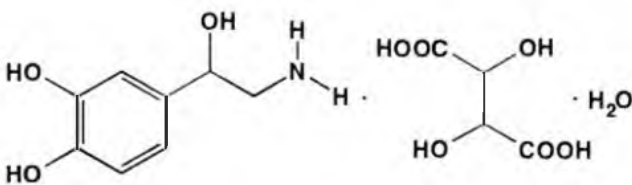
Наличие асимметрических углеродных атомов в молекулах эпинефрина и норэпинефрина обуславливает существование оптических изомеров. Полученные в результате синтеза рацематы разделяют с помощью винной кислоты. Применяют в медицине полученный из надпочечников скота или синтетический эпинефрин и гидротартраты левовращающих оптических изомеров эпинефрина и норэпинефрина. Они в 12 раз более активны по сравнению с правовращающими антиподами. Катехоламины являются амфолитами. Кислотные свойства им придают имеющиеся в молекуле фенольные гидроксилы. Наличие первичной (дофамин и норэпинефрин) или вторичной (эпинефрин) аминогрупп в молекулах придает основные свойства и обуславливает способность образовывать соли.

Катехоламины представляют собой белые кристаллические вещества. Они могут иметь сероватый или желтоватый оттенок (табл. 41.3). ГФ предусматривает контроль содержания оптических изомеров в эпинефрине, его битартрате и норэпинефрина битартрате.

41.3. Свойства катехоламинов

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Dopamine Hydrochloride — допамина гидрохлорид (Дофамин)	2-(3,4-диоксифенил)-этиламина гидрохлорид	Белый или белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 245-250°C (с разложением)

Окончание таблицы 41.3

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Epinephrine — эпинефрин (Адреналин)	 $I-1-(3',4'\text{-диоксифенил})-2\text{-метиламиноэтанол}$	Белый или кремово-белый мелкокристаллический порошок без запаха. Изменяет окраску под влиянием воздуха и света. Удельное вращение от -50 до -54° (4%-ный раствор в 1 М хлороводородной кислоте)
Epinephrine Bitartrate — эпинефрина битартрат (Адреналина гидротартрат)	 $I-1-(3',4'\text{-диоксифенил})-2\text{-метиламиноэтанола гидротартрат}$	Белый или белый с сероватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Т. пл. $147-152^\circ\text{C}$ (с разложением). Легко изменяется под действием света и кислорода воздуха
Norepinephrine Bitartrate — норэпинефрина битартрат (Норадреналина гидротартрат)	 $I-1-(3',4'\text{-диоксифенил})-2\text{-аминоэтанола гидротартрат}$	Белый или почти белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Т. пл. $100-106^\circ\text{C}$. Удельное вращение от -10 до -12° (2%-ный водный раствор)

Эпинефрина битартрат необходимо предварительно отделить от оптически активной винной кислоты, превратить его в основание, а затем в гидрохлорид, удельное вращение раствора которого должно быть от -48 до -54° . Эпинефрин (основание) очень мало растворим в воде, умеренно растворим в 0,1 М хлороводородной кислоте, практически нерастворим в этаноле и хлороформе.

Лекарственные вещества, являющиеся солями, легко растворимы в воде и практически нерастворимы в эфире и хлороформе. В этаноле дофамин, эпинефрина и норэпинефрина битартраты мало или очень мало растворимы. Являясь фенолами, все они растворяются в растворах щелочей с образованием фенолятов (феноксидов).

Подлинность дофамина, эпинефрина и норэпинефрина битартрата подтверждают по ИК-спектрам, снятым в дисках с калия бромидом в области $2000-400\text{ см}^{-1}$. Полосы поглощения должны полностью совпадать с прилагаемым к ФС рисунком спектра.

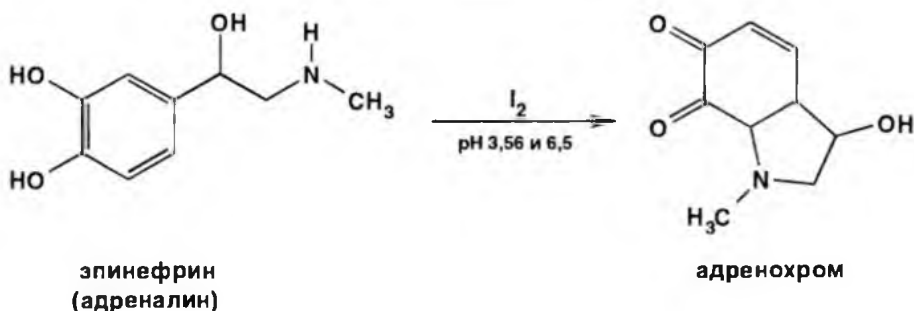
УФ-спектр 0,005%-ного раствора дофамина в 0,1 М хлороводородной кислоте в области $230-300\text{ нм}$ должен иметь максимум поглощения при 280 нм и минимум поглощения при 250 нм . Эпинефрина и норэпинефрина битартраты в том же растворителе имеют максимумы поглощения при 279 нм . ФС рекомендует для подтверждения подлинности устанавливать удельный показатель поглощения при длине волны 279 нм .

Дофамин в водном растворе после добавления 4-аминоантипирина приобретает красное окрашивание. Эпинефрин, норэпинефрина битартрат, как и другие фенолы, вступают в реакции азосочетания, образуя окрашенные азосоединения, дают цветную реакцию с α -нитрозо- β -нафтолом (красно-бурое окрашивание), с нингидрином (желтое). Для идентификации могут быть также использованы некоторые осадительные (общее алкалоидные) реактивы.

Подобно другим фенолам, катехоламины окисляются кислородом воздуха, образуя окрашенные продукты. Известны многочисленные химические реакции, основанные на их окислении. ФС рекомендует для испытания подлинности общую цветную реакцию с раствором хлорида железа (III). Дофамин, эпинефрин, норэпинефрина битартрат образуют с этим реактивом изумрудно-зеленое окрашивание, переходящее от капли раствора аммиака в вишнево-красное, т.к. изменение pH среды вызывает изменение состава окрашенного комплекса.

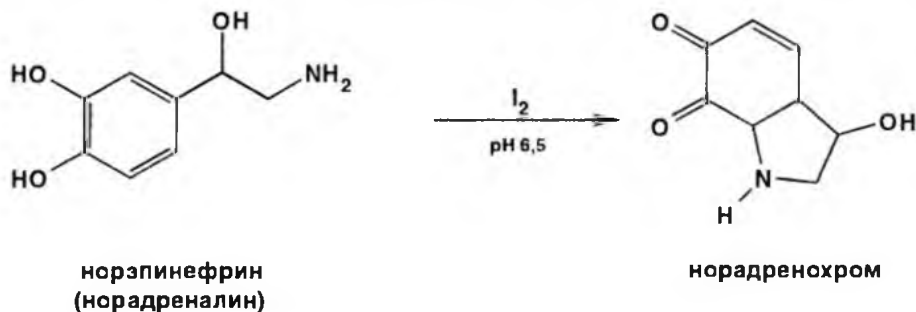
При нагревании до 60°C эпинефрина с 1%-ным раствором йодата калия и разведенной ортофосфорной кислотой появляется стойкое красно-фиолетовое окрашивание. Реакция подтверждает наличие в молекуле двухатомного фенола.

Отличать друг от друга эпинефрин и норэпинефрин можно реакцией окисления 0,1 М раствором йода в двух буферных растворах, имеющих pH соответственно 3,56 и 6,5. Эпинефрин в растворах, имеющих как pH 3,56, так и pH 6,5, образует адренохром, придающий растворам темно-красное окрашивание:

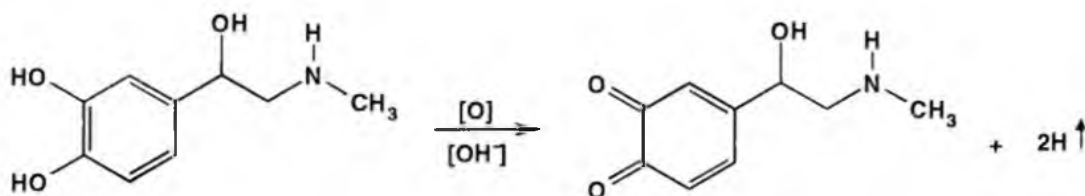


Окраска сохраняется (при pH 3,56) и после добавления 0,1 М раствора тиосульфата натрия.

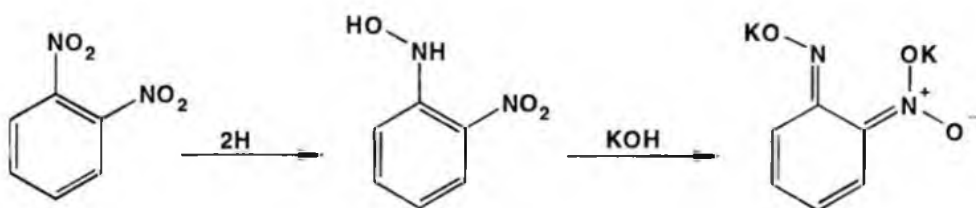
Норэпинефрин образует норадренохром (красно-фиолетового цвета) только в растворах, имеющих pH 6,5:



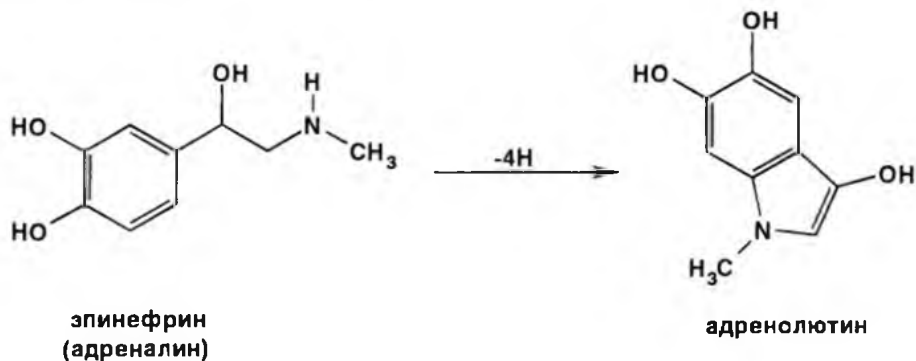
Эпинефрин и норэпинефрин восстанавливают серебро из аммиачного раствора, дают положительную реакцию с реактивом Фелинга. Цветная реакция с 1,2-динитробензолом основана на окислении в щелочной среде с образованием *орто*-хинона:



Происходит восстановление 1,2-динитробензола до окрашенных в сине-фиолетовый цвет соединений *орто*-хиноидной структуры:



Если к раствору эпинефрина прибавить небольшой объем щелочи, появляется желто-зеленая флуоресценция продуктов его окисления (адренолютин):

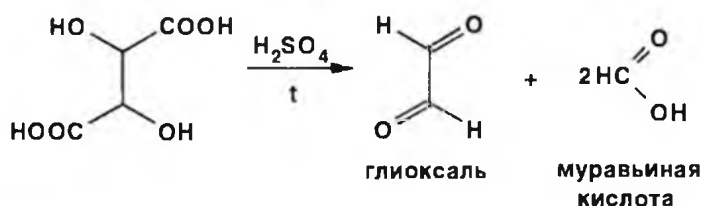


При смешении раствора эпинефрина битартрата с 4%-ным раствором сульфата ртути (II) постепенно появляется розовое окрашивание. Специфичной для эпинефрина является реакция с реактивом, который готовят путем растирания желтого оксида ртути и тиоцианата калия в разведенной азотной кислоте. При нагревании до кипения реактива и эпинефрина появляется интенсивная красная или пурпурно-красная окраска. Цветная реакция с молибдатом аммония, нитритом натрия в присутствии диэтилентриаминпентауксусной кислоты использована для фотометрического определения эпинефрина при длине волны 465 нм.

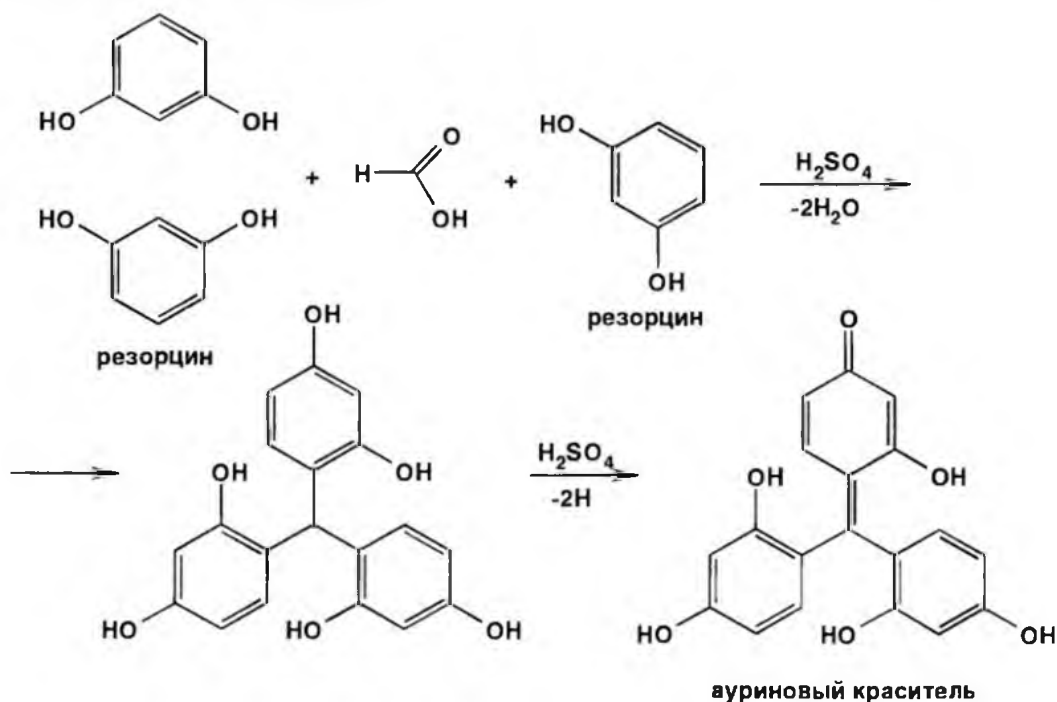
Для испытания подлинности растворов битартратов эпинефрина и норэпинефрина может быть использована реакция выделения оснований, которые нерастворимы в воде. Для выполнения этого испытания применяют раствор аммиака, так как под действием щелочей происходит образование растворимых феноксидов.

В дофамине, являющемся гидрохлоридом, открывают присутствие хлорид-ионов.

Для обнаружения тартрат-иона в солях эпинефрина и норэпинефрина используют реакцию, основанную на дегидратации и последующем окислении при нагревании с концентрированной серной кислотой в присутствии резорцина. Происходит вначале образование глиоксала и муравьиной кислоты:



Затем муравьиная кислота вступает в реакцию конденсации с тремя молекулами резорцина. В результате образуется ауриновый краситель, имеющий хиноидную структуру:

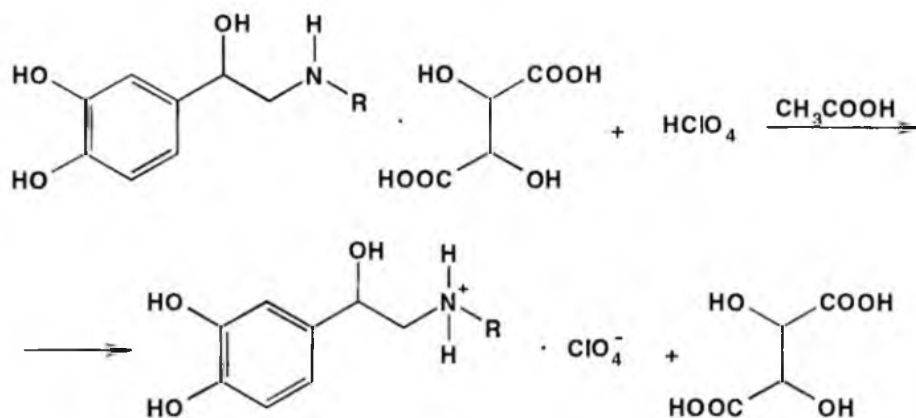


При испытании на чистоту дофамина устанавливают наличие примеси исходного продукта синтеза метоксипроизводного — гомовератриламина (не более 0,8%). Испытание выполняют методом ТСХ на пластинках с порошковой целлюлозой в системе *n*-бутанол-ледяная уксусная кислота-вода (40:10:50). После высушивания и проявления пятно примеси не должно превышать пятно свидетеля (по величине и интенсивности окраски).

Основное испытание на чистоту эпинефрина и норэпинефрина битартратов — обнаружение допустимых пределов примесей промежуточных продуктов синтеза. В эпинефрине обнаруживают адреналон, а в норэпинефрине — норэдреналон, устанавливая оптическую плотность растворов в 0,01 М хлороводородной кислоте при 310 нм.

В эпинефрине и его битартрате устанавливают также наличие примеси норэпинефрина. Для его обнаружения используют цветную реакцию с 1,2-нафтохинон-4-сульфонатом калия и метод ТСХ на пластинках Силуфол, а для количественного определения (допустимо не более 0,0018%) — метод ВЭЖХ в подвижной фазе вода-метанол (85:15). Расчет содержания норэпинефрина выполняют по площадям пика.

Количественное определение эпинефрина, а также эпинефрина и норэпинефрина битартратов (по ФС) выполняют методом неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты, титруя 0,1 М раствором хлорной кислоты (индикатор метиловый фиолетовый или кристаллический фиолетовый):



В этих же условиях, но с добавлением ацетата ртути выполняют количественное определение (по МФ) дофамина. Дофамин (по ФС) количественно определяют в неводной среде, используя в качестве растворителя смесь муравьиной кислоты и уксусного ангидрида (3:15). Индикатором служит кристаллический фиолетовый.

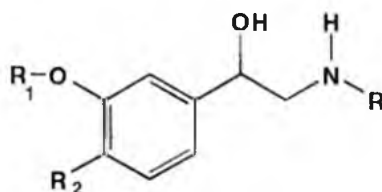
Для определения эпинефрина и норэпинефрина битартратов в лекарственных формах используют методы УФ-спектрофотометрии (в максимуме светопоглощения — 279 нм) и фотоколориметрии, основанные на цветных реакциях с желтоцитратным и другими реактивами.

Лекарственные вещества катехоламинов хранят по списку Б. Поскольку они легко окисляются под действием света и кислорода воздуха, их следует хранить в защищенном от света месте в герметически укупоренной таре из оранжевого стекла или в запаянных ампулах. Для стабилизации к инъекционным растворам эпинефрина и норэпинефрина битартратов добавляют 0,1% натрия метабисульфита [пентаоксодисульфата (IV) натрия], обладающего восстановительными свойствами.

Дофамин, эпинефрина и норэпинефрина битартраты применяют в качестве адреномиметических (сосудосуживающих) средств. Показаниями для применения дофамина являются шоковые состояния различной этиологии и необходимость улучшения гемодинамики острой сердечно-сосудистой недостаточности, вызванной патологическими состояниями. Эффективен только при внутривенном капельном введении. Выпускают 0,5 и 4% растворы в ампулах по 5 мл. Лекарственные препараты битартратов эпинефрина и норэпинефрина применяют при коллапсе, остром снижении артериального давления в результате травм, отравлений, для уменьшения кровотечений и при кровопотерях. Эпинефрина битартрат вводят подкожно в виде 0,18%-ного раствора по 0,1–0,5 мл. Норэпинефрина битартрат вводят внутривенно в виде 0,2%-ного раствора. В офтальмологической и оториноларингологической практике применяют 0,1%-ные растворы эпинефрина битартрата.

41.4. Синтетические аналоги катехоламинов

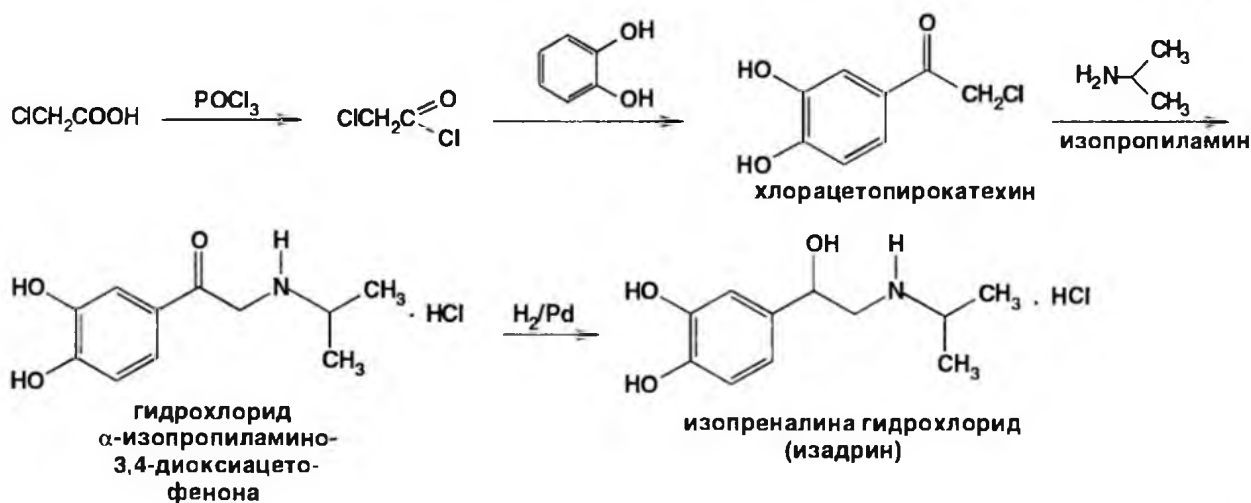
Общая формула синтетических аналогов несколько отличается от природных катехоламинов:



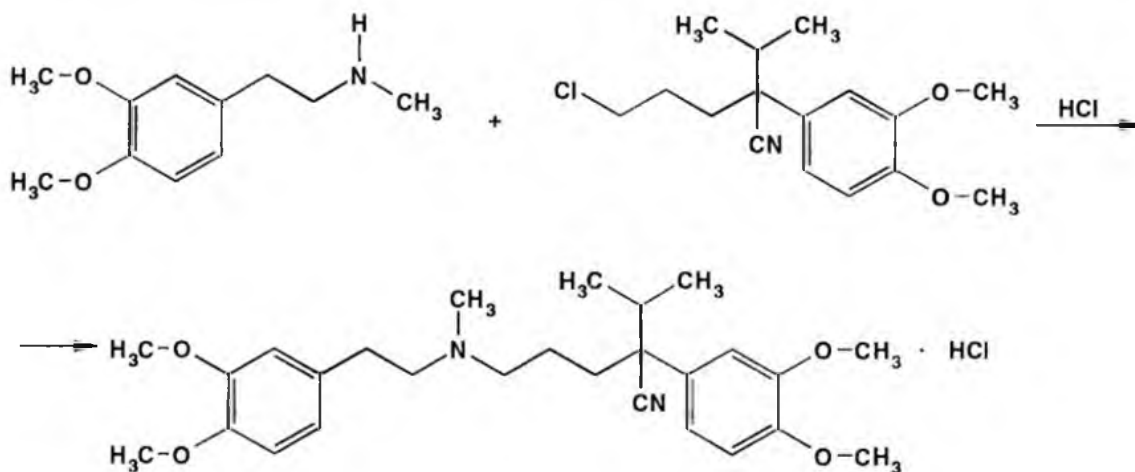
Из этого ряда лекарственных веществ будут рассмотрены изопrenalина гидрохлорид (изадрин), фенотерола гидробромид, сальбутамол, верапамила гидрохлорид (изонитин) (табл. 41.4).

В бензольном ядре могут быть заместители: фенольные гидроксилы (в *орто*- или *мета*-положении), оксиметильные или метоксильные радикалы. Радикал (R) в алифатической цепи может иметь различное число атомов углерода (изопrenalина гидрохлорид, сальбутамол) или включать ароматическое ядро с различными заместителями (фенотерола гидробромид, верапамила гидрохлорид). У верапамила отсутствует оксигруппа в алифатической цепи.

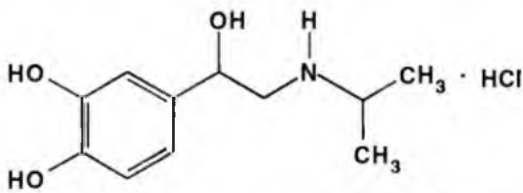
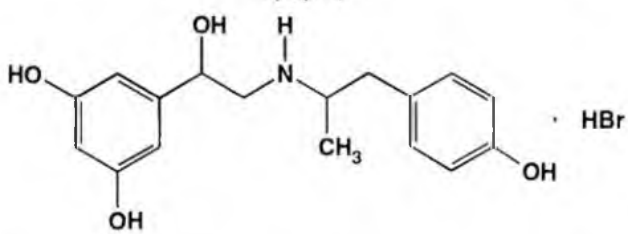
Синтез изопrenalина гидрохлорида был осуществлен во ВНИХФИ. Схема промышленного метода его получения из хлоруксусной кислоты и пирокатехина:



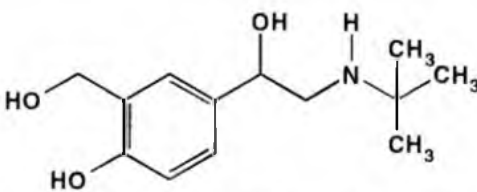
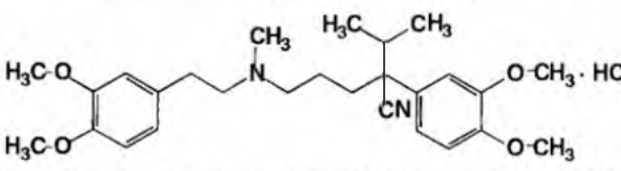
Вераламина гидрохлорид синтезируют конденсацией N-метилговератрилами́на с α-изопропил-α-(хлорпропил)-3,4-диметоксифенилацетонитрилом:



41.4. Свойства синтетических аналогов катехоламинов

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Isoprenaline Hydrochloride — изопреналина гидрохлорид (Изадрин)	 1-(3',4'-диоксифенил)-2-изопропиламиноэтанола гидрохлорид (изопропилнорэфедрин)	Белый кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 166-172°C
Fenoterol Hydrobromide — фенотерола гидробромид (Беротек)	 1-(3,5-диоксифенил)-2-пара-окси-(α-метилфениламино)-этанола гидробромид	Белый кристаллический порошок

Окончание таблицы 41.4

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Salbutamol — сальбутамол (Вентолин)	 2-Трет-бутиламино-1-(4-окси-3-оксиметил-фенил)-этанол	Белый или почти белый мелкокристаллический порошок без запаха. Допускается комкование. Т. пл. 152-158°C
Verapamil Hydrochloride — верапамил гидрохлорид (Изоптин)	 5[(3,4-диметоксифенилэтил)-метиламино]-2-(3,4-диметоксифенил)-2-изопропилвалеронитрила гидрохлорид	Белый или почти белый кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 140-145°C

По физическим свойствам (табл. 41.4) синтетические аналоги катехоламинов представляют собой белые кристаллические вещества. Сальбутамол применяют в виде основания, остальные являются солями органических оснований. Изопреналина гидрохлорид легко растворим в воде и умеренно растворим в этаноле. Сальбутамол умеренно, но медленно растворим в воде и этаноле, верапамил гидрохлорид растворим в воде и этаноле. В эфире все рассматриваемые лекарственные вещества практически нерастворимы. В хлороформе легко растворим верапамил гидрохлорид.

С помощью ИК-спектров подтверждают подлинность указанных лекарственных веществ. Они должны быть идентичны спектрам соответствующих стандартных образцов.

Подлинность устанавливают также методом УФ-спектрофотометрии. УФ-спектр раствора изопреналина гидрохлорида в 0,1 М хлороводородной кислоте характеризуется наличием двух максимумов поглощения — в области 223 и 279 нм. Сальбутамол имеет в том же растворителе один максимум при 276 нм. Фенотерола гидрохлорид в 0,01 М растворе хлороводородной кислоты имеет максимум при 276 нм, а верапамил гидрохлорид — максимумы при 229 и 278 нм (в том же растворителе). МФ рекомендует устанавливать в максимумах поглощения величины оптических плотностей растворов определенных концентраций синтетических аналогов катехоламинов.

Для подтверждения подлинности используются также цветные реакции, большинство из которых основано на образовании продуктов окисления.

Изопреналина гидрохлорид, подобно эпинефрину и норэпинефрину, с раствором хлорида железа (III) образует изумрудно-зеленое окрашивание, переходящее от капли раствора аммиака в вишнево-красное, а затем в оранжево-красное. Сальбутамол с этим реактивом образует красно-фиолетовое окрашивание, не исчезающее после добавления 5%-ного раствора гидрокарбоната натрия. Если вместо него добавить раствор гидроксида натрия, то выпадает аморфный осадок и выделяется газ. При последующем добавлении нескольких капель концентрированной серной кислоты раствор становится бесцветным.

Изопреналина гидрохлорид дает цветную реакцию с азотистой кислотой (грязно-фиолетовое окрашивание). Как и другие фенолы, изопреналина гидрохлорид может вступать в реакцию азосочетания, образуя окрашенное (вишнево-красное) азосоединение. Он дает цветные реакции с α -нитрозо- β -нафтолом (красно-бурое), нингидрином (желтое), йодатом калия в кислой среде (вишнево-красное), с фосфорномолибденовой кислотой (зеленое) окрашивание.

При использовании в качестве реактива хлорамина изопреналина гидрохлорид приобретает малиновое окрашивание, которое после добавления 4-аминоантипирина переходит в красное. С селенистой кислотой изопреналина гидрохлорид образует бурый аморфный осадок. При взаимодействии с сульфатом церия (IV) получается окрашенный продукт, имеющий красно-оранжевую окраску.

С помощью некоторых цветных реакций можно отличить изопреналина гидрохлорид от других арилалкиламинов природного происхождения. В присутствии гидроксида натрия изопреналин с ионами меди образует комплекс, имеющий, в отличие от эфедрина и мезатона, темно-зеленое окрашивание. От эпинефрина изопреналина гидрохлорид отличают по реакции с фосфорновольфрамовой кислотой. Образуется белый осадок, который при стоянии становится коричневым.

Для отличия изопреналина от норэпинефрина используют реакцию окисления 0,1 М раствором йода. Необходимое значение pH создается с помощью 0,1 М раствора хлороводородной кислоты. Через 5 мин добавляют избыток 0,1 М раствора тиосульфата натрия. Йод обесцвечивается, раствор приобретает розовое окрашивание.

При добавлении к 50 мл 2%-ного раствора тетрабората натрия 0,01 г сальбутамола, 1 мл 3%-ного раствора 4-аминоантипирина, 4 мл гексацианоферрата (III) калия и 10 мл хлороформа после перемешивания и отстаивания слой хлороформа окрашивается в красно-оранжевый цвет.

Верапамил гидрохлорид в водном растворе (1:100) после добавления раствора разведенной серной кислоты и 1%-ного раствора перманганата калия образует красно-фиолетовый осадок, быстро растворяющийся с образованием светло-желтого раствора. Из того же водного раствора (1:100) после добавления разведенной азотной кислоты выпадает белый

осадок. Белый осадок основания выпадает после добавления раствора гидроксида натрия к водному раствору верапамила гидрохлорида. После отделения осадка через плотный бумажный фильтр в фильтрате обнаруживают хлорид-ионы. Изопреналина гидрохлорид дает характерную реакцию на хлориды в водном растворе. Выполняют также испытание на бромид-ионы в фенотерола гидробромиде.

При испытании изопреналина гидрохлорида на чистоту для обнаружения в нем примеси изопреналона (промежуточный продукт синтеза) измеряют при 310 нм оптическую плотность 0,2%-ного раствора в 0,01 М хлороводородной кислоте (не более 0,2).

Посторонние примеси в остальных лекарственных веществах устанавливают методом ТСХ на пластинках Силуфол УФ-254 по наличию и расположению пятен или по значению R_f .

Количественное определение синтетических аналогов катехоламинов выполняют методом неводного титрования. Методики отличаются использованием разных растворителей. Изопреналина и верапамила гидрохлориды подобно другим гидрохлоридам органических оснований титруют в присутствии ацетата ртути. Растворителем служит ледяная уксусная кислота, титрантом — 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатором — кристаллический фиолетовый или 1-нафтолбензин (МФ). Неводное титрование верапамила гидрохлорида выполняют также в смеси ледяной уксусной кислоты и уксусного ангидрида, точку эквивалентности устанавливают потенциометрически.

Сальбутамол определяют в тех же условиях, но без ацетата ртути. Для определения верапамила гидрохлорида в качестве растворителя используют смесь (1:40) муравьиной кислоты и уксусного ангидрида (химизм рассмотрен на примере эфедрина гидрохлорида).

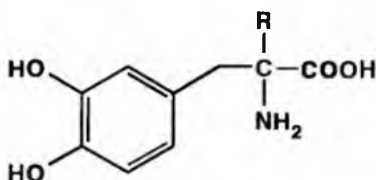
Фенотерола гидробромид количественно определяют спектрофотометрическим методом в максимуме поглощения при длине волны 276 нм. Растворителем и раствором сравнения служит 0,01 М раствор хлороводородной кислоты.

Хранят синтетические аналоги катехоламинов по списку Б, в защищенном от света месте, учитывая их склонность к окислению. Изопреналина гидрохлорид окисляется даже в темноте, особенно при повышении температуры и во влажной атмосфере. Поэтому его хранят в плотно закупоренных банках оранжевого стекла. Водный раствор изопреналина гидрохлорида при стоянии становится розовым. Аэрозоли хранят при температуре не выше 25°C вдали от огня, источников тепла, прямых солнечных лучей. Не допускается замораживание.

Изопреналина гидрохлорид, фенотерола гидробромид и сальбутамол — адреномиметические (сосудо- и бронхорасширяющие) средства. Как и другие стимуляторы β -адренорецепторов, они стимулируют работу сердца, расслабляют мускулатуру бронхов, желудка, кишечника. Используются для купирования и лечения приступов бронхиальной астмы в виде 0,5-1%-ных растворов для ингаляций и аэрозолей. Применяют также внутрь в виде таблеток по 0,002-0,005 г (изопреналина гидрохлорид, сальбутамол). Верапамила гидрохлорид — коронаролитическое и антиаритмическое средство, антагонист ионов кальция. Назначают при ишемии сердца, стенокардии и ее сочетании с аритмией в виде таблеток (по 0,04-0,08 г) и растворов для внутривенного введения (по 2-4 мл 0,25%-ного раствора).

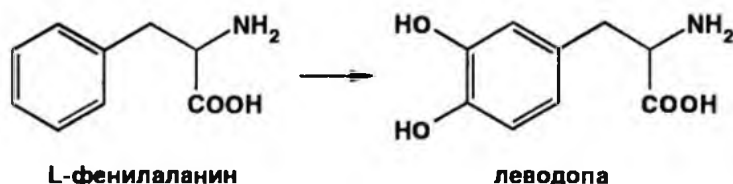
41.5. Производные оксифенилалифатических аминокислот

По химическому строению эта группа лекарственных веществ очень сходна с эпинефрином и норэпинефрином. Общая формула:

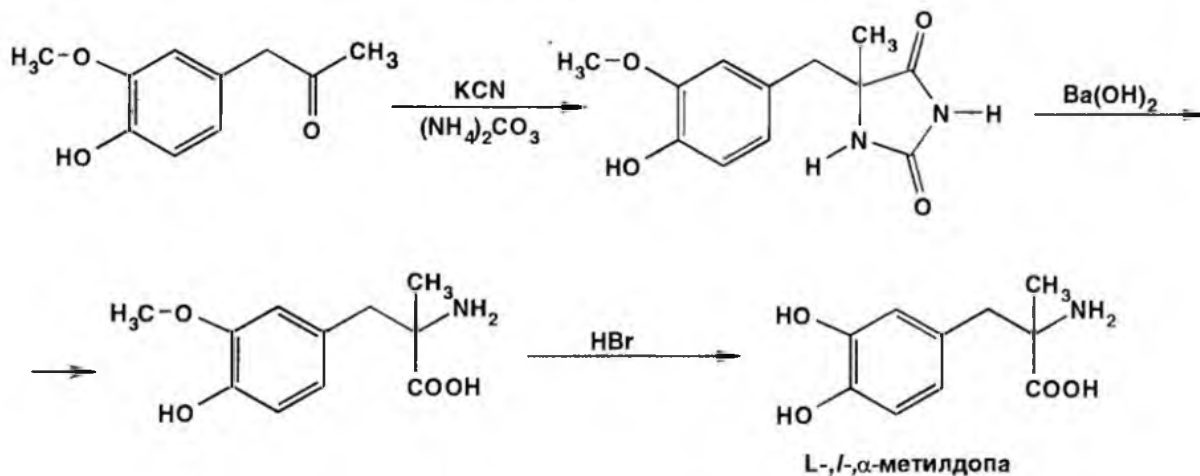


Леводопа (ДОФА или ДОПА) — это биогенное вещество, которое в организме образуется из тирозина и является предшественником дофамина.

Для применения в качестве лекарственных веществ леводопу и метилдопу (табл. 41.5) получают микробиологическим синтезом. Источником получения леводопы могут служить L-тирозин или L-фенилаланин, который подвергают ферментативному гидроксигированию:



Метилдопу синтезируют из (м-метокси-п-гидроксифенил)ацетона через соответствующий гидантоин с последующим разделением оптических изомеров и гидролизом:



41.5. Свойства производных оксифенилаланина

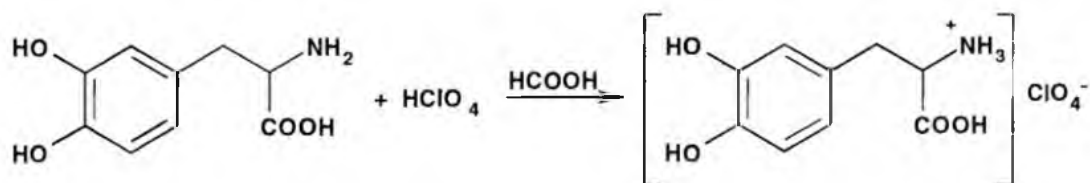
Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Levodopa — леводопа	(-)-3-(3,4-диоксифенил)-L-аланин	Белый или почти белый порошок без запаха. Удельное вращение от -160 до -167° (2%-ный раствор в хлороводородной кислоте)
Methylodopa — метилдопа (Метилдофа)	(-)-3-(3,4-диоксифенил)-2-метилаланин	Белый или желтовато-белый мелкий порошок без запаха. Удельное вращение от -25 до -28° (в растворе хлорида алюминия с концентрацией 44 мг/мл)

Леводопа растворим в воде (1:300) и мало — в этаноле, а метилдопа мало растворим в воде и этаноле, оба практически нерастворимы в эфире и хлороформе. Много общего у них в испытаниях подлинности, которая может быть подтверждена ИК-спектром путем сопоставления его с соответствующим стандартным образцом или спектром сравнения. Отличить друг от друга леводопу и метилдопу можно по величине удельного вращения.

Общим реактивом на водные растворы леводопы и метилдопы является 4-нитробензилхлорид, под действием которого в присутствии пиридина образуются окрашенные в фиолетовый (леводопа) или оранжевый (метилдопа) цвет растворы. У леводопы окраска при кипячении переходит в бледно-желтую, а после добавления раствора карбоната натрия — вновь в фиолетовую. Леводопа и метилдопа благодаря наличию в молекуле фенольных гидроксильных групп дают положительную реакцию с хлоридом железа (III). Появляется зеленое окрашивание, переходящее в сине-фиолетовое после добавления небольшого количества гексаметилентетрамина. Если вместо него добавить избыток раствора аммиака, окраска изменяется в пурпурную, а от избытка гидроксида натрия (5 М) — в красную. Для идентификации метилдопы его добавляют к 1%-ному раствору нитрита натрия, подкисленного хлороводородной кислотой. Появляется желто-оранжевое окрашивание, переходящее при добавлении раствора гидроксида натрия в темно-красное.

При испытании на чистоту метилдопу контролируют методом ТСХ на наличие примеси метоксифенилпроизводного (исходный продукт синтеза).

Количественно определяют леводопу и метилдопу методом неводного титрования, используя в качестве растворителя смесь ледяной уксусной кислоты и диоксана (метилдопа), а при определении леводопы еще добавляют безводную муравьиную кислоту. В качестве титранта в обоих случаях используют хлорную кислоту. В эквивалентной точке образуются хлораты, например, леводопа:

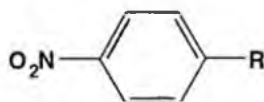


Хранят леводопу и метилдопу по списку Б в плотно закупоренной таре, предохраняющей от действия света, а леводопу — в прохладном темном месте, вдали от прямого света.

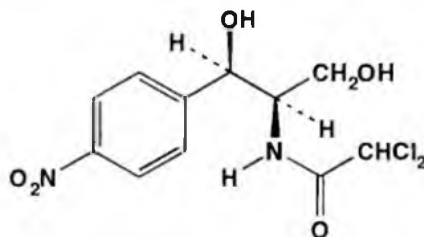
Леводопу применяют при болезни Паркинсона и паркинсонизме различной этиологии в виде таблеток по 0,25 г, постепенно повышая дозу до 3,0–5,0 г в сутки. Метилдопу назначают в качестве гипотензивного средства. Принимают внутрь по 0,25–0,5 г в сутки, постепенно повышая суточную дозу до 2,0 г.

41.6. Антибиотики, производные нитрофенилалкиламинов

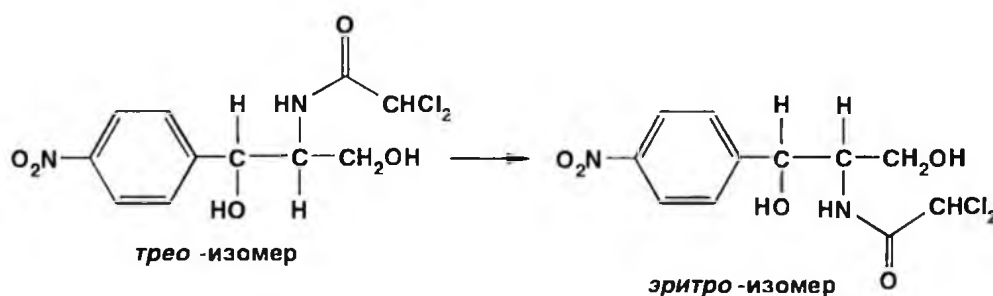
Из большого числа антибиотиков, являющихся ароматическими соединениями, в медицинской практике применяют хлорамфеникол, или левомецитин, обнаруженный впервые в 1947 г. в культуральной жидкости актиномицета *Streptomyces venezuelae*. В 1949 г. установлена его химическая структура и осуществлен синтез. Хлорамфеникол был первым антибиотиком, химический синтез которого внедрен в промышленном масштабе, в то время как большинство других антибиотиков получают биосинтезом. Этому в значительной степени способствовала сравнительно простая химическая структура хлорамфеникола. Он относится к числу производных *m*-нитробензола:



По химическому строению хлорамфеникол представляет собой *m*-нитрофенил-2-дихлорацетиламинопропандиол-1,3:

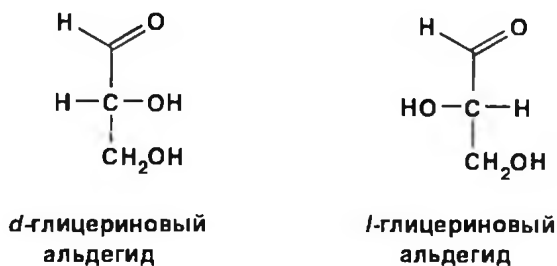


Молекула этого соединения включает два асимметрических атома углерода, поэтому возможно существование четырех пространственных изомеров: *D*-трео, *L*-трео, *D*-эритро, *L*-эритро. Трео- и эритро-изомеры отличаются пространственным расположением функциональных групп в молекуле:



Этот вид изомерии наблюдается также у эфедрина. Хлорамфеникол является *трео*-изомером, т.е. соответствует в отношении изомерии псевдоэфедрину.

По характеру конфигурации асимметрического атома углерода в положении I оптически активные соединения относят к *D*- и *L*-ряду. *D*-ряд составляют соединения, имеющие конфигурацию, подобную *d*-глицериновому альдегиду, а *L*-ряд — соответственно *l*-глицериновому альдегиду:



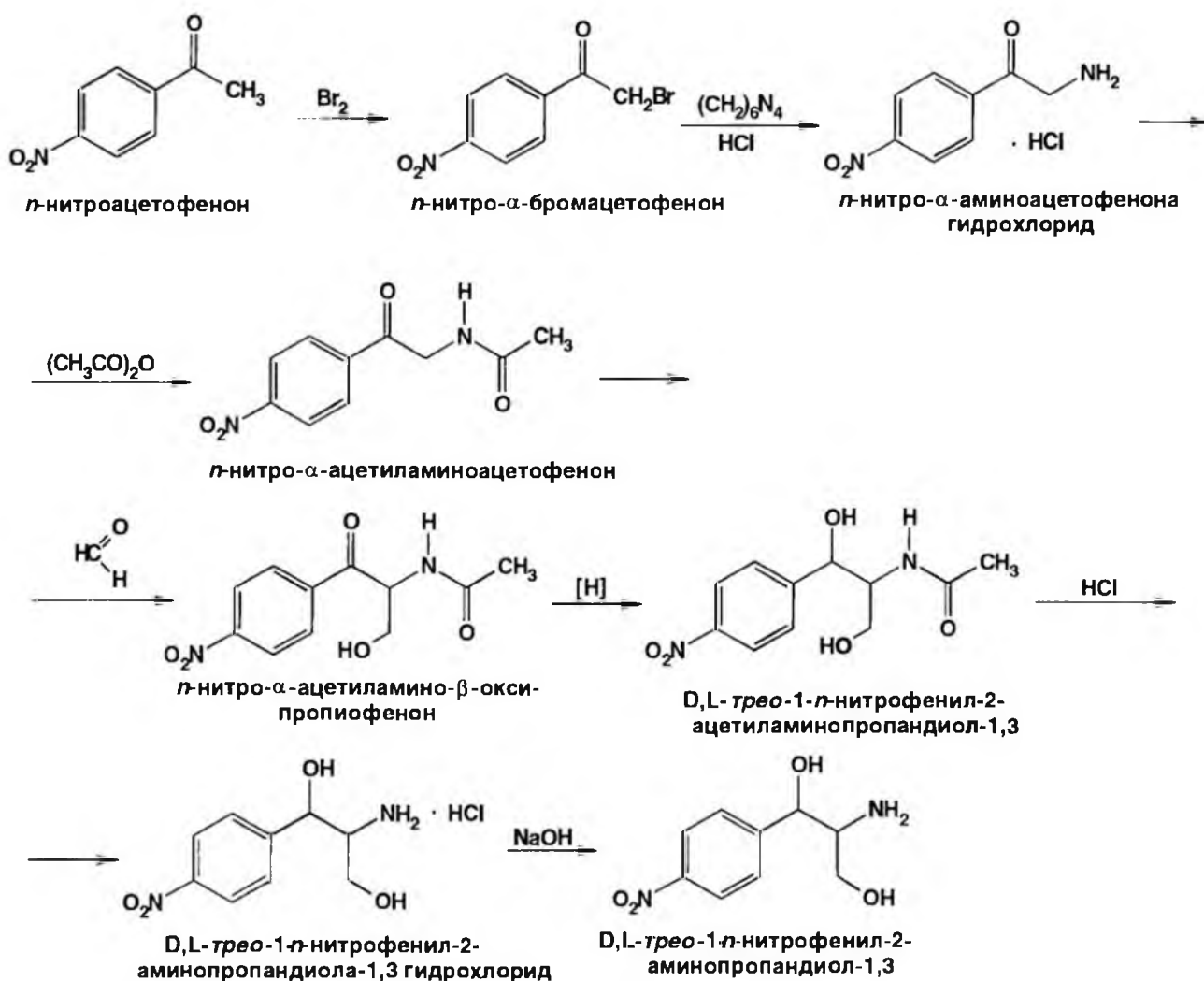
Оптическая активность зависит от конфигурации всех асимметрических атомов углерода, поэтому как в D-ряду, так и в L-ряду могут быть и левовращающие, и правовращающие изомеры. Знак вращения плоскости поляризованного света (+) или (–) указывается в скобках после обозначения конфигурации.

Геометрические и оптические изомеры *п*-нитрофенил-2-дихлорацетиламинопропандиол-1,3 отличаются по физиологической активности. D-(–)- и L-(+)-*эритро*-формы представляют собой токсичные вещества и поэтому в медицине не применяются. Природный хлорамфеникол соответствует D-(–)-*трео*-изомеру, т.е. является левовращающим изомером *трео*-формы. Ввиду этого он получил название левомицетин. L-(+)-*трео*-изомер (правовращающий антипод хлорамфеникола) — физиологически неактивное вещество. Смесь D-(–)- и L-(+)-*трео*-изомеров известна под названием синтомицина.

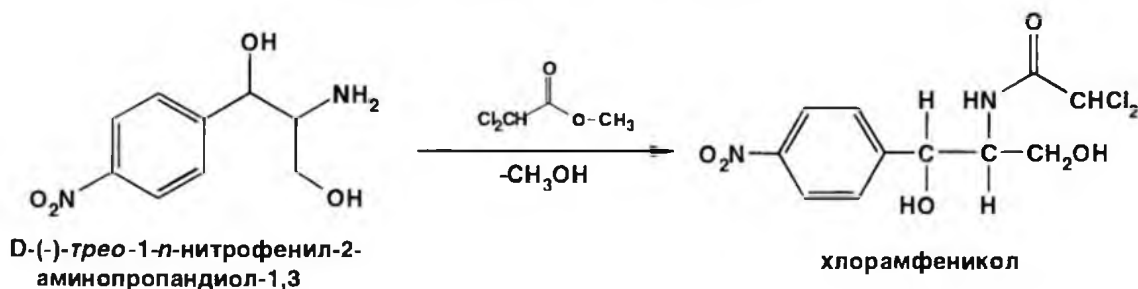
Необходимо отметить, что удельное вращение раствора хлорамфеникола в этилацетате равно $-25,5^\circ$. Однако его растворы в этаноле вращают плоскость поляризованного света вправо (табл. 41.6). Это свойство ФС рекомендует для подтверждения его подлинности.

Получают хлорамфеникол синтетическим путем, выделяя на определенных этапах синтеза необходимые изомеры. Из многочисленных исходных продуктов синтеза наиболее экономичен и доступен *п*-нитроацетофенон.

Вначале синтезируют так называемое *основание* хлорамфеникола (D, L-*трео*-1-*п*-нитрофенил-2-аминопропандиол-1,3):



Полученное «основание» разделяют на оптические антиподы последовательной кристаллизацией из водного раствора или с применением D-винной кислоты. Затем на D-(–)-*трео*-изомер действуют метиловым эфиром дихлоруксусной кислоты и получают хлорамфеникол:



В медицинской практике применяют хлорамфеникол, хлорамфеникола стеарат, хлорамфеникола сукцинат натрия (растворимый). Они представляют собой белые или с желтоватым оттенком кристаллические вещества без запаха (см. табл. 41.6). Различить их можно по удельному вращению растворов. Хлорамфеникола стеарат отличается от хлорамфеникола отсутствием горького вкуса. Он практически нерастворим в воде.

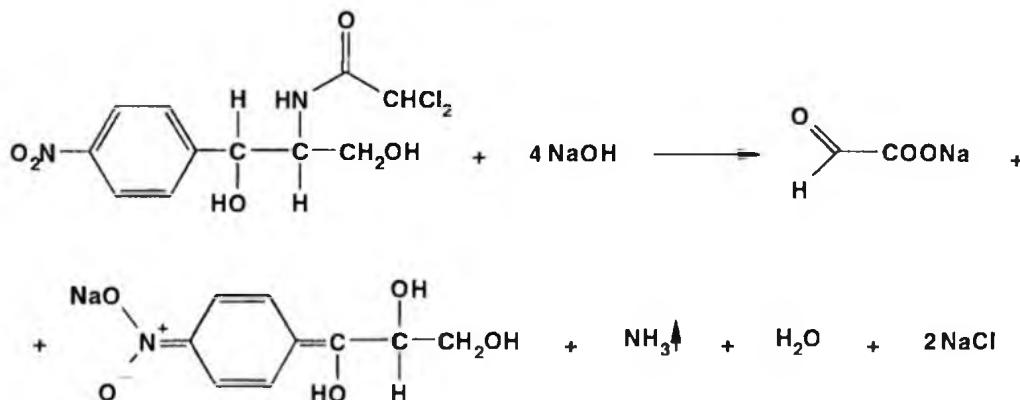
41.6. Свойства хлорамфеникола и его производных

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Chloramphenicol — хлорамфеникол (Левомецитин)	D-(-)-трео-1-п-нитрофенил-2-дихлорацетиламинопропандиол-1,3	Белый или белый со слабым желтовато-зеленоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 149–153°C. Удельное вращение от +18 до +21° (5%-ный раствор в этаноле)
Chloramphenicol Stearate — хлорамфеникола стеарат	D-(-)-трео-1-п-нитрофенил-2-дихлорацетиламинопропандиола-1,3 3-стеарат	Белый с желтоватым оттенком порошок, практически без запаха и вкуса. Т. пл. 88–90°C. Удельное вращение от +15 до +20° (5%-ный раствор в этаноле)
Chloramphenicol Sodium Succinate — хлорамфеникола натрия сукцинат (растворимый)	D-(-)-трео-1-п-нитрофенил-2-дихлорацетиламинопропандиол-1,3 3-сукцинат натрия	Порошок белого или с желтоватым оттенком цвета, со слабым специфическим запахом. Гигроскопичен. Удельное вращение от +5 до +8° (5%-ный водный раствор)

Хлорамфеникол мало растворим в воде, эфире, хлороформе, растворим в этилацетате. В отличие от хлорамфеникола и его эфира стеарата, хлорамфеникола натрия сукцинат очень легко растворим в воде. В этаноле хлорамфеникол легко растворим, стеарат трудно растворим, натрия сукцинат — растворим. Хлорамфеникола натрия сукцинат практически нерастворим в эфире и хлороформе, а хлорамфеникола стеарат легко растворим в хлороформе. Во всех указанных растворителях хлорамфеникола стеарат образует мутные растворы. Хлорамфеникола натрия сукцинат, являясь натриевой солью, дает положительную реакцию на ион натрия.

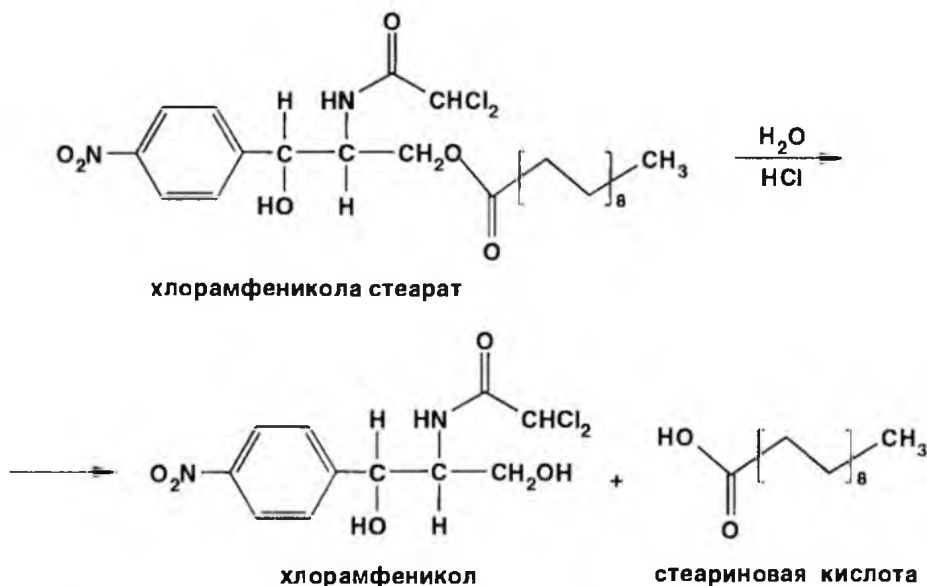
Подлинность хлорамфеникола подтверждают по УФ-спектру 0,002%-ного водного раствора, который в области 220–400 нм имеет максимум поглощения при 278 нм и минимум при 237 нм. ФС рекомендует устанавливать величину удель-

Реакция гидролиза в щелочной среде лежит в основе испытания подлинности хлорамфеникола и его производных. При нагревании в течение 1-2 мин с 15%-ным раствором гидроксида натрия хлорамфеникол и хлорамфеникола стеарат приобретают желтое окрашивание, переходящее в красно-оранжевое. В отличие от хлорамфеникола стеарата хлорамфеникол при дальнейшем нагревании в щелочной среде образует кирпично-красный осадок *аци*-формы *p*-нитрофенилпропандиола-1,3. Одновременно ощущается запах аммиака. Фильтрат после подкисления азотной кислотой дает характерную реакцию на хлориды. Это позволяет подтвердить наличие в молекуле хлорамфеникола нитрофенильного радикала, аминогруппы и ковалентно связанного атома хлора, поскольку при щелочном гидролизе образуется «основание» хлорамфеникола, переходящее в *аци*-форму, выделяются аммиак и натриевая соль глюксимовой кислоты:

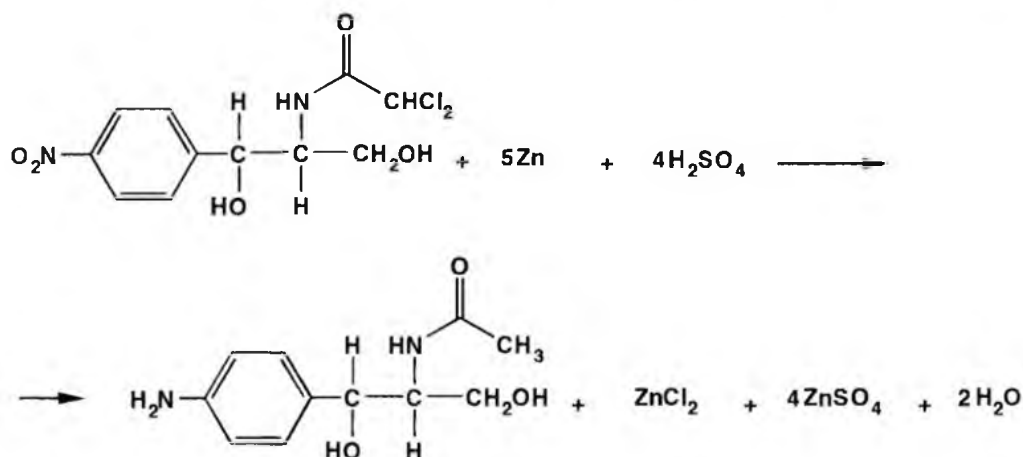


Хлорамфеникола натрия сукцинат идентифицируют также по остатку янтарной кислоты, в частности при нагревании с резорцином и концентрированной серной кислотой. Образуется желтый раствор, имеющий в УФ-свете желтовато-зеленую флуоресценцию. Если вместо резорцина взять гидрохинон, после охлаждения разбавить водой и смешать с бензолом, то его слой приобретает красную окраску.

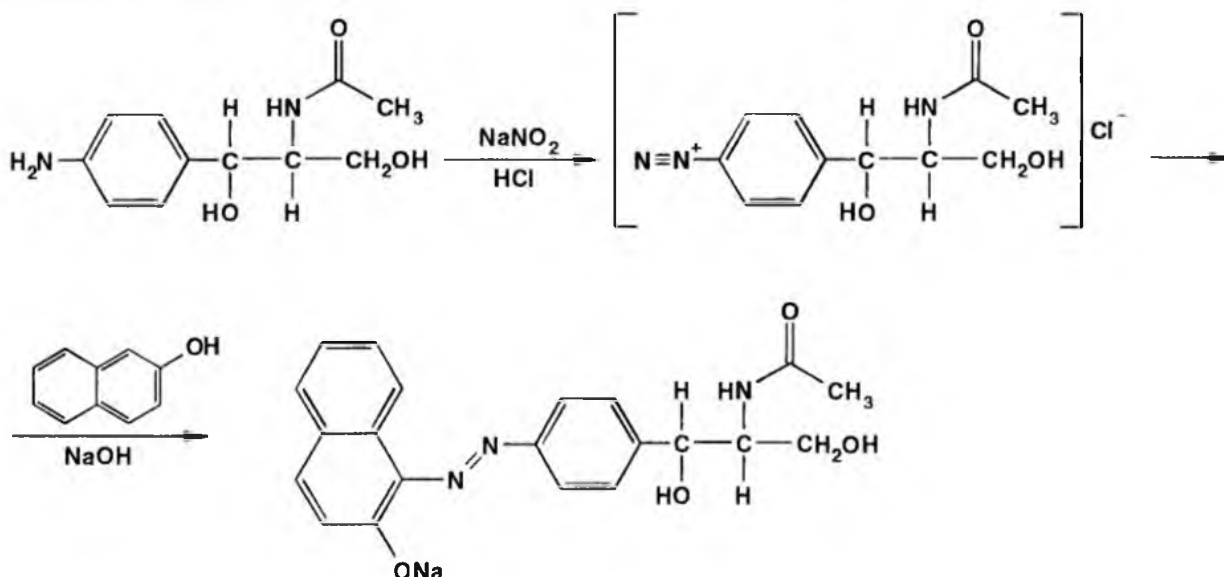
Хлорамфеникола стеарат, являясь сложным эфиром, гидролизуется в присутствии концентрированной хлороводородной кислоты (при нагревании) с образованием стеариновой кислоты, которая всплывает на поверхность в виде масляных капель, затвердевающих при охлаждении:



Известны многочисленные способы идентификации и количественного определения, основанные на предварительном гидрировании (цинковой пылью в кислой среде) нитрогруппы в молекуле хлорамфеникола до аминогруппы. Одновременно отщепляются атомы хлора:



Образовавшийся 1-*п*-аминофенил-2-ацетиламинопропандиол-1,3 диазотируют и превращают в азокраситель, сочетая с β -нафтолом, α -нафтиламином или другим амином или фенолом. Например, в результате азосочетания с β -нафтолом образуется азокраситель красного цвета:

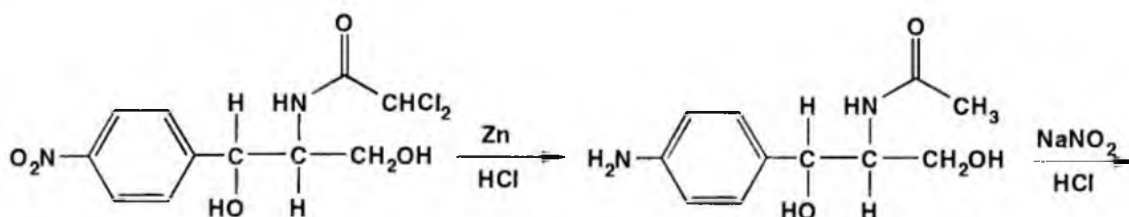


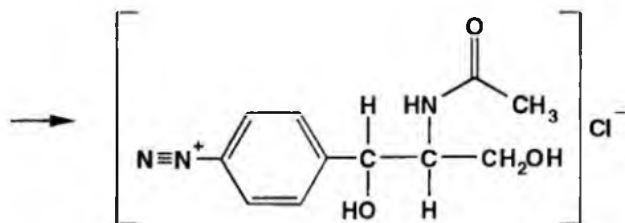
Для идентификации лекарственных веществ, содержащих в молекуле нитрогруппу, используют также испытание, основанное на последовательном гидрировании (цинком в хлороводородной кислоте) до ароматического амина с последующей его конденсацией с *п*-диметиламинобензальдгидом до образования окрашенной соли основания Шиффа. Хлорамфеникол в этих условиях приобретает ярко-оранжевое окрашивание.

Наличие исходных и промежуточных продуктов синтеза в хлорамфениколе устанавливают методом ТСХ на пластинках Силуфол УФ-254 в системе хлороформ-метанол-вода (90:10:1). На хроматограмме допускается наличие на более трех побочных пятен, каждое из которых не должно превышать пятно свидетеля по величине и интенсивности (не более 0,5% каждой примеси).

В хлорамфеникола натрия сукцинате определяют содержание примеси свободного хлорамфеникола (не более 5%) методом диффузии в агар (ГФ XI, в. 2, с. 210), устанавливая антимикробную активность. В хлорамфеникола стеарате количественно определяют примесь свободной стеариновой кислоты (не более 3%) методом нейтрализации по фенолфталеину.

Количественное определение хлорамфеникола по ФС выполняют нитритометрическим методом после предварительного гидрирования в кислой среде цинковой пылью:





Содержание хлорамфеникола определяют и обратным бромид-броматометрическим методом. Однако этому, как и в случае нитритометрии, должна предшествовать стадия гидрирования нитрогруппы в аминогруппу с помощью цинковой пыли и хлороводородной кислоты при нагревании на кипящей водяной бане. Остаток цинка удаляют фильтрованием и к фильтрату добавляют избыток 0,1 М раствора бромата калия в присутствии бромидов. Количество непрореагировавшего титранта устанавливают с помощью йодида калия. Выделившийся йод оттитровывают 0,1 М раствором тиосульфата натрия.

Количественное определение хлорамфеникола стеарата выполняют спектрофотометрическим методом в спиртовых растворах при длине волны 272 нм; он должен содержать 51-55% хлорамфеникола. Хлорамфеникола натрия сукцинат также определяют спектрофотометрическим методом, измеряя оптическую плотность 0,002%-ного водного раствора при длине волны 276 нм. Расчет количественного содержания выполняют относительно 0,002%-ного стандартного раствора, приготовленного из отвечающего требованиям ФС хлорамфеникола, оптическую плотность которого измеряют при той же длине волны. Содержание в нем хлорамфеникола должно быть 65,0-76,5%.

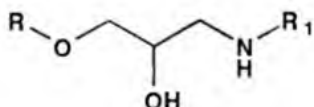
Реакция образования комплексного соединения хлорамфеникола с ионом меди (II) использована для прямого титрования хлорамфеникола 0,01 М раствором сульфата меди (индикатор мурексид). Известны также argentометрическое и меркуриметрическое определение хлорамфеникола по хлорид-иону, образующемуся после его окисления пероксидом водорода в щелочной среде. В результате этой реакции образуются две молекулы хлорида натрия. Хлорид-ион можно получить и при озолении хлорамфеникола в присутствии карбонатов натрия и калия.

Хлорамфеникол и его сложные эфиры хранят по списку Б, в хорошо закупоренной таре (хлорамфеникол в склянках оранжевого стекла), а хлорамфеникола натрия сукцинат — в сухом, защищенном от света месте при комнатной температуре.

Хлорамфеникол — антибиотик широкого спектра действия. Его применяют для лечения брюшного тифа, паратифов, дизентерии, бруцеллеза, коклюша, пневмонии, различных инфекционных заболеваний. Он легко всасывается из желудочно-кишечного тракта, сохраняя при этом свою активность. Это позволяет использовать хлорамфеникол для назначения внутрь обычно в дозах 0,5 г 3-4 раза в сутки. В детской практике применяют менее горький хлорамфеникола стеарат, который в желудочно-кишечном тракте постепенно гидролизуетсся с образованием хлорамфеникола. Показания для применения хлорамфеникола стеарата те же, но, поскольку он всасывается медленнее и содержит 51-55% хлорамфеникола, то дозы соответственно увеличивают в 2 раза. Хлорамфеникола натрия сукцинат (растворимый) применяют аналогично, но внутривенно, внутримышечно и подкожно 2-3 раза в сутки по 0,5-1,0 г в виде растворов для инъекций.

41.7. Производные гидроксипропаноламинов

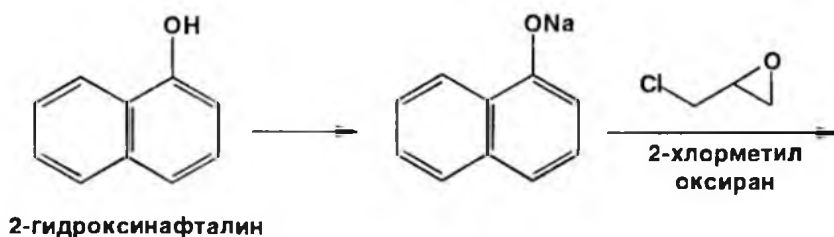
Лекарственные вещества этой группы относятся к числу β-адреноблокаторов. Они содержат в молекуле гидроксиаминопропанольную группу:

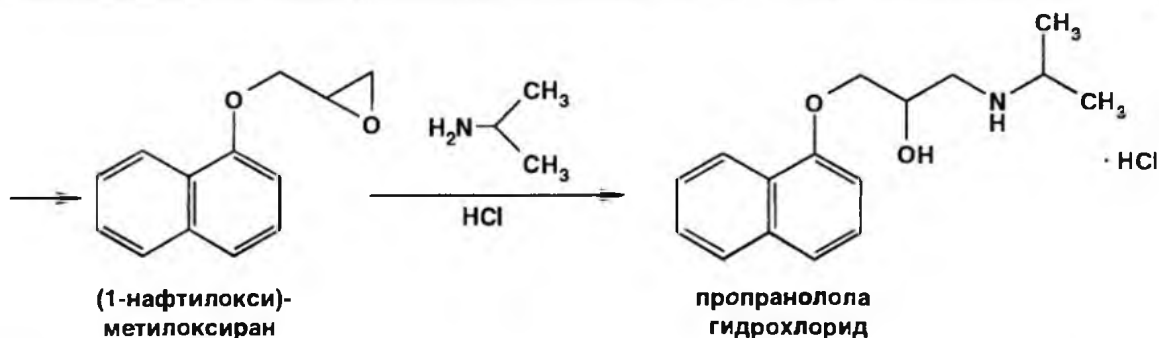


Алифатическая цепь, в которой к атому азота присоединен радикал R₁ (изопропил-, изобутил- или метил-), соединена простой эфирной связью с различными ароматическими или гетероциклическими радикалами (производными фенола, нафтола, индола, тиадиазола, бензодиоксана и др.).

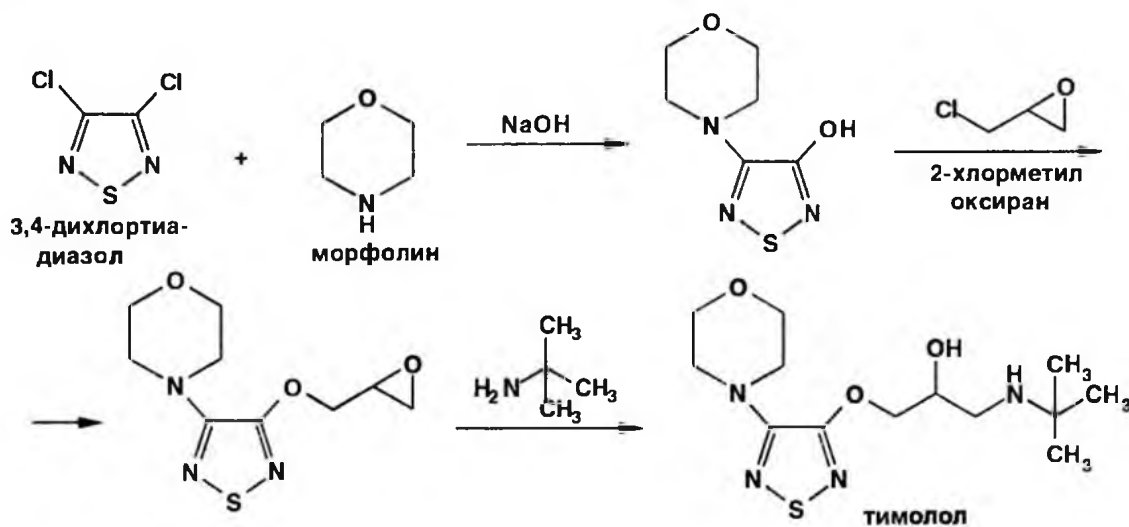
Из многочисленных синтезированных за последние годы производных гидроксипропаноламинов будут рассмотрены пропранолола гидрохлорид, атенолол, тимолола малеат, флуоксетина гидрохлорид. Флуоксетин является производным феноксипропиламина. Он отличается от других гидроксипропаноламинов структурой алифатической цепи (табл. 41.7).

Наиболее широко применяют пропранолола гидрохлорид, который синтезируют по схеме:





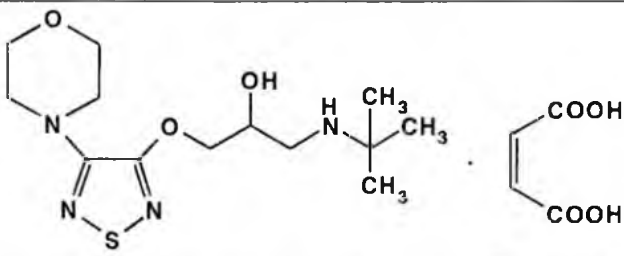
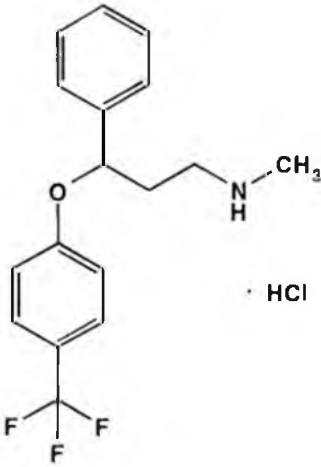
Ведущее место в офтальмологии в 90-е гг. занял тимоптик — тимолол, синтезированный из 3,4-дихлортиадиазола и морфолина:



41.7. Свойства производных гидроксипропаноламинов

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Propranolol Hydrochloride — пропранолола гидрохлорид (Анаприлин)	(±)-1-изопропиламино-3-(1-нафтокси)-2-пропанола гидрохлорид	Белый кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 161-164°C
Atenolol — атенолол (Тенормин)	4-(2-окси-3-изопропил-аминопропокси)фенил-ацетамид	Белый или белый с желтоватым или кремоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 152-155°C

Окончание таблицы 41.7

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Timolol Maleate — тимолола малеат	 (-)-1-(трет-бутиламино)-3-(4-морфолино-1,2,5-тиадиазолил-3-окси)-2-пропанола малеат	Белый или почти белый кристаллический порошок без запаха. Удельное вращение от $-11,7$ до $-12,5^\circ$ (5% раствор в 1 М растворе хлороводородной кислоты)
Fluoxetine Hydrochloride — флуоксетина гидрохлорид (Прозак)	 ($\pm$)-N-метил-3-фенил-3-(4-трифторметил) феноксипропиламина гидрохлорид	Белый или почти белый кристаллический порошок без запаха или почти без запаха

По физическим свойствам гидроксипропаноламины представляют собой белые или почти белые кристаллические вещества, без запаха (табл. 41.7). Пропранолола гидрохлорид и тимолола малеат растворимы в воде и этаноле, атенолол мало растворим в воде и растворим в этаноле. Флуоксетина гидрохлорид трудно растворим в воде, растворим в этаноле и метаноле. В хлороформе атенолол растворим, пропранолола гидрохлорид мало растворим. Тимолола малеат умеренно растворим в хлороформе, практически нерастворим в эфире.

Водные растворы пропранолола гидрохлорида имеют опалесценцию, исчезающую при подкислении 2-3 каплями минеральной кислоты.

Основными методами установления подлинности производных гидроксипропаноламинов являются ИК- и УФ-спектрофотометрия. ИК-спектры по полосам и интенсивности поглощения должны полностью совпадать со спектрами стандартных образцов или с прилагаемыми к НД рисунками спектров.

УФ-спектр раствора пропранолола гидрохлорида в метаноле должен иметь максимумы поглощения при 290, 306 и 319 нм, раствор атенолола в смеси этанол-0,01 М раствор хлороводородной кислоты — максимумы поглощения при 275 и 282 нм и минимумы — при 252 и 278 нм, раствор тимолола малеата в 0,05 М серной кислоте — максимум при 295 нм, раствор флуоксетина гидрохлорида в метаноле — при 227 нм. Наличие тимолола малеата в глазных каплях и флуоксетина гидрохлорида в капсулах устанавливают по соответствию максимумов и минимумов УФ-спектров со спектрами соответствующих растворов РСО. Идентификацию указанных лекарственных веществ проводят также методом ВЭЖХ (по времени удерживания).

Подлинность пропранолола гидрохлорида можно подтвердить (ФС) по температуре плавления основания пропранолола (от 92 до 97°C). Основание осаждают гидроксидом натрия, извлекают эфиром и отгоняют эфир на водяной бане.

Растворы пропранолола и флуоксетина гидрохлоридов дают положительную реакцию на хлориды, а тимолола малеата — на малеиновую кислоту. Основание тимолола извлекают эфиром в щелочной среде, после чего водную фазу кипятят с бромной водой. К образовавшемуся раствору метабромантарной кислоты добавляют резорцин и концентрированную серную кислоту. После нагревания на водяной бане в течение 15 мин возникает синевато-черное окрашивание.

Количественное определение пропранолола гидрохлорида и атенолола по ФС выполняют методом неводного титрования, используя в качестве растворителя ледяную уксусную кислоту, титранта — 0,1 М раствор хлорной кислоты и индикатор кристаллический фиолетовый. Поскольку пропранолол является гидрохлоридом, его титруют в присутствии ацетата ртути. Конечную точку при титровании атенолола устанавливают визуально или потенциометрически со стеклянным индикаторным электродом. Тимолола малеат определяют, используя в качестве растворителя ледяную уксусную кислоту. Точку эквивалентности устанавливают потенциометрически, используя платиновый и каломельный электроды или титруют (по МФ) 0,1 М хлорной кислотой (индикатор 1-нафтолбензсин).

Флуоксетина гидрохлорид в лекарственных формах определяют спектрофотометрическим методом при длине волны 227 нм (растворитель метанол).

Для количественного определения, в т.ч. и в лекарственных формах, используют метод ВЭЖХ, оценивая содержание по площадям пиков исследуемого и стандартного растворов. Условия выполнения анализа имеют различия. Атенолол определяют, используя подвижную фазу гептансульфонат динатрийфосфат-дибутиламин (фосфорная кислота до pH 3). Для определения флуоксетина гидрохлорида используют подвижную фазу раствор триэтиламина-тетрагидрофуран-метанол (6:3:1). В обоих случаях детектирование осуществляют при длине волны 226 нм (атенолол), 227 нм (флуоксетин).

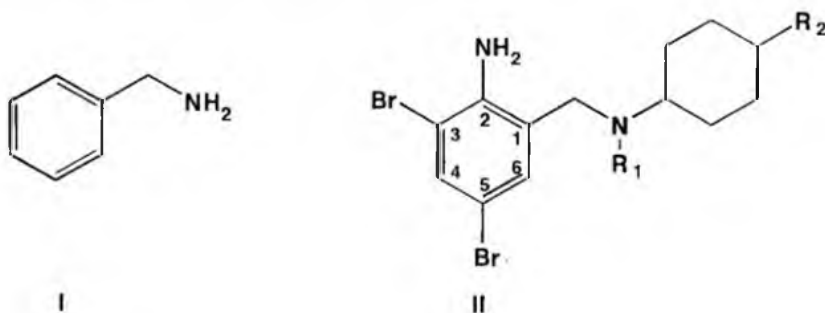
Производные гидроксипропаноламинов следует хранить в сухом, защищенном от света месте в хорошо укупоренной таре, при комнатной температуре; пропранолола гидрохлорид и атенолол — по списку Б.

Пропранолола гидрохлорид и атенолол относятся к числу избирательных кардиоселективных β_1 -адреноблокаторов длительного действия. Используются как антиангинальные, гипотензивные и антиаритмические средства. Применяют пропранолола гидрохлорид для лечения стенокардии, нарушений сердечного ритма, а также некоторых форм гипертонии. Выпускают в таблетках по 0,01 и 0,04 г и в ампулах по 1 и 5 мл 0,1%-ного раствора; атенолол — при тех же заболеваниях в виде таблеток по 0,05 и 0,1 г.

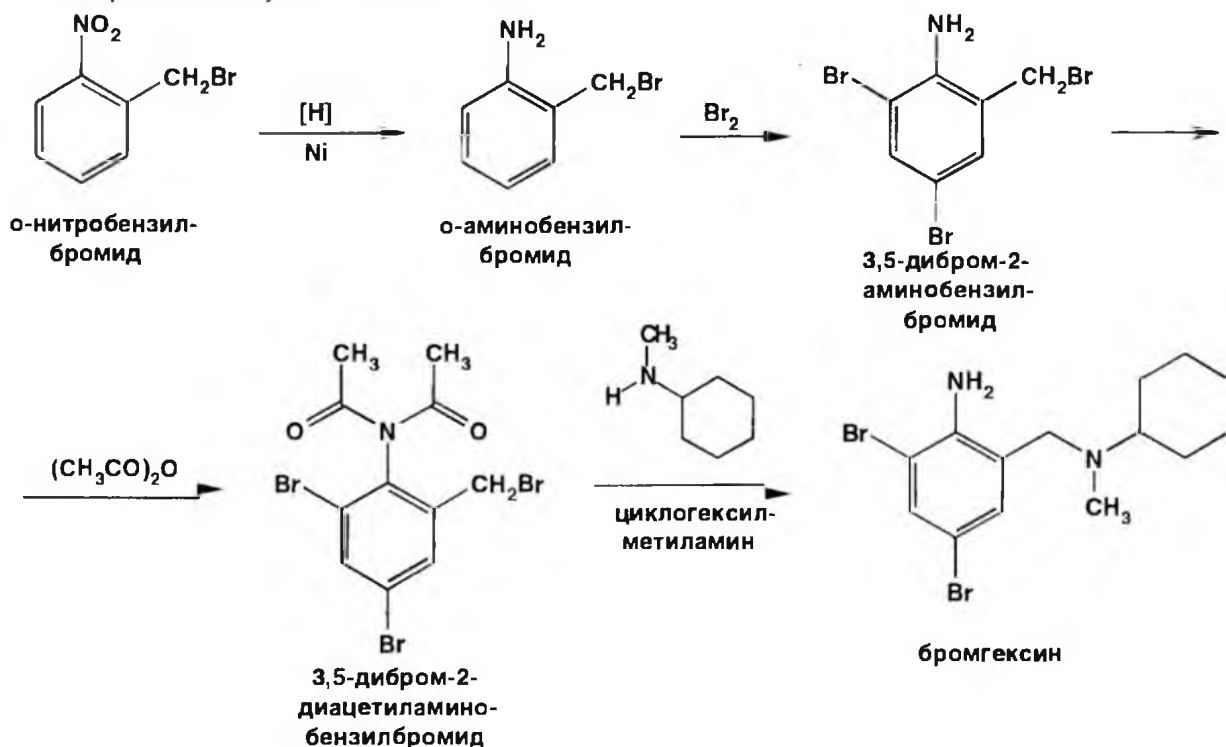
Тимолола малеат — некардиоселективное (неизбирательное) β -адреноблокирующее и противоглаукомное средство. Применяют для лечения глаукомы в виде 0,25 и 0,5%-ных глазных капель. Флуоксетина гидрохлорид, являющийся трифторпроизводным феноксипропиламина, относится к числу антидепрессантов. Его применяют при различных видах депрессий в виде капсул или таблеток по 0,02 г.

41.8. Аминодибромфенилалкиламины

К этой группе относятся лекарственные вещества, производные фенилалкиламина (I) — бромгексина гидрохлорид и амброксола гидрохлорид с общей формулой (II).

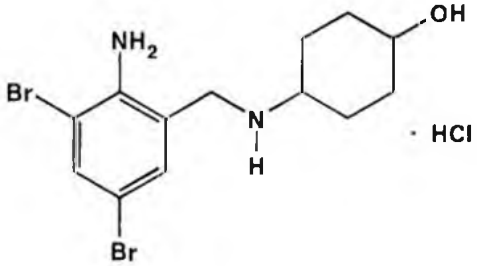


Синтез бромгексина осуществляют по схеме:



Амброксол отличается от бромгексина отсутствием метильной группы при атоме азота боковой цепи и наличием гидроксильной группы в *пара*-положении гексильного ядра (табл. 41.8). Оба представляют собой белые кристаллические вещества.

41.8. Свойства производных аминодибромфенилалкиламинов

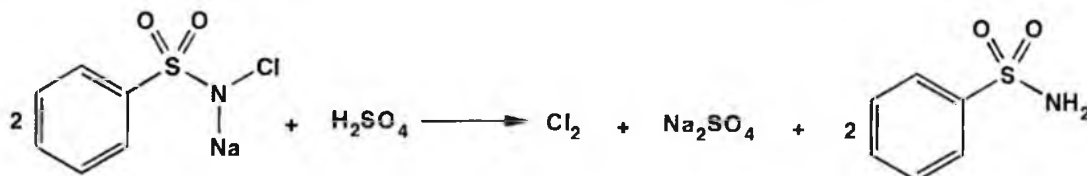
Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Bromhexine Hydrochloride — бромгексина гидрохлорид	 N-(2-амино-3,5-дибромбензил)-N-метилциклогексиламина гидрохлорид	Белый кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 234-239°C
Ambroxol Hydrochloride — амброксола гидрохлорид	 <i>транс</i>-4-((2-амино-3,5-дибромбензил)амино)циклогексанола гидрохлорид	Белый кристаллический порошок без запаха.

Бромгексина гидрохлорид легко растворим в воде, этаноле, хлороформе, практически нерастворим в эфире и ацетоне. Благодаря сходству в химической структуре амброксола гидрохлорид имеет аналогичную растворимость в указанных растворителях.

Подлинность аминодибромфенилалкиламинов устанавливают по УФ-спектрам поглощения. Бромгексина гидрохлорид имеет максимумы светопоглощения при 240 и 315 нм (растворитель этанол), а амброксола гидрохлорид — при 245 и 307 нм (0,1 М раствор хлороводородной кислоты).

Для испытания подлинности бромгексина гидрохлорида используют удельные показатели поглощения и отношения оптических плотностей при первом и втором максимуме, а также производную спектрофотометрию.

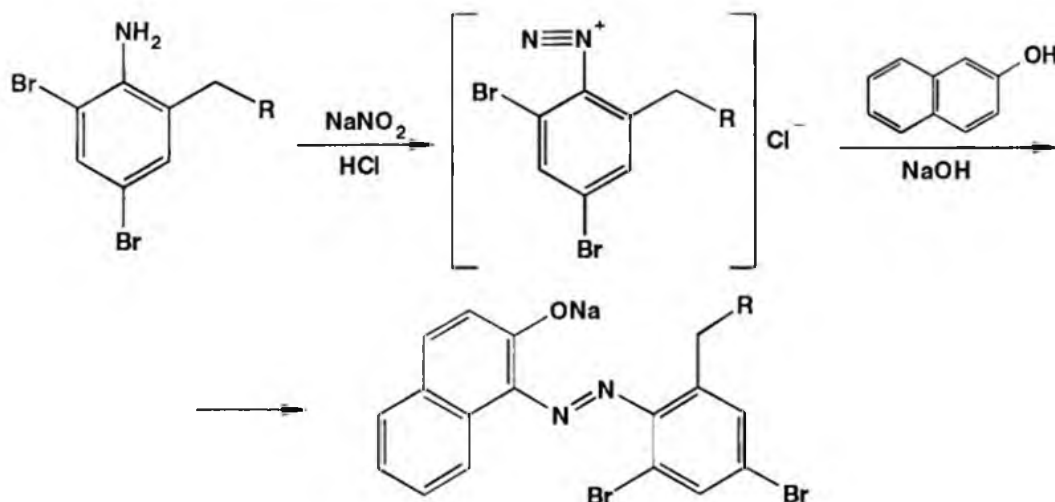
Наличие атома брома в бромгексина гидрохлориде устанавливают, разрушая до бромида натрия органическую часть молекулы кипячением в 30%-ном растворе гидроксида натрия. После охлаждения подкисляют разведенной серной кислотой, прибавляют 5%-ный раствор хлорамина и тетрахлорметан, слой которого окрашивается в оранжево-желтый цвет:



С раствором нитрата аммония бромгексина гидрохлорид образует продукт реакции, окрашенный в розовый цвет. Присутствие третичной аминогруппы в молекулах обоих лекарственных веществ устанавливают по появлению красно-фиолетового окрашивания после нагревания на водяной бане с 2%-ным раствором лимонной кислоты в уксусном ангидриде. Выполняют также реакцию на хлорид-ионы.

Для подтверждения подлинности бромгексина и амброксола гидрохлоридов и установления отсутствия в них посторонних примесей используют метод ТСХ. Сравнивают полученные на пластинке Сорбфил хроматограммы испытуемого и стандартного образцов.

Наличие в молекуле первичной ароматической аминогруппы обуславливает положительную реакцию образования азокрасителя с использованием различных азосоставляющих, например β-нафтола:



Эту реакцию используют для идентификации и фотоколориметрического определения бромгексина гидрохлорида. Подлинность бромгексина и амброксола гидрохлоридов можно подтвердить с помощью общеалкалоидных реактивов; наибольшей чувствительностью отличается реакция с реактивом Драгендорфа, который образует оранжевый осадок.

Для идентификации и спектрофотометрического определения амброксола гидрохлорида в видимой области используют две цветные реакции. Одна из них основана на взаимодействии с 3-метил-2-бензотиазолинонгидразоном и сульфатом церия (IV). Окрашенный продукт имеет максимум поглощения при 545 нм. Вторая реакция состоит во взаимодействии амброксола гидрохлорида с раствором хлорида железа (III) и гексацианоферратом (III) калия в кислой среде. Затем измеряют оптическую плотность при 740 нм. Аналогичную реакцию с извлечением бензолом окрашенного в зеленый цвет продукта реакции дает бромгексина гидрохлорид. Его идентифицируют также реакцией окислительной конденсации, например, с *п*-диметиламинобензальдегидом.

Количественное определение бромгексина гидрохлорида (по ФС) выполняют методом несводного титрования в смеси муравьиной кислоты и уксусного ангидрида (2:40). Титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты, индикатор кристаллический фиолетовый.

Разработана унифицированная методика определения бромгексина гидрохлорида в таблетках методом ВЭЖХ на обращенной фазе с детектированием при 307 нм.

При анализе таблеток количественное определение амброксола гидрохлорида выполняют методом УФ-спектрофотометрии при длине волны 245 нм (растворитель 0,1 М раствор хлороводородной кислоты). Расчет проводят по величине оптической плотности РСО. Для спектрофотометрического определения бромгексина гидрохлорида использованы различные варианты спектрофотометрии, в т.ч. метод добавок и производная спектрофотометрия. Амброксола гидрохлорид в таблетках при серийном производстве определяют проточно-инжекционным методом на приборе «Спектрофорез 100» со сканирующим детектором в УФ-области при 209 нм.

Хранят бромгексина и амброксола гидрохлориды по списку Б, в сухом, защищенном от света месте.

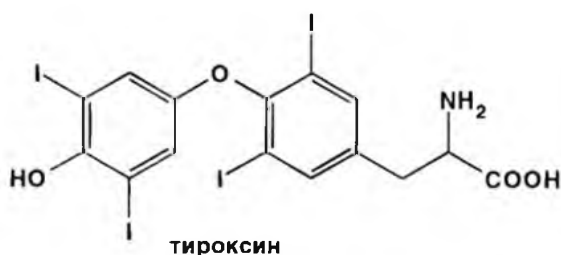
Бромгексина гидрохлорид и амброксола гидрохлорид являются муколитическими средствами, стимулирующими образование сурфактанта (антиателектазного фактора), облегчающего выделение мокроты. Оказывают секретолитическое, отхаркивающее и слабое противокашлевое действие. Выпускают в виде таблеток и драже бромгексина гидрохлорид по 0,008 г, амброксола гидрохлорид по 0,03 г; сиропа, микстур. Амброксола гидрохлорид применяют также в виде раствора для ингаляций.

ГЛАВА 42.

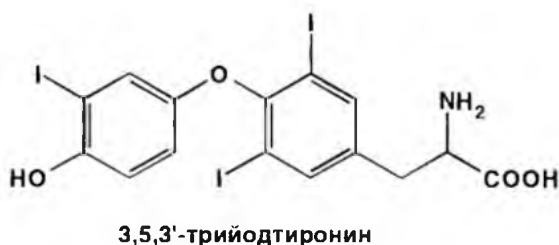
ЙОДИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ АРИЛАЛИФАТИЧЕСКИХ И АРОМАТИЧЕСКИХ АМИНОКИСЛОТ

42.1. Тиреоидин

В 1914 г. Кендалл выделил из щитовидных желез скота индивидуальное соединение, которое назвал тироксином. Химическая структура тироксина установлена в 1926-1927 гг. Харингтоном и Барчером, которые доказали, что он представляет собой *l*-3,5,3',5'-тетрайодтиронин:



В 1951–53 гг. рядом ученых был выделен из крови человека и щитовидных желез скота еще один, в 5 раз более активный, чем тироксин, гормон *l*-3,5,3'-трийодтиронин:



Биосинтез тирокина и 3,5,3'-трийодтиронина осуществляется в щитовидной железе путем конденсации двух остатков молекул дийодтирозина.

Оба этих гормона содержат в молекуле асимметрический атом углерода и могут существовать в виде двух оптических антиподов (лево- и правовращающих), а также рацематов (*l*-, *d*-, *d,l*-формы). Природные гормоны относятся к *l*-ряду и в несколько раз активнее, чем те же соединения *d*-ряда и рацематы. Природный *l*-изомер тирокина в 3 раза активнее его *d*-изомера.

Лекарственный препарат тиреоидин получают измельчением обезжиренных и высушенных щитовидных желез убойного скота. Это нерастворимое в воде и других растворителях вещество (табл. 42.1), содержащее в основном гормоны *l*-тироксин и *l*-3,5,3'-трийодтиронин.

42.1. Свойства тиреоидина

Лекарственный препарат	Описание
Thyreoidinum — тиреоидин	Желтовато-серый порошок со слабым запахом, характерным для высушенных животных тканей

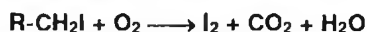
При испытании подлинности тиреоидина устанавливают наличие белка и органически связанного йода. Белок обнаруживают по образованию желтого окрашивания после кипячения тиреоидина в растворе гидроксида натрия. При последующем добавлении разведенной серной кислоты раствор обесцвечивается и выпадает коллоидный осадок.

Для обнаружения органически связанного йода тиреоидин предварительно разрушают, прокаливая со смесью нитрата калия и карбоната натрия. Образовавшиеся йодиды извлекают водой и обнаруживают реакцией окисления (хлорной водой или раствором хлорамина) в кислой среде. Выделившийся йод извлекают хлороформом, слой которого окрашивается в красно-фиолетовый цвет.

Рекомендуемый способ недостаточно надежен, так как в остатке после прокаливания практически не остается йода, который легко возгоняется в процессе минерализации. Более перспективно для испытания подлинности применение метода сжигания в колбе с кислородом. Он позволяет обнаруживать в тиреоидине не только йод, но также азот и серу, которые являются элементами, входящими в состав белка тиреоглобулина. При испытании подлинности (ФС) тиреоидин сжигают в колбе с кислородом и в качестве поглощающей смеси используют 0,5%-ный раствор крахмала, содержащий 0,2% сульфаминовой кислоты. После сжигания образца содержимое колбы охлаждают (энергично встряхивая); поглощающий слой окрашивается в синий цвет (йод). В качестве поглощающих смесей при идентификации серы используют 3%-ный раствор пероксида водорода, азота — насыщенный раствор этакридина лактата в разведенной хлороводородной кислоте.

Определение примеси жира в тиреоидине (не более 2%) проводят в аппарате Зайченко, позволяющем количественно извлекать жир из навески тиреоидина, помещенной в гильзу для экстракции. Возможную примесь йодидов извлекают насыщенным раствором сульфата цинка, затем к фильтрату добавляют раствор крахмала, 10%-ный раствор нитрита натрия и разведенную серную кислоту. Не должно появляться синее окрашивание.

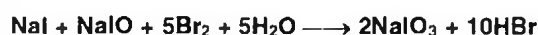
Содержание йода по ФС количественно определяют, используя, как и при испытании подлинности, метод сжигания в колбе с кислородом (ГФ XI, вып. 1. с. 181). Йод, связанный с органической частью молекулы, при этом окисляется кислородом:



Выделившийся йод поглощают раствором гидроксида натрия:



Для окисления образовавшихся йодидов (после отмывания колбы, шлифа, спирали водой) в колбу вносят раствор ацетата брома до желтого окрашивания:



Затем прибавляют концентрированную муравьиную кислоту до обесцвечивания раствора:



Оставшиеся следы брома отсасывают водоструйным насосом. При сгорании тиреоидина образуются также оксиды азота, которые, растворяясь в растворе гидроксида натрия, превращаются в нитрит-ионы. Для их удаления добавляют в реакционную смесь 3%-ный раствор сульфаминовой кислоты:



Таким образом, удаляют все окислители, кроме кислородных соединений йода (в основном йодатов), эквивалентных содержанию связанного йода в навеске тиреоидина. После этого в колбу добавляют 1,0 г йодида калия, который, взаимодействуя с этими соединениями, выделяет эквивалентное количество йода. Его оттитровывают 0,005 М раствором тиосульфата натрия (индикатор 1%-ный раствор крахмала):



Параллельно проводят контрольный опыт (без сжигания). Тиреоидин должен содержать 0,17-0,23% органически связанного йода.

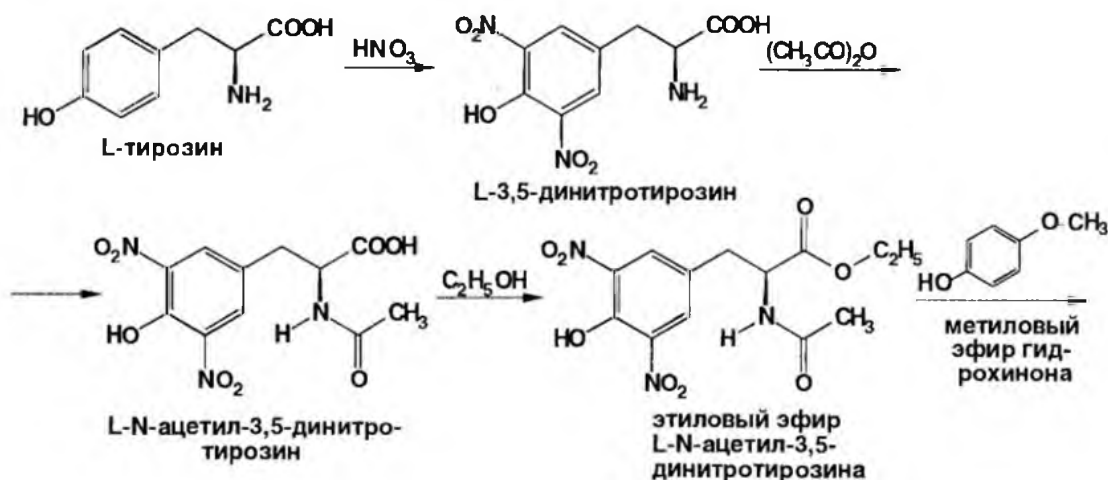
Тиреоидин хранят по списку Б, в хорошо закупоренных банках темного стекла, в сухом, прохладном месте, чтобы не допустить разложения с образованием йодидов.

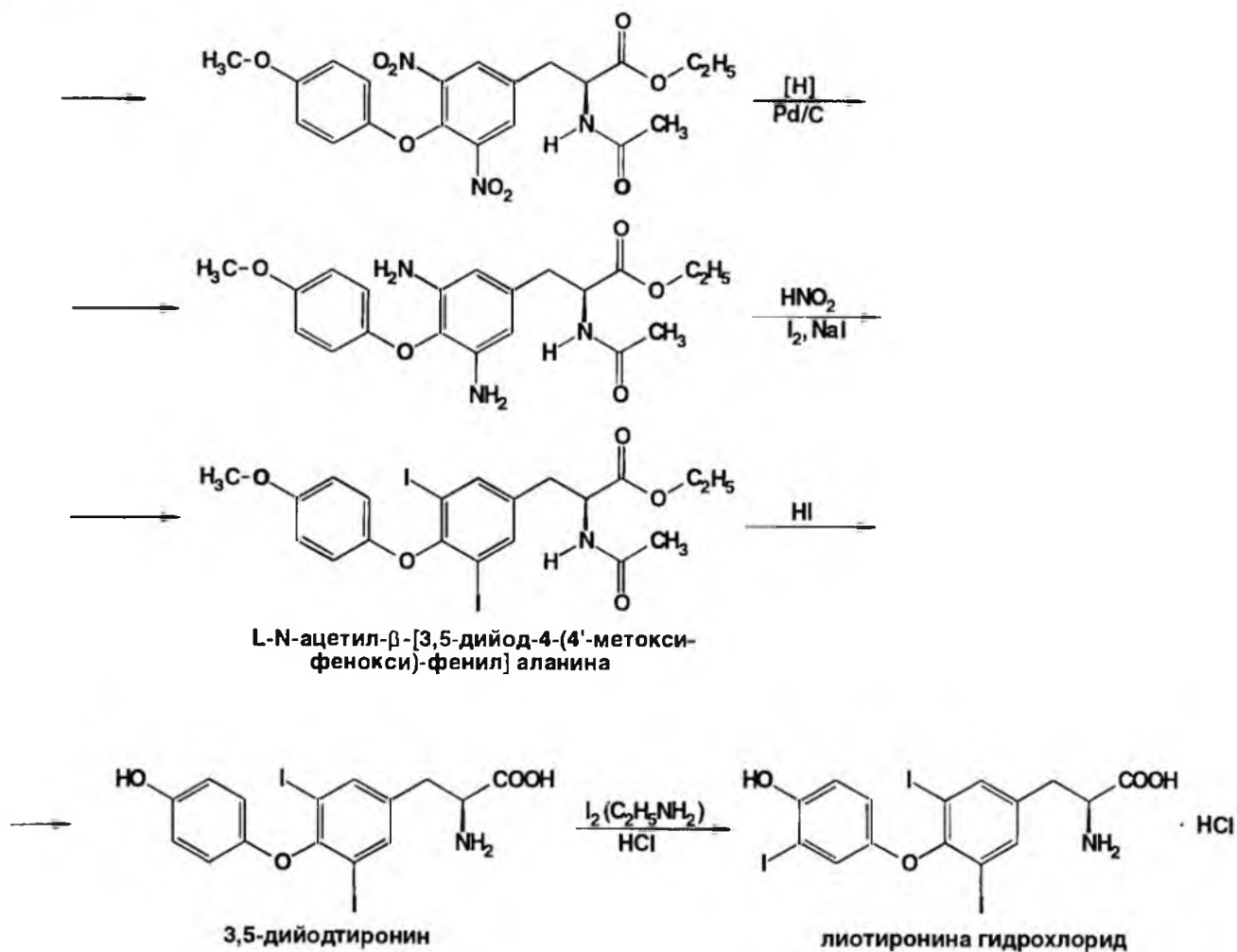
Тиреоидин — антигипотиреоидное средство. Применяют его при гипотиреозе щитовидной железы, которая приводит к таким заболеваниям, как микседема, гипотиреоз, кретинизм, ожирение, спорадический или эндемический зоб и т.д. Дозы для взрослых составляют 0,1-0,2 г 2-3 раза в день. Высшие дозы 0,3-1,0 г.

42.2. Синтетические аналоги йодированных производных аминокислот

Кроме тиреоидина, получаемого из животного сырья, в медицинской практике применяют синтетические аналоги гормонов щитовидной железы: левотироксин натрия — натриевую соль синтетического аналога природного гормона L-тироксина (*l*-3,5,3',5'-тетрайодтиронина) и лиотиронина гидрохлорид — аналог *l*-3,5,3'-трийодтиронина.

Лiotиронина гидрохлорид синтезируют (ВНИХФИ) из L-тирозина по схеме:





4.2.2. Свойства синтетических аналогов йодированных производных аминокислот

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Levothyroxine Sodium — левотироксин натрия (Тироксин-натрий)	L-2-амино-3-[3,5-дйод-4-(3',5'-дйод-4'-гидроксифенокси)фенил]пропионової кислоты натрієва сіль	Почти белый или слегка жел- товатый кристаллический по- рошок без запаха. Гигроскопи- чен. Удельное вращение от +16 до +20° (5%-ный раствор в смеси хлороводородной кис- лоты и этанола)
Liothyronine Hydrochloride — лиоти- ронина гидрохлорид (Трийодтиронина гидро- хлорид)	L-2-амино-3-[4-гидрокси-3-йодфенокси]-3',5'-дйодфенил]пропионової кис- лоты гидрохлорид	Бесцветный или желтоватый кристаллический порошок. Т. пл. 202-203°C (с разложени- ем). Удельное вращение от +21,5° (5%-ный раствор в сме- си хлороводородной кислоты и этанола)

Левотироксин натрия и лиотиронина гидрохлорид — кристаллические вещества (табл. 42.2), характеризующиеся определенной величиной удельного вращения. Лиотиронина гидрохлорид практически нерастворим в воде (в т.ч. в горячей), растворим в этаноле. Левотироксин натрия очень мало растворим в воде, мало растворим в этаноле, практически нерастворим в эфире, хлороформе, ацетоне. Растворим в растворах щелочей.

Наличие органически связанного йода обнаруживают по образованию паров йода при прокаливании обоих лекарственных веществ или после добавления нескольких капель концентрированной серной кислоты.

МФ рекомендует для испытания левотироксина натрия ряд химических реакций. При нагревании раствора лекарственного вещества в азотной кислоте появляется коричневое или фиолетовое окрашивание. После охлаждения добавляют хлороформ, слой которого после встряхивания становится фиолетовым за счет выделения свободного йода. Желтое окрашивание приобретают продукты взаимодействия левотироксина натрия, этанола и нитрита натрия при нагревании на водяной бане. После охлаждения и добавления раствора аммиака цвет раствора становится красным. Левотироксин натрия дает положительную реакцию на ион натрия.

Методом ТСХ в левотироксине натрия обнаруживают примесь лиотиронина. Неподвижная фаза — силикагель и растворимый крахмал, подвижная фаза — раствор аммиака-2-пропанол-этилацетат (20:35:55). Сравнивают пятна двух указанных веществ и их стандартных образцов. Проявитель состоит из растворов хлорида железа (III), гексацианоферрата (III) калия и арсенита калия.

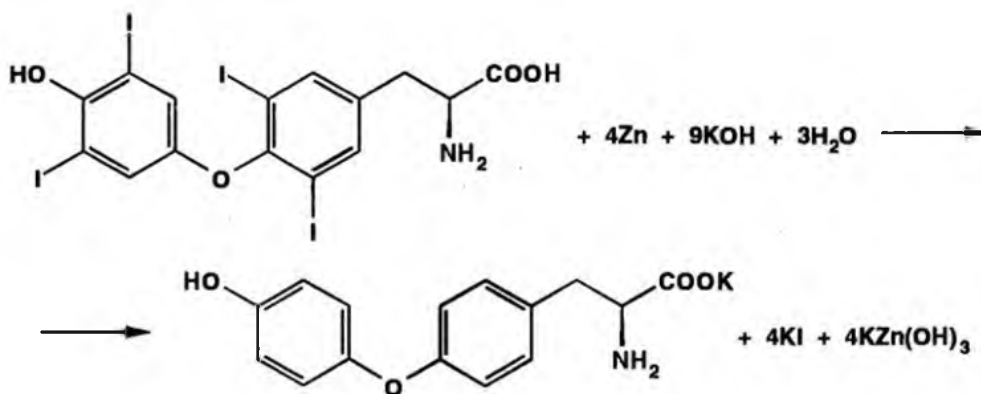
Устанавливают также примесь растворимых галогенидов, сравнивая интенсивность опалесценции раствора 10 мл испытуемого вещества с раствором 0,1 мл 0,02 моль/л хлороводородной кислоты и 0,15 мл раствора нитрата серебра в 10 мл воды.

Описана реакция обнаружения остатков аминокислот в производных тирозина и тиронина, основанная на нагревании со свежеприготовленным раствором нингидрина; раствор приобретает интенсивное фиолетовое окрашивание (см. ч. II, гл. 22).

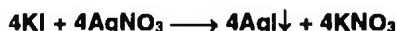
Подлинность обоих лекарственных веществ в таблетках устанавливают методом ВЭЖХ, сравнивая времена удерживания основных пиков испытуемого и стандартного растворов. Они должны совпадать с точностью $\pm 2\%$.

Количественное определение левотироксина натрия выполняют методом сжигания в колбе с кислородом, используя в качестве поглощающей жидкости раствор гидроксида натрия. Образовавшееся эквивалентное количество йода определяют йодометрическим методом (см. определение тиреоидина).

Йодорганические соединения количественно определяют также методом, основанным на дегалогенировании при нагревании с цинковой пылью в щелочной среде:



Затем выполняют аргентометрическое титрование образовавшегося йодид-иона (индикатор эозинат натрия):



Количественное содержание левотироксина натрия и лиотиронина гидрохлорида выполняют также методом ВЭЖХ по площади пиков в испытуемом и стандартном образцах. Левотироксина натриевую соль извлекают 0,01 М раствором гидроксида натрия в метаноле, подвижной фазой служит система растворителей метанол-фосфорная кислота-фосфатный буфер с рН 7,4, содержащий раствор аммиака в метаноле (60:0,5:40). Расчет ведут по средним из 5 сравнительных измерений площадей пиков. Лиотиронина гидрохлорид количественно определяют, используя подвижную фазу, состоящую из буферных растворов ацетонитрила и калийдигидрофосфата с общим рН 3, устанавливаемым фосфорной кислотой. Детектируют в обоих случаях спектрофотометрическим методом при 227 нм.

Хранят йодированные производные аминокислот по списку Б, в прохладном, защищенном от света месте, в плотно закупоренной таре, предохраняющей от действия света, под влиянием которого кристаллы розовеют.

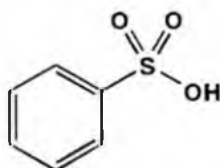
Лиотиронина гидрохлорид и левотироксин натрия являются синтетическими аналогами гормона щитовидной железы. Лиотиронина гидрохлорид аналогичен по действию тиреодину, но быстрее и полнее всасывается и оказывает более высокий эффект (доза 0,1 г тиреоидина соответствует 0,02-0,04 мг лиотиронина гидрохлорида). Выпускают в таблетках по 0,02 и 0,05 мг. Таблетки тиреоидом содержат смесь лиотиронина гидрохлорида и левотироксина натрия.

Левотироксин натрия в малых дозах проявляет тиреоидное действие, анаболический эффект, в средних — стимулирует рост и развитие организма, повышает активность сердечно-сосудистой и центральной нервной систем. Назначают при гипertiреозе, тиреоидите, кретинизме в таблетках по 0,05, 0,1 и 1 мг.

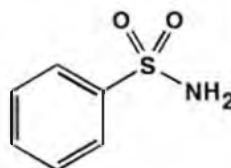
ГЛАВА 43. АМИДИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОЛСУЛЬФОКИСЛОТ

43.1. Общая характеристика

Лекарственные вещества этой группы являются производными амида бензолсульфокислоты:

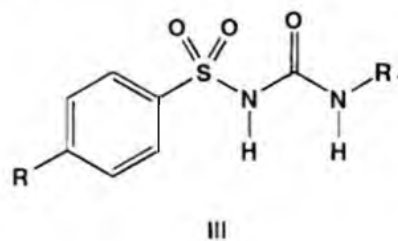
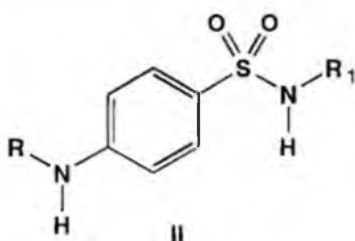
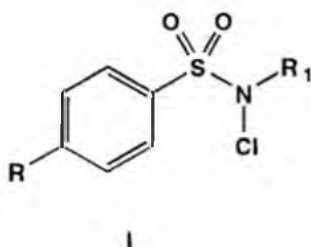


бензолсульфокислота

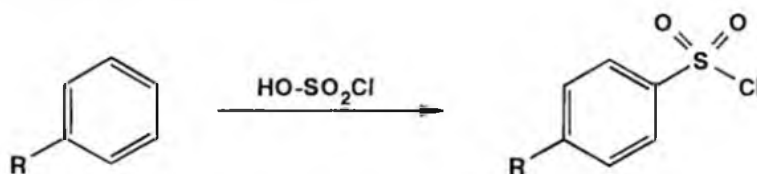


амид бензолсульфокислоты

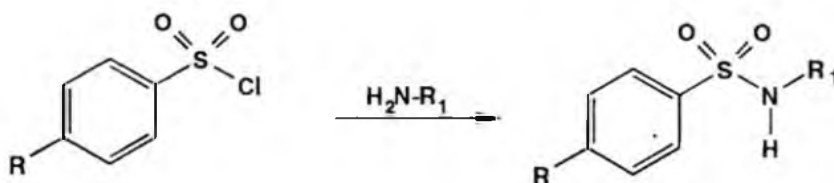
По химической структуре их подразделяют на хлорпроизводные амида бензолсульфокислоты (I), производные амида сульфаниловой кислоты (II) (сульфаниламиды) и производные алкилуресидов сульфокислот (III):



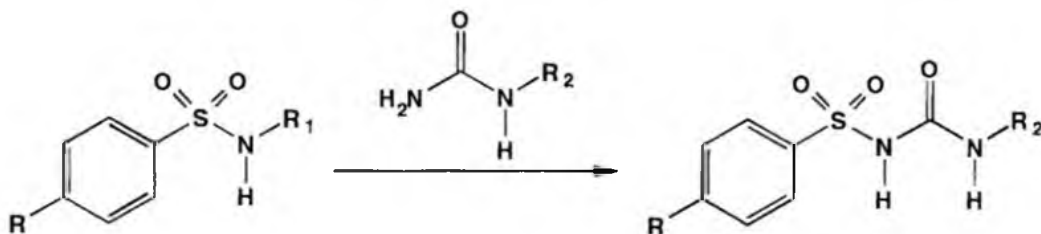
Для синтеза трех указанных групп веществ использован общий принцип, основанный на взаимодействии ароматических углеводородов с хлорангидридом серной кислоты:



Затем на сульфохлорид действуют аммиаком или аминопроизводным:

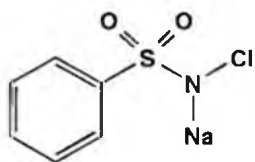


Полученное производное амида бензолсульфокислоты лежит в основе химической структуры промежуточных продуктов синтеза сульфаниламидов. Для получения производных сульфонилмочевины его сочетают с производным мочевины:

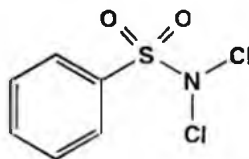


43.2. Хлорпроизводные амида бензолсульфокислоты

К этой группе относятся моно- и дихлорзамещенные амидов сульфокислот: хлорамин Б и дихлорамин Б. Они обладают способностью легко отщеплять атомы «активного хлора», который проявляет окислительные свойства.



хлорамин Б

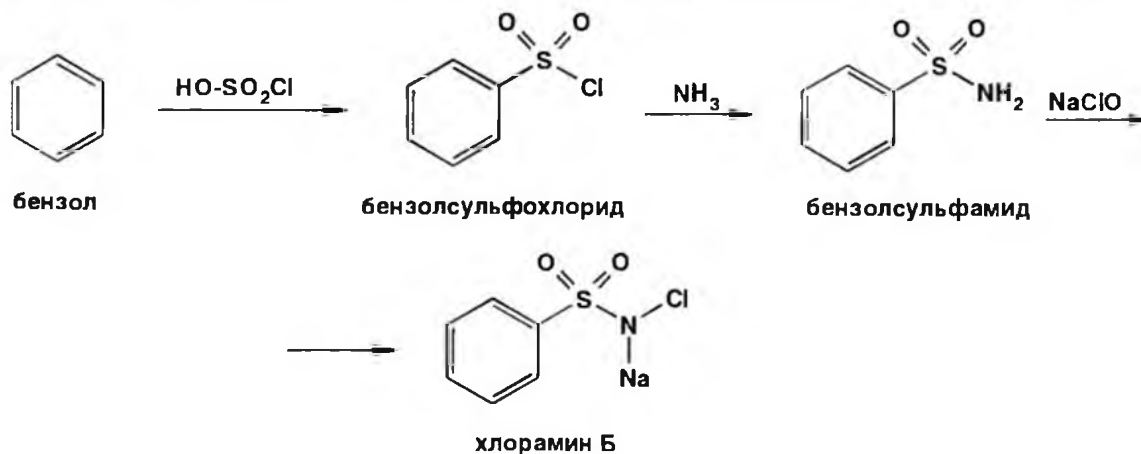


дихлорамин Б

Буквенные обозначения указывают на то, что для их получения используют бензол. Хлорамин Б и дихлорамин Б различаются по содержанию активного хлора. За рубежом получают также хлорамины из толуола (хлорамин Т и дихлорамин Т).

Медицинское применение имеет хлорамин Б (более устойчив при хранении) и галазон (пантоцид), который представляет собой производное дихлорамина.

Для синтеза хлораминов и галазона используют общий принцип, основанный на получении амида бензолсульфокислоты, который затем хлорируют с помощью гипохлорита натрия. Исходным продуктом для получения хлорамина Б служит бензол:



Хлорамин Б и галазон имеют запах хлора (табл. 43.1).

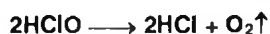
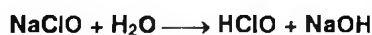
43.1. Свойства хлорпроизводных амида бензолсульфокислоты

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Chloraminum B — хлорамин Б	<i>N</i>-хлорбензолсульфамид-натрий, тригидрат	Белые или слегка желтоватые кристаллы или кристаллический порошок со слабым запахом хлора
Halazone — галазон (Пантоцид)	<i>N</i>-дихлор-<i>p</i>-карбоксибензолсульфамид	Белый порошок со слабым запахом хлора

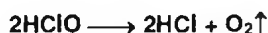
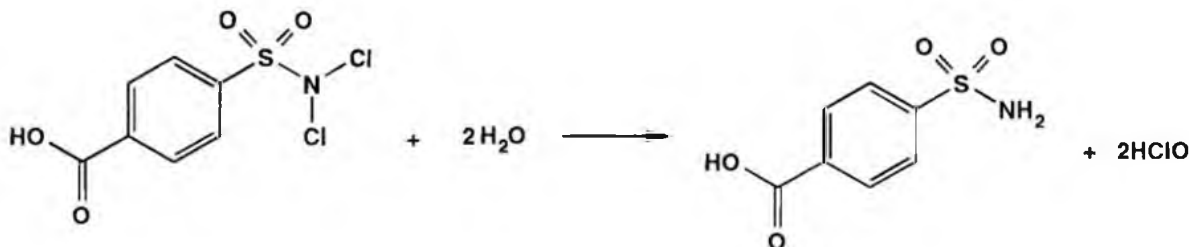
Хлорамин Б растворим в воде, очень мало растворим в эфире и хлороформе. Галазон очень мало растворим в воде и разведенных кислотах, но легко растворим в растворах щелочей с образованием мутноватых растворов.

Подлинность галазона устанавливают по совпадению полос поглощения ИК-спектра испытуемого вещества и рисунка спектра, прилагаемого к ФС.

Химические свойства хлорамина Б и галазона обусловлены наличием активного хлора в молекулах. При растворении в воде хлорамин Б гидролизруется с образованием гипохлорита натрия. Затем происходит гидролиз гипохлорита натрия и разложение хлорноватистой кислоты (кислородный распад):



Аналогично гидролизуетс и галазон в присутствии воды:

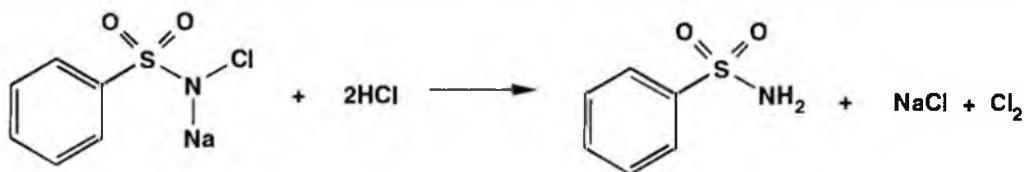


Образование хлорноватистой кислоты в результате гидролиза обуславливает окислительные свойства, которые лежат в основе испытаний лекарственных веществ на подлинность, количественного определения, а также антисептического действия.

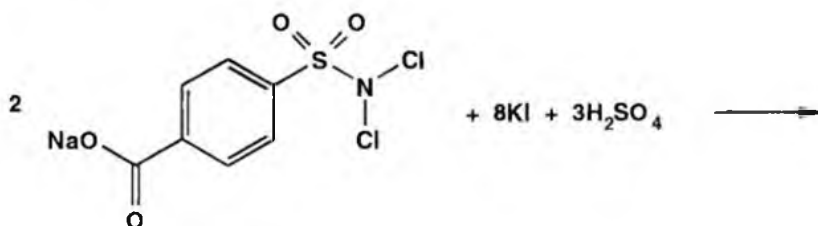
Для испытания подлинности используют способность растворов хлорамина Б и галазона изменять окраску индикаторов, а затем постепенно обесцвечивать их. Водный раствор хлорамина Б окрашивает красную лакмусовую бумагу в синий цвет (ввиду образования щелочи при гидролизе). Галазон окрашивает в красный цвет щелочной раствор метилового красного (за счет кислой реакции раствора). Последующее обесцвечивание индикаторов обусловлено окислительными свойствами растворов этих лекарственных веществ.

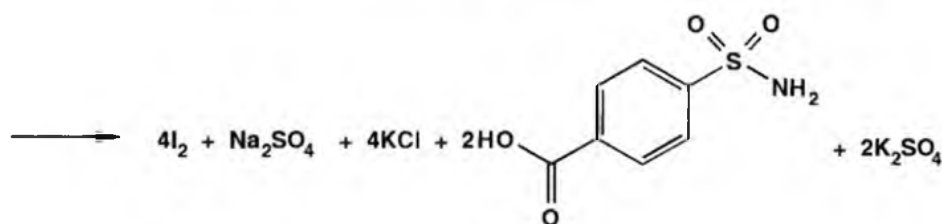
Хлорамин Б при нагревании в тигле разлагается со вспышкой. После прокалывания остатка и внесения его в бесцветное пламя горелки оно окрашивается в желтый цвет (наличие ионов натрия). Полученный после растворения остатка в воде фильтрат дает положительную реакцию на сульфаты, подтверждающую присутствие атома серы в молекуле.

Наличие активного хлора в хлорамине Б и галазоне устанавливают по реакции с йодидом калия в присутствии хлорформа, слой которого окрашивается в фиолетовый цвет. Этот же химический процесс лежит в основе их количественного определения йодометрическим методом. Выделившийся йод титруют тиосульфатом натрия. Определение хлорамина Б выполняют в присутствии раствора хлороводородной кислоты (при этом происходит хлорный распад):



Содержание активного хлора в галазоне определяют аналогично после растворения навески в растворе гидроксида натрия (так как он очень мало растворим в воде). В результате образуется галазон-натрий. Затем добавляют раствор йодида калия и избыток разведенной серной кислоты:





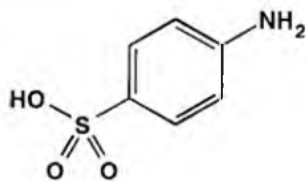
Хлорамин Б должен содержать 25-29%, а галазон — не менее 50% активного хлора.

Хлорамин Б и галазон хранят в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света, в сухом прохладном месте. Соблюдение указанных условий позволяет предотвратить их разложение, которое происходит под действием влаги и углекислого газа, содержащихся в воздухе, и приводит к снижению содержания активного хлора.

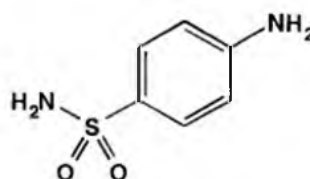
Хлорамин Б и галазон применяют в качестве активных антисептических средств. Хлорамин Б назначают для лечения инфицированных ран, а также используют для обезвреживания иприта и других токсичных органических веществ, попавших на кожу (1,5-2%-ные растворы), для дезинфекции рук (0,25-0,5%-ные), инструментария, предметов ухода за инфекционными больными (1-3%-ные). Галазон применяют в основном для обеззараживания воды, используя для этого таблетки, содержащие, кроме галазона, карбонат натрия и хлорид натрия. Одна таблетка выделяет 3 мг активного хлора.

43.3. Предпосылки создания сульфаниламидных препаратов

Сульфаниламидные препараты (далее сульфаниламиды) являются производными *p*-аминобензолсульфида (амида сульфаниловой кислоты):

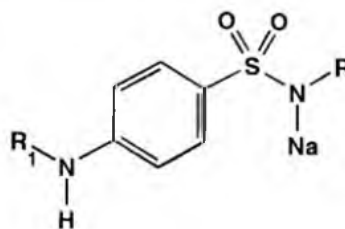
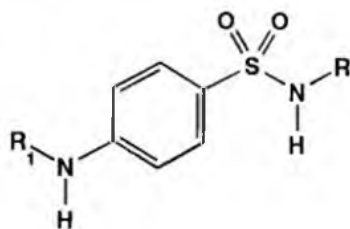


сульфаниловая
кислота



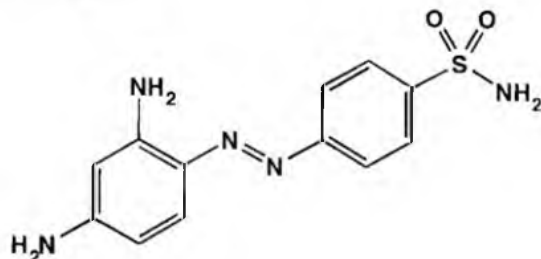
p-аминобензолсульфамид
(амид сульфаниловой кислоты)

Общие формулы сульфаниламидов и их натриевых солей могут быть представлены следующим образом:



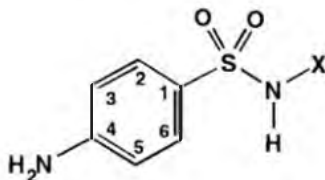
Сульфаниламиды отличаются друг от друга по характеру радикалов *R* и *R*₁. Большинство из них являются первичными ароматическими аминами (*R*₁=H). Водород в амидной группе может быть замещен радикалами (*R*) алифатической или гетероциклической структуры. Из нескольких десятков применяемых сульфаниламидов будут рассмотрены только некоторые, наиболее эффективные. Их классификация, химическая структура и описание представлены в табл. 43.2.

Амид сульфаниловой кислоты, являющийся родоначальником этой группы лекарственных веществ, был впервые синтезирован в 1908 г. Гельмо. Однако его уникальные лечебные свойства были обнаружены лишь 27 лет спустя. В феврале 1935 г. в печати появилось сообщение венгерского ученого Домагк, которое открыло новую эру в химиотерапии. Домагк исследовал на мышах действие протозила, представляющего собой 4-сульфамидо-2,4-диаминоазобензол (красителя, полученного из амида сульфаниловой кислоты):



Эффект был поразительный. Все мыши, получившие предварительно по 10 смертельных доз культуры гемолитического стрептококка, после введения пронтозила остались живы, а все контрольные погибли. Работы Домагга положили начало широким исследованиям в области химиотерапевтического действия производных амида сульфаниловой кислоты. В конце 1935 г. работами супругов Трефуэль в Институте Пастера (Париж) было показано, что действие пронтозила обусловлено наличием в его молекуле амида сульфаниловой кислоты. Эта идея открыла путь для синтеза различных производных амида сульфаниловой кислоты и установления механизма их антибактериального действия.

В 1935 г. О.Ю. Магидсон и М.В. Рубцов (ВНИХФИ), И.Я. Постовский (Свердловский филиал ВНИХФИ) провели систематические исследования сульфаниламидных препаратов. Синтезировано более 80 соединений этого ряда и установлена связь между химической структурой и противомикробным действием. Было показано, что химиотерапевтическое действие этой группы соединений является частным случаем активности веществ с общей формулой:



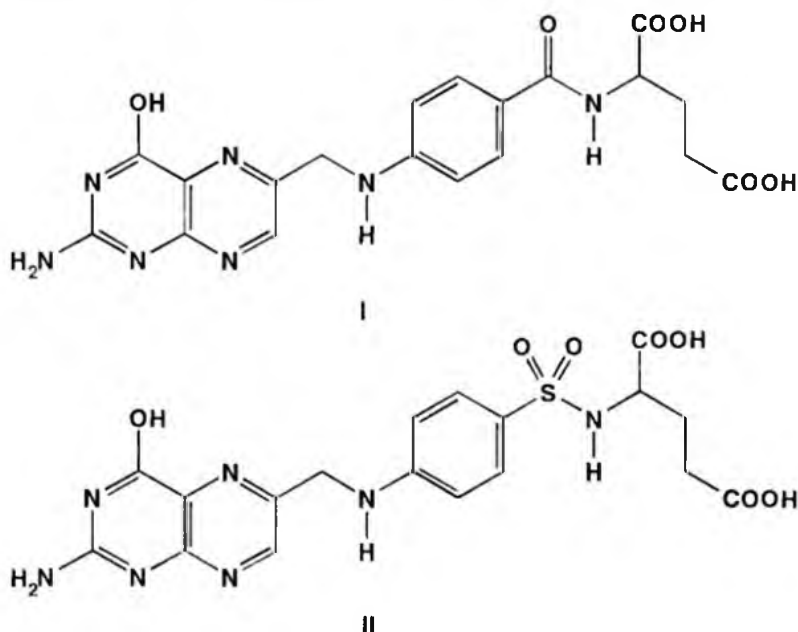
где X — H, арил, алкил, гетероцикл.

Замена NH_2 -группы в положении 4 другим радикалом ($-\text{CH}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{Cl}$, $-\text{COOH}$ и др.) ведет к полной потере активности. Но активность сохраняется при наличии в положении 4 радикалов CONH- ; R=N- ; HO-NH- ; $(\text{CH}_3)_2\text{N-}$ и др., которые при гидролизе или других химических превращениях образуют свободную аминогруппу. Перемещение аминогруппы из положения 4 в положение 2 или 3, а также введение дополнительных радикалов в бензольное ядро приводит к значительному снижению или полной потере активности сульфаниламидов.

При изучении влияния азогруппы на активность сульфаниламидов (вопреки утверждениям французских исследователей супругов Трефуэль) было доказано, что азогруппа в положении 4 придает этим соединениям более высокий терапевтический эффект по сравнению с аминогруппой. В последующие годы это нашло свое подтверждение в создании сульфаниламидов пролонгированного действия. Было также установлено, что химиотерапевтическое действие сульфаниламидов усиливается при введении кислотных остатков в аминогруппу и слабоосновных заместителей в сульфаниламидную часть молекулы. Замещение водорода в сульфаниламидной группе позволило получить соединения с пониженной токсичностью и различной степенью активности. Это явилось предпосылкой для синтеза многих производных амида сульфаниловой кислоты.

Проведенные теоретические исследования нашли свое практическое подтверждение. Уже через несколько месяцев после публикаций Домагга в нашей стране был разработан промышленный способ получения стрептоцида, а в последующие годы налажено производство других сульфаниламидов.

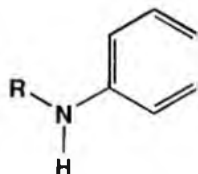
По современным представлениям механизм антибактериального действия сульфаниламидов заключается в следующем. Микроорганизмы в своем развитии синтезируют фолиевую кислоту, которая контролирует биосинтез аминокислот, пуриновых и пиримидиновых оснований. В химической структуре нормальной фолиевой кислоты содержится фрагмент *п*-аминобензойной кислоты. Однако в присутствии сульфаниламидов фермент, осуществляющий биосинтез фолиевой кислоты, вместо *п*-аминобензойной кислоты использует ее имитатор — антагонист (сульфаниламидный фрагмент). В результате микроорганизм вместо фолиевой (I) синтезирует псевдофолиевую кислоту (II):



Указанные изменения в структуре блокируют образование нормальных метаболитов: дигидро- и тетрагидрофолиевых кислот. При этом нарушается синтез нуклеиновых кислот и клеточных белков, что и лежит в основе бактерицидного и бактериостатического действия сульфаниамидов. На клетки человека они такого действия не оказывают, т.к. его организм не вырабатывает фолиевую кислоту, а получает ее с пищей.

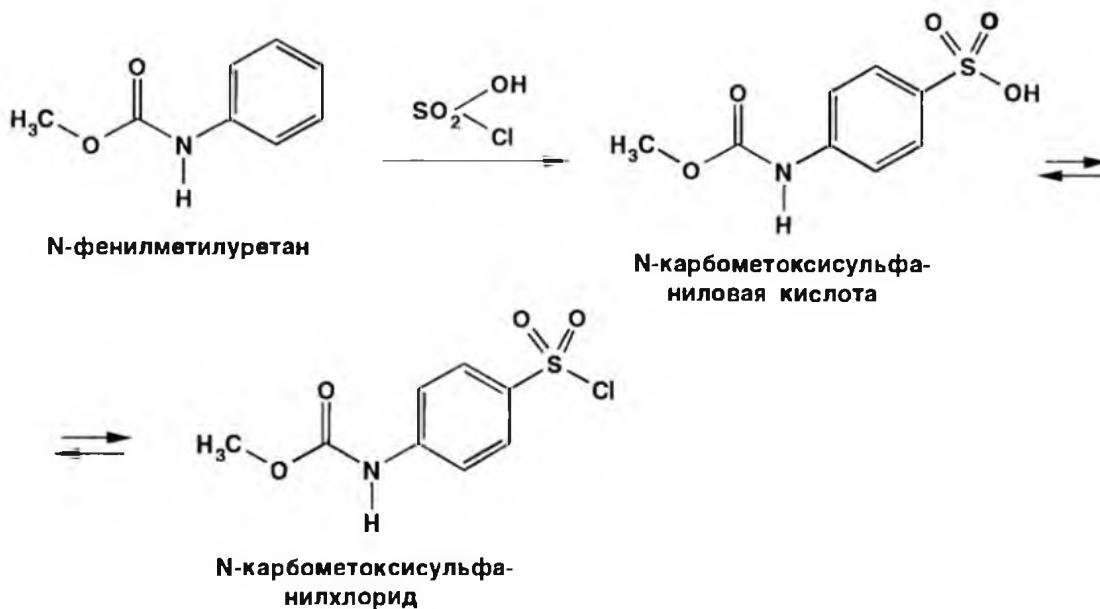
43.4. Синтез сульфаниамидов

Сульфаниамид (стрептоцид) — структурная основа всех сульфаниамидных препаратов. В качестве источников получения сульфаниамида используют различные органические соединения с общей формулой

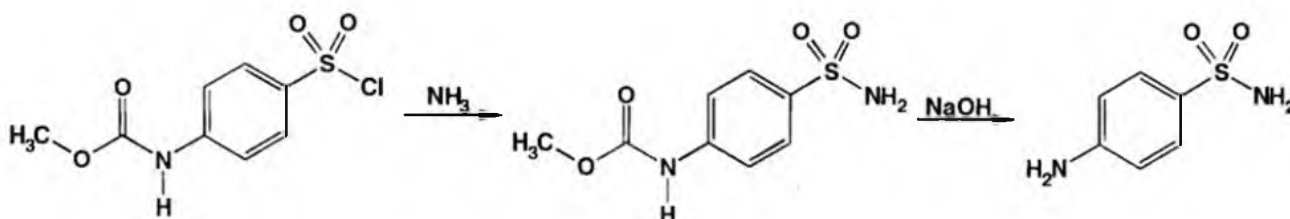


Синтез сульфаниамида осуществляют по указанной выше (см. 43.1) общей схеме получения амидов сульфокислот. Исходные продукты синтеза должны содержать ацилированную первичную ароматическую аминогруппу. Это позволяет предохранить ее от изменений в процессе синтеза. На последнем этапе синтеза ацилированный амин гидролизуют, получая первичный ароматический амин.

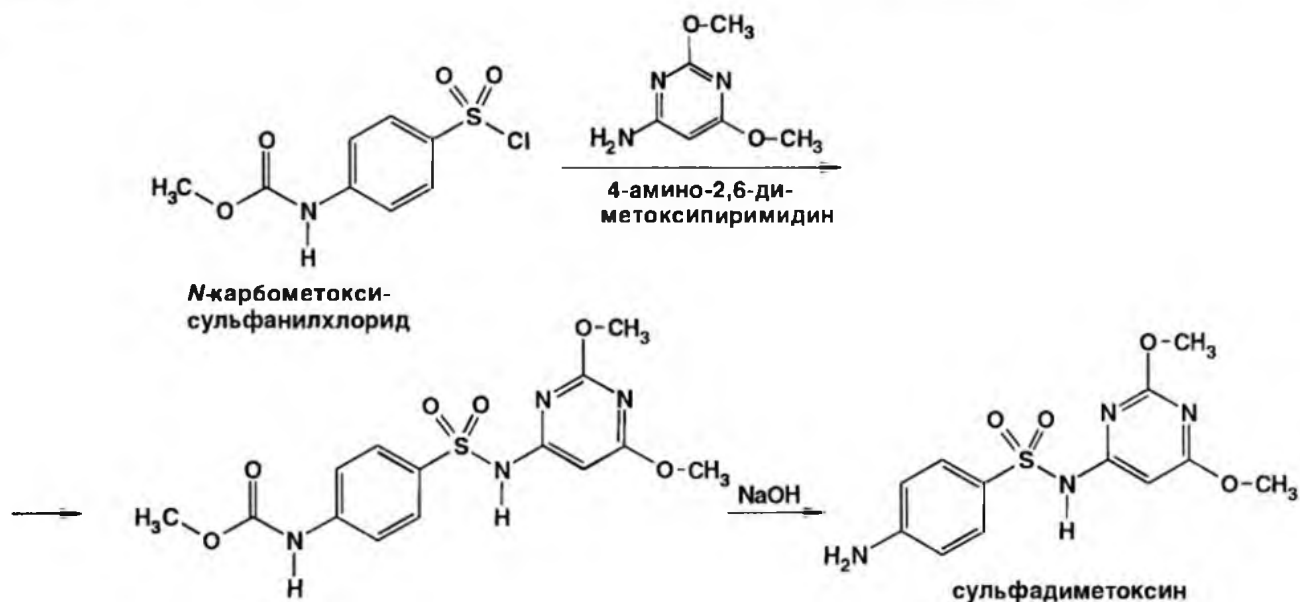
Впервые в нашей стране сульфаниамид был синтезирован О.Ю. Магидсоном и М.В. Рубцовым из ацетанилида. Известны также способы его получения из хлорбензола, форманилида, дифенилмочевины, фенилуретанов. Наиболее рациональным и экономичным является синтез сульфаниамидов из *N*-карбометоксисульфанилхлорида (фенилуретиласульфохлорида), который получают действием избытка хлорсульфоновой кислоты на *N*-фенилметилуретан:



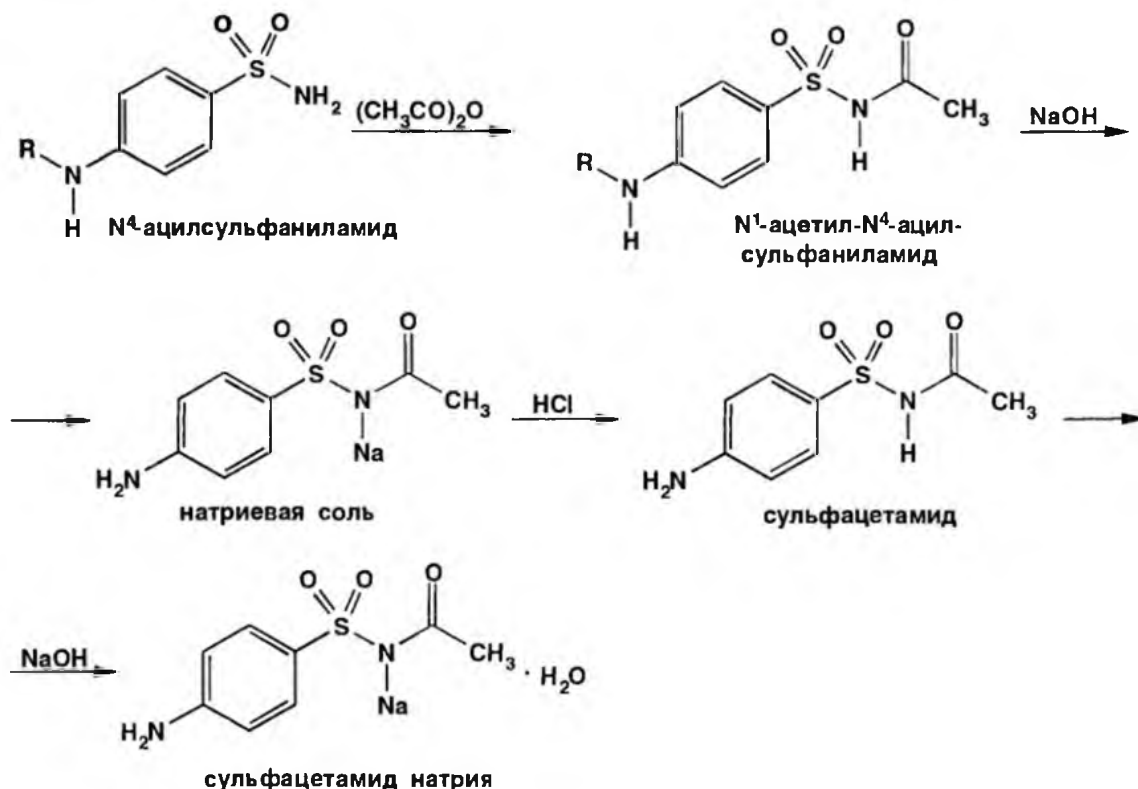
При последующем синтезе сульфаниамида (стрептоцида) действуют аммиаком. После этого уретановую группировку подвергают гидролизу:



Так получают большинство сульфаниамидов, например сульфадиметоксин:



Примером получения натриевых солей является синтез сульфацида-натрия, который осуществляют из ацилированного сульфаниламида:

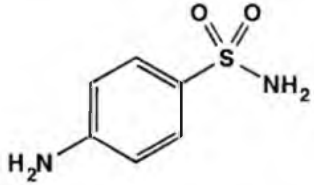
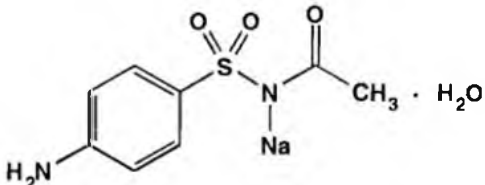
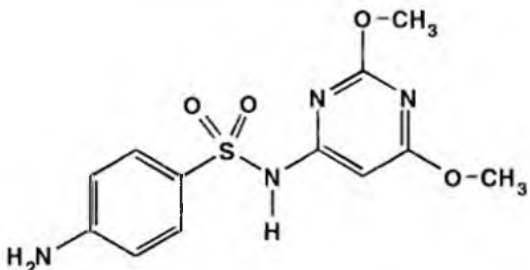
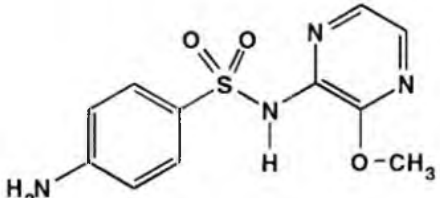
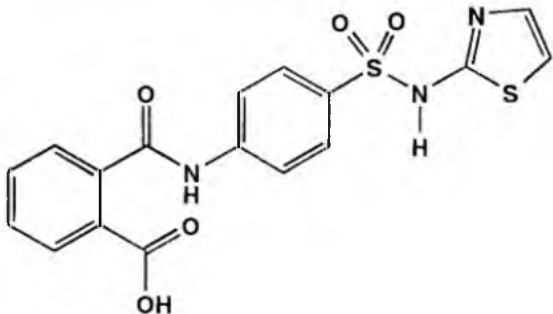


Указанные схемы синтеза дают общее представление о процессах получения сульфаниламидов. Фактически они протекают гораздо сложнее, так как сопровождаются образованием различных побочных продуктов. Кроме того, в зависимости от условий синтеза могут получаться таутомеры, так как сульфаниламиды могут существовать в амидо- и имидоформах. Более 60% сульфаниламидов имеют одну или несколько полиморфных модификаций. Например, стрептоцид — четыре, а кроме них моногидрат и два сольвата. Полиморфные формы, сольваты, гидраты образуются и видоизменяются в зависимости от условий кристаллизации, используемых растворителей, при сушке, измельчении и зависят от температурного режима при проведении этих процессов, а также от того, как хранятся сульфаниламиды.

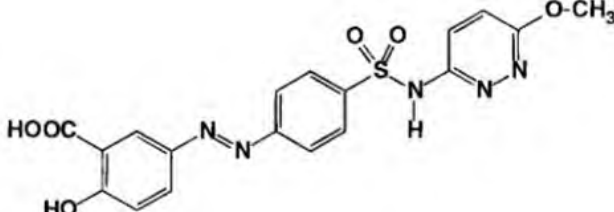
43.5. Физические и химические свойства

Сульфаниламиды представляют собой белые или белые с желтоватым оттенком кристаллические вещества без запаха. Исключением является салазопиридазин — оранжевого цвета (табл. 43.2).

43.2. Свойства сульфаниамидов

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Sulfanilamide — сульфаниламид (Стрептоцид)	Алифатические (R) производные  <i>n</i>-аминобензолсульфамид	Белый кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 164-167°C
Sulfacetamide Sodium — сульфацетамид натрия (Сульфацил-натрий)	 <i>n</i>-аминобензолсульфонилacetамид-натрий моногидрат	Белый кристаллический порошок без запаха
Sulfadimethoxine — сульфадиметоксин	Гетероциклические (R) производные  6-(<i>n</i>-аминобензолсульфамидо)-2,4-диметоксипиримидин	Белый или белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 198-204°C
Sulfalene — сульфален	 2-(<i>n</i>-аминобензолсульфамидо)-3-метоксипиразин	Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 174-177°C
Phthalylsulfathiazole — фталилсульфатиазол (Фталазол)	Ароматические (R₁) и гетероциклические (R) производные  2-(<i>n</i>-фталиламинобензолсульфамидо)-тиазол	Белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок

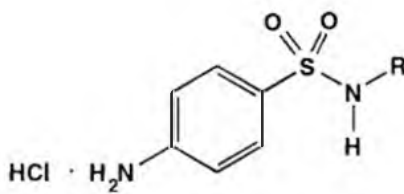
Окончание таблицы 43.2

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Salazodine — салазодин (Салазопиридазин)	 5-(<i>p</i>-[<i>N</i>-(3-метоксипиридазинил)-6]-сульфамидо]-фенилазо)-салициловая кислота	Порошок оранжевого цвета без запаха. Т. пл. 202-210°C (с разложением)

Сульфаниламиды мало растворимы или практически нерастворимы в воде и в таких органических растворителях, как этанол, эфир, хлороформ. Сульфаниламид умеренно растворим в этаноле, а салазодин легко растворим в диметилформамиде. В ацетоне некоторые из них растворимы (сульфаниламид).

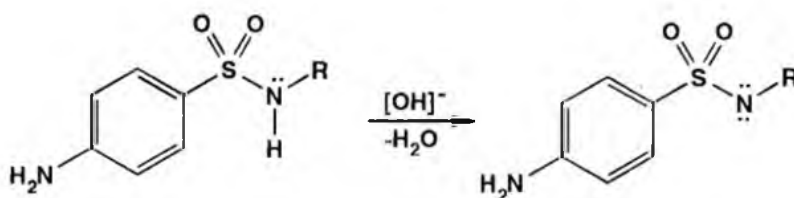
Натриевые соли сульфаниламидов (сульфацетамид натрия) легко растворимы в воде и метаноле (при комнатной температуре) и практически нерастворимы или мало растворимы в других органических растворителях (этанол, эфире, хлороформе, ацетоне).

Растворимость в кислотах и растворах щелочей обусловлена амфотерными свойствами большинства сульфаниламидов. Они проявляют основные свойства, так как в молекуле имеется ароматическая аминогруппа. Поэтому сульфаниламиды, как правило, могут растворяться в кислотах с образованием солей (сильно гидролизованных в растворах):



В разведенных кислотах при комнатной температуре нерастворимы фталилсульфатиазол и салазодин, в молекулах которых атом водорода первичной аминогруппы замещен ароматическим радикалом.

Кислотные свойства у сульфаниламидов выражены сильнее, чем основные. Они обусловлены наличием в молекуле группы $-SO_2-NH-$, содержащей подвижный атом водорода. Вследствие этого сульфаниламиды образуют с щелочами соли:

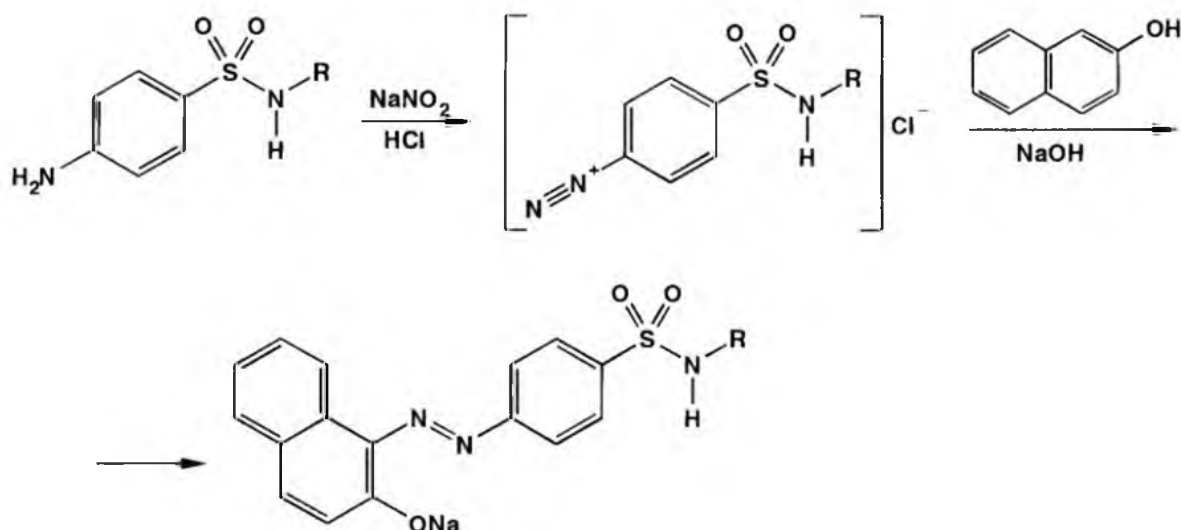


Поэтому все они легко растворяются в растворах щелочей.

43.6. Испытания на подлинность

Для испытаний подлинности сульфаниламидов используют общие и частные реакции, обусловленные наличием тех или иных функциональных групп в молекулах.

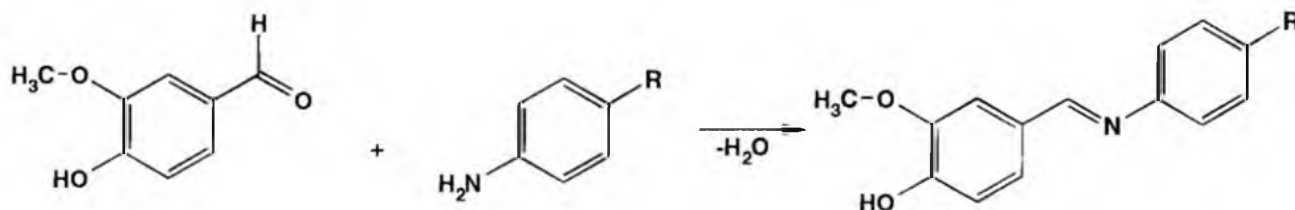
Реакция образования азокрасителя. Это общая реакция не только на сульфаниламиды, но и на все соединения, содержащие в молекуле незамещенную первичную ароматическую аминогруппу. Сульфаниламиды, у которых аминогруппа замещена радикалом (фталилсульфатиазол), предварительно гидролизуют кипячением с разведенной хлороводородной кислотой. Реакция основана на образовании хлорида диазония в результате действия раствором нитрита натрия и разведенной хлороводородной кислотой. Последующее сочетание хлорида диазония в щелочной среде с фенолами приводит к образованию азокрасителя. Известно очень большое число азосоставляющих. ГФ рекомендует для выполнения этой реакции щелочной раствор β -нафтола:



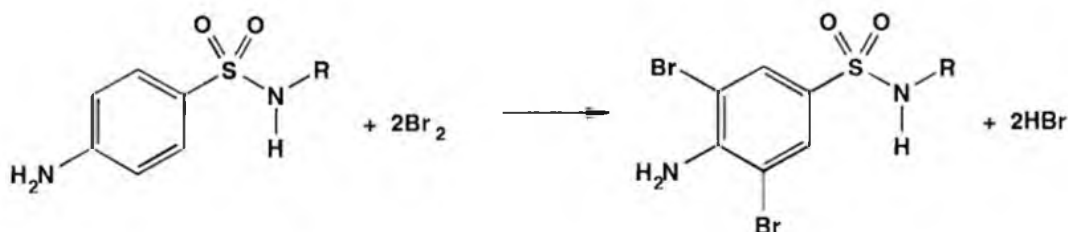
В результате реакции появляется вишнево-красное окрашивание или образуется осадок оранжево-красного цвета. В качестве азосоставляющих может использоваться также α -нафтол (темно-фиолетовый азокраситель), хинозол (оранжевый). Азокрасители образуются также при взаимодействии с солями диазония ароматических аминов, например N -(1-нафтил)-этилсдидина. В этом случае азосочетание следует выполнять в слабнокислой среде (в сильноокислой среде реакция не идет). Описаны способы идентификации, основанные на использовании роданинов для азосочетания с солями диазония сульфаниламидов (красное окрашивание).

Реакции конденсации. Как и производные p -аминобензойной кислоты, сульфаниламиды образуют в щелочной среде продукты конденсации с 2,4-динитрохлорбензолом (желтого цвета) и в кислой среде окрашенные продукты конденсации с альдегидами типа *шиффовых оснований*. В качестве реактивов используют p -диметиламинобензальдегид (желтое или оранжевое окрашивание), ванилин (желтое), формальдегид (желто-оранжевое или розовое), уксуснокислый раствор фурфурола (красное или малиново-красное).

Лигниновая проба. Своеобразной разновидностью реакции образования *шиффовых оснований* является лигнинная проба, используемая для экспресс-анализа. Она выполняется на древесине или газетной бумаге, при нанесении на которую сульфаниламида (или другого первичного ароматического амина) и капли разведенной хлороводородной кислоты появляется оранжево-желтое окрашивание. Сущность происходящего химического процесса в том, что из лигнина образуются ароматические альдегиды: p -оксибензальдегид, сиреневый альдегид, ванилин (в зависимости от вида лигнина). Альдегиды взаимодействуют с первичными ароматическими аминами, образуя шиффовы основания:



Реакции галогенирования. Эти реакции основаны на наличии донорной группы в ароматическом ядре молекулы сульфаниламида (заместитель первого рода):



Реакции галогенирования могут быть использованы как для качественного анализа (образование осадков дибром- или диiodпроизводных), так и для количественного (броматометрического, йодометрического, йодхлорометрического) определения сульфаниламидов.

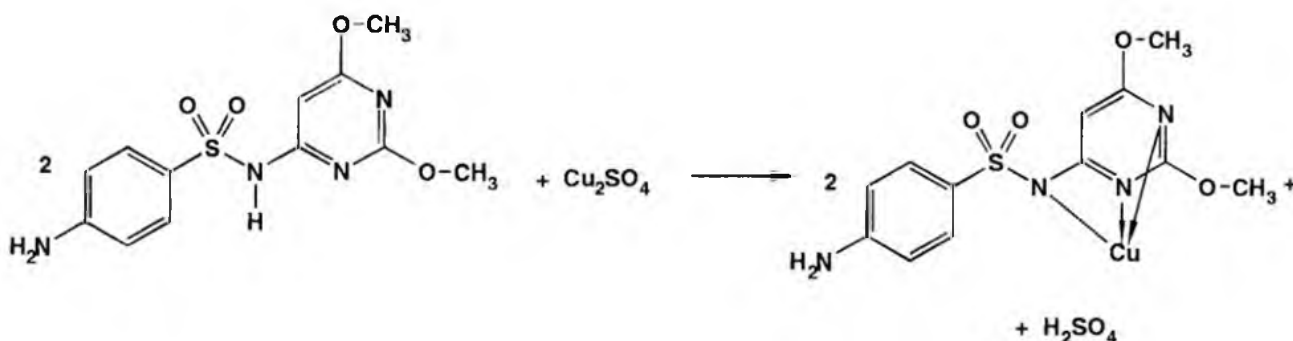
Реакция обнаружения серы. Наличие серы в молекуле сульфаниламидов, как и в других содержащих серу соединениях, можно установить после окисления органической части молекулы концентрированной азотной кислотой или сплавления с 10-кратным количеством нитрата калия до сульфат-иона. Последний затем обнаруживают с помощью раствора хлорида бария.

Пиролиз сульфаниламидов. При термическом разложении сульфаниламидов в сухой пробирке плавы приобретают различную окраску. Одновременно образуются газообразные продукты. Эта реакция позволяет отличать некоторые сульфаниламиды друг от друга. Так, при пиролизе сульфаниламида (стрептоцида) образуется плава фиолетового цвета и появляется запах аммиака и анилина.

Реакция с растворами солей тяжелых металлов. Ряд ионов тяжелых металлов (меди, кобальта, железа, серебра и др.), замещающая подвижный атом водорода сульфамидной группы, образуют с сульфаниламидами внутрикомплексные соединения. Нерастворимые комплексы меди (II) и кобальта (II) имеют различную окраску. Реакции следует выполнять в нейтральной среде, чтобы не допустить образования осадков гидроксидов указанных катионов.

Некоторые из этих цветных реакций могут быть использованы для отличия сульфаниламидов друг от друга. ФС рекомендует использовать реакцию с раствором хлорида кобальта при испытании на подлинность сульфадиметоксина. Образуется ярко-розовый с лиловым оттенком аморфный осадок. Сульфаниламид в этих условиях образует голубоватый с синеватым оттенком осадок, а сульфален приобретает голубое окрашивание. Раствор сульфата меди образует с сульфаниламидом (стрептоцидом) зеленоватый с голубым оттенком осадок, с сульфациетамидом натрия — голубовато-зеленый осадок (не изменяющийся при стоянии), с сульфадиметоксином, сульфаленом и салазодином — зеленого цвета осадки.

Были исследованы методом УФ-спектрофотометрии оптические характеристики продуктов взаимодействия некоторых сульфаниламидов с сульфатом меди (I) в присутствии гидроксилamina (Угрюмова Т. А.). Установлено, в частности, что сульфадиметоксин и салазодин имеют по три максимума поглощения (при 210, 245, 327 нм и 211, 255, 360 нм соответственно). Эти константы предлагаются для идентификации указанных лекарственных веществ. Анализ УФ-спектров поглощения образующихся окрашенных соединений позволил отнести происходящие взаимодействия к реакциям комплексообразования и предположить их химизм, в частности для сульфадиметоксина:



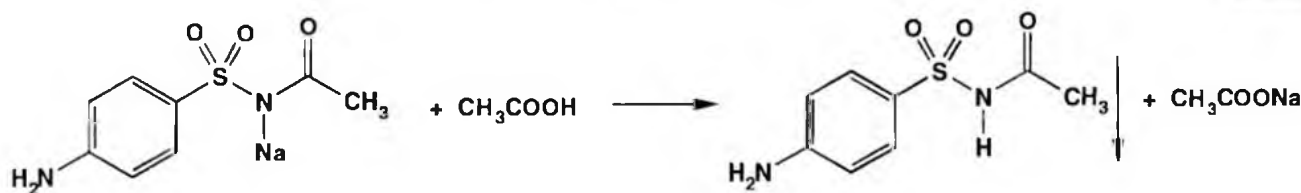
Разработаны условия использования этой реакции для фотометрического определения, а также применения сульфата меди (II) в присутствии гидроксилamina гидрохлорида для титриметрического определения, в т.ч. в присутствии продуктов гидролиза сульфаниламидов.

Реакция с нитропруссидом натрия. Растворы сульфаниламидов в присутствии едких щелочей при добавлении 1%-ного раствора нитропруссид натрия и последующем подкислении минеральной кислотой образуют окрашенные в красный или красно-коричневый цвет раствор или осадок. Если заменить минеральную кислоту ледяной уксусной, то сульфадиметоксин образует телесного цвета, а сульфален — темно-бежевый раствор.

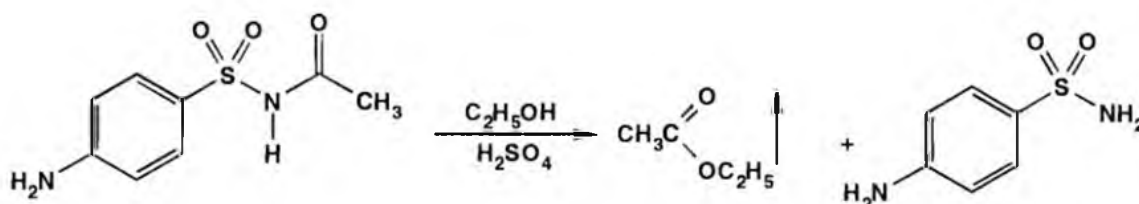
Реакции окисления. Сульфаниламиды, как и другие ароматические амины, довольно легко окисляются. Установлено, что при этом образуются окрашенные соединения хиноидной структуры типа индофенолов. Это используется для идентификации сульфаниламидов. После их извлечения кипящей водой добавляют 3%-ный раствор пероксида водорода и 5%-ный раствор хлорида железа (III). Сульфаниламид в этих условиях приобретает коричнево-красное окрашивание, а затем выпадает осадок желто-бурого цвета. Другие сульфаниламиды также образуют окрашенные растворы и осадки. Если использовать в качестве окислителя хлорамин, то в щелочной среде при сочетании с фенолом образуются индофеноловые красители. Сульфаниламид, в частности, образует краситель синего цвета.

Частные реакции на сульфаниламиды. К числу таких реакций следует отнести обнаружение (по запаху) уксусной кислоты при кислотном гидролизе сульфациетамида натрия; выделение при гидролизе фталилсульфатиазола фталевой кислоты, которую затем идентифицируют по реакции образования флуоресцеина. Для отличия натриевых солей от соответствующих сульфаниламидов выполняют реакцию на ион натрия (окраска бесцветного пламени горелки в желтый цвет).

Сульфациетамид натрия при действии уксусной кислотой выделяет белый осадок сульфациетамида, который после высушивания должен иметь температуру плавления около 183°C:



При растворении осадка в этаноле и добавлении концентрированной серной кислоты образуется этилацетат, имеющий характерный запах:



Фталилсульфатиазол при сплавлении с резорцином и каплей концентрированной серной кислоты приобретает оранжево-красное окрашивание. После охлаждения и добавления 2 мл раствора гидроксида натрия отбирают 1 каплю полученной смеси и прибавляют к 200 мл воды. Появляется желтая окраска с интенсивной зеленой флуоресценцией.

Наличие азогруппы в молекуле салазодина подтверждают реакцией гидрирования. Для этого к раствору салазодина прибавляют цинковую пыль и концентрированную хлороводородную кислоту. Окраска раствора постепенно обесцвечивается.

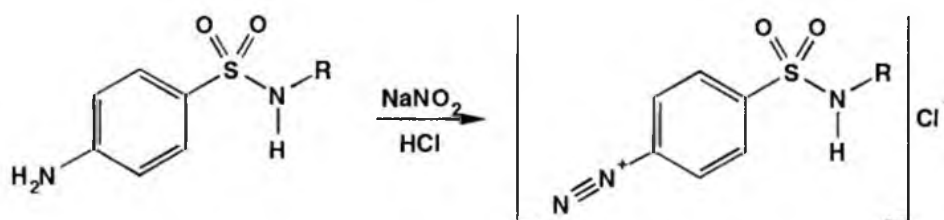
43.7. Испытания на чистоту

В сульфаниламидах определяют отсутствие или предельное содержание допустимых количеств органических примесей, сульфатов, хлоридов, сульфатной золы и тяжелых металлов, контролируют pH среды (кислотность или щелочность), прозрачность, цветность растворов. Гидраты (сульфацетамид натрия), сульфаниламид, фталилсульфатиазол и салазодин подвергают проверке на потерю в массе при высушивании. Некоторые сульфаниламиды контролируют на содержание исходных продуктов синтеза. Так, по ФС во фталилсульфатиазоле определяют содержание примеси фталевой кислоты и норсульфазола. Определение этих примесей осуществляют титриметрическими методами. Фталевую кислоту титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия в водном извлечении. Примесь норсульфазола (не более 0,5%) определяют нитритометрическим методом.

Для испытания на посторонние органические примеси в сульфалене и сульфадиметоксине используют ТСХ на пластинках Силуфол или Армсорб УФ-254. После хроматографирования в условиях, приведенных в ФС, должно просматриваться только одно пятно, соответствующее стандартному образцу свидетеля. Этот же метод применяют для установления степени чистоты салазодина и определения в нем допустимых количеств примесей салициловой кислоты (2%) и сульфацидазина (0,5%). Содержание примесей определяют по величине и интенсивности пятен соответствующих свидетелей, нанесенных на ту же пластинку. Аналогичным методом устанавливают наличие посторонних примесей в сульфаниламиде и сульфацетамиде натрия. Устанавливают также микробиологическую чистоту сульфаниламидов (ГФ XI, в. 2, с. 193).

43.8. Методы количественного определения

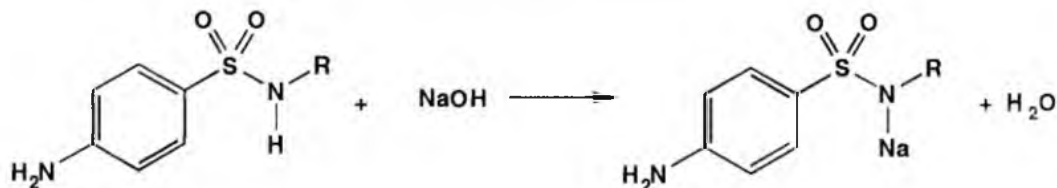
Нитритометрия. Этот метод рекомендован НД для количественного определения сульфаниламидов, являющихся первичными ароматическими аминами. Определение основано на способности первичных ароматических аминов образовывать в кислой среде диазосоединения:



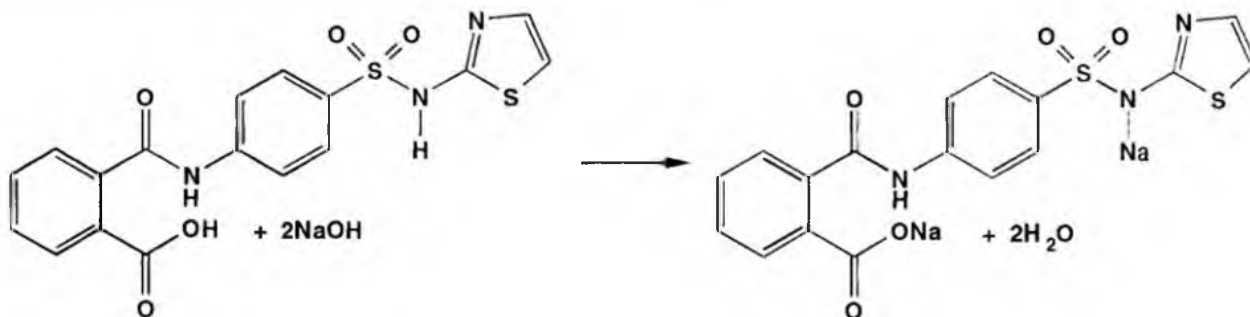
ФС рекомендует нитритометрию для количественного определения сульфаниламида, сульфацетамид натрия, сульфадиметоксина, сульфалена.

В качестве титранта используют нитрит натрия (0,1 М раствор). Титруют в присутствии бромида калия при 18–20°C или при 0–10°C. Бромид калия катализирует процесс диазотирования, а охлаждение реакционной смеси позволяет избежать потерь азотистой кислоты и предотвратить разложение соли диазония. Точку эквивалентности можно установить одним из трех способов: с помощью внутренних индикаторов (тропеолин 00, нейтральный красный, смесь тропеолина 00 с метиленовым синим); внешних индикаторов (йодкрахмальная бумага) или потенциометрически.

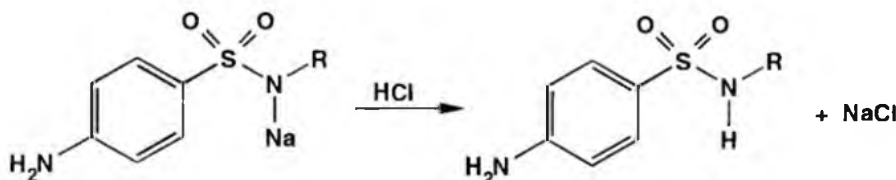
Нейтрализация. Этот метод может быть применен для количественного определения сульфаниламидов и их солей. Он основан на способности сульфаниламидов образовывать с щелочами соли:



Поскольку образующаяся натриевая соль легко подвергается гидролизу, то результаты определения получаются заниженные. Поэтому чрезвычайно важен выбор оптимального растворителя, который следует осуществлять с учетом констант диссоциации сульфаниламидов. Сульфаниламиды с константой диссоциации 10^{-7} – 10^{-8} можно титровать в водно-ацетоновом растворе или в этаноле (индикатор тимолфталсин), а с константой диссоциации 10^{-9} титруют только в неводных растворителях. Метод неводного титрования в среде диметилформамида ФС рекомендуют для определения фталилсульфатиазола и салазодина, имеющих очень слабо выраженные кислотные свойства. Титрантом служит раствор щелочи в смеси метанола и бензола (индикатор тимоловый синий). Фталилсульфатиазол в неводной среде титруется 0,1 М раствором гидроксида натрия как двухосновная кислота:

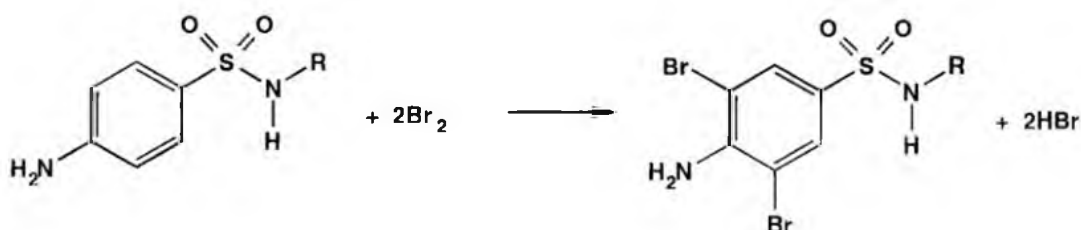


Натриевые соли сульфаниламидов можно титровать кислотой в спирто-ацетоновой среде (индикатор метиловый оранжевый):



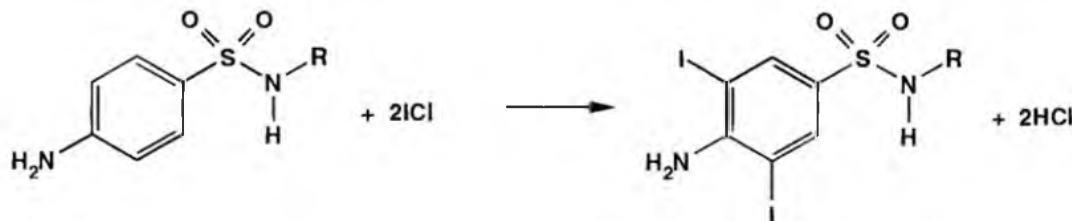
Куприметрия. В основе метода лежит реакция взаимодействия сульфаниламидов с ионом меди (II). В качестве титранта используют 0,01–0,1 М раствор сульфата меди (II). Титруют в фосфатной или боратной буферной системе с визуальной фиксацией эквивалентной точки (Т.А. Кобелева).

Броматометрия. Метод основан на реакции галогенирования сульфаниламидов. Титруют раствором бромата калия в кислой среде в присутствии бромида калия. Конечную точку устанавливают при прямом титровании по обесцвечиванию (бромом) индикатора метилового оранжевого, а при обратном титровании — йодометрически:





Йодхлорометрия. Как и броматометрия, метод основан на реакции галогенирования. Йодирование осуществляют с помощью титрованного раствора йодмоноклорида. Избыток последнего устанавливают йодометрически:



Окисление и определение по сульфат-иону. Для количественного определения используют реакцию минерализации сульфаниламидов при осторожном нагревании с не содержащим примеси сульфатов 30%-ным раствором пероксида водорода в присутствии следов хлорида железа (III). В результате получается светлая, совершенно прозрачная жидкость, содержащая эквивалентное сульфаниамиду количество сульфат-ионов. Последние определяют либо гравиметрическим, либо титриметрическим методом, используя и в том, и в другом случае раствор хлорида бария.

43.9. Идентификация и количественное определение сульфаниламидов физико-химическими методами

В ФС включены способы идентификации сульфаниламидов по УФ-спектрам поглощения. Выбор этих методик основан на проведении предварительных исследований. В.Е. Чичиро, А.П. Арзамасцевым с сотрудниками унифицированы условия получения УФ-спектров 14 сульфаниламидов для их идентификации. Растворителями служили 0,1 М растворы гидроксида натрия и хлороводородной кислоты. УФ-спектры были сняты в области 210–360 нм. Установлено, что идентифицировать тот или иной сульфаниламид можно по форме УФ-спектра, удельному показателю поглощения или на основании вторых производных УФ-спектров.

Для испытания подлинности сульфаниламида ФС рекомендует измерять УФ-спектр 0,0008%-ного раствора в 0,01 М растворе гидроксида натрия. Он должен иметь максимум поглощения при 251 нм. УФ-спектр 0,015%-ного раствора сульфаниламида в 1 М растворе хлороводородной кислоты характеризуется наличием максимумов поглощения при 264 и 271 нм, минимумов поглощения при 241, 268 нм и плеча от 257 до 261 нм. УФ-спектр 0,001%-ного раствора сульфацила натрия имеет максимум поглощения при 256 нм и минимум — при 227 нм, а сульфален имеет два максимума поглощения — при 250 и 318 нм (растворитель 0,1 М раствор гидроксида натрия). Характерные особенности имеют УФ-спектры растворов других сульфаниламидов. Они широко применяются для идентификации и количественного спектрофотометрического определения сульфаниламидов с использованием таких растворителей, как вода, 0,01 М и 0,002 М растворы гидроксида натрия, 0,1 М раствор хлороводородной кислоты и др. Например, в водных растворах определяют при 258 нм сульфаниламид и сульфациламид натрия, а сульфадиметоксин спектрофотометрируют при длине волны 270 нм (растворитель 0,002 М раствор гидроксида натрия).

Для сульфалена и сульфадиметоксина ФС рекомендован способ измерения УФ-спектров поглощения щелочных растворов по сравнению с кислыми растворами той же концентрации. Такой дифференциальный УФ-спектр у сульфалена имеет один максимум поглощения при 325 нм, а у сульфадиметоксина — один минимум поглощения при 260 нм и два максимума при 253 и 268 нм. Одновременно измеряют дифференциальные УФ-спектры кислых растворов сульфалена и сульфадиметоксина относительно щелочных. Они имеют по одному максимуму поглощения: при 289 нм — у сульфалена, при 288 нм — у сульфадиметоксина.

Характерные спектры, обусловленные наличием в молекуле азогруппы, имеют в видимой области спектра (400–600 нм) азопроизводные сульфаниламидов. Их используют для идентификации и количественной оценки. Так, салазодин идентифицируют по наличию максимума поглощения в области 457 нм (растворитель 0,1 М раствор гидроксида натрия).

Известны многочисленные методики фотоколориметрического определения сульфаниламидов, в т.ч. в крови и моче, основанные на цветных реакциях образования азокрасителей с использованием таких азосоставляющих, как хинозол, резорцин, продуктов диазотирования с роданинами, а также индофенольной реакции (с хлораминами, гипохлоритом натрия) и др. Для фотометрического титрования сульфаниламидов использованы сульфат меди (II) и вольфрамат натрия.

Для испытания на подлинность сульфаниламида и фталисульфатазола применяют ИК-спектроскопию в области 4000–400 см⁻¹. Идентифицируют по наличию характеристических полос поглощения ИК-спектров, которые должны совпадать с прилагаемыми к ФС рисунками ИК-спектров.

Для идентификации и количественного определения сульфаниламидов может быть использован один из наиболее информативных методов — спектроскопия ПМР. Оптимальным для получения ПМР-спектров является 5%-ный раствор NaOD в D₂O. Для всех сульфаниламидов являются характеристическими дублеты протонов бензольного цикла (*п*-аминобензолсульфониламидной группы) в области 6,7–8,2 м.д с суммарной интенсивностью 4 Н. В фармацевтическом анализе используют характеристические дублеты протонов бензольного цикла для алифатических (R) производных, а сигналы поглощения протонов гетероциклов и их заместителей — для сульфаниламидов, имеющих гетероциклическую и ароматическую структуру.

Для обнаружения и количественного определения сульфаниламидов, в т.ч. в биологических жидкостях, применяют метод ТСХ и метод ВЭЖХ с использованием подвижной фазы, состоящей из воды, метанола и фосфатного буферного раствора (рН 4,9).

Известен потенциометрический метод определения сульфаниламидов, имеющих в молекуле первичную ароматическую аминогруппу. Титрантом служит 0,1 М раствор сульфата церия (IV) в присутствии серной кислоты (рН 1,5). Эквивалентный объем титранта находят графически по способу тангенсов, титруют с каломельным и платиновым электродами. Сульфаниамиды можно обнаружить при помощи электрофореза на бумаге по их относительной электрофоретической активности.

Количественное определение сульфаниламидов, являющихся азосоединениями (салазодин), можно выполнять полярографическим методом. Полярографируют раствор в диметилформамиде, снимая полярограмму в токе азота в интервале 0,2–0,4 В относительно насыщенного каломельного электрода. Расчет ведут по калибровочному графику.

43.10. Хранение и применение

Все сульфаниамиды хранят по списку Б в хорошо закупоренной таре (стеклянных банках с притертыми пробками). Некоторые из них представляют собой гидраты и при несоблюдении условий хранения постепенно теряют воду, что может привести к изменению физических свойств (сульфацетамид натрия).

При хранении сульфаниламидов происходит их разложение под действием света и кислорода воздуха. Чаще всего оно сопровождается реакцией гидролиза с образованием сульфаниловой кислоты и других веществ, которые затем окисляются. При окислении получают азосоединения: азобензол-4,4'-дисульфонамид, азооксibenзол-4,4'-дисульфонамид, азооксibenзол-4,4'-дисульфоновая кислота и др. Поэтому некоторые сульфаниамиды на свету темнеют, а их растворы желтеют.

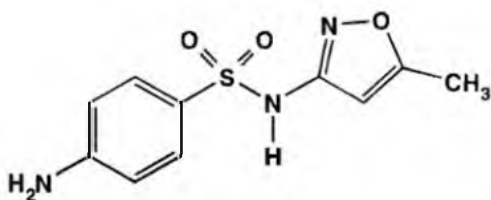
Сульфаниламидные препараты относятся к числу химиотерапевтических (антибактериальных) средств. Их применяют для лечения инфекционных заболеваний, вызываемых стрептококками, гонококками, менингококками, пневмококками, стафилококками, кишечной палочкой и др.

Всасывание и скорость выведения сульфаниамида из организма зависят от дозы и частоты его введения. По скорости выведения из организма сульфаниамиды делят на лекарственные препараты: *короткого действия* (сульфаниламид), *длительного действия* (сульфадиметоксин) и *сверхдлительного действия* (сульфален). Сульфаниамиды короткого действия обычно применяют по 0,5–1,0 г через 4–6 ч. Суточная начальная доза сульфаниламидов длительного действия составляет 1,5–1,0 г; поддерживающая — 1,0–0,5 г, а интервал между приемом достигает 24 ч. Сульфаниамиды сверхдлительного действия назначают один раз в 7–10 дней по 2,0 г. Сульфацетамид натрия назначают в офтальмологической практике в виде 20–30%-ных растворов и мазей.

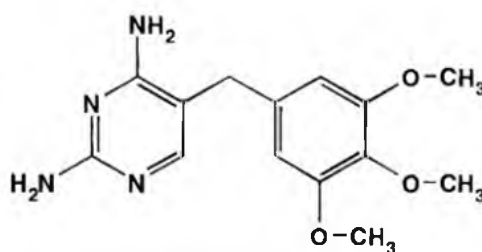
Фталиссульфатиазол назначают при кишечных инфекциях по 1,0 г каждые 8 часов. Он накапливается в кишечнике. Салазодин назначают при лечении неспецифических язвенных колитов внутрь по 0,5 г 4 раза в день. Он распадается в кишечнике с образованием 5-аминосалициловой кислоты и сульфаниридазина. Эти продукты гидролиза оказывают антибактериальное действие.

43.11. Комбинированные сульфаниламидные препараты

Эффективным противомикробным средством являются таблетки «Ко-тримоксазол-ICN» (Tabulettas «Co-trimoxazol-ICN»). Они известны также под названием бисептол (бактрим). Таблетки включают два компонента: сульфаметоксазол 0,4 г и триметоприм 0,08 г:



сульфаметоксазол



триметоприм

По внешнему виду это таблетки белого с кремоватым оттенком цвета. Средняя масса таблеток от 0,57 до 0,63 г.

Подлинность компонентов подтверждают, выполняя ряд химических реакций с фильтратом, полученным после встряхивания в течение 3 мин 0,3 г порошка растертых таблеток с 5 мл 0,1 М раствора гидроксида натрия и 20 мл воды.

После прибавления к 5 мл фильтрата раствора сульфата меди (II) образуется желтовато-зеленоватый осадок медной соли сульфаметоксазола. Фильтрат дает положительную реакцию образования азокрасителя красного цвета после добавления хлороводородной кислоты, раствора нитрита натрия и щелочного раствора β-нафтола.

Сульфаметоксазол дает и другие общие реакции, описанные выше, на сульфаниламиды.

При добавлении к фильтрату хлороформного извлечения из таблеток раствора бромфенолового синего (водорастворимого), встряхивания в течение 1 мин и последующего разделения слоев нижний слой имеет интенсивно красный цвет.

Для испытания подлинности таблеток «Ко-тримоксазола» могут быть использованы УФ-спектры поглощения. Хлороформное извлечение триметоприма имеет максимум поглощения в области 246 нм и плечо 262–276 нм.

Подлинность подтверждают также методом ТСХ на пластинках Кизельгель при хроматографировании в подвижной фазе состава хлороформ-метанол-раствор аммиака концентрированный (80:20:3). После проявления реактивом Драгендорфа должны обнаруживаться два основных пятна на уровне стандартных образцов веществ-свидетелей триметоприма и сульфаметоксазола. Этим же методом обнаруживают в таблетках наличие посторонних примесей (не более 1%), сульфаниламида (стрептоцида) и кислоты сульфаниловой (не более 0,5% и 0,3% соответственно).

Количественное определение (по ФС) выполняют отдельно на каждый из компонентов. Сульфаметоксазол определяют нитритометрическим методом. Точку эквивалентности устанавливают потенциометрически или с помощью йодкрахмальной бумаги. Содержание триметоприма определяют методом неводного титрования в смеси ледяной уксусной кислоты и уксусного ангидрида (30:10). Титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый).

Хранят «Ко-тримоксазол», как и другие сульфаниламиды, по списку Б в прохладном, сухом, защищенном от света месте.

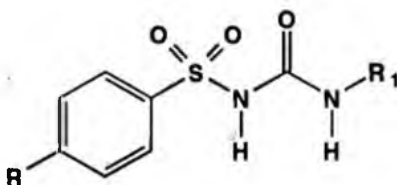
Сочетание сульфаметоксазола и триметоприма в одном лекарственном препарате обеспечивает его высокую бактериостатическую активность, в том числе в отношении бактерий, устойчивых к другим сульфаниламидам. Назначают «Ко-тримоксазол» при инфекциях дыхательных, мочевыводящих путей, желудочно-кишечного тракта, кожи и др. Выпускают в таблетках по 0,12 и 0,48 г и в виде суспензии (сиропа).

Аналогичным по фармакологическому действию является отечественный сульфатон (Sulfatonum). Выпускают его в виде таблеток, содержащих 0,25 г сульфамометоксина и 0,1 г триметоприма.

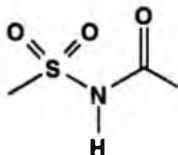
43.12. Производные алкилуреидов сульфокислот (сульфонилмочевины)

В настоящее время известно более 15 000 сульфамидных производных, обладающих гипогликемическим действием. Идея их создания зародилась в результате изучения побочных эффектов сульфаниламидов, одним из которых было снижение содержания сахара в крови. Наибольшую гипогликемическую активность проявили сульфонилмочевины и их производные (сульфонилтиомочевины, сульфонилсемеикарбазиды, сульфонилтиосемеикарбазиды, сульфонамидомочевины), а также гетериламиды сульфокислот (сульфонамидооксадиазолы, сульфонамидотиадиазолы, сульфонамидопиримидины). Установлено также, что противодиабетическим действием обладают бигуаниды.

Общую формулу производных сульфонилмочевины можно представить следующим образом:



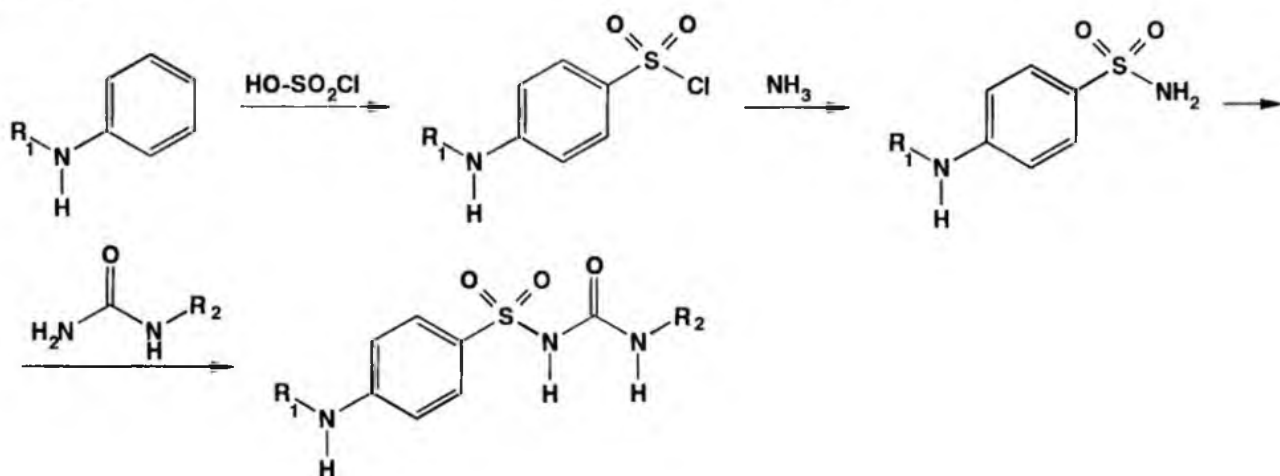
Гипогликемическое действие обуславливает наличие группы



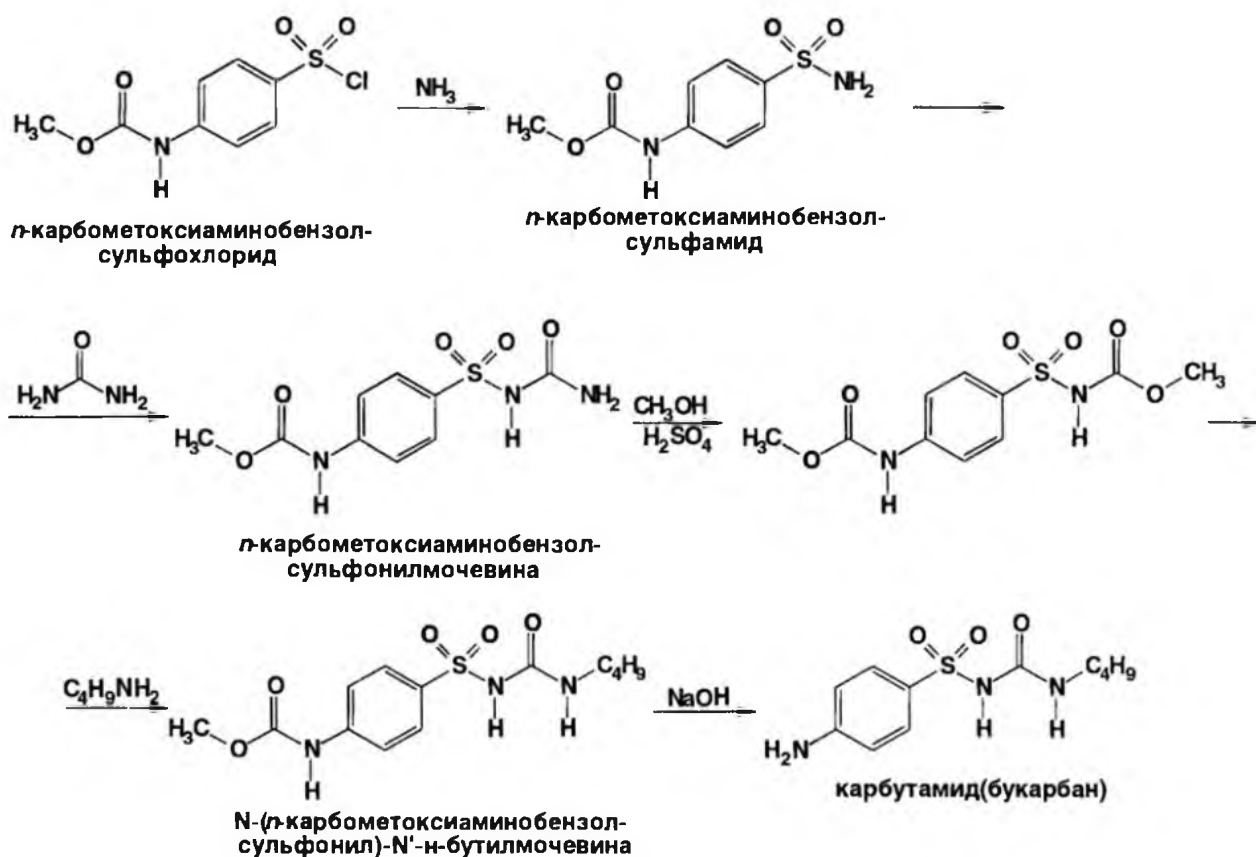
Замена SO₂ на CO, PO, NH и CH₂ или введение CH₂-группы между SO₂ и NH-группами приводит к потере активности.

Из замещенных сульфонилмочевины применяют карбутаид (букарбан), глибенкламид, глипизид (минидиаб), гликвидон (глюренорм), гликлазид (предиаб).

Исходными продуктами синтеза алкилуреидов сульфокислот служат производные анилина или толуола. Синтез включает получение сульфаниламида, который затем сочетают с производными мочевины:



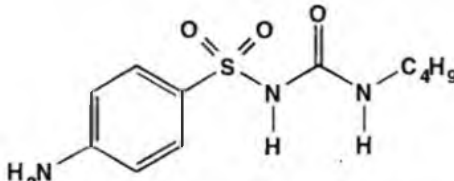
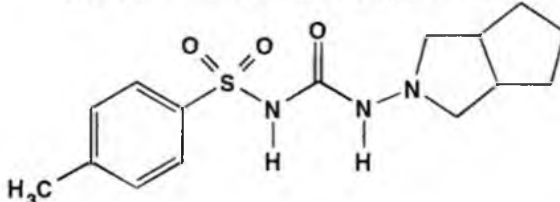
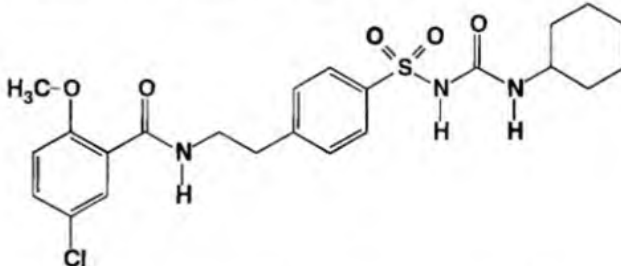
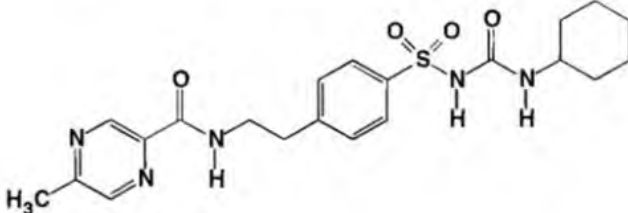
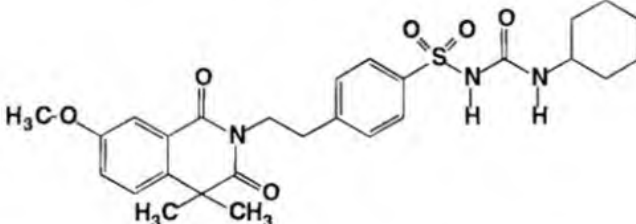
В частности, карбутамид синтезируют по схеме:



Производные сульфонилмочевины (табл. 43.3) представляют собой белые кристаллические вещества (глибенкламид может иметь кремоватый оттенок). Они практически нерастворимы в воде, растворимы или мало растворимы в этаноле. Гликлазид растворим в этилацетате, умеренно растворим в ацетоне, легко — в дихлорметане. Глибенкламид умеренно растворим в хлороформе, легко растворим в диметилформамиде. Ввиду наличия в молекулах сульфамидной группы растворы в этаноле и диметилформамиде проявляют кислотные свойства. Указанные лекарственные вещества растворимы в растворах щелочей.

Для идентификации алкилуреидов сульфокислот (гликлазида, глипизиды, глибенкламида и др.) используют ИК-спектроскопию. ИК-спектры лекарственных веществ, растертых в вазелиновом масле, регистрируют в области 4000–650 см⁻¹. Они должны соответствовать спектрам стандартных образцов.

43.3. Свойства производных сульфонилмочевины

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Carbutamide — карбутамид (Букарбан)	 <i>N</i>-(<i>p</i>-аминобензолсульфонил)-<i>N'</i>-бутилмочевина	Белый кристаллический порошок
Gliclazide — гликлазид (Предиан)	 1-(3-азабицикло[3,3,0]-октил-3)-(<i>p</i>-толилсульфонил)мочевина	Белый или беловатый кристаллический порошок. Т. пл. 162-166°C
Glibenclamide — глибенкламид (Манинил)	 <i>N</i>-{4-[2-(5-хлор-2-метоксибензамидо)этил]-бензолсульфонил}-<i>N'</i>-циклогексилмочевина	Белый или белый с едва заметным кремоватым оттенком мелкокристаллический порошок без запаха. Т. пл. 167-171°C
Glipizide — глипизид (Минидиаб)	 1-циклогексил-3-[<i>para</i>-2-(5-метилпиразинкарбоксамид)этил]фенилсульфонилмочевина	Белый кристаллический порошок
Gliquidone — гликвидон (Глюренорм)	 1-циклогексил-3-[1-[2-(3,4-дигидро-7-метокси-4,4-диметил-1,3-диоксо-2(1H)-изохинолил)этил]фенил]-сульфонилмочевина	Белый кристаллический порошок

Подлинность производных сульфонилмочевины можно установить методом спектрофотометрии в УФ-области по расположению максимумов поглощения и по удельному показателю поглощения. Раствор карбутамида в этаноле имеет максимум при 269 нм, в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты — при 266 и 272 нм, а в 0,1 М растворе гидроксида натрия — при 255 нм. УФ-спектр раствора гликлазида имеет максимум поглощения при 228 нм, раствора глибенкламида в метано-

ле — три максимума (227, 273 и 293 нм), наибольшее значение удельного показателя поглощения (597) при длине волны 227 нм. Для подтверждения подлинности глилизид и гликвидона устанавливают идентичность УФ-спектров поглощения спектрам стандартных образцов этих лекарственных веществ.

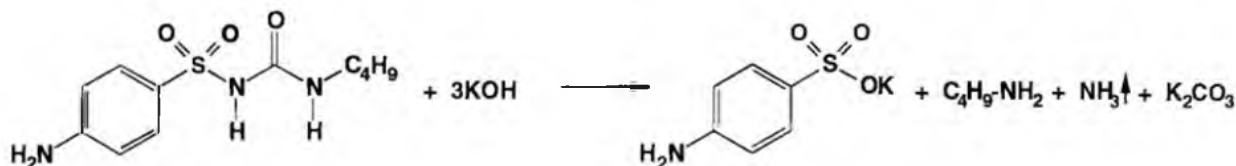
Подлинность глилизид устанавливают также методом ВЭЖХ по времени удерживания испытуемого вещества, которое должно быть сопоставимым со временем удерживания стандарта.

Для подтверждения подлинности гликвидона используют метод ТСХ. Основное пятно на хроматограмме должно соответствовать по расположению и интенсивности флуоресценции основному пятну стандартного образца.

Методом ВЭЖХ в гликлазиде устанавливают допустимое содержание примесей (не более 0,2%) других производных сульфонилмочевины. Примесь остаточных растворителей (этилацетата) определяют методом ГЖХ.

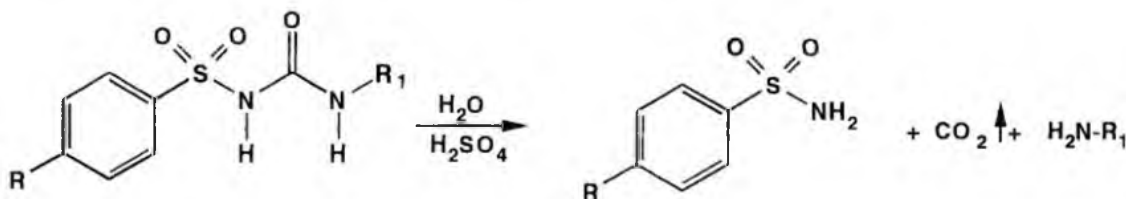
Подлинность производных сульфонилмочевины устанавливают также с помощью химических реакций. Использование многих из них рассмотрено на примере идентификации сульфаниламидных препаратов, имеющих в молекулах атом серы и те же функциональные группы.

При нагревании карбутамида в растворе гидроксида калия происходит гидролиз с образованием аммиака, который можно обнаружить по запаху или по изменению окраски лакмусовой бумаги:



Аналогичный химический процесс происходит при испытании в тех же условиях глибенкламида, гликлазида и др.

Реакция гидролиза происходит также при кипячении производных сульфонилмочевины с разбавленной серной кислотой. Последующее добавление 30%-ного раствора гидроксида натрия приводит к выделению жирных капель аминов, имеющих характерный запах. После более продолжительного нагревания (10-30 мин) в присутствии 50%-ной серной кислоты (с обратным холодильником), последующего охлаждения и нейтрализации выделяется осадок сульфамида. Общая схема гидролиза карбутамида, гликлазида, глибенкламида в кислой среде:



Наличие серы устанавливают после спекания со смесью карбоната и нитрата калия. Затем плав растворяют в хлороводородной кислоте и в фильтрате открывают сульфат-ион. В том же фильтрате обнаруживают хлорид-ионы, образующиеся при разрушении глибенкламида. Сульфамидную группу в глибенкламиде обнаруживают по образованию комплексного соединения с ионом меди (II), выпадающего в виде осадка зеленовато-голубого цвета. Из раствора карбутамида в этаноле под действием сульфата меди (II) выпадает окрашенный мелкокристаллический осадок, который постепенно обесцвечивается.

Карбутаамид при нагревании с 0,2%-ным раствором нингидрина в бутиловом спирте приобретает фиолетовое окрашивание. Карбутаамид и глибенкламид могут быть идентифицированы с помощью цветных и микрокристаллоскопических реакций. В качестве реактивов для этой цели используют 10%-ный раствор йодида калия, 5%-ный раствор хлорида кадмия, железо- и меднойодидный комплексы, 1%-ный раствор в этаноле α -нафтола в присутствии концентрированной серной кислоты.

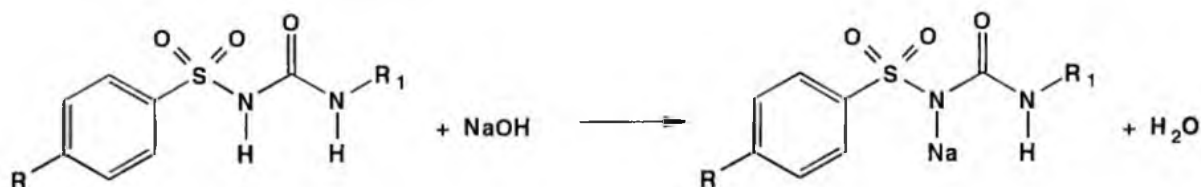
При взаимодействии указанных лекарственных веществ с аллоксаном в присутствии солей кальция образуются окрашенные производные пурпуровой кислоты. Эту реакцию используют в среде диметилформамида для спектрофотометрического определения при длине волны 480 нм.

Раствор карбутамида в хлороводородной кислоте с раствором фосфорномолибденовой кислоты в азотной кислоте образует осадок в виде желто-зеленых хлопьев, которые постепенно превращаются в мелкие кристаллы. Карбутаамид дает ряд других реакций, подтверждающих его подлинность. При пиролизе его кристаллов выделяется аммиак, а плав приобретает фиолетово-красный цвет. После обработки плава этанолом раствор окрашивается в красновато-фиолетовый цвет. При нагревании кристаллов карбутамида и резорцина с 1 мл серной кислоты смесь окрашивается в темно-красный цвет, после разбавления водой и добавления щелочи появляется желто-зеленая флуоресценция.

Карбутаамид отличается от других производных сульфонилмочевины наличием первичной ароматической аминогруппы в молекуле. Способы его испытаний по этой функциональной группе такие же, как и при анализе сульфаниламидов. Для испытания подлинности используют реакцию diaзотирования и азосочетания с β -нафтолом в щелочной среде. Появляется красное окрашивание.

Количественное определение карбутамида выполняют по первичной ароматической аминогруппе нитритометрическим методом, устанавливая точку эквивалентности с помощью потенциометра, внешнего или внутренних индикаторов. Карбутаамид можно количественно определять и бромид-броматометрическим методом.

Количественное определение гликлазида и глибенкламида выполняют методом кислотно-основного титрования, используя кислотные свойства растворов, обусловленные наличием сульфамидной группы. В качестве растворителя применяют диметилформамид, титрантом служит раствор гидроксида натрия (калия), индикатором — тимолфталейн. Ниже представлен химизм происходящего процесса:



Реакцию минерализации производных сульфонилмочевины до образования сульфат-иона используют для количественного определения. Озоление производят в колбе с кислородом в присутствии 0,1 М раствора хлорида бария и пероксида водорода. Избыток титранта устанавливают титрованием 0,1 М раствором серной кислоты (индикатор родизонат натрия) в водно-спиртовой среде в присутствии буферного раствора (pH 4,0).

Известна методика обратного меркуриметрического титрования после минерализации глибенкламида по хлорид-иону. Избыток титранта — раствора нитрата ртути (II) после отфильтровывания осадка титруют в фильтрате тиоцианатом аммония (индикатор железосамониевые квасцы).

Количественное определение гликлазида выполняют методом неводного титрования в среде безводной уксусной кислоты, используя в качестве титранта 0,1 М раствор хлорной кислоты, устанавливая конечную точку потенциометрическим методом. Этим методом количественно определяют и другие производные сульфонилмочевины.

Метод ВЭЖХ используют для количественного определения глипизид по стандартному образцу. Подвижной фазой служит буферный раствор (водные растворы моносодийфосфата и гидроксида натрия до pH 6) в смеси с метанолом (55:45). Детектируют на спектрофотометре при длине волны 225 нм.

Гликидон и другие производные сульфонилмочевины в лекарственных формах количественно определяют методом УФ-спектрофотометрии в указанных выше максимумах поглощения.

Хранят лекарственные вещества в сухом, защищенном от света месте, при температуре до 25°C. Большинство из них относятся к списку Б.

Производные сульфонилмочевины стимулируют образование инсулина β-клетками поджелудочной железы, понижая при этом содержание сахара в крови. Назначают при различных формах сахарного диабета в виде таблеток; карбутамид по 0,5 г, глибенкламид по 0,005 г, гликлазид по 0,08 г, глипизид по 0,005 и 0,01 г, гликидон по 0,03 г.

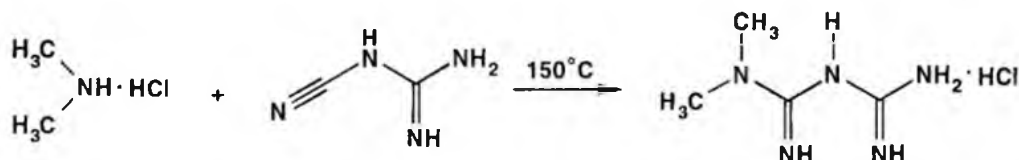
43.13. Производные гуанидина

В 70-х гг. было установлено, что наряду с производными сульфонилмочевины противодиабетическим действием обладают также не содержащие сульфоксильного радикала вещества, в т.ч. производные бигуанида:

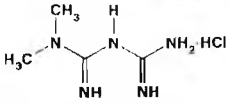


Производным бигуанида является метформин (табл. 43.4).

Синтезируют метформин из диметиламина гидрохлорида и дициандиамида:



43.4. Свойства метформина

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Metformin — метформин (Глиформин)	 N', N'-диметилбигуанид гидрохлорид	Мелкокристаллический порошок белого цвета, без запаха Гигроскопичен

Метформин легко растворим в воде (допускается опалесценция), мало и медленно растворим в этаноле, практически нерастворим в эфире.

ИК-спектр метформина, снятый после прессования в виде таблеток с бромидом калия, в области $2000\text{--}400\text{ см}^{-1}$ по положению и относительным интенсивностям полос должен полностью совпадать с приложенным к ФС рисунком спектра.

Для испытания подлинности и количественного определения метформина используют УФ-спектрофотометрию. Водный раствор должен иметь максимум поглощения в области 233 нм . В этом максимуме определяют и его количественное содержание. Расчет ведут по удельному показателю поглощения (782).

Подлинность метформина в таблетках подтверждают методом ТСХ на пластинке, покрытой силикагелем в системе *n*-бутанол-ледяная уксусная кислота-вода (4:1:5). Сравняют R_f испытуемого метформина и стандартного образца. Этим же методом на пластинке, покрытой целлюлозой в системе растворителей ацетон-бензол-вода (12:6:1), устанавливают допустимое содержание примеси исходного продукта синтеза — диглиандиамида (не более 0,04%).

Выполняют также испытание на хлорид-ионы и цветную реакцию с 1-нафтолом и гипохлоритом натрия в щелочной среде. Раствор окрашивается в оранжево-красный цвет, темнеющий при стоянии.

Хранят метформин по списку Б в сухом, защищенном от света месте.

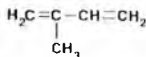
В отличие от производных сульфонилмочевины, метформин не усиливает секрецию инсулина, а угнетает глюконеогенез в печени, периферическую утилизацию глюкозы, тормозит всасывание сахара в кишечнике. Метформин снижает содержание сахара, триглицеридов и холестерина только у больных сахарным диабетом. Назначают в таблетках по 0,25 г.

АЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ (ЦИКЛОАЛКАНЫ)

ГЛАВА 44.
ТЕРПЕНЫ

44.1. Краткая история исследования химии терпенов

Терпены называют углеродороды и их кислородсодержащие производные, входящие в состав эфирных масел и смол хвойных и других растений. Химическая структура различных терпенов имеет много общего. Их молекулы включают разное число связанных между собой остатков изопрена:



Поэтому общий суммарная формула всех терпенов является кратной от C_5H_8 , т.е. $(\text{C}_5\text{H}_8)_n$. Терпены могут иметь ациклическую и циклическую структуру. Среди терпенов различают *монотерпены* $\text{C}_{10}\text{H}_{16}$, *сесквитерпены* $\text{C}_{15}\text{H}_{24}$, *дитерпены* $\text{C}_{20}\text{H}_{32}$, *тритерпены* $\text{C}_{30}\text{H}_{48}$ и *политерпены* $(\text{C}_5\text{H}_8)_n$. Циклические терпены могут иметь моно- и бициклическую структуру.

Первые исследования в области синтеза и изучения химической структуры терпенов относятся к началу XIX в. В 1803 г. аптекарь Кинд получил борнилхлорид («искусственную камфору») из скипидара. Д.И. Менделеев исследовал эфирные масла и смолы. Большое влияние на изучение химии терпенов оказали проведенные А.М. Бутлеровым исследования отечественных эфирных масел. В начале XX в. Е.Е. Вагнером была установлена структура входящих в состав основных скипидаров пинена, камфена, лимонена и других терпенов. Изучению биосинтеза терпенов, в частности сесквитерпенов, посвящали многие свои работы Л.С. Ружичка. Крупные исследования в области терпенов выполняли русские ученые А.М. Зайцев и Ф.М. Флавицкий, исследовавшие состав эфирных масел различных пород деревьев, С.Н. Реформатский и В.В. Марковников, подробно изучившие состав розового масла. В познание химии и стереохимии терпенов большой вклад внесли труды Московской и С.-Петербургской школ академиков Н.Д. Зелинского, С.С. Наметкина, А.Е. Фаворского, В.Е. Тищенко. Особенно значительны высказанные ими теоретические положения о путях превращений многих би- и трициклических терпенов (С.С. Наметкин и др.) и данные об оптической активности терпенов (Л.А. Чугаев). Ф.М. Флавицкий впервые

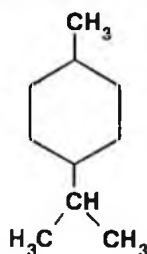
предложил классификацию терпенов, осуществил реакции взаимопревращения моноциклических терпенов в бициклические. Он явился родоначальником Казанской школы в области химии терпенов. Его преемниками стали А.Е. Арбузов, разработавший новую совершенную технику сбора живицы, и Б.А. Арбузов, открывший изомеризацию терпенов.

Большой интерес крупнейших русских химиков к исследованию терпенов объясняется прежде всего их важным народно-хозяйственным значением. Не случайно поэтому теоретические исследования в области расшифровки химической структуры этой группы веществ тесно переплетались с разработкой способов синтеза камфоры из скипидара (В.Е. Тищенко, Т.А. Рулаков, П.П. Шорыгин) и пихтового масла (П.Г. Голубев, Н.В. Вершинин), установлением состава канифоли (Ф.М. Флавицкий, Б.А. Арбузов, В.В. Крестинский), получения скипидара и канифоли из отходов сосновых деревьев (В.М. Руднев).

Лекарственные вещества из класса терпенов классифицируют (по количеству циклов) на *моноциклические терпены* и *бициклические терпены*. Их производные — терпеноиды — по характеру функциональных групп разделяют на спирты, альдегиды, кетоны, сложные эфиры, кислоты и т.д.

44.2. Моноциклические терпены

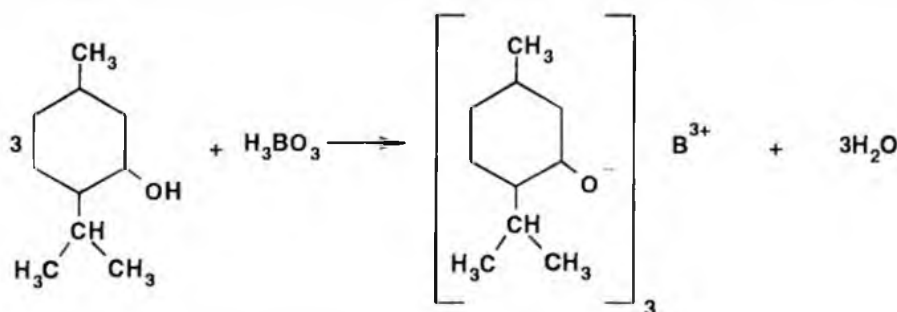
Три лекарственных вещества из числа моноциклических терпенов: ментол, валидол и терпингидрат по химическому строению представляют собой производные гидроароматического углеводорода — ментана:



ментан

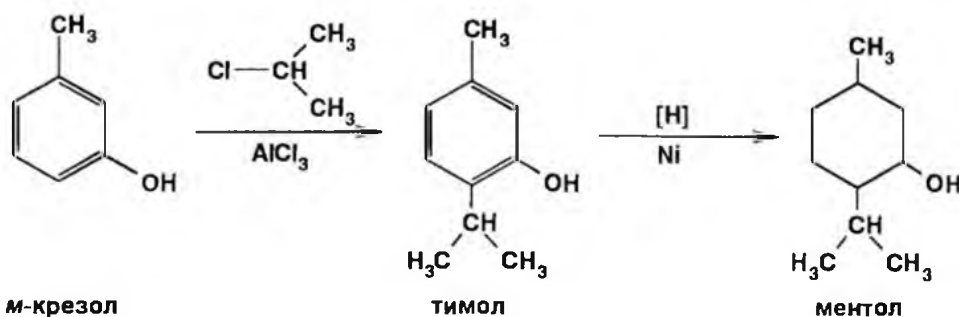
Ментол получают из мятного масла, содержащегося в различных видах мяты, и синтетическим путем. Мятное масло обычно содержит от 40 до 80% ментола или ментилового эфира уксусной кислоты. Для переработки мятного масла с высоким содержанием ментола (до 80%) используют способ вымораживания. Он основан на фракционной перегонке масла, выделении фракции, кипящей при 208–212°C (содержащей ментол), и охлаждении этой фракции до –16 — –20°C. Выделившиеся кристаллы ментола отжимают и перекристаллизовывают.

Для сортов масла, содержащих 50–60% ментола, используют боратный способ. Мятное масло нагревают с борной кислотой:



Полученный ментиловый эфир борной кислоты имеет высокую температуру кипения, что позволяет отделить его от других компонентов мятного масла. Затем эфир омыляют и получают ментол. Процесс омыления легко проходит при перегонке с водяным паром.

Ментол синтезируют из природного тимола или реакцией алкилирования из *m*-крезола (до тимола) с последующим гидрированием:

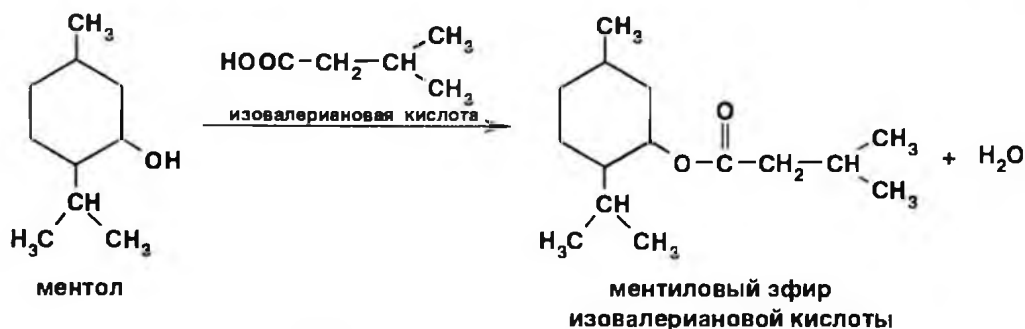


m-крезол

тимол

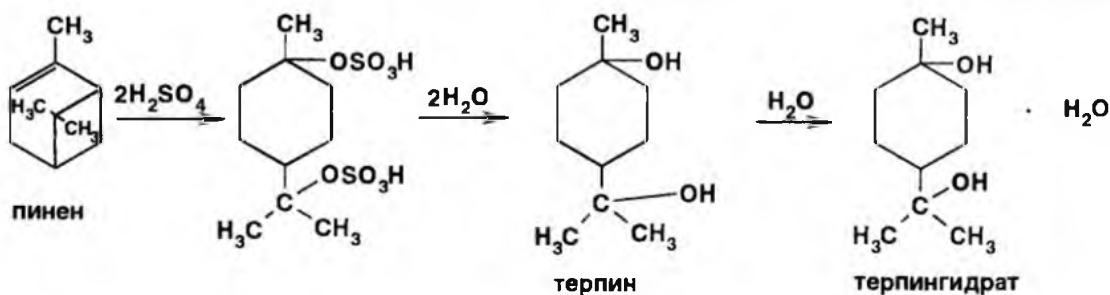
ментол

Валидол представляет собой не индивидуальное вещество, а 25%-ный раствор ментола в ментиловом эфире изовалериановой кислоты. Последний синтезируют с помощью реакции этерификации:



Затем в полученном эфире растворяют ментол.

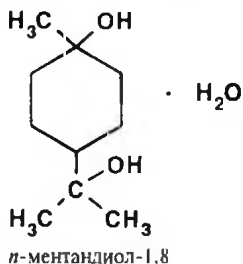
В качестве исходного продукта для получения терпингидрата используют скипидар, основным компонентом которого является пинен. Скипидар подвергают фракционной перегонке и выделяют кипящую при 155-161°C фракцию пинена. Пинен затем подвергают гидратации. Процесс этот протекает медленно (10-14 дней), на холоде. Для достижения хорошего контакта в промышленных условиях пинен смешивают с древесными опилками и заливают 25-30%-ным раствором серной кислоты. Затем смесь нейтрализуют содой, отделяют терпингидрат, очищают его и перекристаллизовывают:



44.1. Свойства моноциклических терпенов

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Mentholum — ментол	1-2-изопропил-5-метилциклогексанол-1	Бесцветные кристаллы с сильным запахом перечной мяты и охлаждающим вкусом. Т. пл. 41-44°C. Удельное вращение от -49 до -51° (10%-ный раствор в этаноле)
Mentholum racemicum — ментол рацемический (d,l-ментол)	d,l-2-изопропил-5-метилциклогексанол-1	Бесцветные кристаллы или твердая кристаллическая масса с сильным запахом перечной мяты и охлаждающим вкусом. Т. пл. 28-32°C. Удельное вращение от -0,5 до +0,5° (10%-ный раствор в этаноле)
Validolum — валидол	раствор ментола в ментиловом эфире изовалериановой кислоты (или в смеси ментиловых эфиров изовалериановой и метилэтилуксусной кислот)	Прозрачная маслянистая бесцветная или слегка окрашенная жидкость с запахом ментола. Пл. 0,894-0,907 г/см³. Показатель преломления от 1,4490 до 1,4515

Окончание таблицы 44.1.

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Terpinum hydratum — терпингидрат	 $n\text{-ментандиол-1,8} \cdot \text{H}_2\text{O}$	Бесцветные прозрачные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 115-117°C

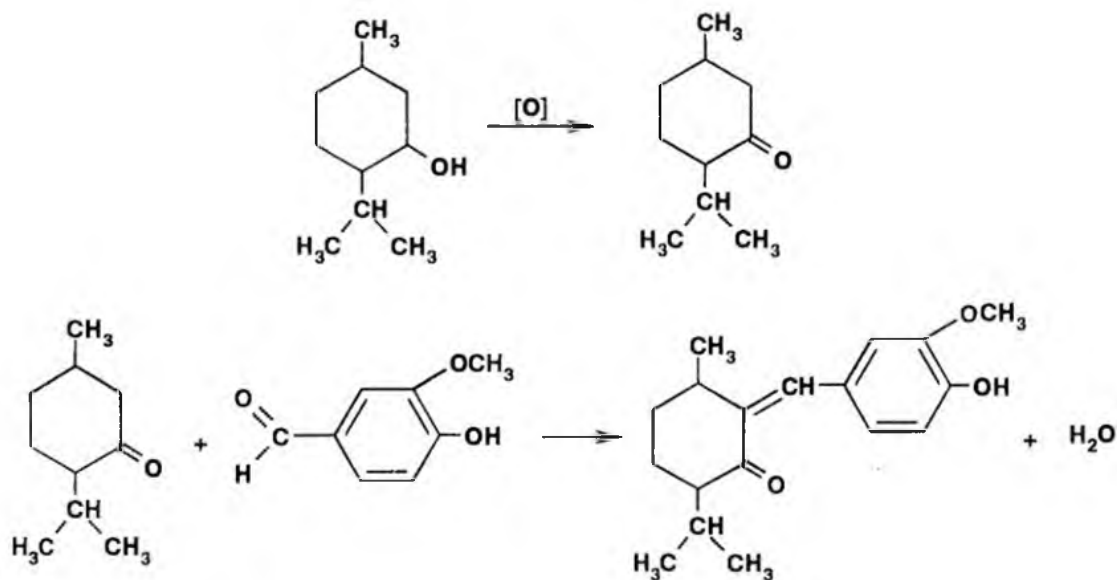
По физическим свойствам ментол и терпингидрат — бесцветные кристаллические вещества, а валидол — жидкость (табл. 44.1). Ментол и валидол отличаются от терпингидрата характерным запахом мяты. В медицинской практике применяют *l*-ментол (левовращающий изомер ментола) и ментол рацемический, содержащий сумму стереоизомеров ментола, в т.ч. не менее 70% *d,l*-ментола. Ментол (*l*-изомер и рацемат) летуч при обычной температуре. Он образует эвтектические жидкие смеси при растирании с равными количествами камфоры, фенола, тимола, резорцина, хлоралгидрата.

Терпингидрат возгоняется при медленном нагревании до 100°C, образуя при последующем охлаждении игольчатые кристаллы. При быстром нагревании до 115-117°C терпингидрат плавится, теряя молекулу воды и превращаясь в *цис*-терпин (белую кристаллическую массу с т. пл. 102-103°C).

Ментол и терпингидрат характеризуются очень малой растворимостью в воде, валидол практически нерастворим в воде. В этаноле ментол и валидол очень легко растворимы, а терпингидрат растворим. Ментол в отличие от терпингидрата очень легко растворим в эфире, жирных маслах, вазелиновом масле.

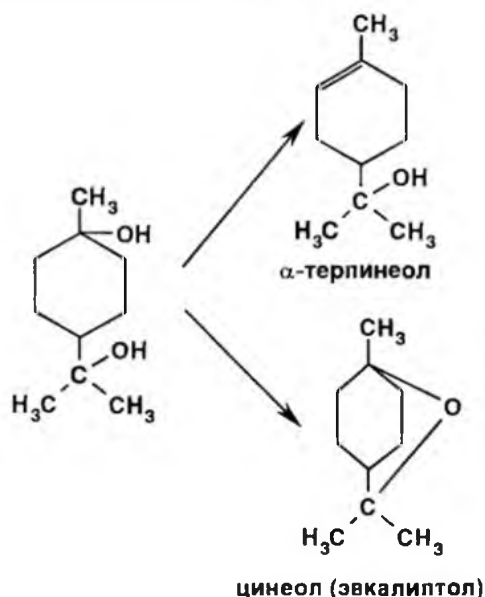
Подлинность ментола рацемического подтверждают по ИК-спектру, снятому в 10%-ном растворе тетрахлорметана в области 3600-870 см⁻¹ и в парафиновом масле в области 870-750 см⁻¹. Он должен полностью совпадать с полосами поглощения прилагаемого к ФС рисунка спектра.

Для идентификации ментола и валидола ФС рекомендуют цветную реакцию с концентрированной серной кислотой в присутствии ванилина. Наблюдается появление желтого окрашивания, которое при добавлении воды переходит в малиново-красное (тимол этой реакции не дает). Реакция основана на окислении и взаимодействии активированной метиленовой группы ментола с ароматическим альдегидом:



Ментол дает цветную реакцию с *o*-фталевым ангидридом; в присутствии концентрированной серной кислоты появляется оранжево-красное окрашивание. Спиртовой раствор фурфурола после смешения с ментолом и концентрированной серной кислотой приобретает фиолетовую окраску. В присутствии ментола наблюдается также изменение окраски бензольного раствора оксихинолина ванадия. Серо-зеленая окраска реактива при нагревании на водяной бане переходит в красную.

Терпингидрат после добавления концентрированной серной кислоты образует мутный раствор и приобретает характерный запах, обусловленный образованием α -терпинеола, цинеола (эвкалиптола) и других продуктов дегидратации:

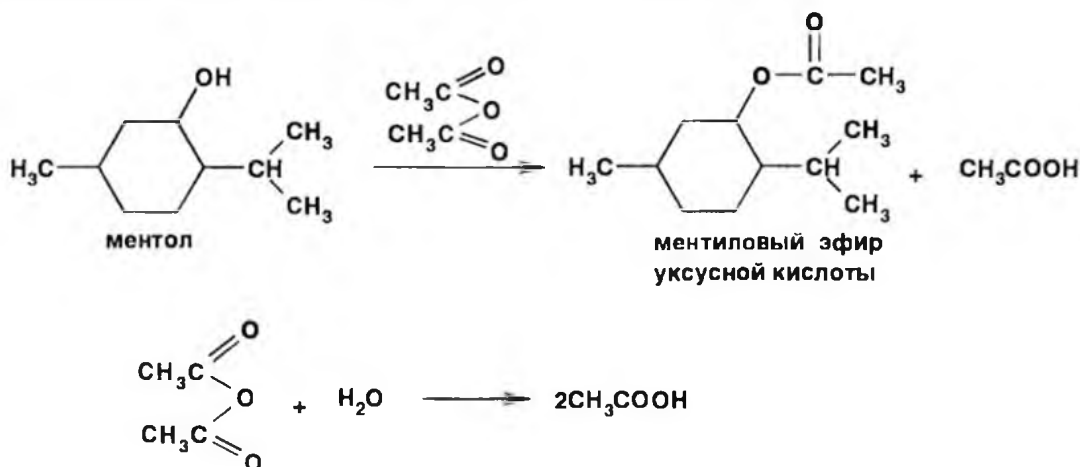


Терпингидрат образует окрашенные продукты после выпаривания его смеси со спиртовым раствором хлорида железа (III). Если растворить остаток в бензоле, он окрашивается в синий цвет.

Примесь тимола (источник синтеза) в ментоле устанавливают реакцией со смесью концентрированной серной и азотной кислот. Определяют также наличие примесей легкоокисляющихся веществ по реакции с раствором перманганата калия и нелетучий остаток (после нагревания до 100–105°C), который не должен превышать 0,05%. В валидоле после выпаривания на водяной бане досуха остаток не должен превышать 0,1%. Ментол и валидол испытывают на микробиологическую чистоту, кислотность, прозрачность и цветность спиртовых растворов.

Количественное определение ментола ФС рекомендует выполнять двумя методами — химическим и ГЖХ.

Определение суммы стереоизомеров ментола основано на ацетилировании уксусным ангидридом в среде безводного пиридина (при нагревании с обратным холодильником). Избыток уксусного ангидрида разлагают водой до уксусной кислоты и титруют ее 0,5 М раствором гидроксида натрия (индикатор фенолфталеин):



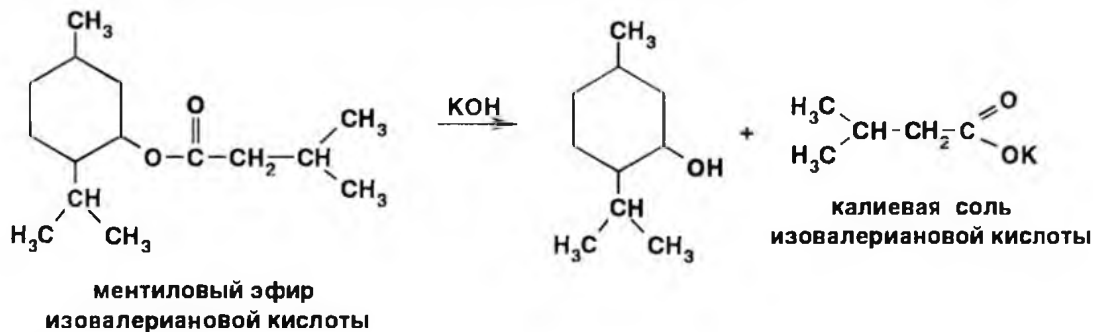
Параллельно проводят контрольный опыт. Общая сумма стереоизомеров ментола должна быть не менее 99%.

Альтернативным методом, рекомендуемым ФС для количественного определения ментола рацемического, является ГЖХ. Причем одновременно определяют примеси изо-*d,l*-ментола и нео-*d,l*-ментола. Массовая доля этих примесей должна быть не более 30%. Расчеты выполняют по площадям пиков.

Ментол можно определить термонефелометрическим методом, а также фотоколориметрически на основе цветных реакций с альдегидами. Оптимальным реактивом является 1%-ный раствор *l*-диметиламинобензальдегида в концентрированной серной кислоте, а растворителем — смесь этанола с водой (1:4). Фотоколориметрическое определение выполняют

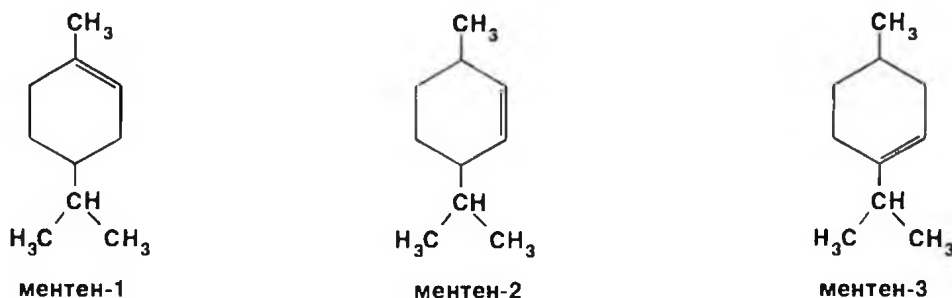
при 545 нм. В этих же условиях определяют компоненты, входящие в состав валидола, а также терпингидрат (при 490 нм) в таблетках.

В валидоле количественно определяют содержание ментилового эфира изовалериановой кислоты, омыляя его 0,5 М спиртовым раствором гидроксида калия (кипятят 5 ч с обратным холодильником):



Избыток гидроксида калия оттитровывают 0,5 М раствором хлороводородной кислоты (индикатор фенолфталеин).

Проведенными исследованиями методом ГЖХ (Н.С. Евтушенко) установлено, что валидол представляет собой более сложную по составу смесь, содержащую кроме 22,2–25,7% ментола и 52,7–55,7% ментилового эфира изовалериановой кислоты также 17,4–18,9% ментилового эфира 2-метилмасляной кислоты и 2,2–5,9% углеводов ментенового ряда:



С использованием метода внутреннего стандарта разработаны методики одновременного испытания на подлинность, чистоту и количественного определения каждого из компонентов, входящих в состав валидола. Методики включены в ФС на валидол. В валидоле при испытании подлинности устанавливают методом ГЖХ наличие всех указанных компонентов, сравнивая относительные времена удерживания валидола и модельной смеси. Относительное время удерживания ментола принимают за единицу.

При испытании на чистоту валидола общее содержание примесей не должно быть более 6%. Допускается присутствие ментена-1, ментена-2, ментена-3, а также других неидентифицированных примесей. Их содержание определяют по сумме площадей пиков всех примесей по отношению к сумме площадей пиков всех компонентов. При количественном определении таким же образом рассчитывают содержание ментола (17–28%) и суммы ментилового эфира изовалериановой и метилэтилуксусной кислот (68,5–75%).

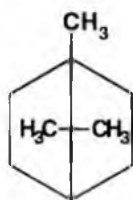
Для определения терпингидрата в таблетках рекомендован гравиметрический метод, основанный на извлечении его этанолом, удалении последнего при нагревании на водяной бане, высушивании остатка до постоянной массы в эксикаторе и взвешивании.

Лекарственные препараты моноциклических терпенов хранят в хорошо закупоренной таре в прохладном месте, так как ментол и валидол летучи даже при комнатной температуре, а терпингидрат в сухом герметичном воздухе медленно выветривается, теряя молекулу кристаллизационной воды. Ментол при хранении следует защищать от действия света и влаги. Температура воздуха при хранении не должна превышать +15°C.

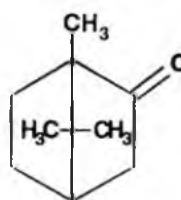
Ментол применяют наружно как успокаивающее, болеутоляющее и слабое антисептическое средство при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей в виде 0,5–5%-ных спиртовых и масляных растворов. Ментол применяют внутрь (1–2 капли 5%-ного спиртового раствора на сахаре для подъязычного применения) при стенокардии как спазмолитическое средство. Однако чаще для этого используют валидол по 4–5 капель на сахар или в виде капсул, таблеток (по 0,06 г). Терпингидрат применяют внутрь как отхаркивающее средство по 0,25–0,3 г при хронических бронхитах.

44.3. Бициклические терпены

В качестве лекарственных веществ используют природный бициклический терпен — камфору и ее производные — бромкамфору и кислоту сульфокамфорную. Эти вещества представляют собой производные углеводорода камфана (борнилана). Камфора является кетопроизводным камфана:



камфан



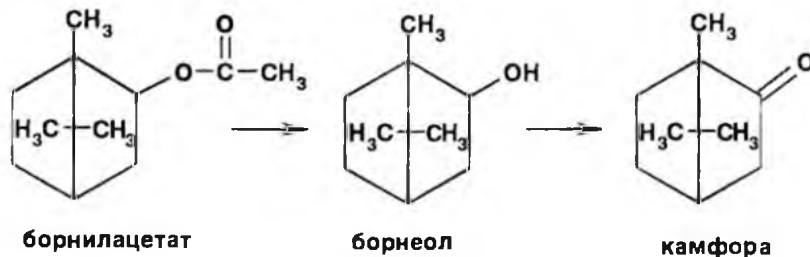
камфора

Ввиду наличия в молекуле двух асимметрических атомов углерода существуют *d*-камфора (правовращающий изомер), *l*-камфора (левовращающий изомер) и рацемическая камфора.

Природную *d*-камфору (японскую камфору) получают из камфорного дерева, произрастающего в Японии и Китае (в основном на острове Тайвань). Получение сводится к отгонке камфоры водяным паром из измельченной древесины. Затем камфору подвергают очистке возгонкой и отжимают на прессах.

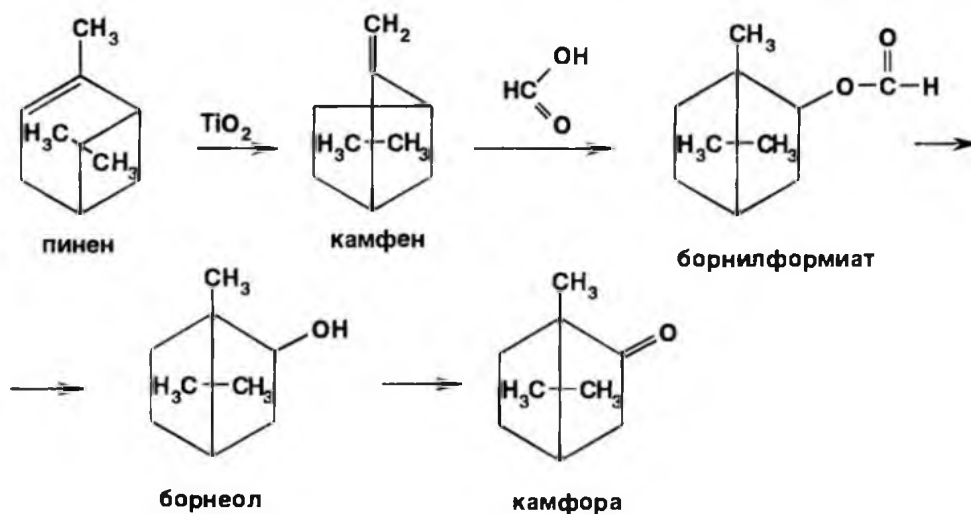
Поскольку потребность в камфоре не удовлетворяется природными источниками, были разработаны синтетические и полусинтетические способы ее получения. В нашей стране способ получения камфоры был впервые разработан П.Г. Голубевым (Военно-медицинская академия). В 1934 г. в Новосибирске на опытном заводе было организовано промышленное производство синтетической камфоры.

Исходным продуктом является пихтовое масло, которое перегоняют с водяным паром из «пихтовых лапок» (концов веток пихт). Пихтовое масло состоит из борнилацетата (30-40%), камфена (10-20%), пинена (10%) и других веществ. Фракционной перегонкой при температуре выше 180°C выделяют фракцию пихтового масла, содержащую борнилацетат. Борнилацетат подвергают омылению с помощью гидроксида натрия, а затем окислению (хромовой смесью или азотной кислотой) до образования камфоры:



Из пихтового масла получается синтетическая *l*-камфора. Благодаря исследованиям, проведенным Н.А. Вершининым, доказана идентичность ее по терапевтическому действию японской *d*-камфоре.

Синтетическую камфору (рацемическую или *d,l*-форму) можно получить способом, предложенным В.Е. Тищенко, из пинена, содержащегося в скипидаре. Пиненовую фракцию скипидара изомеризуют в камфен с помощью катализатора, содержащего оксид титана (IV). Затем при взаимодействии с муравьиной кислотой получают борнилформиат (рацемическую форму). Последующий процесс получения камфоры идентичен способу, предложенному П.Г. Голубевым. Общая схема синтеза:

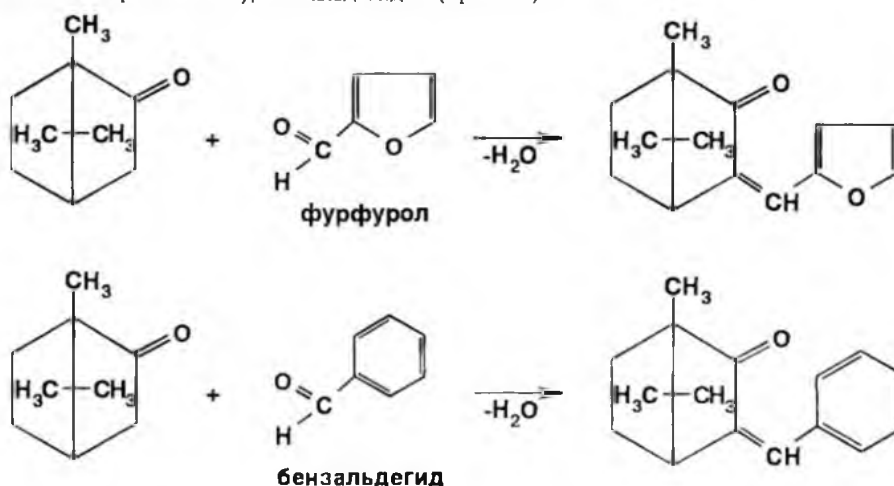


Бромкамфору получают действием брома на *d*-камфору. Реакцию выполняют в среде хлороформа или хлоралгидрата. Растворитель отгоняют, а бромкамфору перекристаллизовывают:

44.3. Физические константы камфоры (по ФС)

Лекарственное вещество	Темп. затвердевания, °С	Удельное вращение (10%-ный раствор в этаноле)	Темп. плавл. 2,4-динитрофенил-гидразона, °С	Темп. кипения (возгон.), °С
<i>d</i> -камфора	178,2-178,6	+44,3°	—	207,4-209,1
<i>l</i> -камфора	174-179	от -39 до -44°	174-176	—
Камфора рацемическая	171-177	от 1,0 до +1,0°	164-167	—

Эти константы служат подтверждением подлинности камфоры. Однако для ее идентификации могут быть также использованы цветные реакции, основанные на взаимодействии активированной метиленовой группы с альдегидами: фурфуролом (сине-фиолетовое окрашивание), бензальдегидом (красное):



Наличие в молекулах камфоры, бромкамфоры и кислоты сульфокамфорной кетогруппы обуславливает ряд других химических реакций, которые используют для их испытания подлинности и количественного определения. С этой целью применяют реакции образования оксимов, фенилгидразонов, семикарбазонов. ФС рекомендует для подтверждения подлинности камфоры реакцию образования 2,4-динитрофенилгидразона и установления его температуры плавления (табл. 44.3). Раствор (0,006%) 2,4-динитрофенилгидразона камфоры в этаноле в области 220-450 нм имеет максимумы поглощения при 231, 365 нм и плечо от 255 до 275 нм. Подлинность камфоры можно подтвердить по температурам плавления и УФ-спектрам других производных камфоры.

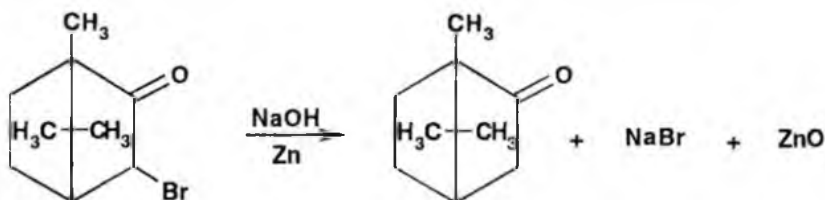
Известны способы идентификации спиртовых растворов камфоры и бромкамфоры с использованием метода УФ-спектрофотометрии. Камфора имеет максимум светопоглощения при 231 и 365 нм, плечо — от 273 до 277 нм с незначительным удельным показателем поглощения (около 2), бромкамфора — при 306 нм (удельный показатель поглощения 4,34).

Подлинность бромкамфоры устанавливают по идентичности ИК-спектра испытуемого вещества в области от 4000 до 400 см⁻¹ и рисунка спектра, прилагаемого к ФС. Этот метод используют также для количественного определения.

При нагревании бромкамфоры с концентрированной серной кислотой раствор приобретает красно-бурое окрашивание. После охлаждения и осторожного добавления воды жидкость сохраняет красно-бурый цвет.

Испытание на подлинность и количественное определение бромкамфоры (по ФС) основано на отщеплении атома брома от органической части молекулы. Этот процесс происходит в сравнительно «мягких» условиях при нагревании бромкамфоры в присутствии цинковой пыли и гидроксида натрия в течение 1-2 мин:

В фильтрате затем обнаруживают бромид-ионы по реакции с хлорамином (см. ч. 2, гл. 11).

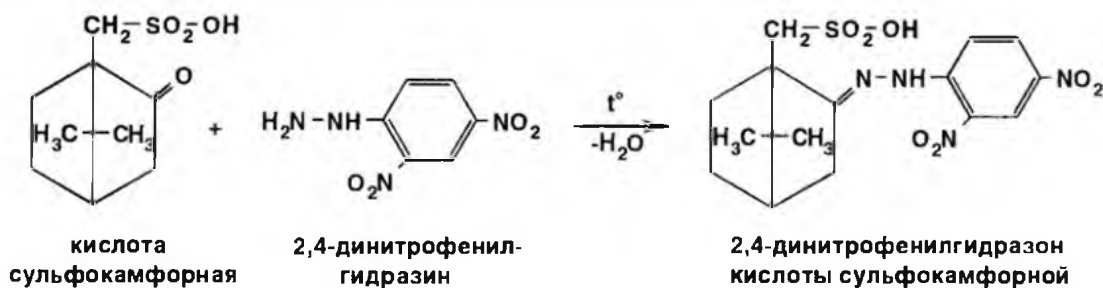


Для количественного определения навеску бромкамфоры кипятят в присутствии 30%-ного раствора гидроксида калия и цинковой пыли в течение 30 мин, после чего используют обратное argentометрическое титрование для определения образовавшегося эквивалентного количества бромидов калия.

Устанавливают содержание бромкамфоры и методом сжигания в кислороде. Поглотительным раствором служит раствор пероксида водорода. Образовавшийся бромид-ион определяют меркуриметрическим методом. В лекарственных формах бромкамфору определяют рефрактометрическим и спектрофотометрическим методом при 306-308 нм (растворитель этанол).

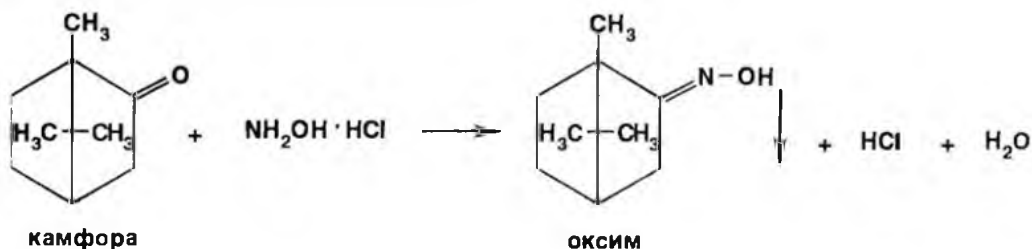
Утвержденная ФС регламентирует требования на кислоту сульфокамфорную, получаемую из *l*-камфоры и рацемической камфоры. В зависимости от способа получения кислота сульфокамфорная отличается по температуре разложения и удельному вращению (табл. 44.2).

При испытании подлинности кислоты сульфокамфорной подтверждают наличие в ее молекуле сульфо- и кетогрупп. Присутствие сульфогруппы можно установить, разрушая лекарственное вещество при прокаливании его в смеси карбоната и нитрата натрия с последующим воздействием концентрированной хлороводородной кислотой. Образовавшийся сульфат-ион обнаруживают по реакции с раствором хлорида бария. Наличие кетогруппы подтверждают по образованию желто-оранжевого осадка при взаимодействии с раствором 2,4-динитрофенилгидразина:



При испытании бициклических терпенов на чистоту ФС предусматривают установление прозрачности, цветности, pH растворов, микробиологической чистоты. В кислоте сульфокамфорной определяют наличие примесей ацетатов, сульфатов, потерю в массе при высушивании. Камфору контролируют на содержание воды, жирных масел, нелетучего остатка. Наличие в бромкамфоре посторонних веществ определяют методом ГЖХ, устанавливая по площадям пиков присутствие дибромкамфоры и неидентифицированных примесей (не более 1%). Столь высокие требования к чистоте обусловлены особенностями физических свойств и применения указанных лекарственных веществ.

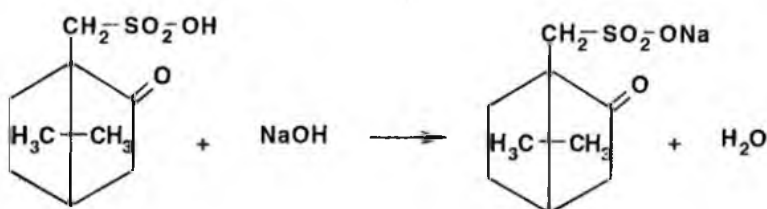
Для количественного определения камфоры используют оксимный способ, основанный на взаимодействии камфоры с определенным количеством гидрохлорида гидроксиламина:



Нерастворимый в воде оксим определяют гравиметрическим методом или титруют выделившееся эквивалентное количество хлороводородной кислоты титрованным раствором гидроксида натрия. Количественное определение камфоры может быть также выполнено гравиметрическим методом по содержанию 2,4-динитрофенилгидразона, полученного при нагревании навески в течение 4 ч (с обратным холодильником) с 2,4-динитрофенилгидразином.

Испытание на подлинность и количественное определение камфоры согласно ФС выполняют методом ГЖХ с помощью хроматографа, снабженного детектором по теплопроводности или детектором по ионизации в пламени. Подлинность подтверждают, снимая хроматограммы двух ацетоновых растворов. Один из них содержит только испытуемое вещество, а в другой прибавляют синтетической левовращающей или рацемической камфоры. О подлинности судят по значительному увеличению основного пика камфоры. Количественное определение выполняют методом внутренней нормализации в тех же условиях. Содержание камфоры вычисляют по отношению площади пика камфоры к сумме площадей всех пиков компонентов лекарственного вещества на хроматограмме. Оно должно быть не менее 97% для камфоры, применяемой для инъекций, и не менее 94% для камфоры, используемой для наружного применения. Одновременно по относительным временам удерживания устанавливают возможные примеси трициклена, камфена, фенхона, изофенхона, изофенхола, борнеола, изоборнеола и др.

Кислоту сульфокамфорную количественно определяют методом нейтрализации в водной среде (индикатор фенолфталеин):



Лекарственные препараты бициклических терпенов хранят в хорошо укупороженных банках. Камфора должна находиться в прохладном месте, учитывая ее способность возгораться. Бромкамфору хранят по списку Б при температуре не выше 25°C, в банках оранжевого стекла, в защищенном от света месте, чтобы избежать разложения с выделением брома. Кислоту сульфокамфорную хранят в сухом, защищенном от света месте.

Камфору применяют в качестве стимулятора центральной нервной системы и кардиотонического средства. Назначают внутрь (0,1–0,2 г) или подкожно в виде 20%-ного масляного раствора. При наружном применении камфора оказывает местное раздражающее и антисептическое действие. Бромкамфору применяют внутрь по 0,1–0,5 г как средство, успокаивающее центральную нервную систему. Специфическое аналептическое действие камфоры обусловлено наличием в ее молекуле карбонильной группы, а также активируемой ею ближайшей метиленовой группы. Любое изменение структуры камфоры путем введения заместителей ослабляет ее аналептическую и кардиотоническую активность. Бром, введенный в молекулу, приводит к появлению седативного эффекта у бромкамфоры.

Кислота сульфокамфорная является составной частью применяемого для инъекций сульфокамфокаина (Sulfocamphoscinum 10% pro injectionibus). Для его приготовления берут 49,6 г кислоты сульфокамфорной, 50,4 г основания прокаина и до 1 л воды для инъекций.

Сульфокамфокаин — прозрачная, слегка желтоватая жидкость. Его подлинность устанавливают, выполняя характерную для первичных ароматических аминов реакцию образования азокрасителя (прокаин), а также реакцию на сульфогруппу, основанную на минерализации, окислении ее до сульфат-иона и обнаружении последнего с помощью хлорида бария (органически связанная сера). Выполняют также цветную реакцию с 2,4-динитрофенилгидразином (кислота сульфокамфорная). Затем нитритометрическим методом количественно определяют содержание прокаина-основания и алкалиметрическим методом — содержание кислоты сульфокамфорной.

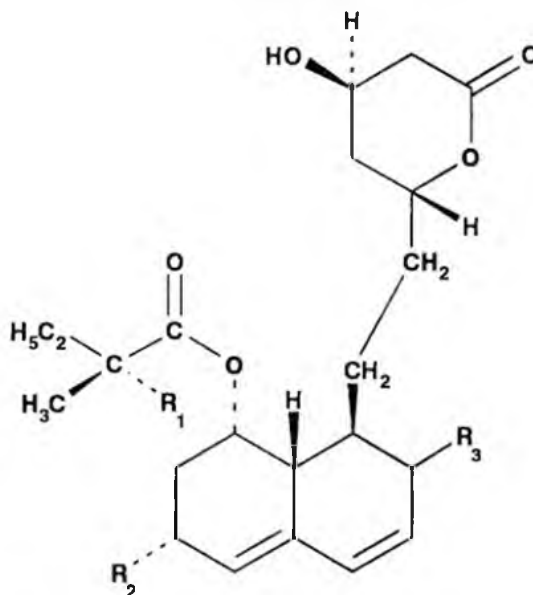
Фармакологическое действие сульфокамфокаина аналогично камфоре, но в связи с хорошей растворимостью в воде он быстро всасывается.

ГЛАВА 45. СТАТИНЫ

Первые сведения о статинах (вастатинах) появились в 1987 г. Это принципиально новая группа гиполипидемических лекарственных веществ. Они блокируют функцию фермента 3-гидрокси-3-метил-глутарил-кофермента А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы). Последний катализирует начальные и промежуточные стадии биосинтеза холестерина. Вначале были получены из продуктов метаболизма грибов (рифомицетов), в частности из штамма *Aspergillus terreus*: ловастатин и симвастатин, затем другие природные и несколько отличающиеся от них по химической структуре синтетические аналоги статинов: правастатин, флувастатин и др.

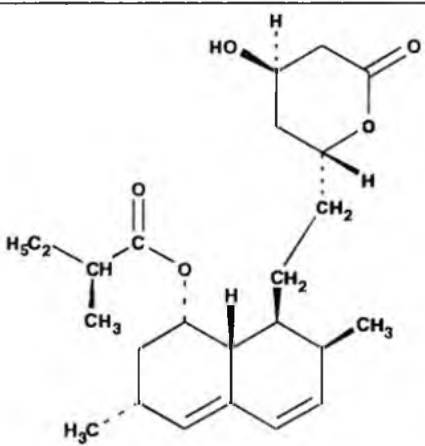
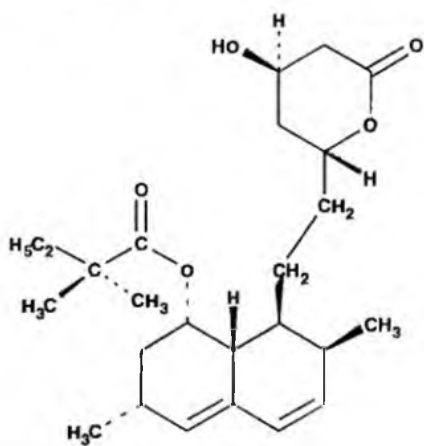
Ловастатин и симвастатин являются пролекарствами, т. е. сами не обладают гиполипидемической активностью, но в организме метаболизируются до свободной β-оксикислоты, которая является конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы.

Общая формула статинов:



По химической структуре ловастатин и симвастатин очень сходны между собой. Молекула симвастатина в отличие от ловастатина включает дополнительно метильную группу в положении R₁ (табл. 45.1).

45.1. Свойства ловастати́на и симвастати́на

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Lovastatin → ловастатин (Мевакор)		Белый или почти белый кристаллический порошок. Удельное вращение от +325° до +340° (0,5%-ный раствор в ацетонитриле)
Simvastatin — симвастатин (Зокор)		Белый или почти белый кристаллический порошок. Удельное вращение от +285° до +300° (0,5%-ный раствор в ацетонитриле)

Ловастатин и симвастатин практически нерастворимы в воде. Ловастатин мало растворим в метаноле и этаноле, легко растворим в хлороформе, растворим в ацетоне. Симвастатин очень легко растворим в дихлорметане и легко растворим в этаноле.

ИК- и УФ-спектры ловастати́на и симвастати́на должны иметь полное совпадение с полосами поглощения спектра соответствующего стандартного образца. УФ-спектры спиртового раствора ловастати́на имеют максимумы при 230, 238, 246 нм и минимумы при 233 и 243 нм.

Методом ТСХ определяют посторонние примеси. Общее их содержание — не более 1%, каждой в отдельности — не более 3% от суммы примесей. Остаточные растворители определяют методом ГЖХ. Этилового спирта — не более 0,8%, изобутилацетата — не более 0,04%.

Количественно ловастатин и симвастатин определяют методом ВЭЖХ (от 98,5 до 101%). Для выполнения определения готовят для каждого по два рабочих раствора и по три стандартных раствора, используя в качестве растворителя ацетонитрил. В таблетках содержание ловастати́на определяют спектрофотометрически в максимуме поглощения при 246 нм.

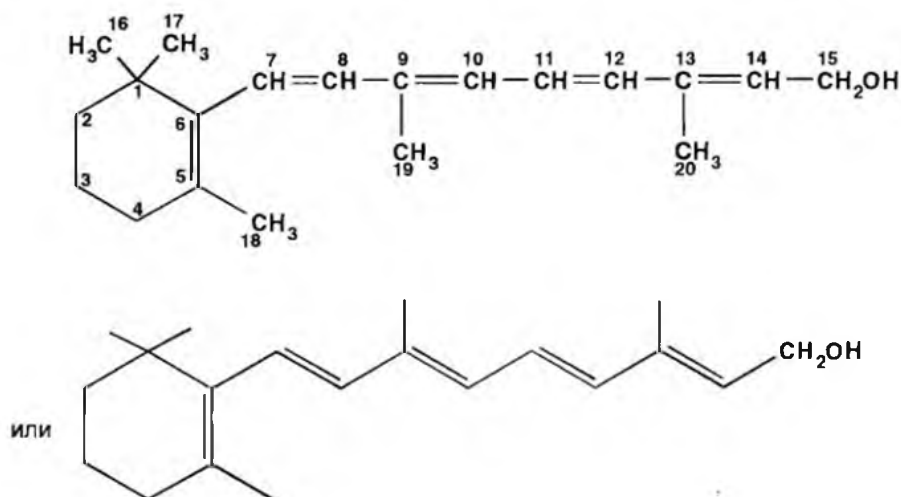
Хранят вастатины по списку Б в прохладном, защищенном от света месте при температуре не выше 8°C.

Применяют ловастатин и симвастатин для лечения гиперлипидемии и атеросклероза. Они снижают содержание общего холестерина в плазме крови и концентрацию липопротеидов низкой и очень низкой плотности, умеренно повышая концентрацию липопротеидов высокой плотности. Выпускают в виде таблеток: ловастатин по 0,1; 0,2 и 0,4 г; симвастатин по 0,01; 0,02 и 0,04 г, т.к. последний проявляет более высокую активность.

ГЛАВА 46. ПРОИЗВОДНЫЕ ЦИКЛОГЕКСАНА

46.1. Циклогексенизопреноидные витамины (ретинолы)

Ретинолы содержат триметилциклогексеновый цикл, связанный с тетраеновой цепью сопряжения, которая имеет спиртовую или альдегидную группу. Ретинол (аксерофтол, витамин А) впервые получен в 1909 г. из печени рыб. Он представляет собой 9,13-диметил-7-(1,1,5-триметилциклогексен-5-ил-6)-нонате́траен-7,9,11,13-ол-15 и включает остаток β-иона:



Предшественниками витамина А (провитаминами) являются тетратерпеноиды (α , β , γ -каротины).

Строение ретинола подтверждено синтезом, в результате которого получено шесть его стереоизомеров. Промышленный синтез ретинола осуществляют, последовательно наращивая углеродную цепь с помощью простых соединений (ацетилен, ацетона, дикетена и др.). Более эффективен биотехнологический путь получения из β -каротина с использованием фермента *каротиндегидрогеназы*. Природный ретинол является *транс*-изомером. Известны также *цис*-изомеры, обладающие А-витаминной активностью.

Печень рыб — основной источник получения витаминов комплекса А (ретинолов). Свежую или свежемороженную печень измельчают, обрабатывают 25%-ным раствором гидроксида натрия при 82–85°C и pH 9,0–10,0. В результате гидролиза разрушается связь ретинола с белками и он извлекается печеночным жиром. Полученный концентрат очищают хроматографическим методом и ретинол извлекают дихлорэтаном. Растворитель отгоняют, а ретинол подвергают перекристаллизации.

Применяют ретинола ацетат и ретинола пальмитат (табл. 46.1). Их синтезируют путем ацилирования ретинола соответственно уксусной или пальмитиновой кислотой. Они очень легко окисляются под действием кислорода воздуха и света. Ретинола ацетат и пальмитат практически нерастворимы в воде, растворимы (ацетат) или умеренно растворимы (пальмитат) в абсолютном этаноле, легко или очень легко растворимы в этаноле и хлороформе.

46.1. Свойства ретинолов ацетата и пальмитата

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Retinol Acetate — ретинола ацетат	<i>транс</i>-9,13-диметил-7-(1,1,5-триметилциклогексен-5-ил-6)-нонате-7,9,11,13-ола-15 ацетат	Белые или бледно-желтые кристаллы со слабым запахом. Т. пл. 54–58°C. Чрезвычайно неустойчивы к кислороду воздуха и свету.
Retinol Palmitate — ретинола пальмитат	<i>транс</i>-9,13-диметил-7-(1,1,5-триметилциклогексен-5-ил-6)-нонате-7,9,11,13-ола-15 пальмитат	При комнатной температуре аморфная масса светло-желтого цвета без запаха или со слабым запахом. При температуре около 28°C — прозрачная маслянистая жидкость от светло-желтого до желтого цвета. Неустойчив на воздухе и на свету.

Для установления подлинности, степени чистоты и количественного определения ретинолов используют УФ-спектры растворов в изопропиловом спирте. Максимумы поглощения у обоих ретинолов расположены при 326 нм. При этой длине волны выполняют количественное определение. Раствором сравнения служит изопропиловый спирт. Расчет содержания проводят по удельному показателю поглощения, который у ретинола ацетата равен 1530, а у ретинола пальмитата 950. Активность 1 мг ретинола ацетата соответствует 2907 МЕ, а 1 мг ретинола пальмитата — 1817 МЕ. Те же растворы ретинолов используют для спектрофотометрического определения поглощающих примесей. Измеряют их оптические плотности при 300, 310, 320, 326, 330, 340 и 350 нм, а затем каждую делят на величину оптической плотности при 326 нм. Получен

ные отношения не должны отличаться более чем на $\pm 0,03$ от значений, приведенных в ФС. Используя сочетание метода ТСХ на пластинках Силуфол и УФ-спектрофотометрии, определяют наличие в ретинола пальмитате примеси ретинола (не более 3%). Измерение оптической плотности элюата, содержащего ретинол, выполняют при длине волны 326 нм.

Подлинность ретинола ацетата и пальмитата устанавливают также цветной реакцией с хлоридом сурьмы (III) в хлороформном растворе. Образуется межмолекулярный комплекс, окрашенный в интенсивно-синий цвет с максимумом светоподъема в области 620 нм. С помощью этой цветной реакции не только идентифицируют, но и определяют количественное содержание ретинолов фотоколориметрическим методом.

Спектрофотометрическое количественное определение ретинола выполняют также в хлороформном растворе с использованием в качестве реактива 50%-ного раствора хлорной кислоты (при 543 нм). Спектрофотометрическое определение можно выполнять после превращения ретинола в ангидроретинол А (для дегидрирования используют *и*-толуолсульфонокислоту).

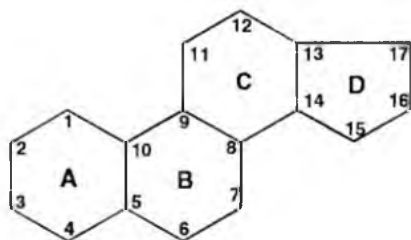
Ретинола ацетат и ретинола пальмитат хранят (ввиду легкой окисляемости) в запаянных ампулах, при температуре не выше $+5^\circ\text{C}$, предохраняя от действия света.

Лекарственные препараты витамина А применяют при А-авитаминозе, гиповитаминозе, инфекционных и простудных заболеваниях, поражениях и заболеваниях кожи, глаз и органов пищеварения. Назначают ретинола ацетат и ретинола пальмитат в виде различных лекарственных форм (драже, гранулы, раствор в масле) внутрь, внутримышечно и местно в дозах от 33 000 до 50 000–100 000 МЕ для лечения и профилактики.

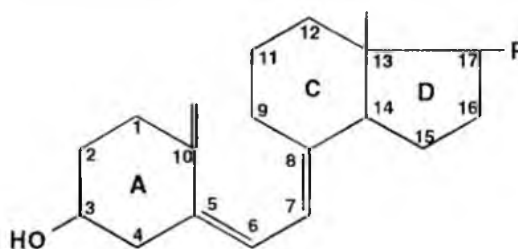
46.2. Циклогексанолэтиленгидриндановые витамины (кальциферолы)

К настоящему времени открыто несколько витаминов группы D: D₂, D₃, D₄, D₅, D₆, D₇. Природные витамины D₂ (эргокальциферол) и D₃ (холекальциферол) содержатся в небольших количествах в яичном желтке, икре, сливочном масле, молоке. Значительные количества этих витаминов сопутствуют ретинолу в печени и жировой ткани рыб (главным образом трески) и морских животных. При ультрафиолетовом облучении (в определенных дозах) содержание витаминов группы D в этих продуктах повышается.

По химической структуре кальциферолы — производные 6-(3 α -окси-10-метилениклогексан-5-илен)-7-(13 β -метилгидриндан-8-илен)-этана, имеющие в положении 17 алифатический разветвленный радикал из 8-10 атомов углерода. Строение кальциферолов генетически связано со структурой стероидов, являющихся производными циклопентанпергидрофенантрена. Отличаются эти две группы соединений тем, что у кальциферолов разомкнут цикл В:



циклопентанпергидрофенантрен

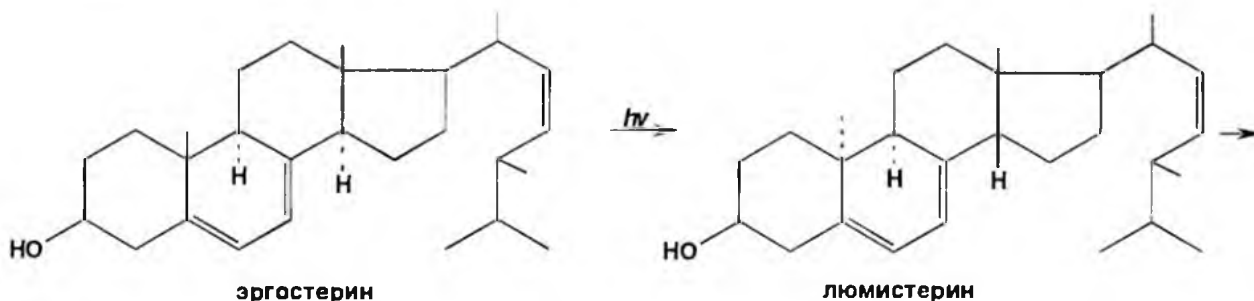


общая формула кальциферолов

Кольца А и С соединены между собой этиленовым мостиком с двумя экзоциклическими двойными связями, обуславливающими *цис-транс*-изомерию. Природные кальциферолы имеют *транс*-конфигурацию.

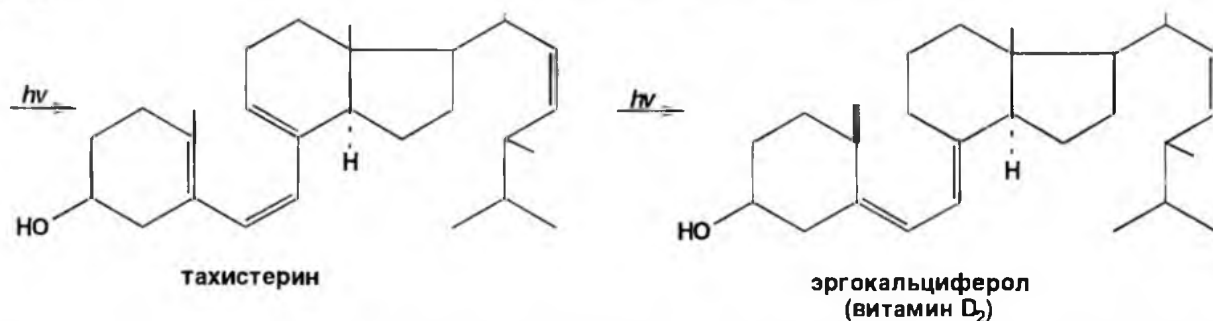
Провитамином эргокальциферола служит эргостерин, который получают экстракцией из дрожжей. Дешевым источником эргостерина является мицелий — отход производства пенициллина, содержащий около 0,5% стероидов.

Механизм образования кальциферолов основан на фотохимической реакции, которой подвергают природные стероиды (эргостерин, холестерин и др.). При ультрафиолетовом облучении (фотолизе) эргостерина образуется ряд продуктов, в том числе эргокальциферол:



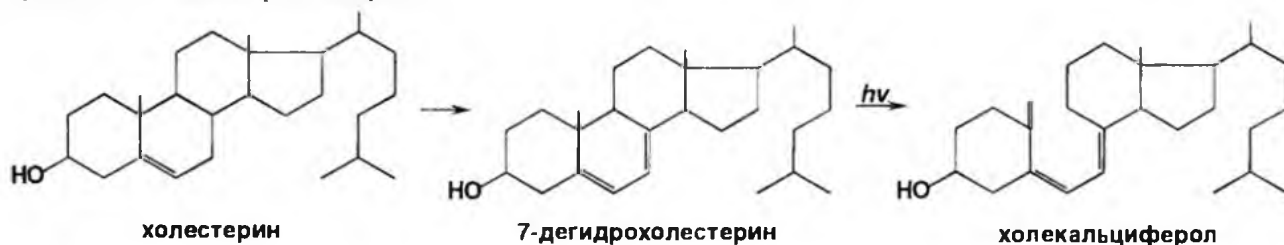
эргостерин

люмистерин



Выход эргокальциферола зависит от условий проведения фотолиза: источника облучения, продолжительности фотолиза, длины волны, растворителя и т. д. Длительное облучение приводит к потере витаминной активности и образованию токсичных продуктов: токсистерина и супрастеринов. Поэтому необходимо строгое соблюдение режима проведения процесса фотолиза.

Холекальциферол (колекальциферол) получают фотолизом из холестерина после предварительного синтеза из него провитамина — 7-дегидрохолестерина:



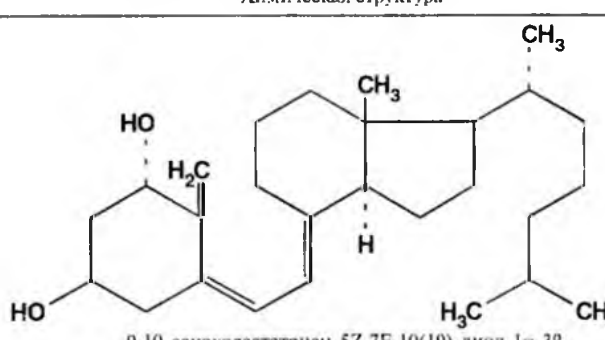
Эргокальциферол и холекальциферол — бесцветные соединения, нерастворимые в воде, хорошо растворимые в органических растворителях. Они имеют характерный максимум поглощения при 265 нм. Температура плавления и удельное вращение (растворитель абсолютный этанол) равны соответственно: 115–118°C и от +103 до +108° (эргокальциферол), 84–86°C и от +105 до +112° (холекальциферол).

В медицинской практике наиболее широко применяют относящиеся к числу жизненно необходимых лекарственных веществ производные эргокальциферолов: эргокальциферол, дигидротакистерол, альфакальцидол (оксидевит) (табл. 46.2).

46.2. Свойства производных эргокальциферолов

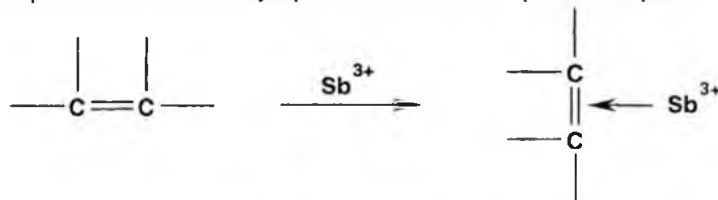
Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Ergocalciferol — эргокальциферол (Витамин D ₂)	24-метил-9,10-секохолеста-5,7,10(19),22-тетраен-3β-ол	Белый кристаллический порошок без запаха. Неустойчив по отношению к кислороду воздуха и свету. Т. пл. 115–118°C. Удельное вращение от +103 до +108° (15%-ный раствор в абсолютном этаноле)
Dihydrotachysterol — дигидротакистерол	(5E,7E,22E)-(3S,10S)-9,10-секоэргоста-5,7,22-триен-3β-ол	Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 125–132°C или 112–114°C. Удельное вращение от +100 до +103° (2%-ный раствор в этаноле)

Окончание таблицы 46.2.

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Alfacalcidol — альфа-кальцитриол (Оксидевит)	 9,10-секохолестатриен-5Z,7E,10(19)-диол-1α,3β	Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок. Неустойчив по отношению к свету и кислороду воздуха. Т. пл. 137-144°C

Производные эргокальциферолов практически нерастворимы в воде, легко растворимы или растворимы (дигидротахистерол) в этаноле, мало и медленно (эргокальциферол и дигидротахистерол — умеренно) — в растительных маслах и очень легко — в хлороформе. Подлинность эргокальциферола, используя ГСО, подтверждают по ИК-спектру в области 3500-700 см⁻¹. ИК-спектр дигидротахистерола должен иметь в области 2000-800 см⁻¹ и 3600-2700 см⁻¹ полное совпадение полос поглощения с прилагаемым к ФС рисунком спектра. Испытание на подлинность по МФ и ФС выполняют, измеряя спектр УФ-поглощения этанольных растворов в области 230-300 нм. Эргокальциферол и альфакальцитриол имеют максимумы поглощения при 265 нм, а дигидротахистерол — три максимума поглощения при 242,5; 251 и 260,5 нм. УФ-спектрофотометрию используют для количественного определения эргокальциферола (при 265 нм), дигидротахистерола (251 нм), альфакальцитриола (265 нм) (растворитель этанол). Расчет содержания выполняют относительно ГСО. Один мг эргокальциферола соответствует 40 000 МЕ.

Реактивом для обнаружения эргокальциферола, как и ретинола, служит раствор хлорида сурьмы (III). Однако результаты реакции различны: ретинол образует синее окрашивание, а эргокальциферол — оранжево-желтое. Химизм этой цветной реакции основан на образовании межмолекулярного комплекса с переносом заряда:



ФС рекомендует при выполнении реакции на эргокальциферол добавлять к реактиву 2% ацетилхлорида. При этом появляется оранжево-розовое окрашивание. Реакцию используют для фотометрического определения эргокальциферола в драже (при длине волны 500 нм). Раствор хлорида сурьмы (III) в сочетании с 2% ацетилхлоридом используют также для установления подлинности дигидротахистерола; после нагревания на водяной бане появляется красное окрашивание. Раствор альфакальцитриола в хлороформе после добавления двух капель раствора хлорида сурьмы (III) сразу же приобретает розовое окрашивание.

Подлинность эргокальциферола подтверждают реакцией с 3,5-динитробензоилхлоридом (в среде безводного пиридина при нагревании на водяной бане). Полученный после перекристаллизации эргокальциферил-3,5-динитробензоат имеет температуру плавления около 148°C и удельное вращение около +58° (1%-ный раствор в бензоле).

Подобно терпенам (ментол), ретинол и эргокальциферол дают положительную реакцию с бензольным раствором оксихинолината ванадия. При нагревании на водяной бане до 60°C серо-зеленая окраска реактива переходит в красную. Раствор эргокальциферола в хлороформе при встряхивании с уксусным ангидридом и серной кислотой приобретает красную окраску, переходящую в фиолетовую, затем в синюю и окончательно в зеленую. Альфакальцитриол в тех же условиях приобретает желтое окрашивание, переходящее через желтовато-зеленое в зеленое. Раствор эргокальциферола в этаноле после добавления концентрированной серной кислоты приобретает красное окрашивание.

Эргокальциферол и его производные испытывают на микробиологическую чистоту, наличие посторонних примесей (методом ТСХ), восстанавливающих веществ и эргостерина (в эргокальцифероле), на вещества, подобные тахистеролу, и методом ГЖХ — остаточные растворители — метанол (в дигидротахистероле). Устанавливают потерю в массе при высушивании (альфакальцитриол) в вакуум-сушильном шкафу при 50°C и остаточном давлении 7 гПа (5 мм рт. ст.).

Количественное определение дигидротахистерола и альфакальцитриола выполняют спектрофотометрическим методом при длине волны 251 и 265 нм соответственно. Растворителем служит этанол. Рассчитывают содержание по удельному показателю поглощения. В тех же условиях по ФС выполняют спектрофотометрическим методом при длине волны 265 нм определение эргокальциферола, но содержание его рассчитывают относительно ГСО, оптическую плотность которого измеряют при той же длине волны.

Испытание на подлинность и количественное определение раствора альфакальцитриола в масле выполняют методом ВЭЖХ. Подлинность подтверждают, сравнивая время удерживания испытуемого и стандартного образца (6 мин), а количественное содержание определяют методом абсолютной градуировки с последующим фотометрированием элюата при 272 нм.

Эргокальциферол и его лекарственные формы необходимо хранить по списку Б, в герметически укупоренных, доверху заполненных склянках оранжевого стекла, в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 10°C. Такие условия хранения необходимы ввиду их высокой реакционной способности. Кислород воздуха легко окисляет кальциферолы, а свет постепенно разлагает их до образования токсичных продуктов (токсистерина и супрастеринов). Дигидротахистерол хранят при температуре не выше +5°C, а альфакальцидол — +10°C в защищенном от света месте по списку Б.

Витамины группы D регулируют обмен фосфора и кальция в организме. Эргокальциферол — эффективное средство для профилактики и лечения заболеваний кожи и слизистых оболочек, их применяют при рахите, некоторых формах туберкулеза и др. Для лечения рахита назначают по 10 000–15 000 МЕ ежедневно в течение 30–60 дней. Дигидротахистерол и альфакальцидол являются регуляторами фосфорнокальциевого обмена. Дигидротахистерол назначают в виде 0,1%-ного раствора в масле внутрь по 20 капель 3 раза в день. Альфакальцидол выпускают в капсулах по 0,001; 0,0005 и 0,00025 мг и растворе в масле 0,0009%. Назначают подобно эргокальциферолу.

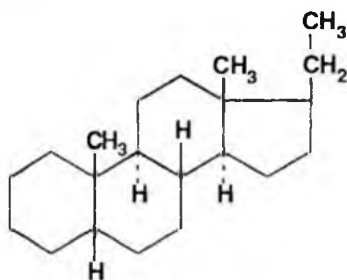
В МФ включен колекальциферол (Calecalciferol), способы испытания и применения которого практически не отличаются от эргокальциферола. Выпускают таблетки по 0,025 мг (10 000 МЕ) и 0,005 г (200 000 МЕ) и масляные растворы для инъекций (1,25 мг/мл).

ГЛАВА 47.

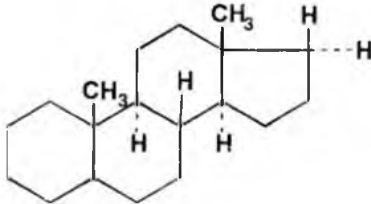
СТЕРОИДНЫЕ ГОРМОНЫ И ИХ ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ

47.1. Общая характеристика

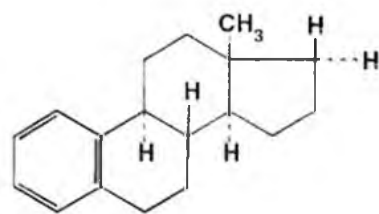
Стероидные гормоны являются производными ряда углеводов, главным образом прегнана, андростана, эстрана:



прегнан



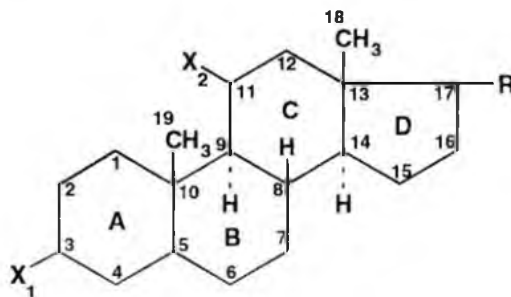
андростан



эстран

Они сходны между собой по химической структуре. Отличие от андростана состоит лишь в том, что прегнан имеет в молекуле этильный радикал, а эстран — ароматическое ядро и у него отсутствует одна из метильных групп.

Структурной основой стероидных гормонов является гидрированный скелет углеводорода циклопентанпергидрофенантрена. Общая формула стероидных гормонов может быть представлена следующим образом:



Метильные группы, присоединенные к стероидному циклу в положениях 10 и 13, называются *ангулярными*. Радикал R и атомы водорода (в положениях 8, 9, 14) ориентированы в пространстве в *цис*- или *транс*-положении. Условно принято считать, что ангулярные метильные группы расположены над плоскостью чертежа (это обозначают сплошной линией). Если другие заместители находятся в *цис*-положении, т. е. в одной плоскости с ангулярными группами (β -конфигурация), то их также обозначают сплошной линией, а если в *транс*-положении (α -конфигурация), то пунктирной линией.

К числу производных прегнана относятся кортикостероиды и гестагены, производными андростана являются андрогенные гормоны, а эстрана — эстрогенные гормоны.

Исходя из представленной общей формулы и функциональных групп (заместителей), указанных в табл. 47.1, можно написать химические формулы каждой группы стероидных гормонов.

47.1. Химическая структура стероидных гормонов

Группа гормонов	Двойная связь	Заместители		
		X ₁	X ₂	R
Кортикостероиды	ен-4 диен-1,4	=O	-H -OH =O	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{---OH} \end{array}$
Гестагены	ен-4	=O	-H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \end{array}$
Андрогены	ен-4	=O	-H	-OH
Эстрогены	триен-1,3,5 (нет C-19)	-OH	-H	-OH =O

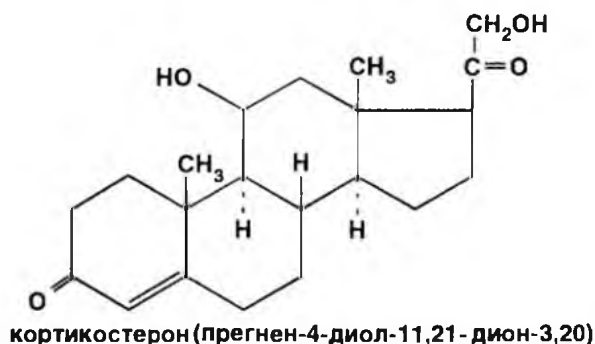
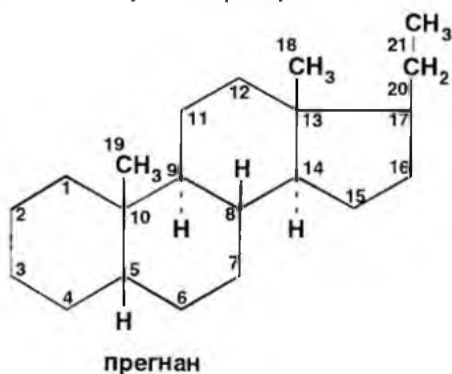
Имеющие стероидную структуру полусинтетические аналоги указанных групп стероидных гормонов содержат в своих молекулах ряд других атомов и функциональных групп.

Стероидный цикл, указанные функциональные группы влияют на физико-химические свойства гормонов и их аналогов. На использовании этих свойств основаны способы испытаний на подлинность, количественное определение, установлены условия хранения и стабильность лекарственных веществ, имеющих стероидную структуру.

При испытании на подлинность для подтверждения стероидного цикла в молекулах широко используют реакцию образования окрашенных и флуоресцирующих веществ при действии концентрированной серной кислотой. α -Кетольную группу открывают за счет проявления восстановительных свойств. Кетогруппу обнаруживают реакцией образования кетоксимов при взаимодействии с гидроксиламином, а также гидразонов — с фенилгидразином и другими гидразинами и гидразидами. Наличие спиртового и фенольного гидроксильных в молекулах подтверждают реакцией эстерификации с последующим установлением температуры плавления образующихся эфиров, а наличие сложноэфирных групп (в ацетатах, пропионатах, энантатах и др.) — либо по образованию окрашенных солей гидроксамовых кислот, либо реакциями гидролиза в щелочной или кислой среде. При наличии фенольного гидроксильного в молекуле (природные и синтетические эстрогены) используют также реакции галогенирования и образования азосоединений. Ряд перечисленных химических реакций применяют для количественного определения стероидных гормонов и их аналогов титриметрическими или фотоколориметрическими методами. Испытания на подлинность и количественное определение выполняют также методом УФ-спектрофотометрии.

47.2. Кортикостероиды и их полусинтетические аналоги

Гормоны коркового слоя надпочечных желез (*кортикостероиды*) являются производными *кортикостерона*, структура которого включает углеводород *прегнан*:



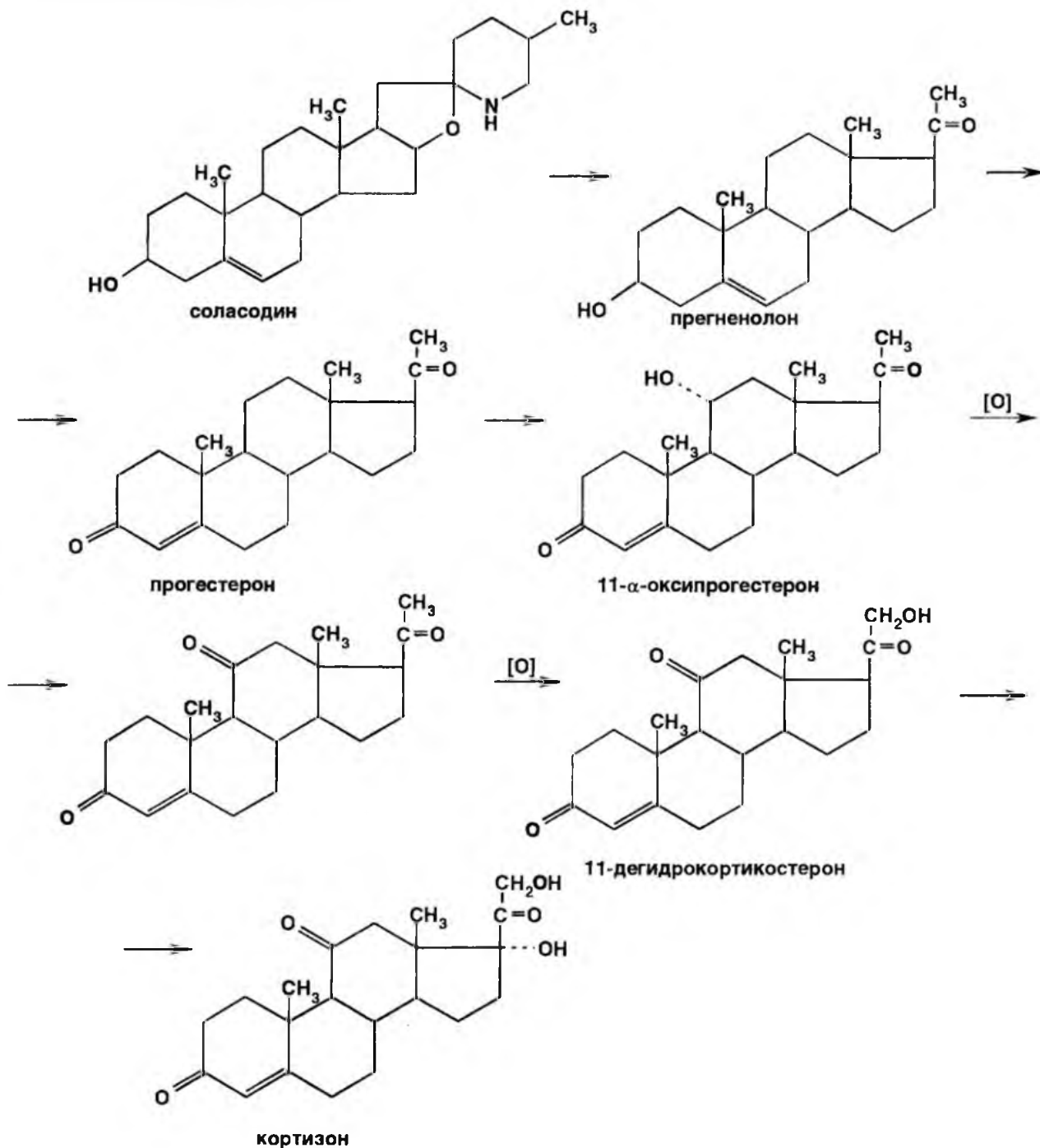
По действию на организм кортикостероиды условно делят на две группы: *минералокортикостероиды* и *глюкокортикостероиды*. Первая из них активно регулирует минеральный обмен и слабо влияет на углеводный и белковый обмен. Вторая группа, наоборот, активно регулирует углеводный и белковый обмен и слабо влияет на минеральный. Из минералокортикостероидов наиболее широко применяют дезоксикортиона ацетат, а из глюкокортикостероидов — кортизона ацетат, гидрокортизона ацетат, его полусинтетический аналог — преднизолон, а также галогенопроизводные преднизолона.

Источниками получения более 40 кортикостероидов служат надпочечные железы убойного скота. Исходными продуктами их синтеза могут быть природные вещества стероидной структуры (диосгенин, стигмастерин), а также холестерин, который считают предшественником кортикостероидов в организме.

Кортизон был выделен в 1936 г. из коры надпочечников одновременно Кендаллом и Винтерштейнером в США и Рейхштейном в Швейцарии. Трудность его синтеза состоит в том, что в природе отсутствуют доступные стероидные соединения, содержащие кетогруппу в положении 11. Ввести такую группу можно биохимическим окислением (с помощью грибов, дрожжей, актиномицетов и различных бактерий). Этот процесс позволяет вводить гидроксил в положения 9, 11, 14, 15, 16, 17, 21, причем в α - или β -конфигурации. Полный синтез кортизона был осуществлен в 1951 г. Вудвордом (США). Он включает около 30 стадий и ввиду сложности представляет только теоретический интерес.

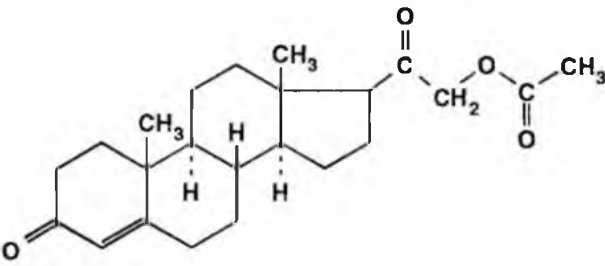
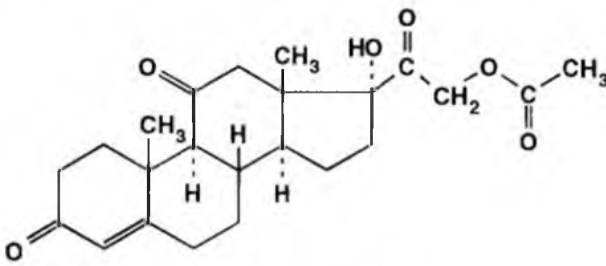
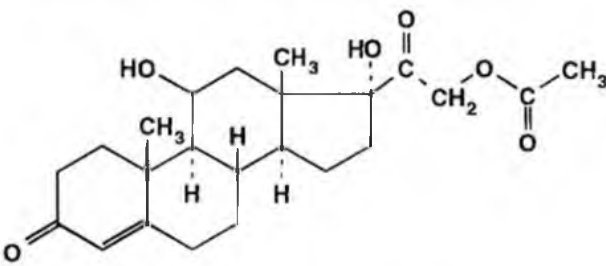
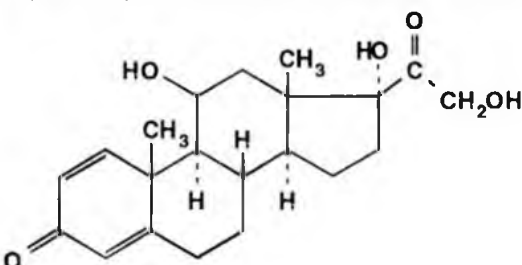
В 1956 г. Н.Н. Суворовым с сотр. (ВНИХФИ) была показана возможность использования соласодина — аглюкона глюкоалкалоида из паслена птичьего (*Solanum aviculare*), сем. пасленовых (Solanaceae) в качестве исходного продукта промышленного получения кортизона. Схема его состоит из нескольких этапов: выделения соласодина из растительного сырья; получения из него прегненолона, а затем прогестерона; микробиологического гидроксирования прогестерона до 11 α -окипрогестерона; последовательного биохимического окисления 11 α -окипрогестерона и микробиологического гидроксирования 11-дегидрокортикостерона до образования кортизона.

Схема синтеза кортизона из соласодина:



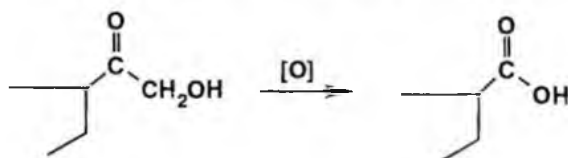
Лекарственные вещества гормонов коры надпочечников и их синтетических аналогов представляют собой белые кристаллы, имеющие желтоватый или кремоватый оттенок. Они практически нерастворимы в воде. Дезоксикортиона ацетат и преднизолон умеренно растворимы в этаноле, а кортизона и гидрокортизона ацетаты очень мало в нем растворимы. Гидрокортизона ацетат мало растворим, а преднизолон очень мало растворим в хлороформе. Дезоксикортиона ацетат и кортизона ацетат легко растворимы в хлороформе. Кортикостероиды и их аналоги являются правоповерхающими оптически изомерами (табл. 47.2).

47.2. Свойства кортикостероидов и их полусинтетических аналогов

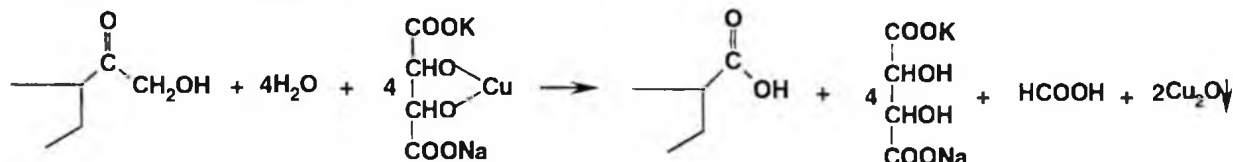
Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Desoxycortone Acetate — дезоксикортиона ацетат	 21-ацетоксипрегн-4-ен-3,20-дион	Белый или белый со слабым кремовым оттенком кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 155-160°C. Удельное вращение от +179 до +185° (1%-ный раствор в хлороформе)
Cortisone Acetate — кортизона ацетат	 17α,21-дигидроксипрегн-4-ен-3,11,20-триона 21-ацетат	Белый или белый со слабым желтоватым оттенком кристаллический порошок. Т. пл. 238-243°C (с разложением). Удельное вращение от +178 до +194° (0,5%-ный раствор в ацетоне)
Hydrocortisone Acetate — гидрокортизона ацетат	 11β,17α,21-тригидроксипрегн-4-ен-3,20-диона 21-ацетат	Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок. Т. пл. 218-222°C. Удельное вращение от +158 до +167° (1%-ный раствор в диоксане)
Prednisolone — преднизолон	 11β,17α,21-тригидроксипрегн-1,4-диен-3,20-дион	Белый или белый со слабым желтоватым оттенком кристаллический порошок. Т. пл. 227-232°C (с разложением). Удельное вращение от +96 до +104° (1%-ный раствор в диоксане) или от +112 до +120° (1%-ный раствор в этаноле)

Химические свойства кортикостероидов определяются наличием α,β-ненасыщенной кетонной группировки в кольце А и α-кетольной группировки в боковой цепи кольца D. Кетогруппа и гидроксил в положении 11 из-за стерических препятствий довольно инертны (не образуют гидразонов, семикарбазонов, не ацилируются).

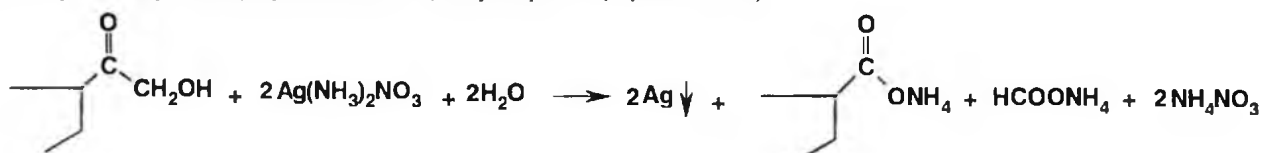
В испытаниях, рекомендуемых для оценки качества кортикостероидов и их аналогов, много общего. При нагревании на водяной бане смеси спиртового раствора кортикостероида и реактива Фелинга выпадает красно-оранжевый осадок. Реакция обусловлена восстановительными свойствами α-кетольной группировки, которая легко окисляется до карбоксильной:



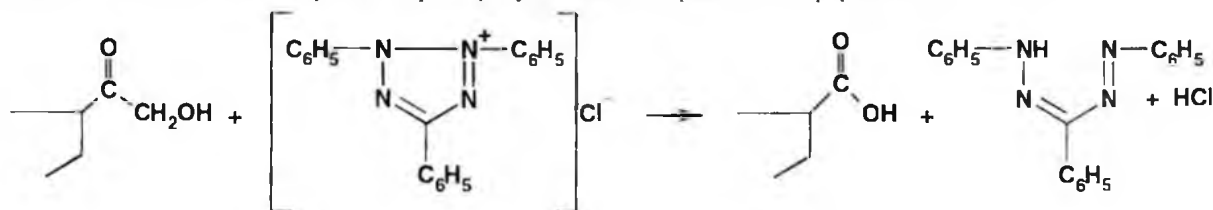
В присутствии реактива Фелинга:



Восстанавливающие свойства α -кетольной группы лежат в основе реакции «серебряного зеркала», которое образуют ряд кортикостероидов (кортизона ацетат, гидрокортизон, преднизолон):



Кортикостероиды, содержащие α -кетольную группу (кортизон и его аналоги), дают цветную реакцию, основанную на окислении 0,5%-ным раствором хлорида трифенилтетразолия в этаноле в присутствии 10%-ного раствора гидроксида тетраметиламмония. Появляется красная окраска, обусловленная образованием формазана:



Реакцию используют для фотоколориметрического определения при длине волны 525 нм.

Кортикостероиды можно отличить друг от друга по реакции с концентрированной серной кислотой (табл. 47.3).

47.3. Результаты взаимодействия кортикостероидов с концентрированной серной кислотой

Лекарственное вещество	Окраска раствора	Флуоресценция
Дезоксикортиона ацетат	Желтая (после добавления воды — фиолетовая) Красная (после нагревания до 80-90°C)	Зеленовато-желтая окраска с красной флуоресценцией (после добавления этанола)
Кортизона ацетат	Оранжевая (через 2 мин)	Желтая (через 5 мин в УФ-свете)
Гидрокортизон	Желтая, переходящая в красноватую (через 5 мин)	Желто-зеленая, переходящая в зеленую (после добавления воды)
Преднизолон	Зеленая, переходящая в красную	Отсутствует

Известны и другие испытания на отдельные кортикостероиды. Раствор кортизона ацетата в этаноле, выпаренный до суха в вакууме, после нагревания до 70°C в течение 30 мин, с 1 М раствором гидроксида натрия приобретает желтое окрашивание, имеющее интенсивное поглощение при 370 нм (в отличие от преднизолон, который в тех же условиях приобретает лишь слабо-желтое окрашивание).

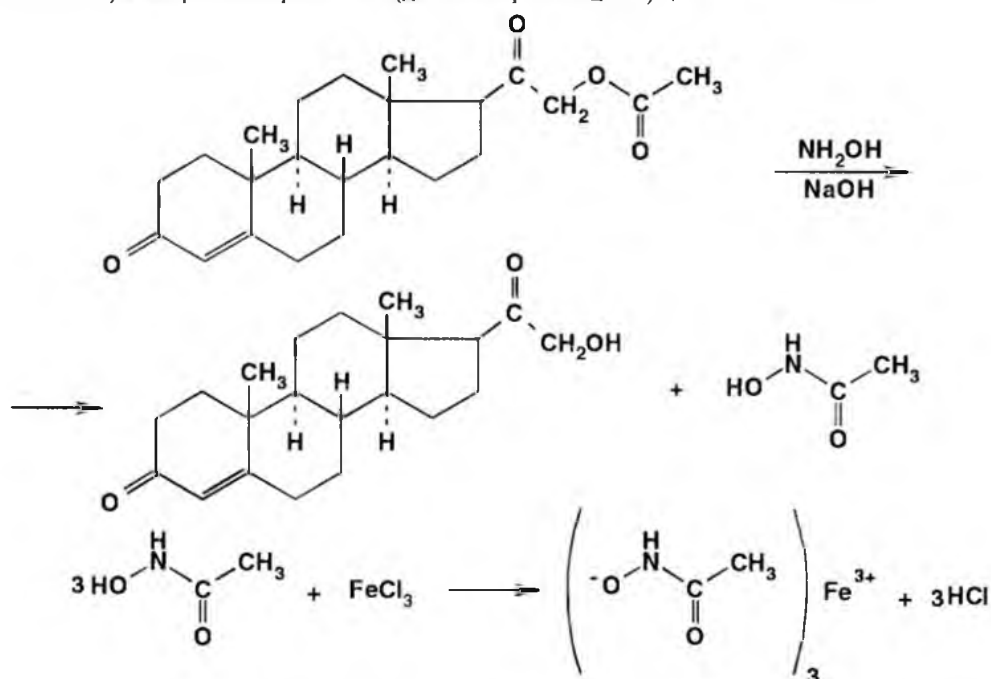
Кортикостероиды можно отличать друг от друга с помощью реакций на те или иные функциональные группы.

При нагревании на водяной бане спиртовых растворов лекарственных веществ с раствором фенилгидразина появляется желтое окрашивание. Реакция обусловлена образованием фенилгидразона (с кетонной группой в положении 3) и на примере кортизона ацетата происходит по схеме

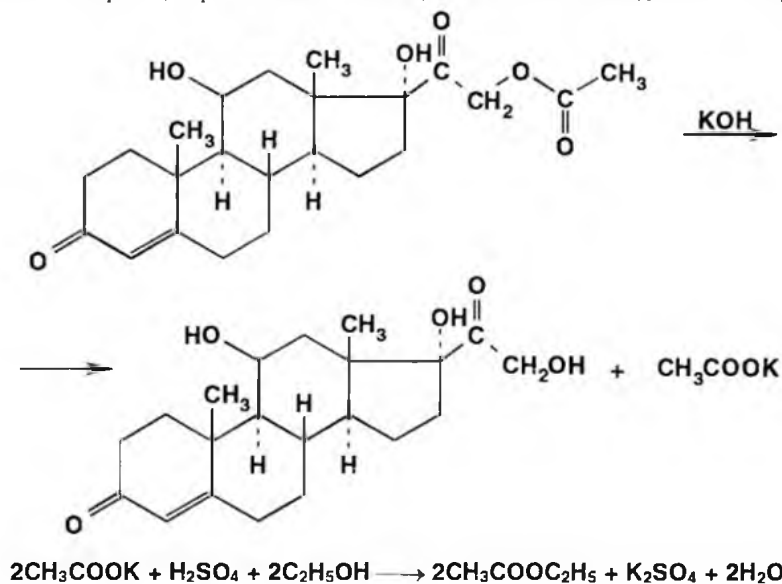




Для идентификации лекарственных веществ, представляющих собой сложные эфиры, использована реакция получения ацетогидроксамовой кислоты, которая затем с солями железа (III) образует соединения, окрашенные в темно-вишневый (кортизона ацетат) или красно-коричневый (дезоксикортиона ацетат) цвет:



Ацетильную группу можно обнаруживать после гидролиза кортизона и гидрокортизона ацетатов в спиртовом растворе гидроксида калия. Последующее прибавление концентрированной серной кислоты приводит к образованию этилацетата, имеющего характерный запах. Эта реакция рекомендована ФС для испытания на подлинность гидрокортизона ацетата:



Для качественного и количественного анализа кортикостероидов и их аналогов используют спектрофотометрию в УФ-области. Расчет содержания лекарственного вещества выполняют по удельному показателю поглощения или (преднизолон) по оптической плотности ГСО. В табл. 47.4 приведены условия, в которых ФС рекомендуют выполнять испытания на подлинность и спектрофотометрическое определение лекарственных веществ, производных кортикостероидов.

47.4. Условия спектрофотометрического определения кортикостероидов

Лекарственное вещество	Растворитель	Максимум поглощения, нм	Удельный показатель поглощения
Дезоксикортон ацетат	Этанол	241	430-450
Кортизона ацетат	Этанол	238	390
Гидрокортизона ацетат	Этанол	241	395
Преднизолон	Метанол	242	400-430

Для установления подлинности и проведения испытаний на посторонние примеси ФС рекомендована также ИК-спектроскопия и метод ТСХ. Так, для испытания подлинности преднизолона рекомендовано снимать ИК-спектр в вазелиновом масле в области от 3700 до 400 см⁻¹ и сравнивать его с прилагаемым к ФС рисунком спектра.

Методом ТСХ на пластинках Силуфол УФ-254 или Сорбфил устанавливают во всех лекарственных веществах наличие примесей посторонних стероидов. На пластинку помимо испытуемого раствора наносят стандартные образцы различных количеств стероидов, примеси которых обнаруживают. В состав подвижной фазы входит метиленхлорид, метанол, хлороформ, вода в различных соотношениях. Обнаружение пятен проводят в УФ-свете с длиной волны 254 и 365 нм. Проявителем может также служить фосфоромолибденовая кислота. Суммарное содержание примесей не должно превышать 2-4%.

Идентифицировать и определить содержание дезоксикортон ацетата спектрофотометрическим методом можно с помощью реакции, основанной на взаимодействии с гидразином изатина. Оптическую плотность образовавшегося гидразона измеряют в среде диоксана при длине волны 445 нм.

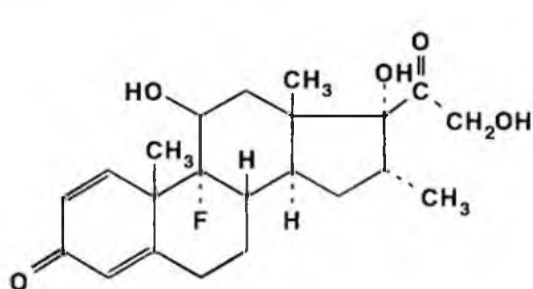
Методики фотоколориметрического определения гидрокортизона ацетата и других 3-кетостероидов основаны на использовании в качестве реактивов на кетогруппу при С-3 стероидного цикла: фенилгидразина, 4-аминоантипирина, изоиазида, боргидрида натрия.

Микроколонию ВЭЖХ применяют для идентификации и испытаний на чистоту ряда кортикостероидов: дезоксикортон ацетата, кортизона ацетата, преднизона ацетата и преднизолона. Для анализа используют отечественный прибор «Миллихром» с УФ-детектором при 238 нм. Количественное содержание примесей устанавливают методом внутренней нормализации. Метод ВЭЖХ в прямом и обратном вариантах использован для количественного определения гидрокортизона ацетата и преднизолона в мазях. Для анализа на прямой фазе используют смесь хлороформ-метанол (93:3), на обратной — метанол.

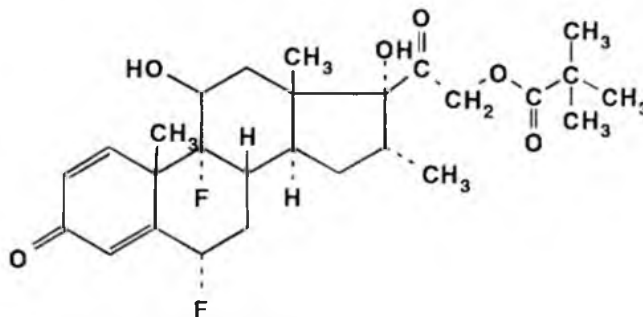
Лекарственные препараты кортикостероидов хранят по списку Б, в хорошо укутанной таре, предохраняя от действия света.

Дезоксикортон ацетат, являющийся минералокортикостероидом, применяют при болезни Аддисона, миастении, астении, общей мышечной слабости и других заболеваниях. Вводят внутримышечно в виде масляных растворов от 0,005 г 3 раза в неделю до 0,01 г ежедневно. Лекарственные препараты глюкокортикостероидов оказывают противовоспалительное, десенсибилизирующее, антиаллергическое и антитоксическое действие. Их применяют для лечения ревматизма, различных форм полиартрита, бронхиальной астмы, кожных и различных аллергических заболеваний. Кортизона ацетат назначают внутрь по 0,1-0,2 г в сутки, гидрокортизон — в виде 25%-ной суспензии в полость суставов. Преднизолон по характеру действия аналогичен кортизону, но более активен. Поэтому его высшие дозы: разовая — 0,015 г, суточная — 0,1 г (внутрь). Для местного применения при глазных и кожных заболеваниях выпускают 0,5-1%-ные гидрокортизоновую и 0,5%-ную преднизолоновую мази.

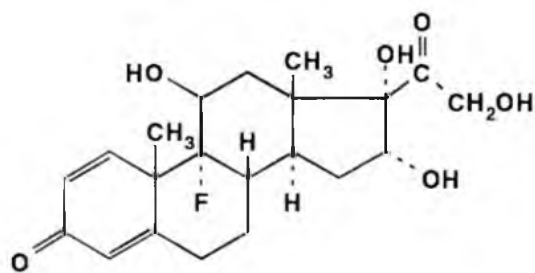
В результате исследования влияния галогенов, введенных в молекулу кортикостероидов, на их фармакологическую активность были синтезированы моно- и дифторпроизводные преднизолона. Они содержат в положении 9 один атом фтора — дексаметазон (Dexamethasone), триамцинолон (Triamcinolone) или в положениях 6 и 9 два атома фтора — флюометазона пивалат (Flumethasone Pivalate) и флюоцинолона ацетонид (Fluocinolone Acetonide):



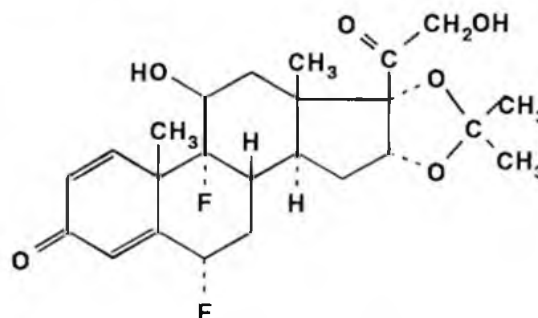
дексаметазон
(16α-метил-9 α-фторпреднизолон)



флюометазона пивалат
(6α,9α-дифтор-16 α-метилпреднизолон-21-триметилацетат)



триамцинолон
(9α-фтор-16α-оксипреднизолон)



флюоцинолона ацетонид или синафлан
(6α,9α-дифтор-16α-оксипреднизолон-16,17-ацетонид)

Введение атома фтора в положение 9α осуществляют действием фтороводорода, а образование двойной связи в положении 1-2 — микробиологическим путем.

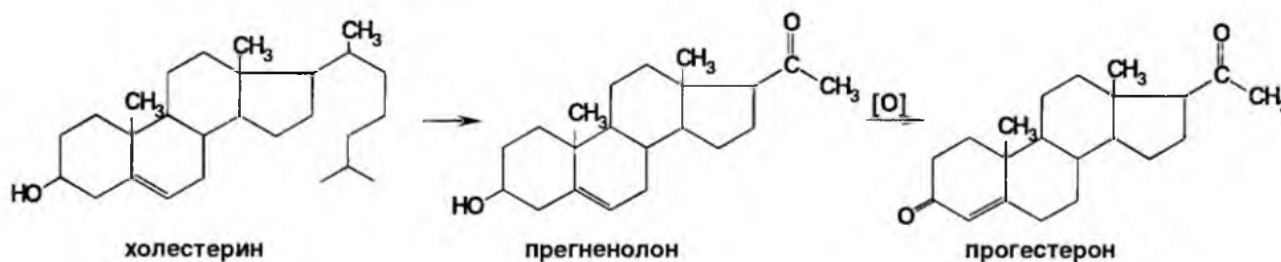
По физическим свойствам указанные лекарственные вещества сходны с рассмотренными кортикостероидами. В основе способов их испытаний на подлинность, чистоту и количественного определения лежат методы ИК- и УФ-спектрофотометрии, ТСХ, ВЭЖХ. Широкие исследования в области стандартизации и создания новых лекарственных форм синафлана, других кортикостероидов проведены на кафедре фармхимии Пятигорской фармацевтической академии (М.В. Гаврилин).

Фторпроизводные отличаются более активным, чем у преднизолона, противовоспалительным, антиаллергическим действием. Они высокоэффективны при местном применении. Дексаметазон в 35 раз активнее кортизона. Дексаметазон назначают внутрь до 0,002-0,003 г, а триамцинолон — до 0,01-0,02 г в сутки. Флюмезазона пивалат и флюоцинолона ацетонид применяют в виде 0,02-0,025%-ных мазей, кремов, эмульсий.

47.3. Гестагенные гормоны и их полусинтетические аналоги

В медицинской практике применяют лекарственные препараты естественного гормона прогестерона и его полусинтетические аналоги норэтистерон и медроксипрогестерона ацетат. Они являются производными прегнана. Прогестерон может быть получен из гормонов желтого тела свиней и полусинтетическим способом из соласодина как промежуточный продукт синтеза кортизона.

Исходными продуктами промышленного синтеза могут также служить холестерин, диосгенин, 17-кетостероиды. Промежуточным продуктом при синтезе прогестерона из холестерина является прегненолон, который подвергают микробиологическому дегидрированию до прогестерона:



Этот процесс аналогичен биосинтезу прогестерона в организме.

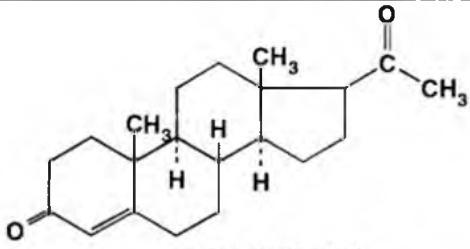
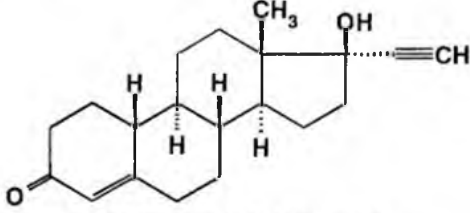
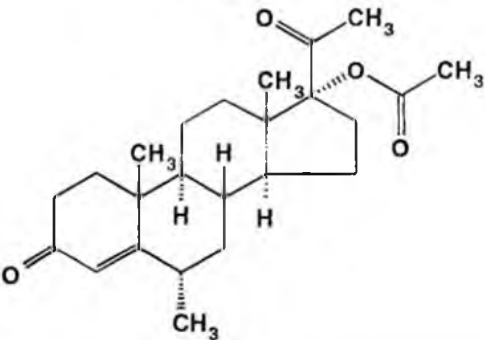
Норэтистерон является производным 19-нортестостерона, он содержит в молекуле этинильный радикал. Медроксипрогестерона ацетат — ацетильное производное 6-метил-17-гидроксипрогестерона.

По физическим свойствам прогестерон, норэтистерон и медроксипрогестерона ацетат — белые или с желтоватым оттенком кристаллические вещества (табл. 47.5). В воде они практически нерастворимы, в этаноле прогестерон растворим, а норэтистерон мало растворим. В хлороформе прогестерон очень легко растворим, медроксипрогестерона ацетат — легко растворим, норэтистерон — растворим. Прогестерон умеренно растворим в эфире и мало растворим в растительных маслах. Норэтистерон легко растворим в пиридине, растворим в ацетоне.

Для испытания подлинности прогестерона ФС рекомендует цветную реакцию на наличие стероидного цикла с концентрированной серной кислотой. После добавления 3 мл воды образуется желтое окрашивание с зеленой флуоресценцией. После добавления хлороформа оба слоя становятся бесцветными. Спиртовой раствор прогестерона образует с *m*-динитробензолом в щелочной среде окрашенное в красный цвет соединение.

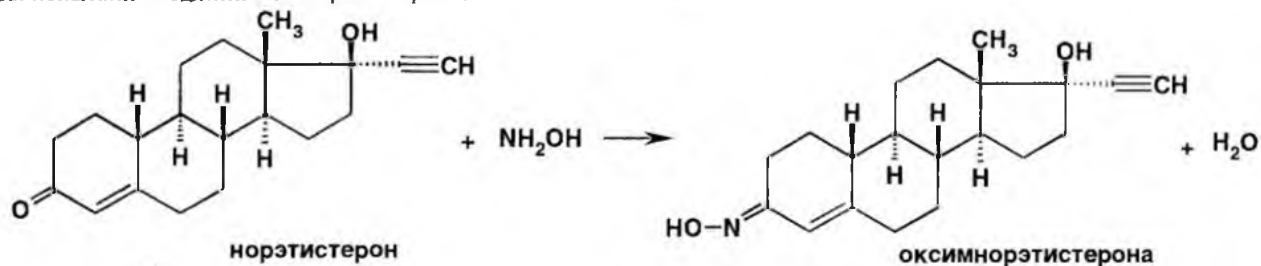
По ФС прогестерон идентифицируют с помощью ИК-спектра, снятого в вазелиновом масле в области 3700-400 см⁻¹. Он должен полностью совпадать с прилагаемым к ФС рисунком спектра.

47.5. Свойства гестагенных гормонов и их полусинтетических аналогов

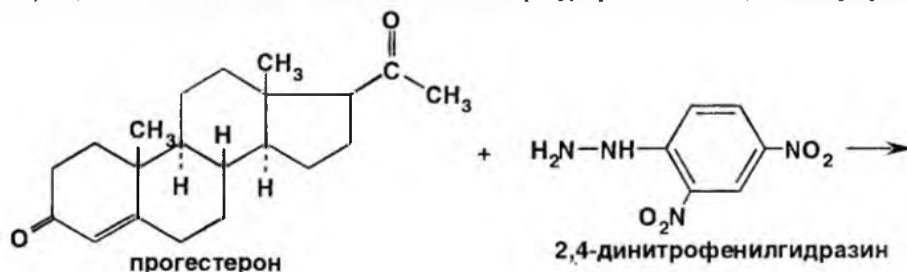
Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Progesterone — прогестерон	 прегнен-4-дион-3,20	Белый или со слабым желтоватым оттенком кристаллический порошок. Т. пл. 127-131°C. Удельное вращение от +186° до +196° (0,5%-ный раствор в этаноле)
Norethisterone — норэтистерон (Норколут)	 17α-этинил-19-нортестостерон	Белый или кремовато-желтый кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 201-206°C. Удельное вращение от -23° до -27° (1%-ный раствор в хлороформе)
Medroxyprogesterone Acetate — медроксипрогестерона ацетат (Провера)	 17-гидроксиг-6α-метилпрегн-4-ен-3,20-дион-17-ацетат	Белый или почти белый кристаллический порошок без запаха или почти без запаха. Т. пл. около 204°C. Удельное вращение от +45° до +51° (1%-ный раствор в диоксане)

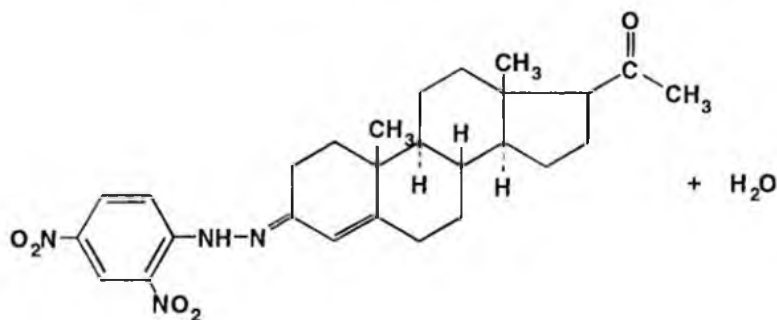
УФ-спектрофотометрию, основанную на измерении оптической плотности при 241 нм (максимум светопоглощения), применяют для идентификации прогестерона. Для норэтистерона НД указывает максимум поглощения 240 нм. В качестве растворителя используют этанол.

Реакция образования оксима за счет наличия кетогруппы в положении 3 стероидного цикла может быть использована для испытания подлинности норэтистерона:



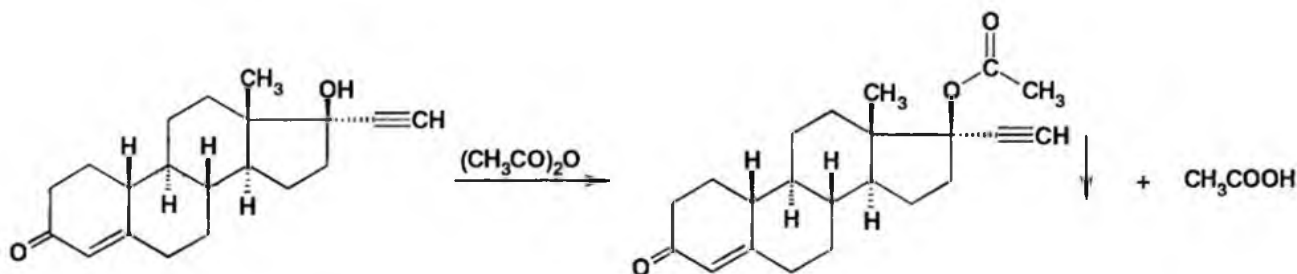
Реакцию осаждения 2,4-динитрофенилгидразона используют для количественного определения прогестерона (гравиметрическим методом) и для испытания его подлинности (по температуре разложения 2,4-динитрофенилгидразона):





2,4-динитрофенилгидразон прогестерона

Наличие спиртового гидроксила в молекуле норэтистерона позволяет использовать для испытания на подлинность реакцию ацетилирования:

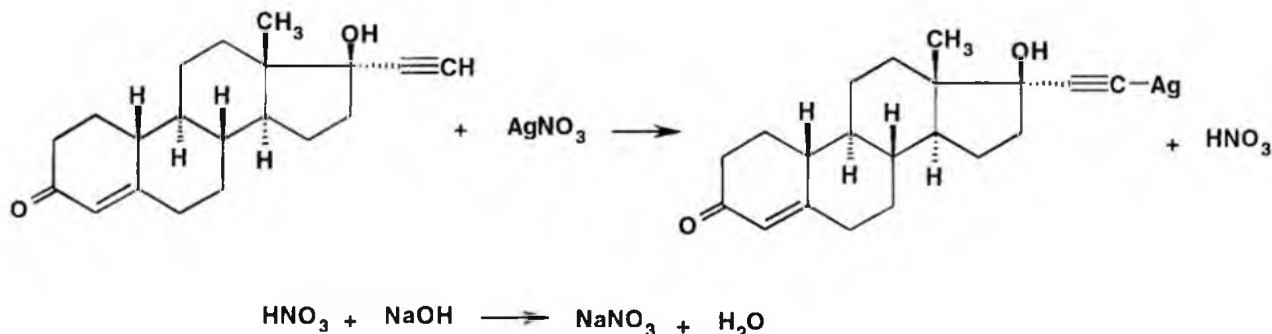


Ацетат норэтистерона — белое кристаллическое вещество (т. пл. 158-163°C), растворимое в этаноле, ацетоне и хлороформе.

Для испытания на подлинность и на присутствие посторонних примесей в прогестероне, норэтистероне и медроксипрогестерона ацетате ФС и МФ рекомендуют метод ТСХ на пластинках Силуфол УФ-254 или с использованием в качестве адсорбента кизельгура Р1 (силикагеля Р1). Оценку производят после проявления хроматограмм путем сравнения положения, внешнего вида и интенсивности окраски основного пятна у испытуемого раствора и стандартного образца. Допустимое содержание примесей посторонних стероидов в прогестероне не должно превышать 1,5%.

Подлинность медроксипрогестерона ацетата подтверждают также по положительной реакции на ацетилированные соединения (см. кортизона ацетат).

Норэтистерон можно количественно определить методом косвенной нейтрализации. В его основе лежат следующие химические реакции:



Атом водорода этинильного радикала замещается катионом серебра, образуя ацетиленид серебра. Выделившееся эквивалентное количество азотной кислоты оттитровывают гидроксидом натрия.

Количественное определение прогестерона по ФС выполняют спектрофотометрическим методом в максимуме поглощения (241 нм), используя в качестве растворителя этанол. Расчет содержания в пересчете на сухое вещество выполняют по величине предварительно установленного удельного показателя поглощения (535).

Определение содержания норэтистерона в таблетках выполняют методом УФ-спектрофотометрии при 263 нм, сравнивая оптическую плотность со стандартным образцом.

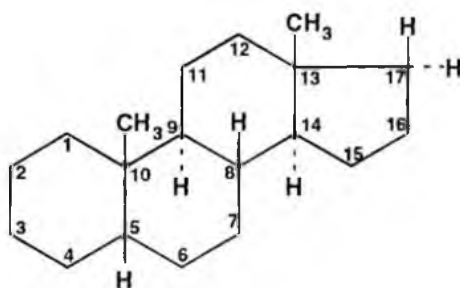
Описаны способы анализа прогестерона и его синтетических аналогов методом ВЭЖХ на колонках с прямой и обратной фазой. Методика контроля качества смеси стероидных соединений прегнанового ряда предусматривает такие критерии разделения, как время удерживания, селективность, разрешение. Согласно требованиям НД фирм, производящих медроксипрогестерона ацетат, испытания на подлинность, однородность дозирования, наличие посторонних примесей и количественное определение выполняют методом ВЭЖХ. Подлинность подтверждают по сравнительному времени

удерживания основного пика на хроматограмме у испытуемого и стандартного образцов. Последние используют в качестве внутреннего стандарта при выполнении количественного определения.

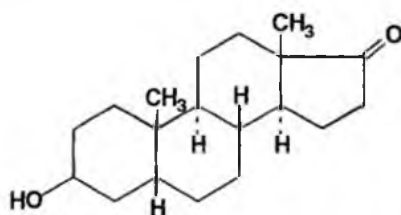
Прогестерон, норэтистерон и медроксипрогестерона ацетат хранят по списку Б, в сухом месте, в хорошо укушенной таре, предохраняющей от действия света, при температуре не выше 20–25°C. Применяют в качестве гестагенных препаратов. Прогестерон назначают в виде 1%-ного или 2,5%-ного раствора в масле для инъекций. Норэтистерон сохраняет активность при подъязычном применении. Его назначают в виде таблеток «Норколут», содержащих по 0,005 г норэтистерона. Медроксипрогестерона ацетат проявляет не только гестагенное, но и противоопухолевое действие, особенно при раке матки и молочной железы. Назначают его внутрь в таблетках по 0,1–0,4 г, а также в виде растворов для инъекций в ампулах по 150 мг/мл. Депо-провера вводят внутримышечно в виде суспензии по 3,3 мл (0,5 или 0,15 г в 1 мл).

47.4. Андрогенные гормоны и их синтетические аналоги

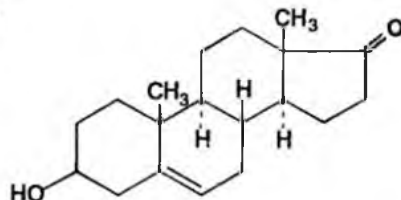
Андрогенные гормоны вырабатываются мужскими половыми железами (тестикулами) в период половой зрелости. В химическом отношении эти вещества являются производными *андростана*:



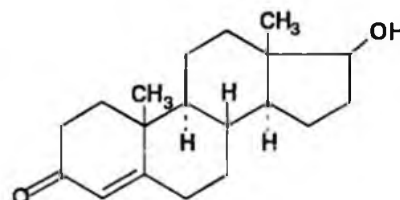
В 1931 г. Бутенандт из мужской мочи выделил гормон *андростерон*, позже *дегидроандростерон*. Из ткани тестикул скота получен *тестостерон*, который в физиологическом отношении оказался в 10 раз активнее андростерона:



андростерон
(3-окси-17-кето-андростан)

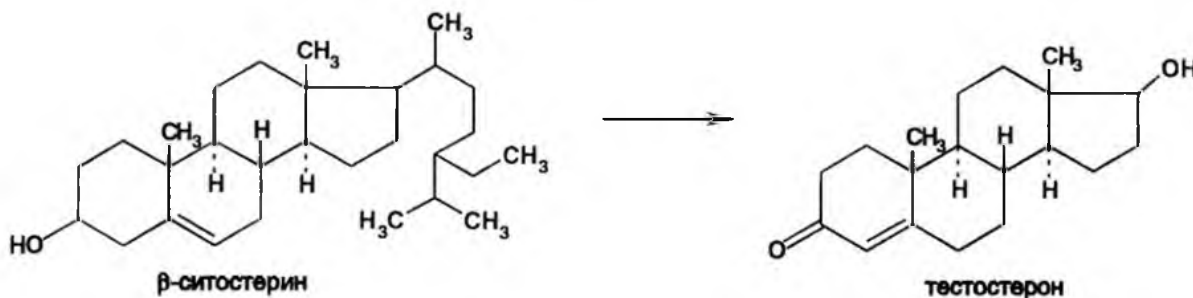


дегидроандростерон



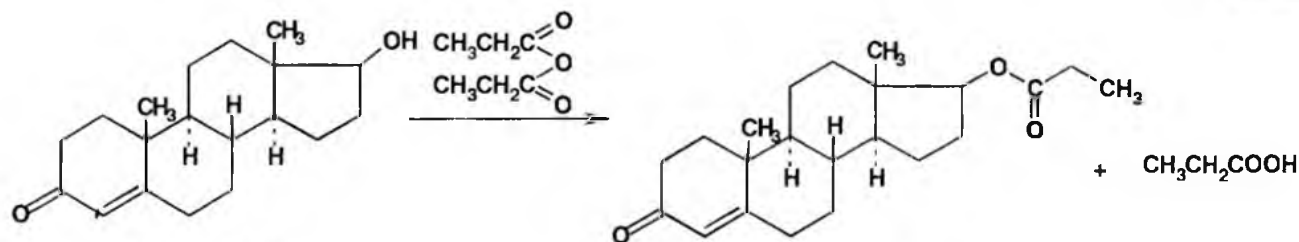
тестостерон
(андростен-4-он-17β-он-3)

Промышленный синтез тестостерона может быть осуществлен из ацилированного дигидропрегненолона, полученного из холестерина (подобно кортизону) и путем микробиологического окисления и отщепления боковой цепи у β-ситостерина:



В 1936 г. было установлено, что действие тестостерона становится более длительным после этерификации жирными кислотами. Эфиры создают своеобразное депо в месте введения, из которого они постепенно всасываются, в то время как тестостерон довольно быстро выводится из организма почками. На этой основе был создан тестостерона пропионат, наиболее активный из исследованных эфиров и устойчивый при хранении.

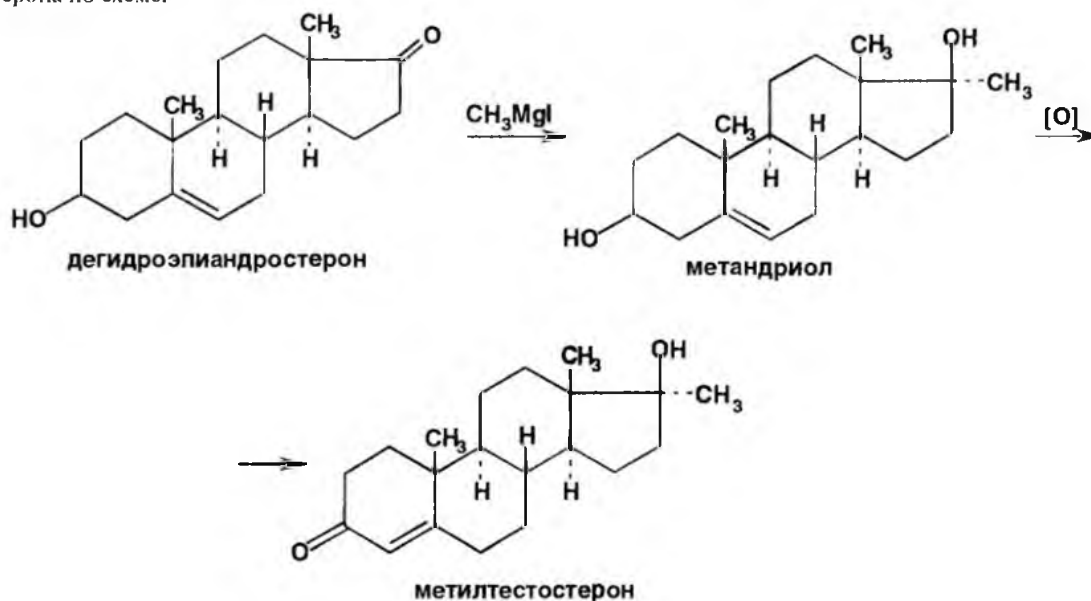
Тестостерона пропионат получают этерификацией тестостерона пропионовым ангидридом при 110–114°C:



тестостерон

тестостерона пропионат

Полусинтетическим аналогом тестостерона является метилтестостерон, который можно синтезировать из дегидроэпиандростерона по схеме:

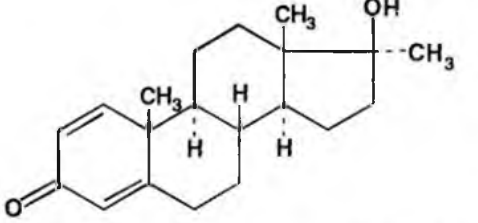


Тестостерон и его полусинтетические аналоги обладают способностью оказывать стимулирующее действие на синтез белков в организме (анаболический эффект). Анаболическое действие проявляют тестостерон, его эфиры, метилтестостерон. Однако у них этот эффект намного менее выражен, чем андрогенная активность. Метандриол (метиландростендиол), являющийся промежуточным продуктом синтеза метилтестостерона, проявляет слабую андрогенную и относительно более высокую анаболическую активность. Еще более избирательным анаболическим действием обладает метандиенон (метандростенолон).

47.6. Свойства андрогенных гормонов и их синтетических аналогов

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Testosterone Propionate — тестостерона пропионат	андростен-4-ол-17β-она-3 пропионат	Белый или с едва заметным желтоватым оттенком кристаллический порошок. Т. пл. 118-123°C. Удельное вращение от +83 до +90° (1%-ный раствор в этаноле)
Methyltestosterone — метилтестостерон	17β-гидрокси-17α-метиландрост-4-ен-3-он	Белый или со слабым желтоватым оттенком кристаллический порошок. Слегка гигроскопичен. Т. пл. 162-168°C. Удельное вращение от +79 до +85° (1%-ный раствор в этаноле)

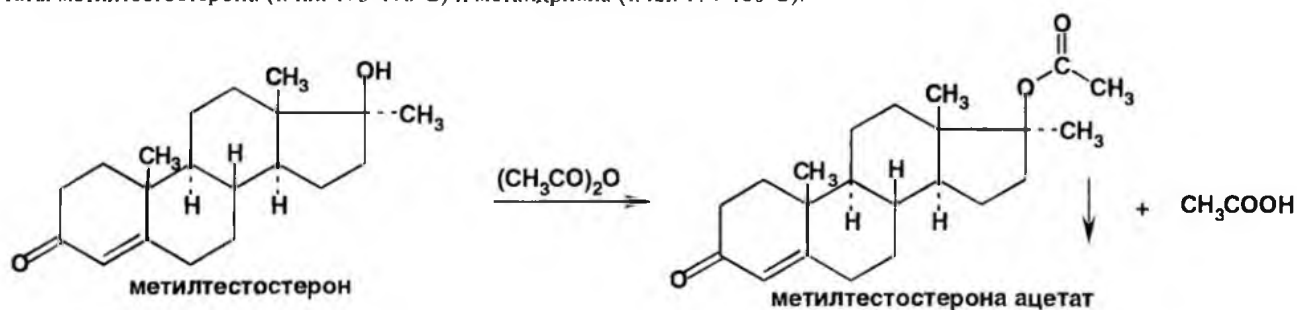
Окончание таблицы 47.6.

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Methandriole — метандриол (Метиландростендиол)	 3β,17β-дигидрокси-17α-метиландрост-5-ена моногидрат	Белый или с едва заметным желтоватым оттенком кристаллический порошок. Т. пл. 199-206°C. Удельное вращение от -70 до -77° (1%-ный раствор в этаноле)
Metandienone — метандиенон (Метандростенолон)	 17β-гидрокси-17α-метиландрост-1,4-диен-3-он	Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок. Т. пл. 163-170°C. Удельное вращение от 0 до ±5° (1%-ный раствор в хлороформе) или от +7 до +13° (2%-ный раствор в этаноле)

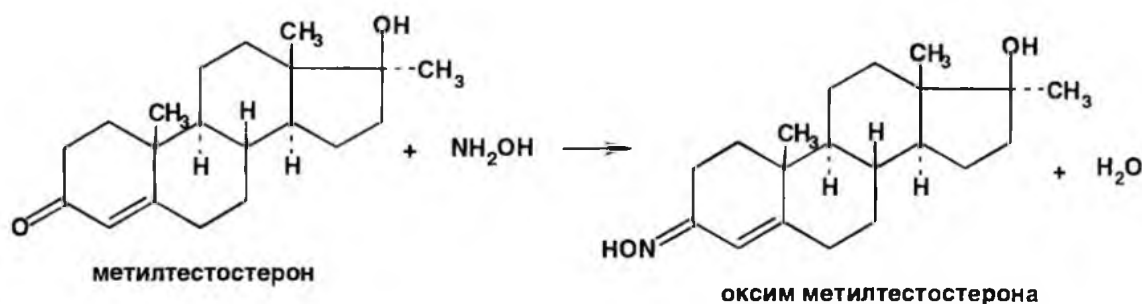
По физическим свойствам лекарственные вещества (табл. 47.6) представляют собой белые кристаллические порошки, допускается наличие слабого желтоватого оттенка. Они практически нерастворимы в воде, легко растворимы или растворимы (метандриол) в этаноле, очень легко или умеренно (метандриол) растворимы в хлороформе, умеренно (метандиенон, метилтестостерон) или легко (тестостерона пропионат) растворимы в эфире. Метилтестостерон растворим, а метандриол умеренно растворим в ацетоне. Тестостерона пропионат растворим в растительных маслах.

Наиболее достоверно подлинность лекарственных веществ можно подтвердить рекомендуемым ФС и МФ методом ИК-спектроскопии. ИК-спектр испытуемого вещества, снятый в вазелиновом масле в области 3700-400 см⁻¹, должен иметь полное совпадение с полосами поглощения спектра ГСО или прилагаемого к ФС рисунка спектра.

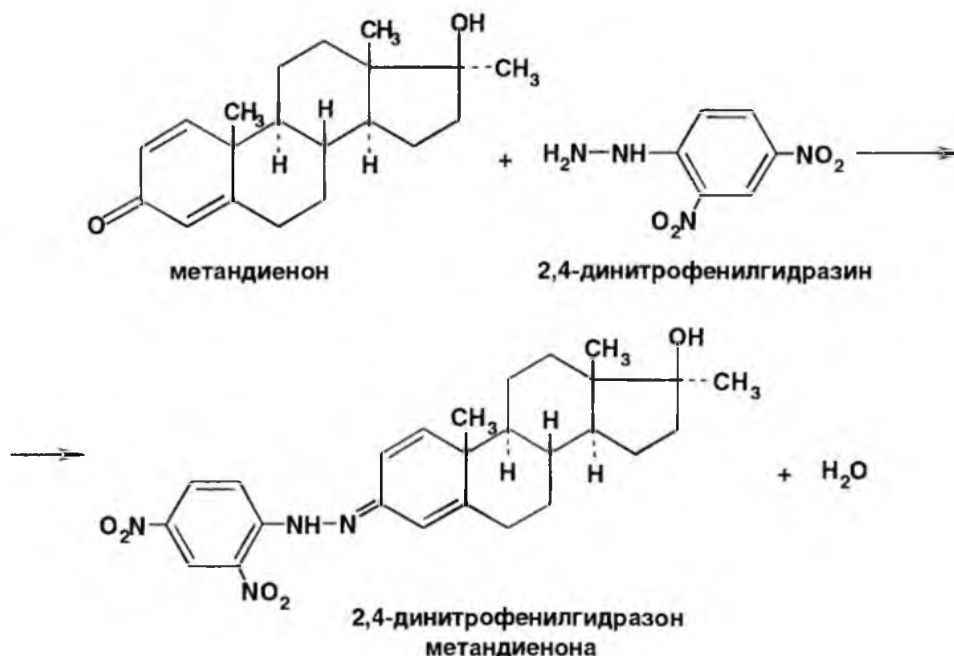
Для испытания подлинности используют реакции образования сложных эфиров и других производных указанных веществ, которые имеют стабильную температуру плавления. Так, при действии уксусным ангидридом получают моноацетаты метилтестостерона (т. пл. 173-176°C) и метандриола (т. пл. 174-180°C):



Тестостерона пропионат и метилтестостерон, содержащие в положении 3 кетонную группировку, при действии гидроксиламином образуют оксимы с температурой плавления соответственно 166-171°C и 210-216°C. Оксим метилтестостерона образуется по схеме

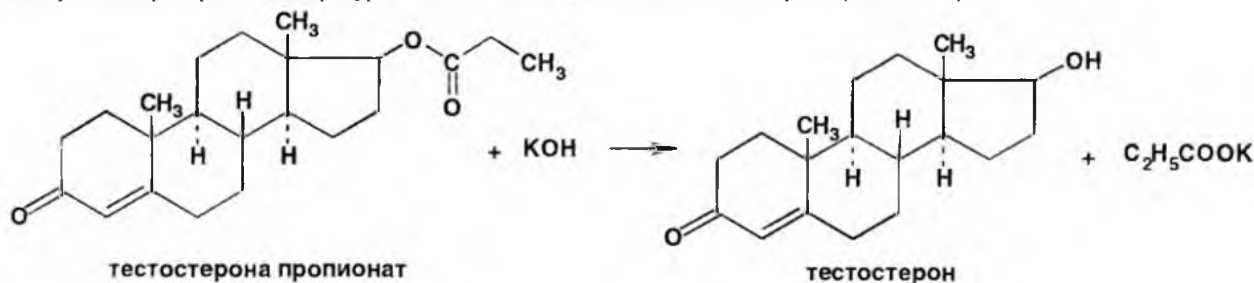


Метандиенон идентифицируют по образованию гидразона (окрашенного в оранжево-красный цвет) при взаимодействии с 2,4-динитрофенилгидразином:

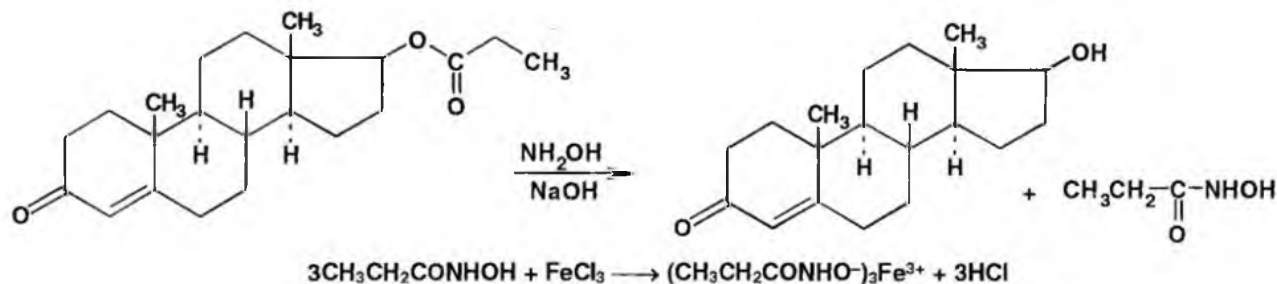


Аналогичную цветную реакцию дает тестостерона пропионат с изониазидом (гидразидом изоникотиновой кислоты). Образуется окрашенный в желтый цвет изоникотиноилгидразон. Реакцию используют для фотоколориметрического определения лекарственных форм тестостерона пропионата.

Тестостерона пропионат можно идентифицировать по сложноэфирной группировке, используя реакцию омыления с последующей проверкой температуры плавления выделяющегося тестостерона (150-156°С):



Можно применить также реакцию образования окрашенной комплексной соли железа (III) и пропионгидроксиксовой кислоты:



С помощью этой реакции можно отличить тестостерона пропионат от лекарственных веществ, не являющихся эфирами.

Для испытания на подлинность применяют (ФС) цветную реакцию на стероидные соединения с концентрированной серной кислотой. Метилтестостерон и метандриол образуют при этом желто-оранжевое окрашивание с характерной зеленой флуоресценцией, а метандиенон — красное окрашивание. Подлинность тестостерона пропионата и метилтестостерона по МФ устанавливают с помощью ТСХ на адсорбенте кизельгур Р-1, в качестве проявителя используют раствор 4-толуолсульфоновой кислоты в этаноле. Метод ТСХ рекомендован ФС для испытания подлинности тестостерона пропионата путем сравнения с ГСО. В тех же условиях определяют примеси посторонних стероидов в четырех указанных лекарственных веществах. Испытание выполняют на пластинках «Силуфол УФ-254», используя растворы анализируемых и стандартных образцов веществ-свидетелей (или ГСО) в хлороформе. Хроматограммы после высушивания просматривают в УФ-свете при 254 нм. Наличие допустимых количеств примесей (не более 1%) оценивают по совокупности величин

и интенсивности пятен испытуемого лекарственного вещества и свидетеля. В метандиеноне устанавливают наличие примеси селена (не более 0,01%) методом сжигания в кислороде с последующей спектрофотометрией продукта взаимодействия с 3,3'-диаминобензилина тетрагидрохлоридом в толуольном извлечении при длине волны 413 нм.

Метод УФ-спектрофотометрии ФС и МФ рекомендуют для испытания подлинности и количественного определения андрогенных и анаболических лекарственных веществ. Растворы в этаноле имеют максимумы поглощения у тестостерона пропионата при длине волны 240 нм, метилтестостерона — при 241 нм, метандиенона — при 245 нм. В метандриоле определяют светопоглощающие примеси, измеряя оптическую плотность (не более 0,5) 0,5%-ного раствора испытуемого вещества в этаноле при длине волны 240 нм. В соответствии с требованиями ФС в максимумах поглощения выполняют спектрофотометрическое определение указанных лекарственных веществ, используя растворитель этанол, который служит также раствором сравнения. Расчет содержания выполняют по удельному показателю поглощения (метилтестостерон — 540; метандиенон — 516) или по ГСО (тестостерона пропионат).

Метандриол количественно определяют (по ФС) поляриметрическим методом. Измеряют величину угла вращения спиртового раствора навески и рассчитывают содержание метандриола по величине удельного вращения.

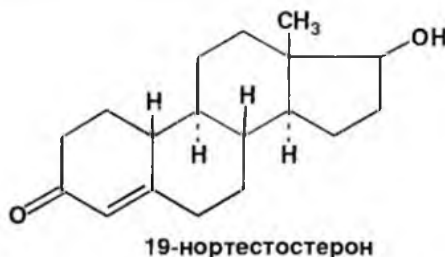
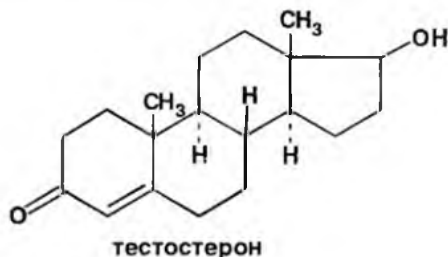
Для надежной идентификации андрогенных и анаболических стероидов были использованы ^1H -ЯМР и масс-спектры. Выявлены химические сдвиги стандартных синглетных сигналов протонов С-18 и С-19, а также основные и характеристические ионы масс-спектров, полученных методом электронного удара. Для количественного определения применен также метод ВЭЖХ (Э.С. Матвеев, А.П. Арзамасцев).

Андрогенные и анаболические стероидные лекарственные вещества хранят по списку Б, в хорошо укуренной таре, предохраняя от действия света и влаги, под влиянием которых они могут постепенно разлагаться.

Тестостерона пропионат применяют как андрогенное лекарственное средство при климактерических, сосудистых и нервных расстройствах, а также для лечения рака молочной железы и яичников у женщин. Назначают его в виде 1%-ных или 5%-ных масляных растворов подкожно и внутримышечно. Метилтестостерон обладает аналогичным, но в 2-3 раза менее активным андрогенным действием. Он эффективен при приеме внутрь и подязычном применении. Выпускают метилтестостерон в таблетках по 0,005 и 0,01 г. Метандиенон и метандриол обладают анаболическим действием, назначают их при нарушениях белкового обмена вследствие тяжелых травм, при коронарной недостаточности, язвенной болезни, инфаркте миокарда и т. д. Выпускают таблетки метандиенона по 0,005 г и метандриола по 0,25 г.

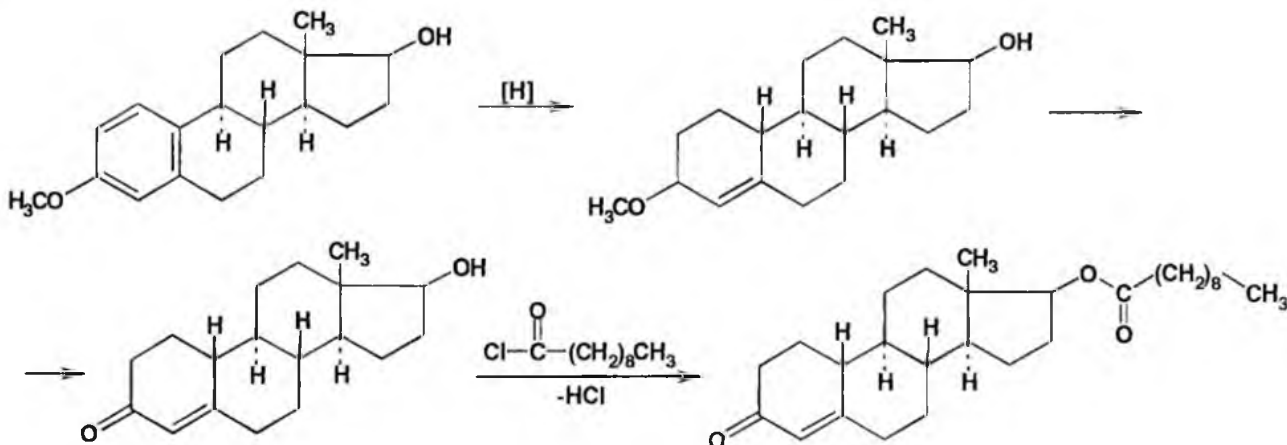
47.5. Синтетические анаболические средства производные 19-нортестостерона

Анаболическим действием обладают также производные 19-нортестостерона (17 β -окси-19-нор-4-андростен-3-она), отличающегося от тестостерона отсутствием метильного радикала в положении 19:

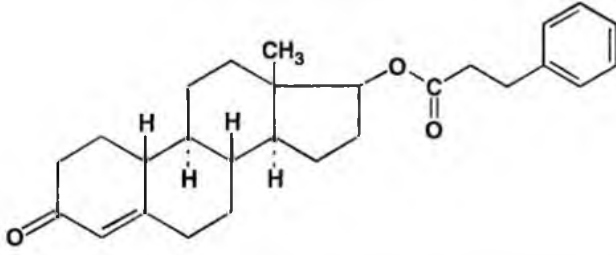
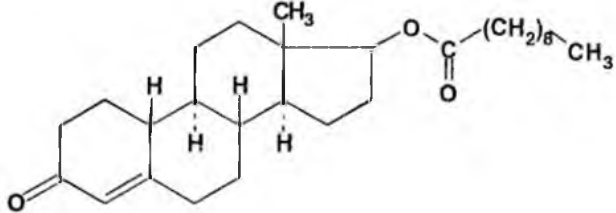


Применяют лекарственные вещества, являющиеся сложными эфирами 19-нортестостерона: нандролон фенилпропионат и нандролон деканоат (феноболин и ретаболил).

Нандролон деканоат синтезируют из 3-метилового эфира эстрадиола восстановлением ароматического цикла с последующим гидролизом эфира, окислением до кетогруппы и ацилированием хлорангидридом декановой кислоты:



47.7. Свойства сложных эфиров нандролона

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Nandrolone Phenylpropionate — нандролона фенилпропионат (Феноболтин)	 17β-окси-19-нор-4-андростен-3-он-17β-фенилпропионат (фенилпропионат 19-нортестостерона)	Белый или белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок с характерным запахом. Т. пл. 95-99°C. Удельное вращение от +52 до +58° (2%-ный раствор в хлороформе)
Nandrolone Decanoate — нандролона деканоат (Ретаболил)	 19-нортестостерон-17β-деканоат	Белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы. Т. пл. около 35°C

Сложные эфиры нандролона (табл. 47.7) представляют собой белые или почти белые кристаллические вещества. Нандролона фенилпропионат и деканоат практически нерастворимы в воде, трудно растворимы в этаноле, легко растворимы или растворимы в хлороформе. Нандролона фенилпропионат растворим в ацетоне, нандролона деканоат — в эфире.

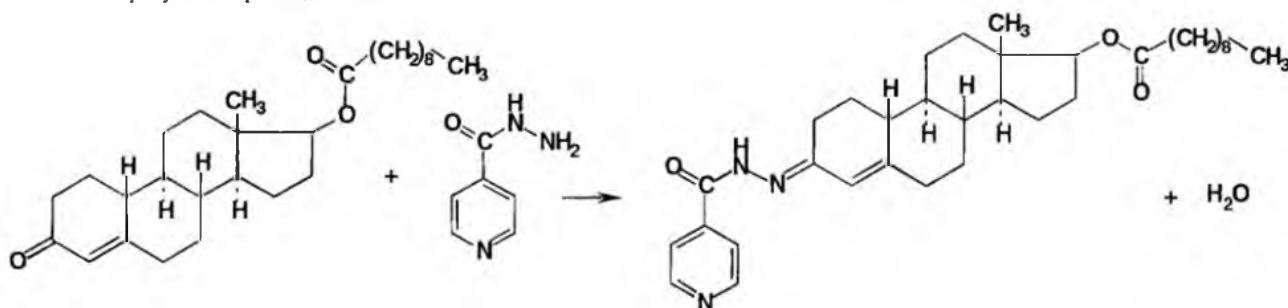
Подлинность нандролона фенилпропионата (ФС) устанавливают по ИК-спектру 5%-ного раствора в хлороформе. Характеристические частоты в области 3005, 2940, 2870 (СН); 1727 (С=О эф.); 1665 (С=О соп.); 1620 (С=С) должны совпадать у спектра испытуемого вещества и прилагаемого к ФС рисунка спектра.

Примесь посторонних стероидов устанавливают методом ТСХ на пластинках Силуфол УФ-254 в системе растворителей бензол-хлороформ-метанол (80:15:5), используя восходящую хроматографию. Проявляют хроматограмму 10%-ным раствором фосфорномолибденовой кислоты или просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм. На хроматограмме должно быть одно пятно.

Нандролона фенилпропионат испытывают на кислотность (индикатор бромтимоловый синий), потерю в массе при высушивании (не более 0,1%) и сульфатную золь.

Количественное определение нандролона фенилпропионата выполняют методом УФ-спектрофотометрии при длине волны 240 нм, используя в качестве растворителя этанол. Рассчитывают содержание по удельному показателю поглощения (430).

Нандролона деканоат в масляных растворах испытывают на подлинность методом ТСХ. Устанавливают тождественность величин R_f у растворов испытуемого вещества и стандартного образца в хлороформе. Подвижной фазой служит система, состоящая из изопропилового спирта, ацетонитрила и воды (60:40:20). Проявитель состоит из этанола и концентрированной серной кислоты (1:1) или используют УФ-свет (254 нм). Количественное определение выполняют методом УФ-спектрофотометрии, применяя в качестве реактива гидразид изоникотиновой кислоты. Оптическую плотность образующегося изоникотиноилгидразона нандролона деканоата измеряют в максимуме поглощения — при 380 нм. Окраска возникает в результате реакции:



Хранят лекарственные препараты по списку Б, в защищенном от света месте. При появлении осадка ампулу с раствором подогревают (без вскрытия) до получения прозрачного раствора.

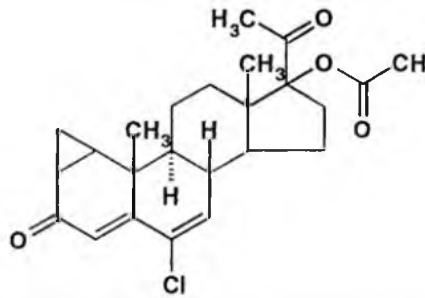
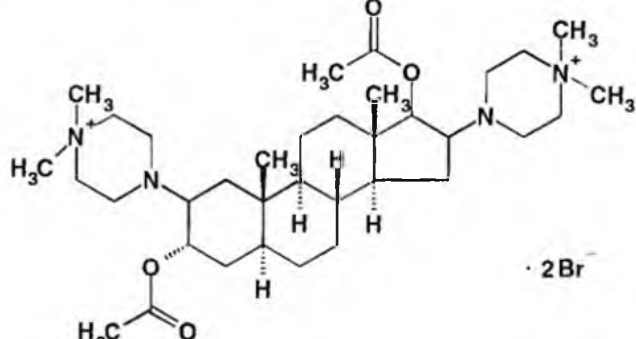
Нандролона фенилпропионат и деканоат оказывают сильное и продолжительное анаболическое действие. У нандролона фенилпропионата после однократной инъекции эффект сохраняется 7-15 дней, а у нандролона деканоата достигает максимума к 7 дню и продолжается не менее 3 недель. Применяют при тех же показаниях, что метандиенон и метандриол в виде масляных растворов в ампулах: феноболтин — 1% и 2,5%-ный, ретаболил — 5%-ный по 1 мл.

47.6. Синтетические ацетоксипроизводные андростана

Структурные изменения в молекуле андростана: ацетилирование, гидрирование стероидного ядра, введение атома хлора, пиперазиновых и других радикалов приводят к изменению фармакологического действия. Эти производные снижают или теряют андрогенную и анаболическую активность. В частности, ацетоксипроизводные андростана превращаются в антиандрогены, проявляют противоопухолевое действие или приобретают свойства миорелаксантов. Мышечно-расслабляющий эффект обусловлен тем, что расстояние между двумя четвертичными аммониевыми группами в молекуле пипекурония равно таковому у природного d-тубокурарина.

Из синтетических ацетилированных производных андростана будут рассмотрены ципротерона ацетат и пипекурония бромид (табл. 47.8).

47.8. Свойства ацетоксипроизводных андростана

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Супротероне Acetate — ципротерона ацетат (Андрокур)	 6-хлор-1β,2β-дигидро-17-гидроксн-3H-цикло-пропа[1,2]пегна-1,4,6-триен-3,20-диона ацетат	Белое или почти белое кристаллическое вещество. Т. пл. около 210°C. Удельное вращение от +152° до +157°
Рипесурионий Bromide — пипекурония бромид (Ардуан)	 2β,16β-бис-(4-диметил-1'-пиперазино)-3α,17β-диацетоксн-5α-андростана дибромид	Кристаллический порошок белого или почти белого цвета

Ципротерона ацетат и пипекурония бромид — белые кристаллические вещества. Ципротерона ацетат практически не растворим в воде, мало растворим в безводном этаноле, растворим в метаноле, легко растворим в ацетоне и очень легко — в дихлорметане. Пипекурония бромид растворим в воде и этаноле.

По Европейской фармакопее для испытания на подлинность ципротерона ацетата используют его ИК-спектр, реакции на наличие в молекуле ацетильного радикала и атома хлора (после минерализации с безводным карбонатом натрия), а также цветную реакцию с концентрированной серной кислотой (красное окрашивание). Количественное определение выполняют методом УФ-спектрофотометрии при длине волны 282 нм (растворитель метанол). Содержание ципротерона ацетата рассчитывают по удельному показателю поглощения (414).

Ципротерона ацетат в таблетках идентифицируют методом ТСХ. Пятна после хроматографирования испытуемого и стандартного растворов по интенсивности окрашивания, степени флуоресценции и величине R_f должны быть идентичными. Проявитель — 2%-ный раствор толуолсульфокислоты в этаноле. Однородность дозирования и количественное определение выполняют методом ВЭЖХ на обращенной фазе. Внутренним стандартом служит раствор андростадиендиона в системе метанол-вода (8:2), которая используется также в качестве подвижной фазы. Детектируют методом УФ-спектрофотометрии.

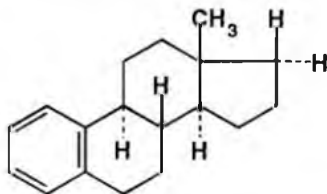
Подлинность пипекурония бромида устанавливают реакцией с 0,5%-ным раствором тетрафенилбората натрия в присутствии гидроксида натрия; образуется белый осадок. Количественное определение выполняют фотометрическим методом, основанным на использовании в качестве реактива 2 М раствора гидроксиламина гидрохлорида. При длине волны 500 нм измеряют оптическую плотность гидроксамового комплекса железа, полученного при последовательном добавлении реактива, а затем в кислой среде 0,2 М раствора хлорида железа (III). Параллельно измеряют оптическую плотность раствора стандартного образца, приготовленного в тех же условиях.

Пипекурония бромид хранят по списку А в холодильнике при +4°C.

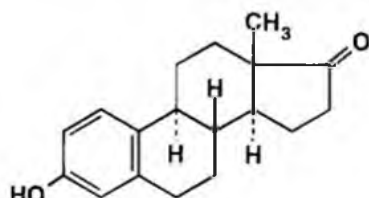
Ципротерона ацетат, обладающий антиандрогенным действием, назначают женщинам при тяжелых формах гиперандрогенной активности, мужчинам — для ослабления потенции и полового влечения, а также при раке предстательной железы. Выпускают в таблетках по 0,05 г. Пипекурония бромид назначают для релаксации мышц при хирургических вмешательствах. Выпускают в виде лиофилизированного порошка в ампулах по 0,004 г для инъекций.

47.7. Эстрогенные гормоны и их полусинтетические аналоги

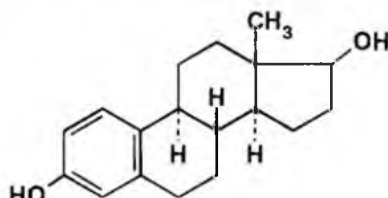
Эстрогенные гормоны в женском организме вырабатываются в фолликулах. Они являются производными эстрана:



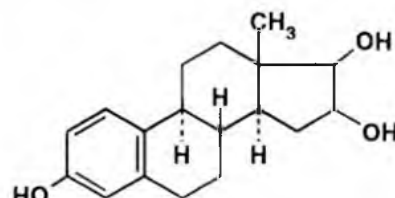
Известны три природных эстрогенных гормона: *эстрон* (фолликулин), *эстрадиол* и *эстриол*:



эстрон



эстрадиол



эстриол

Основным источником их биосинтеза является холестерин.

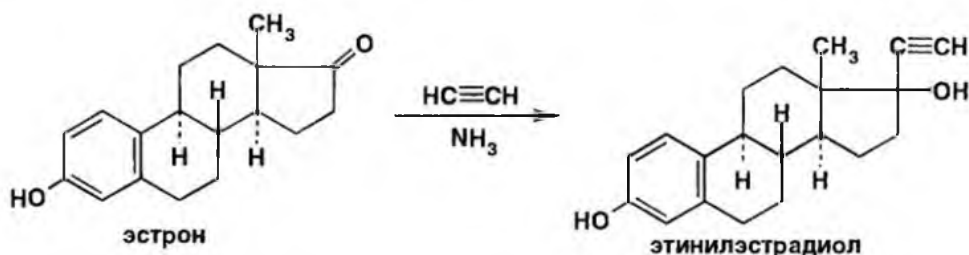
Эстрогенные гормоны содержатся (в виде эфиров) в цветках и плодах высших растений (ивы, пшеницы), в моче беременных женщин, в моче жеребцов и беременных кобыл. Содержание эстрона в моче жеребцов и беременных кобыл 10–25 мг в 1 л. Это позволяет использовать мочу в качестве источника получения эстрогенных гормонов. Эфиры эстрогенов, содержащиеся в моче, гидролизуют хлороводородной кислотой, а затем свободные эстрогены извлекают органическими растворителями. При дальнейшей очистке используют способность эстрогенов растворяться в щелочах с образованием фенолятов (феноксидов).

В течение длительного времени в медицине использовался естественный гормон эстрон (фолликулин) в виде масляных растворов. Эстрадиол обладает вдвое большей активностью, но из-за быстрой инактивации он не применялся. Впоследствии было показано, что эфиры эстрадиола — более устойчивые вещества, чем эстрон. Кроме того, они обладают пролонгированным действием.

Синтез эстрадиола и эстрадиола дипропионата осуществляют из эстрона путем гидрирования 17 кетогруппы до эстрадиола с последующим ацилированием 3- и 17β-оксигрупп:



Из полусинтетических аналогов эстрадиола в качестве лекарственных веществ применяют этинилэстрадиол, местранол и эстрадиола дипропионат (табл. 47.9). Этинилэстрадиол и местранол характеризуются наличием в молекуле этинильного (как у прегнина) радикала в положении 17, что привело к повышению в несколько раз эстрогенной активности по сравнению с эстроном и сохранению ее при пероральном применении. Синтез этинилэстрадиола осуществляют действием ацетилена на эстрон:

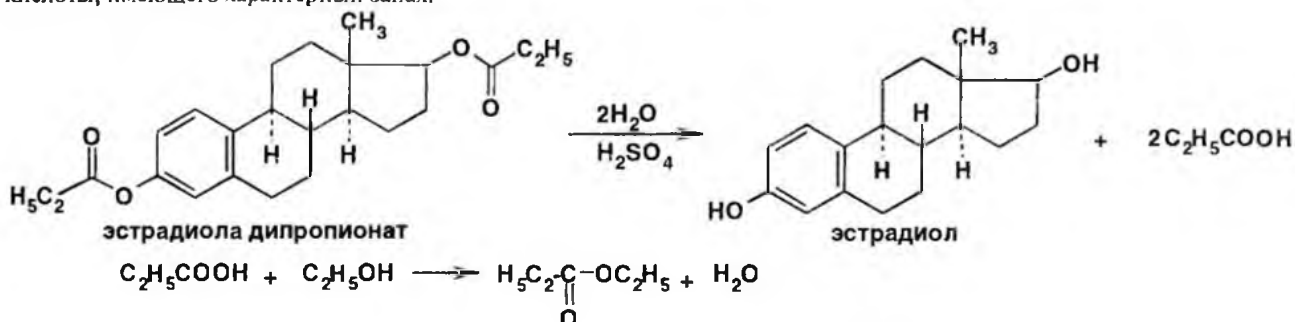


По физическим свойствам производные эстрадиола представляют собой белые или со слабым кремоватым оттенком кристаллические вещества. Практически нерастворимы в воде, легко или умеренно (этинилэстрадиол) растворимы в хлороформе, умеренно или легко растворимы (этинилэстрадиол) в этаноле. Эстрадиола дипропионат умеренно и медленно растворим в растительных маслах. Производные эстрадиола отличаются друг от друга и других стероидных гормонов по удельному вращению (см. табл. 47.9), так как имеют в молекуле четыре асимметрических атома углерода.

47.9. Свойства производных эстрадиола

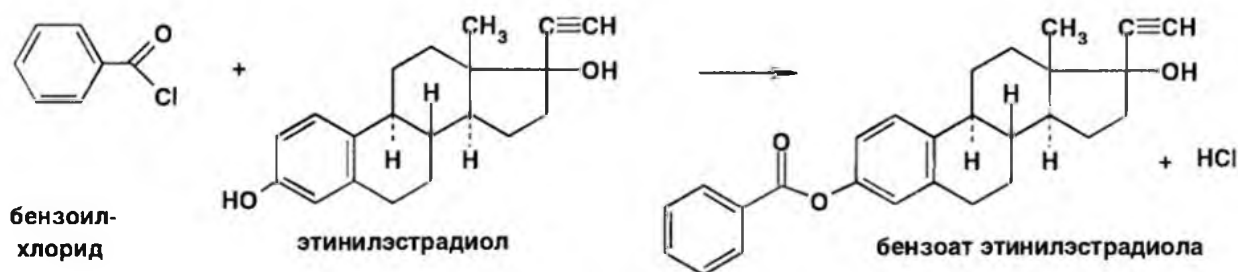
Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Ethinylestradiol — этинилэстрадиол	17α-этинилэстрадиен-1,3,5(10)-диол-3,17β	От белого с кремоватым оттенком до светло-кремового цвета мелкокристаллический порошок. Т. пл. 181-186°C. Удельное вращение от -27 до -31° (0,4%-ный раствор в пиридине)
Mestranol — местранол	17α-этинилэстрадиен-1,3,5(10)-диола-3,17β-3 метиловый эфир	Белый или белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок. Т. пл. 149-154°C. Удельное вращение от +2 до +8° (2%-ный раствор в хлороформе)
Estradiol Dipropionate — эстрадиола дипропионат	эстрадиен-1,3,5(10)-диола-3,17β дипропионат	Белый кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 104-108°C. Удельное вращение от +37 до +41° (1%-ный раствор в диоксане)

Для установления подлинности используют цветную реакцию с концентрированной серной кислотой. В присутствии этинилэстрадиола раствор приобретает оранжево-красную окраску с желтовато-зеленой флуоресценцией. После добавления полученного раствора к 10 мл воды окраска изменяется до фиолетовой и выпадает фиолетовый осадок. Местранол с концентрированной серной кислотой образует кроваво-красное окрашивание с аналогичной флуоресценцией. Эстрадиола дипропионат под действием концентрированной серной кислоты гидролизует с образованием эстрадиола и пропионовой кислоты. Последующее нагревание в присутствии этанола ведет к образованию этилового эфира пропионовой кислоты, имеющего характерный запах:



Эстрадиола дипропионат идентифицируют по образованию эстрадиола (т. пл. 173–179°C) после щелочного гидролиза с последующей очисткой его от примесей.

Наличие фенольного гидроксила в молекуле этинилэстрадиола подтверждают реакцией образования бензоата этинилэстрадиола, имеющего т. пл. 199–202°C:



УФ-спектр поглощения раствора этинилэстрадиола в смеси этанола и гидроксида натрия в области 220–330 нм имеет максимумы поглощения при 241 и 299 нм и минимумы поглощения при 226 и 271 нм, а раствор в этаноле — максимум поглощения при 280 нм. Этинилэстрадиол можно отличить по удельному показателю поглощения 0,005%-ного спиртового раствора при длине волны 280 нм. Он должен быть равен 65–69. Эстрадиола дипропионат идентифицируют по УФ-спектру 0,01%-ного раствора в этаноле, который в области 220–350 нм должен иметь два максимума поглощения (при 269 и 276 нм). Местранол (0,005%-ный раствор в этаноле или метаноле) при длине волны 279 нм имеет удельный показатель поглощения от 59 до 64.

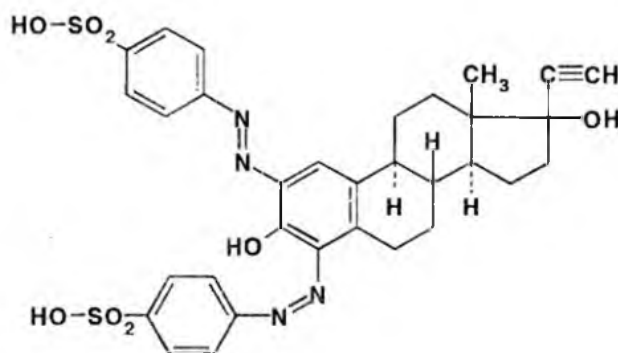
Подлинность этинилэстрадиола, местранола и эстрадиола дипропионата подтверждают по ИК-спектрам, снятым в вазелиновом масле в области от 4000 до 200 см⁻¹. Они не должны отличаться от рисунков спектров, прилагаемых к ФС. В результате проведенных систематических исследований разработана унифицированная методика идентификации стероидных эстрогенов методом ВЭЖХ.

Примеси посторонних стероидов определяют методом ТСХ на пластинках Силуфол УФ-254. В качестве свидетелей используют СОВС эстрона, эстрадиола и др. ФС допускает суммарное содержание примесей стероидов — не более 2%, в т. ч. в этинилэстрадиоле не более 1% эстрона.

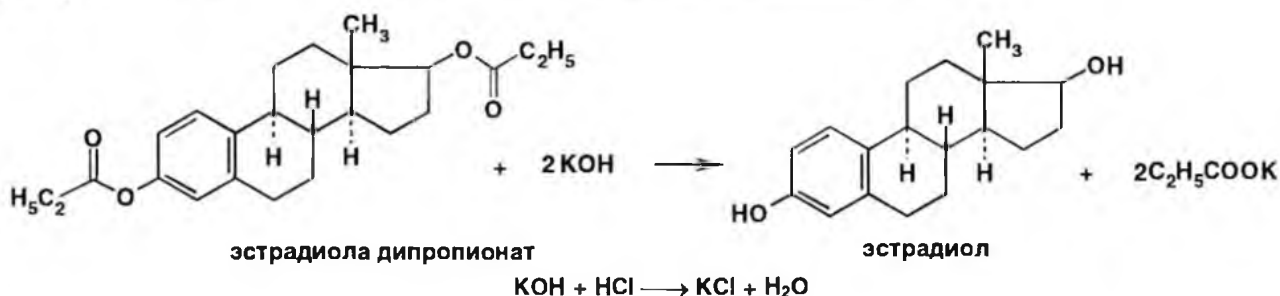
Этинилэстрадиол количественно определяют методом косвенной нейтрализации так же, как норэтистерон. В качестве растворителя используют очищенный от перекисных соединений тетрагидрофуран. Выделившуюся после добавления нитрата серебра азотную кислоту титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия потенциометрическим методом со стеклянным индикаторным электродом. Этинилэстрадиол образует с нитратом серебра двойную соль, которая состоит из серебряной соли этинилэстрадиола и шести молекул нитрата серебра:



По МФ определение этинилэстрадиола выполняют спектрофотометрическим методом в среде безводного этанола при длине волны 281 нм. Фотоколориметрическая методика определения этинилэстрадиола основана на использовании диазореактива (смесь сульфаниловой кислоты, нитрита натрия и хлороводородной кислоты). В щелочной среде образуется окрашенное бисазосоединение:



Для количественного определения эстрадиола дипропионата используют реакцию щелочного гидролиза точно отмеренным количеством 0,1 М спиртового раствора гидроксида калия, избыток которого титруют 0,1 М раствором хлорозодородной кислоты (индикатор фенолфталеин):



Для идентификации, установления наличия примесей посторонних стероидов и количественного определения стероидных эстрогенов (в т. ч. этинилэстрадиола, местранола, эстрадиола дипропионата) использован комплекс физико-химических методов: ТСХ, ВЭЖХ, масс-спектрометрия (Родионова Р.А., Тугунтаев Г.И., Арзамасцев А.П.). Ряд разработанных методик включен в ФС.

Производные эстрадиола хранят по списку Б. Этинилэстрадиол сохраняют в хорошо укуренных банках оранжевого стекла, а местранол и эстрадиола дипропионат — в сухом, защищенном от света месте.

Применяют в качестве эстрогенных средств. Учитывая пролонгированное действие эстрадиола дипропионата, его вводят внутримышечно по 1 мл 0,1%-ного раствора в масле 2-3 раза в неделю. Этинилэстрадиол назначают внутрь в виде таблеток по 0,00001 и 0,00005 г. Местранол является одним из компонентов таблеток инфекундин (Infecundin) — активного перорального контрацептива, содержащего 0,0001 г местранола и 0,0025 г норэтинодрела. Этинилэстрадиол входит в состав таких противозачаточных средств, как марвелон, нон-овлон, овидон, применяемых в виде таблеток.

47.8. Синтетические аналоги эстрогенов нестероидной структуры

Вещества, обладающие эстрогенной активностью, были обнаружены не только среди стероидных, но и в ряду ароматических соединений, в частности производных фенантрена, дифенильных производных и других. Предполагают, что эстрогенное действие зависит от наличия ароматических ядер в молекуле. Важная роль принадлежит гидроксильным и кетонным группам, способным образовывать водородные связи и взаимодействовать в организме с белками.

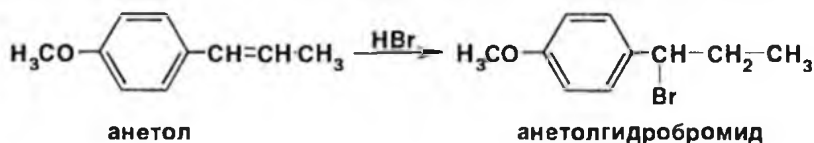
Большим преимуществом синтетических эстрогенов является доступность их синтеза ввиду несложности химической структуры. В медицинской практике применяют производные дифенилэтана и производные стильбена:



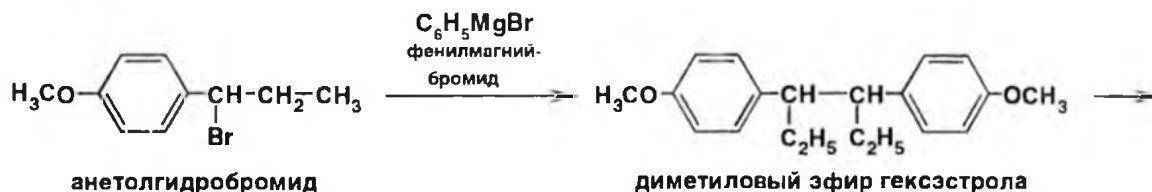
К производным дифенилэтана можно отнести гексэстрол (синэстрол), а к производным стильбена — диэтилстильбэстрол. В молекулах синтетических эстрогенов содержатся оксифенильные радикалы, которые присоединены в *п*-положении к цепи из шести углеродных атомов. Поэтому их можно рассматривать как производные гексана (гексэстрол) и гексена-3 (диэтилстильбэстрол).

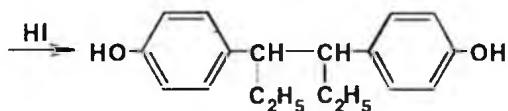
Для проявления эстрогенного действия имеет значение расстояние между функциональными группами в молекуле. Установлено, что расстояние между гидроксильными группами (в положении 3 и 17) у эстрадиола равно 1,1 нм, у *мезо*-формы гексэстрола — 1,2 нм, у *транс*-изомера диэтилстильбэстрола — 1,22 нм. В то же время *цис*-изомер диэтилстильбэстрола, у которого расстояние между гидроксильными группами 0,75 нм, физиологически неактивен. Образование простых и сложных эфиров не снижает активности эстрогенов, но увеличивает продолжительность действия.

Синтез гексэстрола (синэстрола) впервые был осуществлен в 1937 г. О.Ю. Магидсоном с сотр. (ВНИХФИ) из анетолла, содержащегося в анисовом эфирном масле. Анетолл подвергают действию бромоводородом:



Затем при взаимодействии анетолгидробромид и фенилмагниибромид получают диметилловый эфир гексэстрола, который деметилируют:

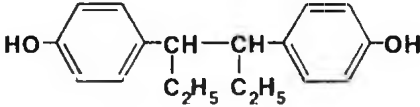
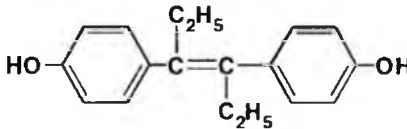


**мезо-изомер гексэстрола**

Ввиду наличия двух асимметрических углеродных атомов гексэстрол может существовать в виде двух оптически деятельных *d*- и *l*-изомеров и *мезо*-изомера. Характерно, что *d*-изомер обладает в 500 раз, а *l*-изомер в 5000 раз меньшей активностью, чем *мезо*-изомер. Последний применяют в медицинской практике.

Физиологическая активность диэтилстильбэстрола находится в зависимости от *цис-транс*-изомерии. *Транс*-изомер более активен, чем *цис*-изомер. Поэтому в процессе синтеза на стадии получения диметилового эфира гексэстрола осуществляют его изомеризацию, используя различие растворимости изомеров в дихлорэтано.

47.10. Свойства синтетических аналогов эстрогенов

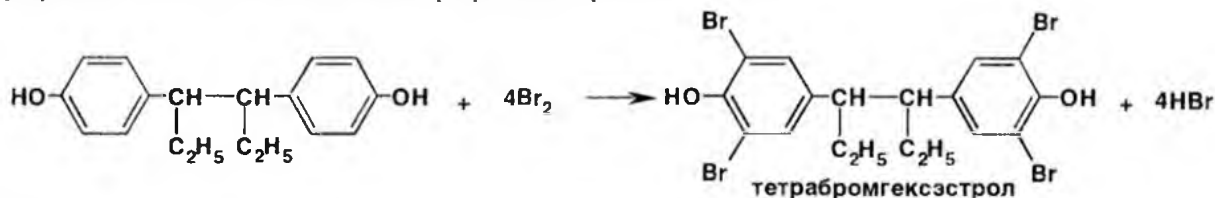
Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Hexestrol — гексэстрол (Синэстрол)	 <i>мезо</i> -3,4-бис-(<i>p</i> -оксифенил)-гексан	Белый или белый со слабым желтоватым оттенком порошок без запаха. Т. пл. 184–187°C
Diethylstilbestrol — диэтилстильбэстрол	 <i>транс</i> -3,4-бис-(<i>p</i> -оксифенил)-гексен-3	Белый кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 168–174°C

Синтетические эстрогены гексэстрол и диэтилстильбэстрол по физическим свойствам представляют собой белые кристаллические порошки (гексэстрол может иметь желтоватый оттенок), без запаха (табл. 47.10). Практически нерастворимы в воде, легко растворимы в этаноле и эфире, мало растворимы в хлороформе. Гексэстрол мало растворим в персиковом и оливковом масле.

Для испытания подлинности ФС рекомендует ряд цветных реакций. Характерные окрашенные продукты образуются при взаимодействии с концентрированной серной кислотой. Так, при действии концентрированной серной кислотой на хлороформный раствор гексэстрола (в присутствии формалина) слой хлороформа окрашивается в вишнево-красный цвет. Раствор в концентрированной серной кислоте диэтилстильбэстрола имеет ярко-оранжевое окрашивание, постепенно исчезающее после разбавления водой.

Нагревание диэтилстильбэстрола с уксусной кислотой и ванилином с последующим добавлением хлороводородной кислоты, кипячением и прибавлением хлорамина (после охлаждения) приводит к возникновению синего окрашивания.

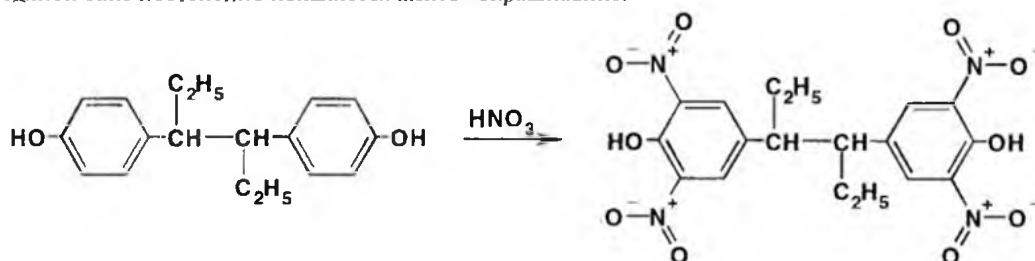
Гексэстрол можно обнаружить по образованию бромпроизводных. При действии бромной водой на его раствор в ледяной уксусной кислоте выделяется осадок тетрабромгексэстрола желтого цвета:



Диэтилстильбэстрол при выполнении той же реакции в присутствии жидкого фенола приобретает появляющееся при нагревании изумрудно-зеленое окрашивание.

Наличие незамещенных фенольных гидроксильных групп в молекулах можно обнаружить с помощью хлорида железа (III). Эту реакцию используют для идентификации диэтилстильбэстрола, спиртовые растворы которого окрашиваются в зеленый цвет, постепенно переходящий в желтый.

Идентифицировать гексэстрол можно используя реакцию нитрования. После добавления азотной кислоты и нагревания на водяной бане постепенно появляется желтое окрашивание:



Раствор диэтилстильбэстрола в ледяной уксусной кислоте после добавления фосфорной кислоты и нагревания на водяной бане приобретает интенсивное желтое окрашивание, которое почти исчезает при разбавлении ледяной уксусной кислотой.

ИК-спектр диэтилстильбэстрола, снятый после прессования в таблетках с бромидом калия, должен полностью совпадать с рисунком спектра, прилагаемым к ФС.

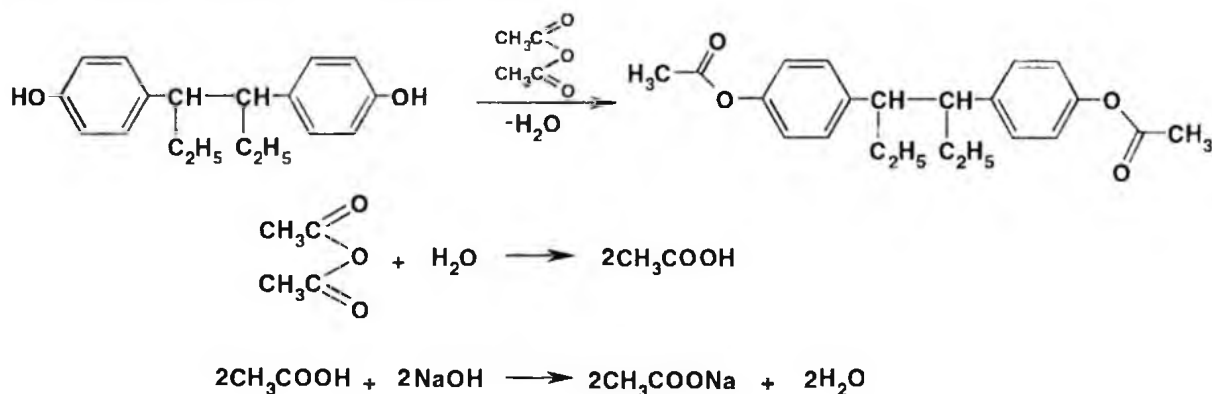
Для идентификации и количественного определения синтетических аналогов эстрогенов используют УФ-спектрофотометрию. Растворы в этаноле в области 230–350 нм у 0,005%-ного гексэстрола имеют максимум поглощения при 280 нм, минимум — при 247 нм и плечо от 283 до 287 нм, а 0,001%-ного диэтилстильбэстрола — максимум поглощения при 242 нм и плечо от 276 до 280 нм. Растворы в 0,1 М гидроксиде натрия в области 220–350 нм у 0,0005%-ного гексэстрола имеют максимумы поглощения при 242 и 295 нм, минимум — при 270 нм, а 0,0006%-ного диэтилстильбэстрола — один максимум поглощения при 262 нм.

Наличие посторонних примесей устанавливают методом ТСХ на пластинках со слоем силикагеля или на Силуфоле УФ-254 восходящим методом, используя систему растворителей бензол-гексан-ацетон (гексэстрола) или хлороформ-метанол (диэтилстильбэстрола). Проявителем служит фосфорномолибденовая кислота. В диэтилстильбэстроле по величине оптической плотности (не более 0,5) 1%-ного раствора в этаноле при 325 нм определяют наличие примеси 4,4'-дигидроксистильбена и родственных эфиров.

Подтвердить подлинность и количественно определить синтетические эстрогены можно реакцией этерификации. При действии на гексэстрола и диэтилстильбэстрола уксусным ангидридом или бензоилхлоридом образуются диацетаты (дибензоаты), имеющие характерную температуру плавления.

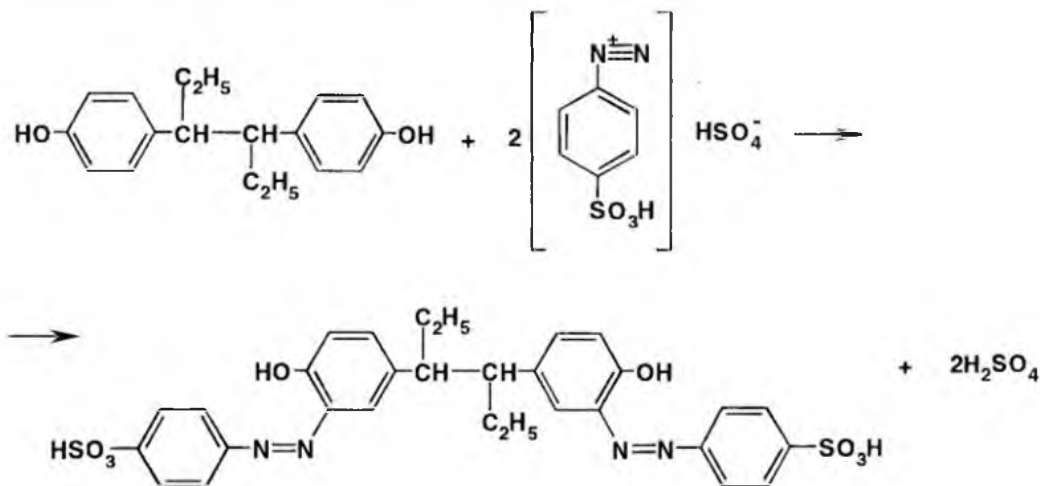
Количественное определение гексэстрола и диэтилстильбэстрола основано на получении сложных эфиров (диацетильных производных) при нагревании с точно отмеренным количеством уксусного ангидрида (в присутствии пиридина). Избыток уксусного ангидрида, превратившийся в уксусную кислоту, оттитровывают 0,5 М раствором гидроксида натрия (индикатор фенолфталеин). Параллельно выполняют контрольный опыт с тем же количеством уксусного ангидрида.

Химизм этого процесса при определении гексэстрола:



Аналогичный процесс происходит при определении диэтилстильбэстрола. Количественно определить гексэстрола можно также обратным бромид-броматометрическим методом. По приведенной выше реакции бром, выделившийся за счет взаимодействия 0,1 М раствора бромата калия и бромида калия, осаждает гексэстрола в виде тетрабромпроизводного. Избыток титранта определяют йодометрическим методом.

Гексэстрола и диэтилстильбэстрола можно идентифицировать и фотометрировать по реакции азосочетания с диазотированной сульфаниловой кислотой. Образуется азокраситель за счет наличия в молекулах фенольных гидроксильных групп:



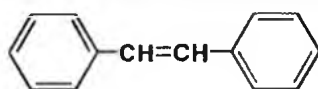
Аналогичная цветная реакция лежит в основе унифицированного способа качественного и фотоколориметрического определения гексэстрола и диэтилстильбэстрола в таблетках (В.Г. Беликов).

Синтетические эстрогенные препараты хранят по списку Б, в хорошо укупленной таре, предохраняющей от действия света. По фармакологическому действию они близки к природным эстрогенным гормонам. При пероральном применении не разрушаются в желудочно-кишечном тракте, быстро всасываются. Назначают внутрь в виде таблеток по 1 мг и внутримышечно в виде масляных растворов 0,1%-ной и 2-3%-ной концентрации. Растворы высокой концентрации (2-3%-ные) назначают только при лечении злокачественных новообразований.

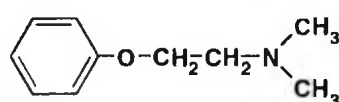
47.9. Синтетические антиэстрогенные средства

К числу производных стильбена могут быть отнесены *п*-дифенил-1-бутенил производные, представителем которых является тамоксифена цитрат (табл. 47.11) — один из основных современных антиэстрогенов. Антиэстрогенный эффект обусловлен конкурентным антагонизмом подобных соединений с эстрогенами. Антиэстрогены получили распространение как противоопухолевые средства.

Основой химического строения тамоксифена является (как и у синтетических эстрогенов) стильбен, к которому присоединен этильный радикал и феноксидиметилэтиламин:



стильбен



феноксидиметилэтиламин

47.11. Свойства тамоксифена цитрата

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Тамоксифен Citrate — тамоксифена цитрат (Нолвадекс)	N,N-диметил-(Z)-2-[4-(1,2-дифенилбутен-1-ил)фенокси]этиламина цитрат	Белый или почти белый мелкокристаллический порошок. Т. разлож. 142-145°C

Тамоксифена цитрат — белое кристаллическое вещество, практически нерастворимое в воде (легко — в горячей воде), растворимое в метаноле и очень мало растворимое в этаноле, хлороформе, ацетоне.

Тамоксифена цитрат может существовать в виде фармакологически активного *Z*-изомера и неактивного *E*-изомера. Они содержатся в тамоксифене в разных соотношениях, имеют различные площади пиков на ВЭЖХ и отличающиеся величины удельных показателей поглощения.

Подлинность тамоксифена цитрата устанавливают по двум ИК-спектрам, которые снимают в области от 4000 до 1600 см^{-1} и от 1600 до 400 см^{-1} . Полосы поглощения в обеих областях должны полностью совпадать с прилагаемыми к ФС рисунками спектров по поглощению и интенсивности.

УФ-спектр раствора тамоксифена цитрата в этаноле, содержащем хлороводородную кислоту, должен иметь максимумы поглощения при 237 и 277 нм.

Для испытания на подлинность используют реакцию взаимодействия с пиридином и уксусным ангидридом; появляющееся желтое окрашивание после нагревания на водяной бане переходит в красное.

Методом ТСХ, используя в качестве сорбента силикагель и подвижную фазу, состоящую из толуола и триэтиламина (9:1), идентифицируют тамоксифен, сравнивая с положением, внешним видом и интенсивностью основного пятна стандарта на той же хроматограмме.

Посторонние примеси в тамоксифена цитрате определяют на пластинке Силуфол УФ-254 (не более 1%). Хроматографируют восходящим методом в системе растворителей изопропанол-раствор аммиака концентрированный (98:2). Пластинку просматривают в УФ-свете, сравнивая пятна испытуемого вещества и свидетеля по величине и окраске.

С помощью ВЭЖХ с УФ-детектированием устанавливают содержание в тамоксифене *E*-изомера (не более 1%), используя вещество-свидетель, содержащий *E*- и *Z*-изомеры. В качестве подвижной фазы используют 0,1%-ный раствор триэтиламина в гексане. Проводят разделение изомеров по методике, приведенной в ФС, и рассчитывают содержание *E*-изомера.

Количественное определение тамоксифена цитрата выполняют методом неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты. Титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый). В тех же условиях, но используя индикатор 1-нафтолбензсин, определяют количественное содержание по МФ. Известен также способ определения точки эквивалентности потенциометрическим методом с использованием стеклянного индикаторного электрода.

Для количественного определения тамоксифена цитрата спектрофотометрическим методом использована цветная реакция с концентрированной серной кислотой, в результате которой образуется комплексное соединение желтого цвета, имеющее максимум поглощения при 440 нм.

Хранят тамоксифена цитрат по списку Б в защищенном от света месте, в плотно закупоренной таре. Учитывая антиэстрогенное и противоопухолевое действие, его назначают при ановуляторном бесплодии, олигоспермии, меланоме, раке почки и молочной железы в виде таблеток по 0,01 и 0,02 г тамоксифена цитрата и таблеток «Нолвадекс» и «Нолвадекс-форте».

ГЛАВА 48. ГЛИКОЗИДЫ

48.1. Общая характеристика и классификация

Гликозиды широко распространены в растительном мире. Они представляют собой вещества, в которых гликозильная часть молекулы (циклическая форма сахаров) связана через атом кислорода, серы или азота с радикалом органического соединения, не являющегося сахаром. Последний носит название агликона или генина.

По природе сахарной части молекулы гликозиды делят на две большие группы: *пиранозиды* (гликозиды с шестичленным циклом сахарного компонента) и *фуранозиды* (гликозиды с пятичленным циклом сахарного компонента). Агликон связан в молекуле гликозида с сахарным компонентом по типу эфирной связи через полуацетальный гидроксил. Процесс гидролиза большинства гликозидов происходит очень легко под действием ферментов, которые называют *гликозидазами*.

Гидролитическое расщепление большинства гликозидов происходит также под влиянием кислот, щелочей, при нагревании и др. Это имеет важное значение для выделения гликозидов из растений, получения лекарственных веществ, их анализа и применения в медицине.

Известны различные типы классификации гликозидов, например ботаническая, фармакологическая и др. С точки зрения химического строения гликозиды делят на три группы в зависимости от атома, связывающего сахар и агликон. Различают *O*-гликозиды, *S*-гликозиды (тиогликозиды) и *N*-гликозиды. Каждую из этих групп классифицируют по химической структуре агликона.

Стероидные гликозиды или сердечные гликозиды — это группа *O*-гликозидов, агликоны которых имеют стероидную структуру и отличаются выраженным действием на сердечную мышцу.

48.2. Современные представления о строении сердечных гликозидов

Сердечные гликозиды — биологически активные вещества, содержащиеся в некоторых видах растений и обладающие способностью в весьма малых дозах оказывать специфическое действие на сердечную мышцу. Источниками получения сердечных гликозидов являются различные виды наперстянки (наперстянка крупноцветковая, наперстянка пурпуровая, наперстянка ржавая, наперстянка шерстистая), горичвет весенний, олеандр, ландыш майский, обвоинник, различные виды желтушника, строфанта, морозника и другие растения. Применение сердечных гликозидов имеет многовековую историю. В «Папирусе Эберса» еще в XVI веке до н. э. упоминается о лечении болезней сердца указанными растениями.

В растениях обычно содержатся первичные (генинные) гликозиды. Это очень лабильные вещества, легко разлагающиеся (под влиянием энзимов, кислот, щелочей, при нагревании) с образованием вторичных гликозидов. Последние также легко могут гидролизироваться на агликоны и сахарный компонент. В 1875 г. из наперстянки пурпуровой был выделен вторичный гликозид — дигитоксин, а в 40-х гг. XX в. из наперстянки шерстистой — дигоксин.

Первые исследования химической структуры сердечных гликозидов были выполнены Виндаусом в 1915 г. Затем в 30-х гг. Джекобс и Чеше установили принадлежность этих веществ к стероидам. В нашей стране исследования в области химии сердечных гликозидов наиболее широко начали проводиться в 50-х гг. Работы в этой области ведутся в НПО ВИЛАР (П.М. Лошкарев, В.В. Феофилактов), ГНЦЛС (Украина) (Д.Г. Колесников, Н.П. Максютин, В.Т. Чернобай, Н.Ф. Комиссаренко и др.), в Институте фармакохимии им. И.Г. Кутателадзе (Грузия), в Институте химии растительных веществ в Узбекистане (Н.К. Абубакиров и др.). Синтез сердечных гликозидов представляет ввиду большой сложности только теоретический интерес. В.Т. Чернобай (ГНЦЛС) осуществил частичный синтез некоторых карденолидов: конваллятоксина, конваллятоксола, К-строфантина-β.

Из современных направлений исследований в области сердечных гликозидов и достигнутых результатов можно выделить следующие:

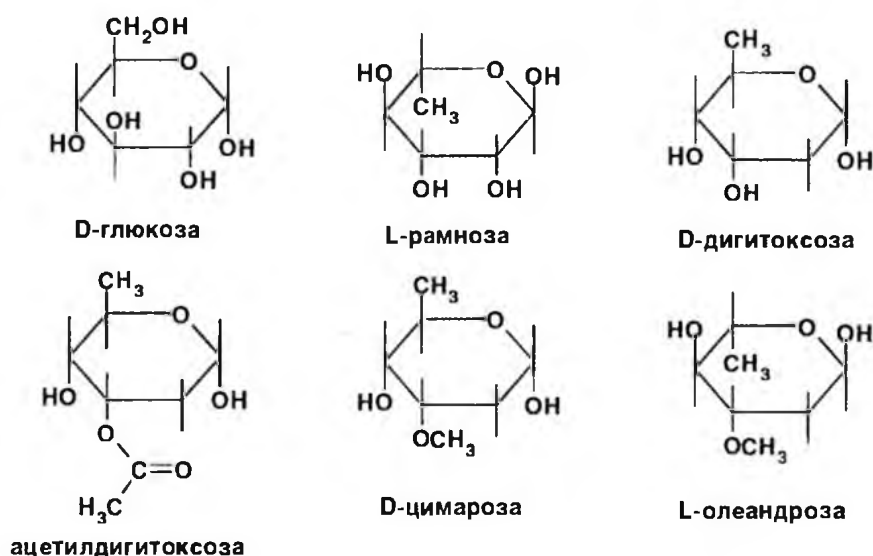
1. Продолжение интенсивного поиска новых природных гликозидов и источников их получения. За последние 20 лет число выделенных гликозидов удвоилось и составляет сейчас более 2500. Исследование конформации сердечных гликозидов (агликонов) позволило установить, что наибольшей биологической активностью обладают те из них, которые наименее стабильны в конформационном и термодинамическом отношении. На основе этих исследований был осуществлен синтез «заместителей» природного строфантина — ряда активных 19-норкарденолидов.

2. Химические и биохимические трансформации природных карденолидов и буфадиенолидов с целью улучшения их фармакотерапевтических свойств. Цель этих исследований — «исправление недостатков» природных гликозидов, создание аналогов, безопасных в применении, с широким терапевтическим индексом, хорошо всасывающихся, имеющих максимально благоприятный эффект. Так, созданные нитроэфиры сердечных гликозидов сочетают кардиотоническое, коронарорасширяющее и респираторное действие (И.Ф. Макаревич).

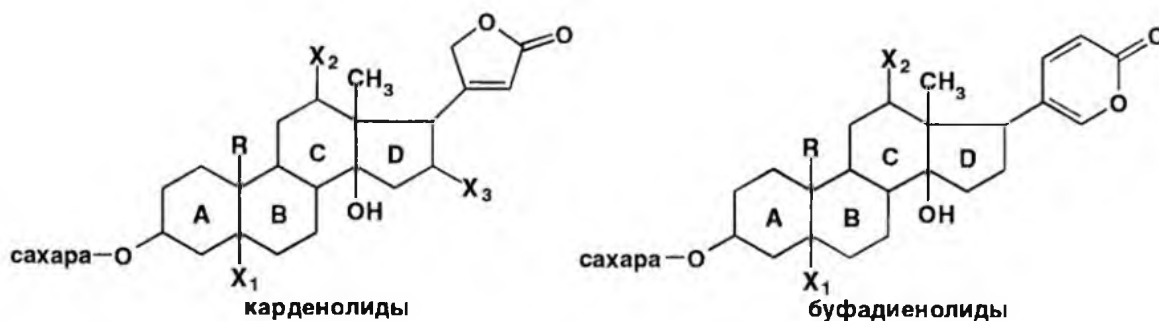
3. Повышение содержания сердечных гликозидов в культивируемых видах растений с помощью агротехнических приемов и выведения новых видов. Эти исследования широко проводятся в Германии, Франции, Швейцарии. Так, создан новый вид наперстянки шерстистой, в котором содержание дигоксина и ланатозидов в 15–20 раз выше, чем в наперстянке, выращиваемой в России и на Украине. Промышленная переработка такого сырья упрощает и сокращает технологический цикл, значительно уменьшает себестоимость гликозидов и лекарственных препаратов, получаемых из них.

4. Разработка новых, более совершенных способов выделения из сырья гликозидов, применяемых в медицинской практике. Успехов в этой области достигли ученые ГНЦЛС, разработавшие оригинальные способы получения дигитоксина, дигоксина, гитоксина, строфантина, ланатозидов С, эризимина, аденозида, кордигита. Из ландыша майского получен кардиотонический препарат коргликон.

По химической структуре сердечные (как и другие) гликозиды представляют собой эфиры, в молекулах которых гликозидной связью связаны между собой агликон и остатки моно-, ди-, три- или тетрасахарида. У некоторых первичных гликозидов к сахарному компоненту присоединен остаток уксусной кислоты. Сахара, входящие в состав сердечных гликозидов, за исключением глюкозы и рамнозы, специфичны для данной группы веществ и представляют собой 6-дезоксигексозы или их 3-О-метилэфиры. Из сердечных гликозидов выделено более 50 углеводов. Важнейшими моносахаридами, входящими в состав сердечных гликозидов, являются:



Агликоны (генины) сердечных гликозидов имеют стероидную структуру, т. е. являются производными циклопентанпергидрофенантрена. Они представляют собой ненасыщенные стероидные лактоны. По химическому строению агликоны можно разделить на две группы, отличающиеся структурой присоединенного в положении 17 лактонного цикла, который обычно занимает β -конфигурацию. Пятичленный лактонный цикл входит в структуру агликонов *карденолидов*, а шестичленный — *буфадиенолидов*. В отличие от большинства других стероидов кольца С и D в карденолидах и буфадиенолидах имеют *цис*-сочленение, а кольца А и В могут иметь как *цис*-, так и *транс*-сочленение. Кольца В и С всегда имеют *транс*-сочленение. Общие формулы этих групп гликозидов:



Радикал R — CH_3 или $-\text{CONH}_2$; а $\text{X}_1, \text{X}_2, \text{X}_3$ — H или OH.

В стероидной части молекулы могут также быть кето-, ацильные, эпоксигруппы, изолированные $\text{C}=\text{C}$ связи.

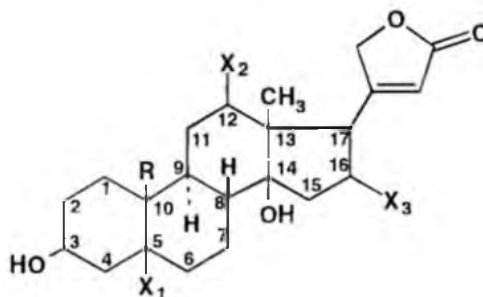
Карденолиды содержатся в различных видах наперстянки, строфанта, ландыша, желтушника, олеандра, горчицета весеннего и др. Буфадиенолиды входят в состав морозника, морского лука, а также найдены у животных (жабы).

Между химической структурой и фармакологическим действием сердечных гликозидов существует определенная взаимосвязь. Носителем биологической активности является агликон. Сахарный компонент, присоединенный в положении 3 к агликону, влияет на скорость всасывания, а следовательно, на продолжительность действия. Чем больше остатков моносахаридов в молекуле гликозида, тем активнее он действует.

Специфическое действие гликозида на сердце (замедление частоты и усиление сердечных сокращений) обусловлено наличием в молекуле агликона пяти- или шестичленного лактонного цикла, присоединенного в положении 17, и гидроксила в положении 14. На кардиотоническое действие большое влияние оказывает заместитель в положении 10. Большая часть агликонов в этом положении имеет метильную или альдегидную группу. Окисление альдегидной группы до карбоксильной значительно ослабляет действие на сердечную мышцу. Замена стероидного цикла агликонов производными бензола, нафталина, так же как замена лактонного цикла другими радикалами и даже изменение характера связи между стероидным ядром и лактоном, приводит к потере фармакологической активности.

48.3. Химическая структура и способы получения сердечных гликозидов

Большинство сердечных гликозидов по химическому строению представляют собой карденолиды. Их агликоны имеют общую формулу



и отличаются друг от друга радикалами R, X₁, X₂, X₃ (табл. 48.1).

48.1. Радикалы агликонов сердечных гликозидов

Агликоны	Радикалы			
	R	X ₃	X ₂	X ₁
Дигитоксигенин	-CH ₃	—	—	—
Гитоксигенин	-CH ₃	-OH	—	—
Дигоксигенин	-CH ₃	—	-OH	—
Строфантинин		—	—	-OH

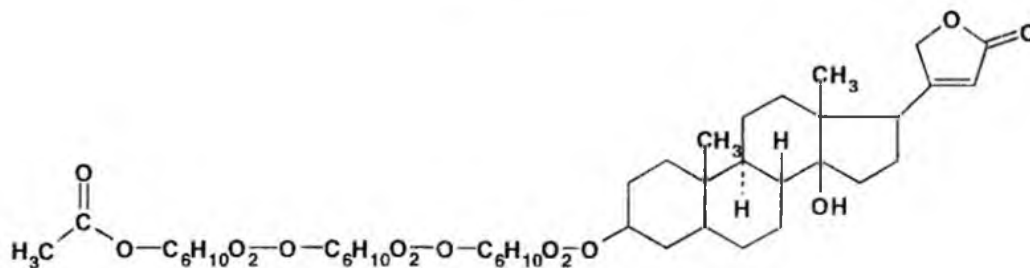
Молекула сердечного гликозида включает один, два или три остатка указанных выше сахаров, соединенных в положении 3 с агликоном α- или β-гликозидной связью.

Несколько более сложной является химическая структура гликозидов наперстянки. В наперстянке пурпуровой и шерстистой содержатся первичные гликозиды (табл. 48.2). При гидролитическом расщеплении, а также при хранении и высушивании сырья под действием энзимов первичные гликозиды разрушаются с образованием вторичных гликозидов и других продуктов гидролиза.

48.2. Химический состав первичных гликозидов наперстянок

Вид наперстянки	Первичные гликозиды	Продукты гидролиза	Вторичные гликозиды
Наперстянка пурпуровая	Пурпуреагликозид А	Глюкоза	Дигитоксин
Наперстянка шерстистая	Пурпуреагликозид В	Глюкоза	Гитоксин
	Дигиланид А	CH ₃ COOH + Глюкоза	Дигитоксин
	Дигиланид В	CH ₃ COOH + Глюкоза	Гитоксин
	Дигиланид С	CH ₃ COOH + Глюкоза	Дигоксин

Первичные гликозиды наперстянки шерстистой (дигиланиды А, В, С) под действием ферментов могут вначале терять только по одной молекуле глюкозы, образуя соответственно: ацетилдигитоксин, ацетилгитоксин и ацетилдигоксин. Химическая структура *ацетилдигитоксина* включает агликон *дигитоксигенин* и сахарный компонент, состоящий из одной молекулы *ацетилдигитоксозы* и двух молекул *дигитоксозы*:



Ацетилдигитоксин и ацетилдигоксин имеют аналогичную сахарную часть, но отличаются агликонами (соответственно дигитоксигенин и дигоксигенин).

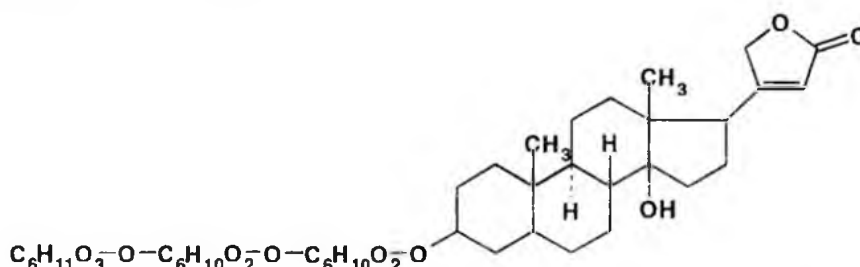
Вторичные гликозиды обоих видов наперстянок после потери указанных продуктов гидролиза (табл. 48.2) состоят из агликонов и сахарной части, причем последняя у всех трех вторичных гликозидов одинакова (табл. 48.3).

48.3. Химический состав вторичных гликозидов наперстянок

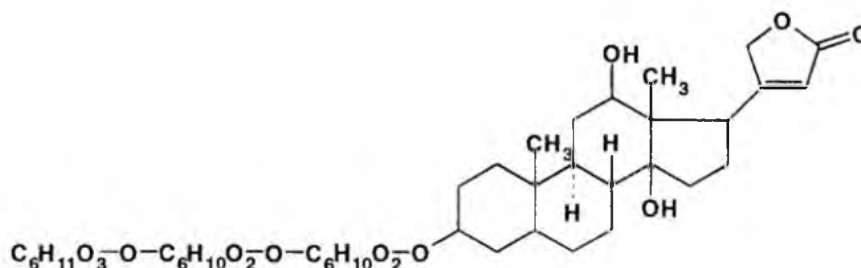
Вторичный гликозид	Агликон	Сахарная часть
Дигитоксин	Дигитоксигенин	Три молекулы дигитоксозы
Гитоксин	Гитоксигенин	Три молекулы дигитоксозы
Дигоксин	Дигоксигенин	Три молекулы дигитоксозы

На основе данных табл. 48.2 и 48.3, а также сведений о химическом составе агликонов можно написать формулы первичных и вторичных гликозидов наперстянок.

Формула дигитоксина:



Формула дигоксина:



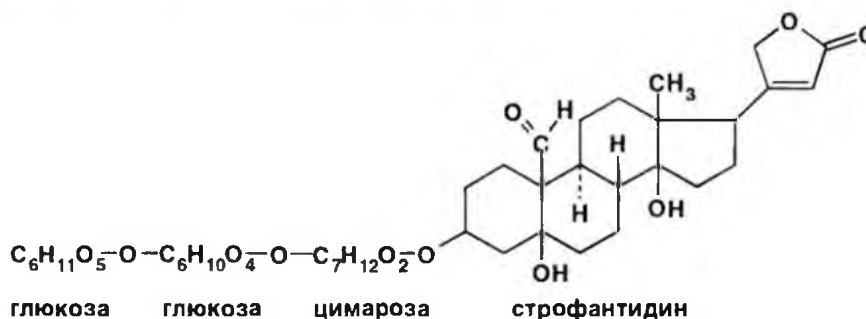
Вторичные гликозиды наперстянки пурпуровой и наперстянки шерстистой — дигитоксин и дигоксин применяют в виде индивидуальных лекарственных веществ.

Строфантин К содержит в основном два гликозида, состав которых приведен в табл. 48.4.

48.4. Химический состав гликозидов строфантина К

Гликозид	Агликон	Сахарная часть
Строфантин-β	Строфантиндин	Глюкоза, цимароза
Строфантин-α	Строфантиндин	Две молекулы глюкозы, цимароза

Строфантин-β можно рассматривать как вторичный гликозид К-строфантозида. Последний, теряя молекулу глюкозы, превращается в К-строфантин-β. Формула К-строфантозида:



Применяемый при приготовлении раствора строфантина для инъекций строфантин К представляет собой смесь сердечных гликозидов (ФС). Коргликон в соответствии с требованиями ФС также представляет собой сумму не менее пяти гликозидов, получаемую из листьев ландыша майского и применяемую для приготовления раствора коргликона для инъекций. Основным гликозидом, содержащимся в листьях ландыша майского, является *конваллятоксин*. Он включает конваллятоксигенин (идентичный строфантиндину) и сахарный компонент *L-рамнозу*.

Синтез некоторых сердечных гликозидов хотя и осуществлен, но из-за многостадийности и низкого выхода практического применения не получил. Поэтому единственным, имеющим более чем столетнюю историю, промышленным источником получения сердечных гликозидов является растительное сырье. Процесс выделения очень сложен, так как в растении содержатся ферменты, способные необратимо изменить химическую структуру гликозидов. Такие изменения могут также произойти под влиянием света, температуры и т. д. Методы получения отличаются большим разнообразием.

В растении обычно содержится несколько сердечных гликозидов и целый ряд сопутствующих веществ. Общая схема получения сердечных гликозидов заключается в предварительном обезжиривании растительного сырья с помощью эфира или лигроина. Для экстракции гликозидов из растений используют в зависимости от их растворимости ацетон, спирты, этилацетат, часто с добавлением в них воды. Затем сырье настаивают с 70%-ным этиловым спиртом для удаления хлорофилла. Спирт отгоняют под вакуумом и из остатка извлекают первичные гликозиды теплой водой, вторично настаивая несколько дней. Из полученной смеси неочищенных гликозидов удаляют смолы (эфиром) и сапонины (раствором ацетата свинца). Для этой цели используют также адсорбцию примесей на оксиде алюминия. Гликозиды осаждают, насыщая смесь водным раствором сульфата аммония. Разделение смеси гликозидов основано на различии их растворимости в органических растворителях. Для разделения используют хроматографические методы или противоточное распределение веществ в специально подобранных системах растворителей.

48.4. Свойства и стандартизация сердечных гликозидов

Дигитоксин, дигоксин и строфантин К представляют собой белые или бесцветные кристаллические вещества. коргликон — порошок от светло-желтого до буровато-желтого цвета (табл. 48.5). Они мало растворимы или практически нерастворимы в воде.

48.5. Свойства лекарственных препаратов сердечных гликозидов

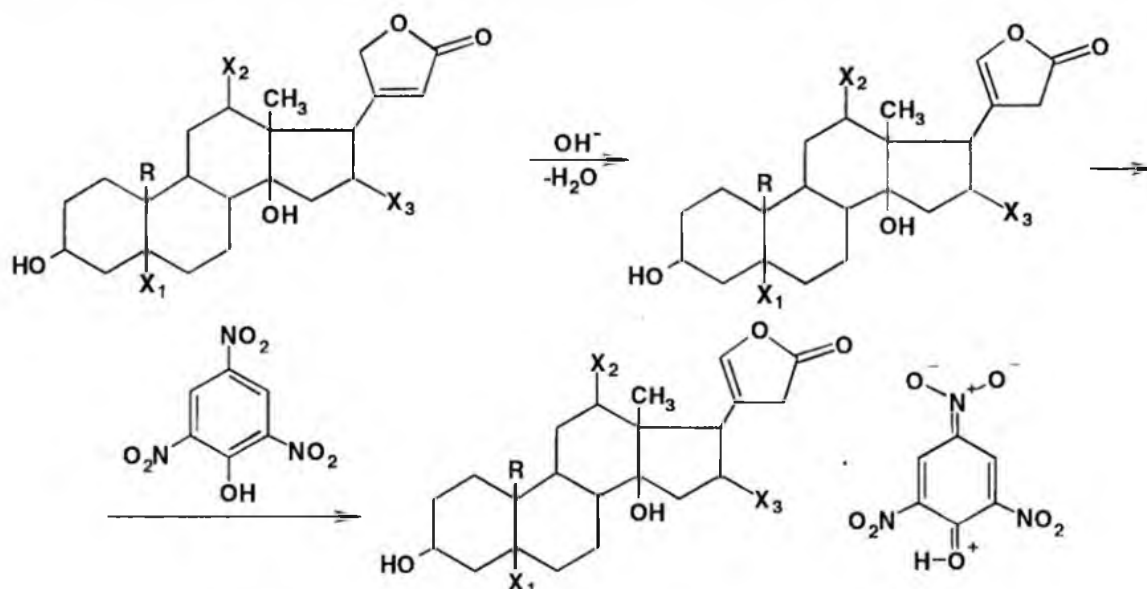
Источник получения	Лекарственный препарат	Описание и растворимость
Листья ландыша майского (<i>Convallaria majalis</i> L.) и его разновидности семейства ландышевых (<i>Convallariaceae</i>)	Corglycon — коргликон (смесь гликозидов)	Порошок от светло-желтого до буровато-желтого цвета. Трудно растворим в воде, легко — в этаноле, практически нерастворим в эфире и хлороформе
Наперстянка пурпурная (<i>Digitalis purpurea</i> L.) и наперстянка шерстистая (<i>Digitalis lanata</i> Ehrh.)	Digtoxin — дигитоксин	Белый кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, мало растворим в этаноле, трудно — в хлороформе. Удельное вращение от +16 до +19° (1%-ный раствор в хлороформе)
Наперстянка шерстистая (<i>Digitalis lanata</i> Ehrh.), сем. норичниковых (<i>Scrophulariaceae</i>)	Digoxin — дигоксин	Белый кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, очень мало — в этаноле и хлороформе, растворим в метаноле
Семена строфанта комбе (<i>Strophanthus kombe</i> Oliver), сем. кутровых (<i>Apocynaceae</i>)	Strophanthin K — строфантин К (смесь гликозидов)	Белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок. Трудно растворим в воде и этаноле, практически нерастворим в эфире и хлороформе

Объективную оценку подлинности сложных по химической структуре индивидуальных сердечных гликозидов позволяет сделать ИК-спектр, снятый после прессования в таблетках с бромидом калия в области 4000–400 см⁻¹. Этот метод рекомендован ФС для дигоксина. Спектр должен быть идентичен спектру стандартного образца дигоксина, снятому в тех же условиях.

Для установления подлинности сердечных гликозидов могут быть использованы общие химические реакции. Первая группа цветных реакций позволяет обнаружить наличие стероидного цикла в молекуле, например *реакция Либермана — Бурхардта*. Она основана на способности стероидов к дегидратации под действием уксусного ангидрида и концентрированной серной кислоты. В результате реакции слой уксусного ангидрида окрашивается в зеленый цвет. ФС рекомендует

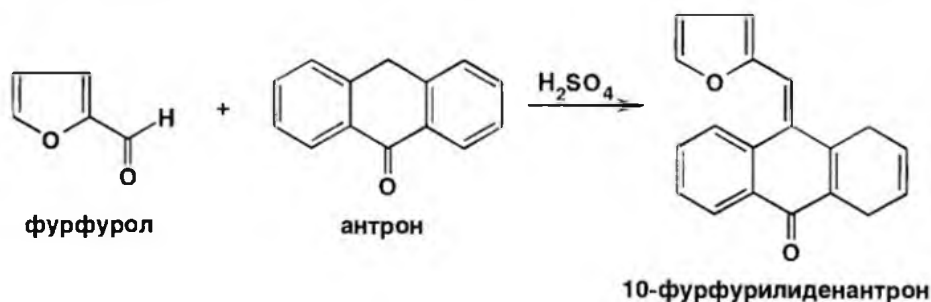
эту реакцию для установления подлинности коргликона и строфантина К. Стероидный цикл в карденолидах обнаруживают флуориметрическим методом, используя в качестве реактива смесь фосфорной и серной кислот с хлоридом железа (III), раствор перхлората железа в серной кислоте и др. Реакции приемлемы тогда, когда анализируемый гликозид в результате дегидрирования образует окрашенные моно- или диангидридопроизводные. ФС рекомендует для обнаружения сердечных гликозидов в строфантине К реакцию с концентрированной серной кислотой (зеленое окрашивание).

Вторая группа цветных реакций основана на обнаружении пятичленного лактонного цикла с двойной связью в α,β -положении в молекуле карденолидов. К их числу относится *реакция Легалля*, суть которой заключается в образовании окрашенного в красный цвет продукта при взаимодействии сердечного гликозида с раствором нитропруссид натрия в щелочной среде. Эту реакцию ФС рекомендуют для испытания подлинности всех указанных лекарственных препаратов сердечных гликозидов. Пятичленный лактонный цикл можно также обнаружить по образованию окрашенных в красно-фиолетовый цвет продуктов взаимодействия с нитропроизводными ароматического ряда в щелочной среде, например с *m*-динитробензолом (*реакция Раймонда*). Эту реакцию ФС рекомендует для обнаружения агликона в молекуле дигитоксина. Разновидностью данной группы реакций является образование окрашенных в оранжево-красный цвет продуктов взаимодействия сердечных гликозидов с щелочным раствором пикриновой кислоты (*реакция Балье*):



Третья группа реакций основана на обнаружении сахарного компонента в сердечных гликозидах. Для этой цели могут быть использованы свойственные сахарам реакции, основанные на их восстановительных свойствах (реакция с реактивом Фелинга, реакция «серебряного зеркала» и др.). Но наиболее широко применяют специфичную на 2-дезоксахара (содержащиеся в молекулах большинства сердечных гликозидов) *реакцию Келлера — Килиани*. Из различных способов ФС рекомендует методику, заключающуюся в предварительном растворении 1-2 мг гликозида в ледяной уксусной кислоте, содержащей 0,05%-ного хлорида железа (III). Раствор осторожно вливают в пробирку с концентрированной серной кислотой и наблюдают окраску верхнего слоя, подтверждающую наличие в молекуле сахара — дигитоксозы (сине-зеленый цвет) и наличие агликона — дигитоксигенина по окраске на границе двух слоев (лилово-красной или бурой). Этим способом устанавливают подлинность дигитоксина.

Дезоксахара можно обнаружить с помощью ксантгидрола (*реакция Пезеца*). При нагревании ксантгидрола (дибензо-γ-пиранола) с испытуемым гликозидом в присутствии ледяной уксусной кислоты и последующем прибавлении нескольких капель серной или фосфорной кислоты появляется красное окрашивание. Аналогичную цветную реакцию дает антрон. Методика основана на образовании фурфуrolа или его производных из сахарных компонентов под действием концентрированной серной кислоты. Фурфуrol с антроном затем дает продукт конденсации, окрашенный в зеленый или сине-зеленый цвет:



Подлинность сердечных гликозидов можно подтвердить по удельному вращению (табл. 48.5). Методом ТСХ устанавливают подлинность коргликона. На пластинке с закрепленным слоем силикагеля в смеси бензол-бутанол (1:1) разделяют компоненты, входящие в состав лекарственного препарата. После проявления *m*-динитробензолом должно быть не менее 5 пятен синего цвета, соответствующих конваллозиду, конваллятоксину, докундлезиду, конваллятоксоду и дезглюкохейротоксину. Для идентификации сердечных гликозидов и их агликонов перспективен способ, основанный на построении хроматографических диаграмм, которые выражают зависимость величин R_f от системы растворителей (В.П. Георгиевский с соавт.).

При испытании на чистоту лекарственных препаратов сердечных гликозидов определяют потерю в массе при высушивании, сульфатную золу и тяжелые металлы, прозрачность и цветность растворов, но особое внимание следует обращать на наличие примеси посторонних гликозидов.

В соответствии с требованиями ФС в дигитоксине, гитоксине и строфантине К примеси других гликозидов устанавливают методом ТСХ на пластинках с закрепленным слоем силикагеля или с обращенной фазой. Хроматографируют восходящим методом в системе растворителей различного состава. Проявляют хлорамином Б или *m*-динитробензолом. О наличии примесей судят по сонокупности величины и интенсивности окраски (флуоресценции) пятен в УФ-свете или значении их R_f . В дигитоксине устанавливают спектрофотометрическим методом по оптической плотности при длине волны 352 нм примеси гитоксина (не более 5%) и сапонинов (по реакции осаждения холестеринном). В коргликоне по ФС устанавливают отсутствие примеси дубильных веществ (по отрицательной цветной реакции с ионом железа (III)) и сапонинов (по отсутствию стойкой пены после взбалтывания).

Применение спектрофотометрии для идентификации и количественного определения сердечных гликозидов оказалось возможным благодаря избирательному поглощению в УФ-области спектра (215–220 нм), обусловленному наличием в агликонах α , β -ненасыщенного лактонного цикла. Например, количественно определить дигитоксин можно при длине волны 215 и 219 нм.

Кроме того, сердечные гликозиды определяют в щелочной среде, фотометрируя окрашенные продукты их взаимодействия с нитропроизводными ароматического ряда. Значения молярных показателей поглощения образующихся окрашенных комплексов (чувствительность реакций) находятся в зависимости от химической структуры нитропроизводных: с 2,4-динитродифенилсульфоном — 24 600–24 800, с пикриновой кислотой — 14 000–18 800, с 3,5-динитробензойной кислотой — 6000–9700. Наиболее широко применяют в качестве реактива пикриновую кислоту или пикрат натрия (*реакция Балье*) для определения дигитоксина, дигоксина, строфантина К и др. Так, в соответствии с требованиями ФС для количественного определения коргликона, дигитоксина и строфантина К используют спектрофотометрию в видимой области спектра (495 ± 1 нм). Измеряют оптическую плотность раствора образовавшегося пикрата относительно спиртового раствора пикриновой кислоты. Параллельно в тех же условиях получают и измеряют оптическую плотность пикрата стандартного образца. По нему рассчитывают содержание дигитоксина (95–105%). Содержание суммы сердечных гликозидов в строфантине К и коргликоне вычисляют по калибровочному графику. Строфантин К должен содержать не менее 80% гликозидов (в пересчете на дигитоксин), а коргликон — 30–50% (в пересчете на конваллятоксин).

Качественную и количественную оценку сердечных гликозидов выполняют также с помощью метода ВЭЖХ, отличающегося высокой чувствительностью и позволяющего определить не только основные, но и сопутствующие гликозиды, например в 0,05%-ном растворе строфантина К для инъекций. Этот метод дает результаты, сопоставимые с биологическим контролем. ФС на дигоксин рекомендует метод ВЭЖХ для установления подлинности по идентичности времени удерживания основного пика на хроматограммах растворов испытуемого и стандартного образцов. Количественное содержание дигоксина определяют с помощью жидкостного хроматографа со спектрофотометрическим детектором при длине волны 220 нм. Содержание дигоксина вычисляют по измеренным площадям пиков испытуемого и стандартного образцов.

Биологическим методом активность устанавливают сравнением с препаратами-стандартами и выражают в ЛЕД (лягушачьих), КЕД (кошачьих) или ГЕД (голубиных) единицах действия. При биологическом методе контроля устанавливают наименьшие дозы стандартного и испытуемого лекарственного препарата, которые вызывают систолическую остановку сердца подопытных животных. Затем рассчитывают содержание единиц действия (ЕД) в 1,0 г исследуемого препарата, в одной таблетке или в 1 мл раствора (ГФ XI, вып. 2, с. 163). Этот метод ФС рекомендуют для оценки лекарственных препаратов, 1,0 г которых должен содержать строфантин К (43 000–58 000 ЛЕД или 5800–7100 КЕД, или 3827–4773 ГЕД), дигитоксина (8000–12 000 ЛЕД или 1900–2400 ГЕД), коргликона (19 000–27 000 ЛЕД или 3030–3700 КЕД). Недостаток биологического контроля — трудоемкость, длительность и малая точность. Нередко его сочетают с применением физико-химических методов.

Ряд сердечных гликозидов и их лекарственных форм могут быть определены полярографическим методом. Достоинство этого метода заключается в том, что определение выполняется за счет восстановления двойной связи, сопряженной с карбонильной группой лактонного цикла. Эта система, как известно, является одним из факторов, обуславливающих биологическую активность сердечных гликозидов. Еще более широкие возможности достигаются при применении полярографии в сочетании с предварительным хроматографическим разделением.

48.5. Хранение и применение

Лекарственные препараты сердечных гликозидов хранят по списку А, в хорошо закупоренной таре, предохраняющей от действия света и влаги (коргликон — при температуре не выше +5°C). Такие условия позволяют не допускать их гидролитического расщепления.

Большое влияние на стабильность гликозидов, особенно в растительном сырье, оказывают ферменты. Поэтому при его хранении и получении лекарственных веществ ферменты необходимо инактивировать. Это достигается путем высушивания

ния сырья при 40–60°C или обработки его парами этанола, эфира, хлороформа. После этого стабильность гликозидов значительно повышается.

Сердечные гликозиды, как правило, являются нейтральными соединениями. Они чувствительны к воздействию как кислот, так и щелочей. Под влиянием кислот, даже таких слабых, как уксусная, происходит отщепление легко гидролизуемых 2-дезоксахаров, являющихся составными компонентами сердечных гликозидов. В щелочной среде происходит необратимая изомеризация карденолидов или расщепление лактонного цикла с образованием фармакологически неактивных соединений. Под влиянием щелочи в лактонном цикле может происходить перемещение двойной связи из α - β -положения в β - γ -положение. Процесс гидролиза гликозидов сопровождается последовательным отщеплением моносахаридов, входящих в состав сахарного компонента. Установить стабильность сердечных гликозидов можно по отсутствию восстановительной способности, т. е. у них замещен полуацетальный гидроксил.

Сердечные гликозиды применяют в качестве кардиотонических средств при острой и хронической недостаточности кровообращения или сердечно-сосудистой недостаточности. Отличаются они по силе, продолжительности, скорости проявления действия, влиянию на центральную нервную систему.

Наиболее эффективны эти лекарственные препараты при внутривенном введении. Для этого их предварительно растворяют в 20–40%-ном растворе глюкозы или в изотоническом растворе до 0,025%-ной концентрации. Высшие разовые дозы индивидуальных сердечных гликозидов составляют 0,5 мг, суточные — 1,0 мг. Передозировка вызывает резкое нарушение сердечной деятельности. Это обусловило необходимость их включения в список А. Следует учитывать способность сердечных гликозидов постепенно накапливаться в организме (*степень кумуляции*).

ГЛАВА 49. АНТИБИОТИКИ-ГЛИКОЗИДЫ

49.1. Стрептомицины

Стрептомицин — один из основных представителей антибиотиков-гликозидов. Большинство из них являются гликозидами с агликонами — производными аминокислот и сахарными компонентами — аминосахарами.

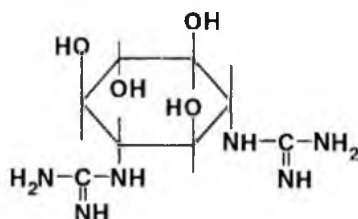
Стрептомицин впервые описан в 1944 г. американским ученым З. Ваксманом, который, однако, отметил, что значительную роль в этом открытии сыграли исследования Н.А. Красильникова и других ученых в области изучения антагонизма актиномицетов и бактерий.

По химической структуре стрептомицин может быть рассмотрен как гликозид — *N*-метил- α -L-глюкозамидо- β -L-стрептозидо-стрептидин (табл. 49.1).

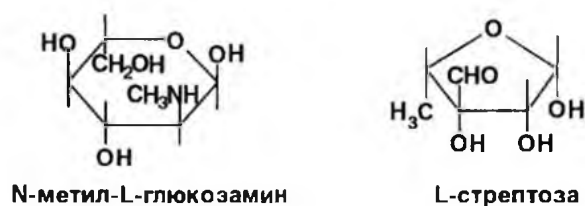
49.1. Свойства стрептомицина сульфата

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Streptomycin Sulfate — стрептомицина сульфат		Порошок белого или почти белого цвета без запаха. Гигроскопичен.

Агликон стрептомицина — стрептидин представляет собой 1,3-дигуанидино-2,4,5,6-тетраоксициклогексан или спирт — инозит, в котором две оксигруппы замещены остатками гуанидина:



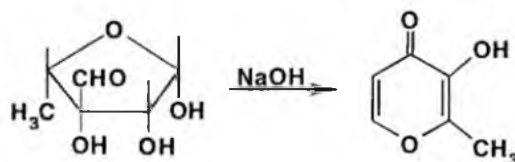
Сахарная часть стрептомицина представляет дисахарид стрептобиозамин, построенный из связанных между собой остатков *N*-метил-L-глюкозамина и L-стрептозы:



Промышленными продуцентами стрептомицина служат штаммы актиномицетов *Actinomyces streptomycini*, *Streptomyces griseus* и др. Процессы ферментации осуществляют из наиболее активных штаммов, благоприятных сред и других условий, обеспечивающих максимальный выход антибиотика. Затем из культуральной жидкости сорбируют стрептомицин, многократно пропуская через катиониты и оксид алюминия.

Стрептомицин проявляет основные свойства ввиду наличия в молекуле азотсодержащих (двух гуанидиновых и одной *N*-метильной) групп. Поэтому он легко образует соли (сульфат, гидрохлорид) и комплексы с ионами некоторых двухзарядных металлов. Применяют в медицине *стрептомицина сульфат* (см. табл. 49. I). Это вещество белого цвета, легко растворимое в воде, практически нерастворимое в органических растворителях (этанол, метанол, эфире, хлороформе).

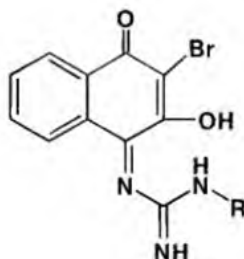
В слабокислой среде растворы стрептомицина устойчивы. Подобно другим гликозидам, он легко гидролизруется под действием сильных кислот с образованием стрептидина и стрептобиозамина. Стрептобиозамин затем распадается на *N*-метил-L-глюкозамин и L-стрептозу. Еще быстрее инактивируется стрептомицин в щелочной среде (на 50% в течение 3 ч под действием 0,1 М раствора гидроксида натрия). Однако при этом потеря активности обусловлена дегидратацией и изомеризацией L-стрептозы, которая превращается в *мальтол* (α -метил- β -окси- γ -пирон):



Мальтол образуется значительно быстрее (в течение 4 мин), если стрептомицин нагревать с 0,5 М раствором гидроксида натрия на кипящей водяной бане. При взаимодействии с ионами железа (III) в кислой среде мальтол превращается в соединение, имеющее фиолетовую окраску. Эту цветную реакцию используют для испытания подлинности стрептомицина. Она может быть применена и для его фотометрического определения. Мальтольная проба обусловлена наличием альдегидной группы в молекуле стрептомицина.

Альдегидная группа, проявляя восстановительные свойства, обуславливает положительные реакции стрептомицина с реактивом Несслера (бурое окрашивание вследствие восстановления металлической ртути) и с реактивом Фелинга, который образует красный осадок восстановленного оксида меди (I). При конденсации альдегидной группы с фенолами (резорцином) после нагревания стрептомицина в присутствии концентрированной серной кислоты на кипящей водяной бане появляется вишнево-красное окрашивание.

Остатки гуанидина в молекуле стрептомицина можно открыть по образованию фиолетово-красного окрашивания, которое возникает в щелочной среде под действием α -нафтола и гипобромита натрия. Происходит процесс окисления и бромирования α -нафтола с образованием имеющего хиноидный цикл нафтохинонимина:



Гуанидиновую часть молекулы можно идентифицировать в щелочной среде с помощью раствора нитропруссид натрия, подвергнутого воздействию ультрафиолетовых лучей, или смеси растворов нитропруссид натрия и гексацианоферрата (III) калия. Появляется оранжево-вишневое окрашивание.

Гуанидин можно также обнаружить по выделению аммиака при нагревании со щелочью. При нагревании стрептомицина с диацетилом и оксидом кальция возникает оранжево-красное окрашивание.

Стрептомицина сульфат можно идентифицировать также по наличию сульфат-иона и по образованию пикрата стрептидина (т. пл. 283–284°C). Вначале к раствору стрептомицина в метаноле добавляют концентрированную серную кислоту.

Получают кристаллический сульфат стрептомицина, который затем, действуя раствором пикриновой кислоты в горячей воде, превращают в пикрат.

ФС рекомендует для подтверждения подлинности стрептомицина сульфата использовать метод ТСХ. На пластинке со слоем силикагеля Н (содержащего карбомер) испытуемое вещество сравнивают с ГСО стрептомицина сульфата, неомицина сульфата и канамицина сульфата. В качестве проявителя используют нафталин-1,3-диол. Этим же методом определяют содержание примеси стрептомицина В (менее 3%).

Для установления подлинности стрептомицина сульфата, применяемого в качестве стандарта при биологическом контроле, используют ПМР-спектроскопию. Спектр ПМР должен соответствовать рисунку спектра, прилагаемому к ФС. Регистрируют спектр ПМР на ЯМР-спектрометре, устанавливая характерные сигналы при 1,26; 2,89; 3,31; 5,32; 5,57 и 5,07 м. д.

Методом ГЖХ устанавливают отсутствие примеси формальдегида.

Количественно стрептомицина сульфат определяют фотоколориметрическим методом, используя реакцию образования мальтола (не менее 90%). Светопоглощение измеряют в максимуме при 525 нм относительно смеси реактивов. Эта же химическая реакция лежит в основе цериметрического определения стрептомицина сульфата. Навеску растворяют в воде, добавляют 1 М раствор гидроксида натрия и кипятят на водяной бане 5 мин. После охлаждения и подкисления 1 М раствором серной кислоты добавляют 2%-ный раствор хлорида железа (III) и титруют 0,01 М раствором сульфата церия до исчезновения характерной красноватой окраски.

Биологическую активность стрептомицина сульфата устанавливают методом диффузии в агар с тест-микробом (ГФ XI, вып. 2, с. 210). Он должен содержать не менее 730 мкг/мл (ЕД/мл) в пересчете на сухое вещество (1 мкг химически чистого стрептомицина соответствует активности, равной 1 ЕД). Проводят также испытания на пирогенность, стерильность, токсичность, прозрачность, цветность и др.

Трилонометрическим методом определяют содержание сульфатов (18–21,5%) по связанному объему 0,1 М раствора бария хлорида (индикатор металлофталейн).

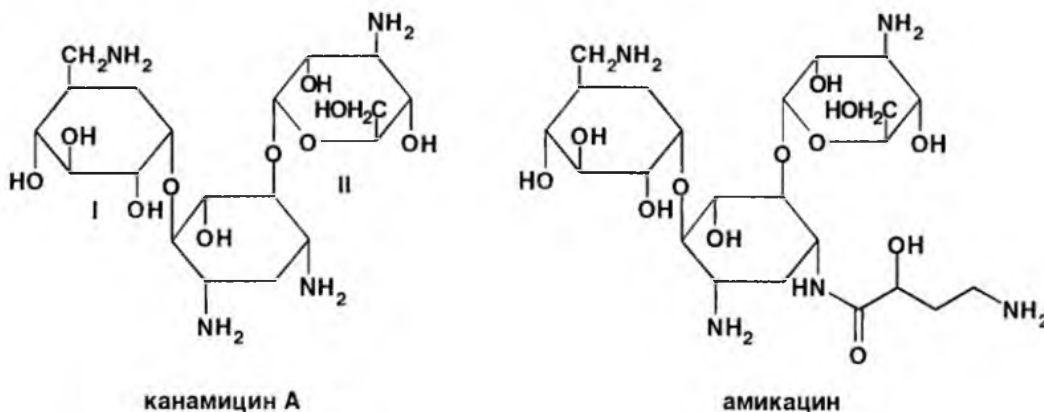
Стрептомицина сульфат хранят по списку Б, в сухом помещении (учитывая гигроскопичность), при температуре не выше 25°C. Упаковывают во флаконы, герметически закрытые резиновыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками. В одном флаконе по 0,25, 0,5 и 1,0 г активного вещества в пересчете на стрептомицин основание, что соответствует 250 000, 500 000 и 1 000 000 ЕД.

Назначают главным образом для лечения различных форм туберкулеза, а также при заболеваниях, вызванных чувствительными к стрептомицинам бактериями (пневмонии, перитоните, гонорее, бруцеллезе и т. д.). Вводят внутримышечно по 0,5–1,0 г в сутки.

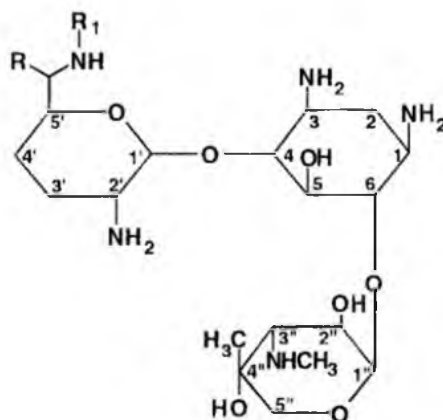
49.2. Антибиотики-аминогликозиды

Группа антибиотиков — канамицинов, продуцируемых лучистым грибом *Streptomyces kanamiseticus*, включает канамицин А, канамицин В и канамицин С. Наименьшую токсичность проявляет канамицин А, поэтому он составляет основную массу (94%) канамицина сульфата. В структуру канамицина А входит аглюкон 2-дезоксистрептамин (мезо-1,3-диамино-4,5,6-триоксициклогексан) и два остатка сахаров: 6-амино-6-дезоксид-Д-глюкоза (I) и 3-амино-3-дезоксид-Д-глюкоза (II).

Полусинтетическим аналогом, получаемым из канамицина А, является сходный с ним по химической структуре амикацин, который в виде сульфата применяется в медицинской практике. Основное его структурное отличие от канамицина заключается в наличии 4-амино-L-2-оксибутирильного радикала. Кроме того, вместо аглюкона 2-дезоксид-Д-стрептамина у амикацина в молекуле 2-дезоксид-L-стрептамин:



С канамицином сходен антибиотик гентамицин — продукт жизнедеятельности *Micromonospora purpurea*. Он включает смесь трех антибиотиков — гентамицинов С₁, С₂ и С₁₅:



где $C_1 - R = CH_3$; $R_1 = CH_3$; $C_2 - R = CH_3$; $R_1 = H$; $C_{1a} - R = H$; $R_1 = H$.

В медицинской практике применяют смесь сульфатов гентамицинов C_1 , C_2 , C_{1a} под названием гентамицина сульфат.

По физическим свойствам антибиотики-гликозиды (табл. 49.2) представляют собой порошки белого с желтоватым или кремоватым оттенком цвета, без запаха, гигроскопичные. Характерная их физическая константа — удельное вращение растворов.

49.2. Свойства антибиотиков-гликозидов

Лекарственное вещество	Описание
Kanamycin Sulfate — канамицина сульфат	Белый кристаллический порошок, без запаха. Гигроскопичен. Удельное вращение от $+103$ до $+115^\circ$ (5%-ный водный раствор)
Gentamycin Sulfate — гентамицина сульфат	Белый порошок с кремоватым оттенком. Гигроскопичен. Удельное вращение от $+107$ до $+121^\circ$ (1%-ный водный раствор)
Amikacin Sulfate — амикацина сульфат	Аморфный порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета. Гигроскопичен. Удельное вращение от $+74$ до $+84^\circ$ (2%-ный водный раствор)

Антибиотики-гликозиды легко или очень легко растворимы в воде, практически нерастворимы в этаноле, эфире, хлороформе.

Для испытания подлинности канамицина сульфата используют цветную реакцию со спиртовым раствором орцина и концентрированной хлороводородной кислотой в присутствии хлорида железа (III). При нагревании реакционной смеси в кипящей водяной бане образуется окрашенное в зеленый цвет вещество. Аналогичные результаты получаются, если вместо орцина использовать в качестве реактива 20%-ный спиртовой раствор α -нафтола. Эти реакции обусловлены образованием фурфурола из сахаров. Амикацина сульфат можно обнаружить с помощью цветных реакций, в частности с антроном, по голубовато-фиолетовому окрашиванию. Если к водному раствору амикацина сульфата добавить раствор гидроксида натрия, а затем нитрата кобальта, то появляется фиолетовое окрашивание.

Присутствие аминокислот в молекулах антибиотиков-аминогликозидов устанавливают цветной реакцией с 0,2%-ным раствором нингидрина в смеси бутанола и пиридина. При нагревании в течение 5 мин на водяной бане появляется фиолетовое окрашивание. После гидролиза в кислой среде канамицина сульфат дает положительные реакции на углеводы с аммиачным раствором нитрата серебра, реактивами Несслера и Фелинга.

Поскольку канамицина и гентамицина сульфаты являются смесями нескольких веществ, для испытания их подлинности используют метод ТСХ с закрепленным слоем сорбента. Хроматограмму канамицина проявляют нингидрином, а гентамицина — парами йода и сравнивают с хроматограммами стандартных образцов. Метод ТСХ на закрепленном слое силикагеля КСК №2 используют для установления подлинности амикацина сульфата (проявитель раствор нингидрина), а также для обнаружения в нем примеси канамицина.

ПМР-спектроскопию применяют для идентификации антибиотиков-аминогликозидов: неомицина В, мономицина А, канамицина А, тобрамицина, гентамицина и сизомицина. Наличие в слабых полях ПМР-спектров дублетных сигналов аномальных протонов углеводных фрагментов и сигналов, характерных для циклитолов, является общим для всей этой группы. Каждый из указанных антибиотиков имеет характерные сигналы поглощения, соответствующие определенным структурным фрагментам молекул. Однозначная связь спектральных параметров ПМР с химической и структурной природой молекул позволяет устанавливать подлинность каждого из антибиотиков в отсутствии образцов-свидетелей. Спектроскопию ЯМР ^{13}C используют для идентификации стрептомицина, неомицина, мономицина, тобрамицина, канамицина А и его полусинтетического аналога — амикацина.

Компонентный состав гентамицина сульфата определяют методом ВЭЖХ по площадям пиков каждого компонента. Содержание гентамицина C_1 должно быть 25-50%, C_{1a} — от 10 до 35%, суммы C_2 и C_{2a} — от 25 до 55%.

При испытании на чистоту в 33%-ных растворах антибиотиков в серной кислоте определяют на спектрофотометре светопоглощающие примеси при длине волны 400 нм (оптическая плотность не должна превышать 0,3). Методом ГЖХ определяют содержание остаточных растворителей в амикацина сульфате (этилового и пропилового спирта). Проводят также иные испытания, подтверждающие степень чистоты антибиотиков.

Биологическую активность (ГФ XI, вып. 2, с. 210) устанавливают методом диффузии в агар с тест-микробами: 1 мкг каждого химически чистого антибиотика соответствует специфической активности, равной 1 ЕД. В канамицина сульфате определяют также содержание канамицина В (не более 5% — биологическим методом и не более 4% — методом ВЭЖХ).

Поскольку лекарственные препараты антибиотиков — гликозидов содержат связанную серную кислоту, они дают положительную реакцию на сульфат-ион. После осаждения хлоридом бария количественно определяют содержание сульфатов гравиметрическим или обратным трилонометрическим методом (индикатор метилфталесин). Для канамицина сульфата ФС рекомендует оба указанных метода.

Для количественного определения гентамицина сульфата применяют также нингидриновый и поляриметрический методы. Сопоставимые результаты с поляриметрическим анализом дает фотоколориметрический метод, основанный на образовании окрашенного комплекса гентамицина с солями меди в щелочной среде. Для фотометрического определения гентамицина используют цветную реакцию с салициловым альдегидом при pH 7,0. Образующееся при нагревании окрашенное салицилиденное производное поглощает в области 405 нм.

Для количественной оценки антибиотиков-аминогликозидов используют и другие физико-химические методы, в частности спектрофотометрию, основанную на измерении поглощения продуктов превращения этих антибиотиков в дигидролутидиновые и другие производные. Разработана унифицированная методика спектрофотометрического количественного определения антибиотиков-аминогликозидов, основанная на образовании продуктов взаимодействия с азокрасителем кислотным хром сине-черным R (кальконом). Методика селективна и сопоставима с результатами микробиологического определения (А.В. Кукурека). Особенно широко для количественного экстракционно-фотометрического определения канамицина и гентамицина в лекарственных формах и биологических жидкостях применяют такие красители, как бромтимоловый синий, кислотный черный С и др.

Лекарственные препараты антибиотиков-аминогликозидов хранят по списку Б, в сухом, защищенном от света месте, в плотно закупоренной таре, при комнатной температуре.

Антибиотики-гликозиды обладают более широким спектром антибактериального действия, чем лекарственные препараты пенициллинов, тетрациклинов, левомицетинов. Назначают их внутрь и парентерально для лечения инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Канамицина сульфат оказывает также бактерицидное действие в отношении микобактерий туберкулеза. Его назначают по 0,5–1,0 г для инъекций. Гентамицина сульфат назначают внутримышечно в виде 4%-ного водного раствора при лечении инфекционных заболеваний, в т. ч. кожи, костей, суставов, легких, мочевых путей. Одним из наиболее активных в этой группе является амикацина сульфат. Его назначают внутримышечно или внутривенно при сепсисе и других тяжелых инфекциях мочевых и дыхательных путей. Выпускают в виде ампулированных растворов по 2 мл, содержащих 0,1 или 0,5 г амикацина сульфата.

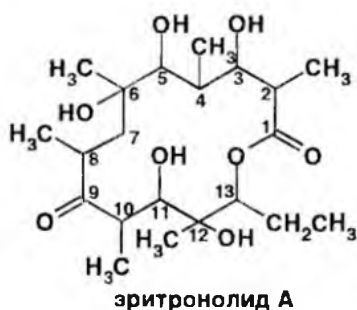
49.3. Антибиотики-макролиды и азалиды

Основу химической структуры антибиотиков-макролидов и азалидов составляет макроциклическое лактонное кольцо с 12–17 атомами углерода в цикле. Из этой группы антибиотиков в медицинской практике наиболее широко применяют природный антибиотик эритромицин и его полусинтетический аналог азитромицин. Их можно отнести к группе родственных стрептомицину антибиотиков-аминогликозидов, так как макроциклическое лактонное кольцо β-гликозидной связью соединено с аминсахарами и нейтральными сахарами. Характерно, что сахарные компоненты эритромицинов подобны сахарам, входящим в состав сердечных гликозидов (табл. 49.3).

49.3. Химический состав эритромицинов

Антибиотики	Агликон	Сахарная часть	
		Аминсахар	Нейтральный сахар
Эритромицин А	Эритронолид А	Дезозамин	Кладиноза
Эритромицин В	Эритронолид В	Дезозамин	Кладиноза
Эритромицин С	Эритронолид С	Дезозамин	Микароза

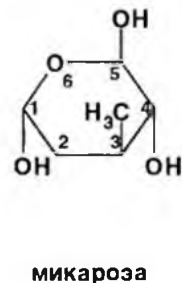
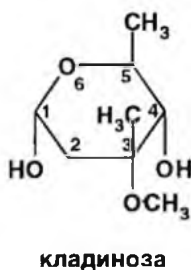
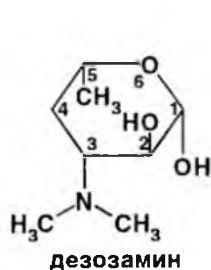
Эритронолиды по химическому строению представляют собой циклическую систему, состоящую из 13 углеродных атомов и включающую лактонные кольца (полигидроксилактоны):



От эритронолида А эритронолид В отличается отсутствием гидроксила в положении 12, а эритронолид С — только пространственным расположением некоторых функциональных групп.

Аминосакхара присоединяются к молекуле агликона гликозидной связью в положении 5, а нейтральные сахара — в положении 3.

В качестве аминосакхара как азитромицин, так и эритромицины А, В и С содержат дезозамин (3-диметиламино-4,6-ди-дезоксигексопиранозу). Нейтральный сахар в положении 3 у азитромицина, эритромицинов А и В — *кладиноза*. В молекуле эритромицина С содержится нейтральный сахар — *микароза*:



Аглюкон азитромицина отличается от эритронолида А тем, что кроме 13 углеродных атомов имеет (в положении 10) метиламиногруппу в лактонном кольце.

Эритромицин продуцируют *Streptomyces erythreus* или другие родственные микроорганизмы.

49.4. Свойства эритромицина и азитромицина

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Erythromycin — эритромицин		Кристаллы или порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета. Гигроскопичен. Удельное вращение от -71 до -78° (2%-ный раствор в абсолютном этиловом спирте)
Azithromycin — азитромицин		Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок. Удельное вращение от -45 до -49° (2%-ный раствор в абсолютном этаноле)

Эритромицин и азитромицин (табл. 49.4) представляют собой белые или с желтоватым оттенком кристаллические вещества, практически нерастворимые в воде. Эритромицин легко растворим в этаноле, эфире, хлороформе и в растворе хлороводородной кислоты. Азитромицин трудно растворим в этаноле и легко — в хлороформе.

Для установления подлинности эритромицина и азитромицина снимают ИК-спектры, которые в области $4000\text{--}400\text{ см}^{-1}$ должны быть идентичны соответствующим ИК-спектрам ГСО. Методом ТСХ испытание на подлинность выполняют на хроматографических пластинках Сорбфил, нанося на них соответственно растворы эритромицина, азитромицина и их ГСО. Полученные основные пятна на пластинке должны быть идентичны у испытуемых антибиотиков и ГСО. Установить наличие эритромицина А в присутствии эритромицинов В и С можно с помощью электрофореза на бумаге.

Эритромицин обнаруживают также цветными реакциями. При растворении в ацетоне и концентрированной хлороводородной кислоте раствор приобретает оранжевое окрашивание, переходящее в красное, а затем в фиолетово-красное. К окрашенному раствору приливают хлороформ и перемешивают. После отстаивания хлороформный слой приобретает фиолетовый цвет. С концентрированной серной кислотой эритромицин образует красно-коричневое окрашивание, а при нагревании на водяной бане с ксантгидролом — красное.

Методом ГЖХ определяют содержание примесей остаточных растворителей — в эритромицине не должно быть бутилацетата, а в азитромицине допускается примесь ацетона (не более 0,5%).

Методом ТСХ по значению R_f в эритромицине устанавливают содержание примеси ангидроэритромицина. В азитромицине этим же методом определяют наличие специфических примесей. Методом ВЭЖХ определяют сумму эритромицинов А, В, С, используя метод внутренней нормализации. Расчет ведут по отношению к содержанию в ГСО эритромицина А (сумма эритромицинов должна быть не менее 93%, в т. ч. эритромицинов В и С — не более 5%).

Биологическую активность эритромицина и азитромицина определяют методом диффузии в агар с тест-микробом *Bacillus cereus* (ГФ XI, в. 2, с. 210).

Хранят эритромицин и азитромицин по списку Б, в защищенном от света месте, при комнатной температуре.

Эритромицин и азитромицин — антибиотики широкого спектра действия. Эритромицин и эритромицина фосфат применяют при различных инфекционных заболеваниях дыхательных путей, септических состояниях и гнойно-воспалительных процессах кожи и мягких тканей. Назначают внутрь по 0,25 г (4–6 раз в день) в виде таблеток или в капсулах, а эритромицина фосфат вводят в виде растворов внутривенно по 0,05, 0,1 или 0,2 г. Азитромицин эффективен также при урогенитальных инфекциях. Его назначают один раз в сутки по 0,5–1,0 г в виде таблеток или сиропа. Курсовая доза от 1,5 до 3,0 г.

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

ГЛАВА 50.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

К числу гетероциклических относят органические соединения, циклы которых включают, кроме атомов углерода, один или несколько других элементов. В образовании циклов могут принимать участие различные гетероатомы, но чаще всего кислород, азот и сера.

Гетероциклические соединения широко распространены в природе. На их долю приходится около 50% природных веществ, в том числе отличающихся высокой биологической активностью (алкалоиды, витамины, ферменты, антибиотики). Многие из этих биологически активных веществ применяют в качестве лекарственных средств или исходных продуктов для их синтеза. Источниками биологически активных природных веществ, имеющих гетероциклическую структуру, служат продукты растительного и животного происхождения.

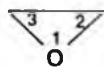
За счет гетероциклических соединений непрерывно пополняется число синтетических лекарственных веществ. Предпосылкой для этого является «родство» их строения с природными биологически активными веществами организма человека. Поэтому в настоящее время на долю гетероциклических соединений приходится более половины применяемых в медицине лекарственных веществ.

По химическому строению гетероциклические соединения очень разнообразны. Они различаются общим числом атомов в цикле, природой гетероатомов и их количеством в цикле.

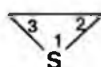
По числу всех атомов в циклах гетероциклические соединения делят на трех-, четырех-, пяти-, шести- и семичленные, а по характеру гетероатомов — на азот-, кислород-, серосодержащие. Число этих гетероатомов может быть от одного до четырех.

Классифицируют гетероциклические соединения на следующие группы.

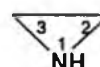
Трехчленные гетероциклы с одним гетероатомом:



этиленоксид
(оксиран, окись этилена)



этиленсульфид
(тииран)



этиленимин
(азиридин)

Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом:



фуран



тиофен



пиррол

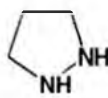


пирролидин

Пятичленные гетероциклы с несколькими гетероатомами:



пиразол



пиразолидин



имидазол



имидазолидин



1,3-тиазол



тиазолидин



1,3-оксазол



1,2,3-оксадиазол



1,3,4-тиадиазол



1,2,4-тиадиазол



1,2,4-триазол



1,2,3,4-тетразол

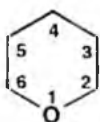
Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом:



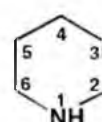
α-пиран



γ-пиран

тетрагидро-
пиран

пиридин



пиперидин

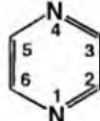
Шестичленные гетероциклы с несколькими гетероатомами:



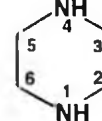
пиридазин



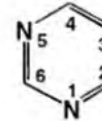
пиримидин



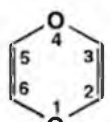
пиразин



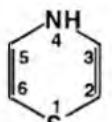
пиперазин



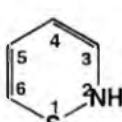
1,3,5-триазин



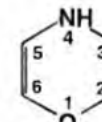
диоксин



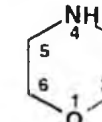
1,4-тиазин



1,2-тиазин

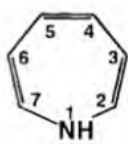


оксазин

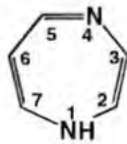


морфолин

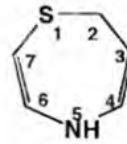
Семичленные гетероциклы с одним и двумя гетероатомами:



азепин



1,4-дiazепин



1,5-тиазепин

Молекулы гетероциклов могут содержать различные заместители. Известно также большое число систем, в которых гетероциклы конденсированы между собой и с другими ароматическими или гидроароматическими циклами. Конденсированные гетероциклические системы составляют структурную основу многих природных и синтетических лекарственных веществ.

Наличие гетероатомов в молекулах гетероциклических соединений обуславливает значительную лабильность их молекул по сравнению с другими органическими соединениями. Это особенно проявляется у гетероциклов с несколькими гетероатомами и при наличии различных заместителей в молекуле. Такие производные имеют наибольшую тенденцию к раскрытию цикла и рециклизации, а также к различного рода таутомерным превращениям.

Перечисленные особенности химической структуры имеют важное значение для синтеза и анализа гетероциклических соединений. Кроме того, есть все основания предполагать, что одной из основных причин высокой биологической активности многих гетероциклических соединений является особенность их химической структуры, обеспечивающая в широких пределах возможность перемещения электронов.

Лекарственные средства, имеющие гетероциклическую структуру, можно получить из природного сырья или синтетическим путем. Некоторые гетероциклические соединения выделяют из продуктов переработки каменноугольной смолы, содержащей пиридин и его гомологи, хинолин, изохинолин, акридин, индол и др. Древесная смола содержит метилфуран, фурфурол. Более сложные по химической структуре гетероциклические соединения представляют собой многие алкалоиды, витамины, ферменты, содержащиеся в растениях.

Способы синтеза гетероциклических соединений разнообразны. Их синтезируют из ряда алифатических производных путем замыкания цикла, превращения гетероциклов друг в друга (рециклизация), гидрирования ненасыщенных гетероциклических соединений до насыщенных, введения различных радикалов в простые по структуре гетероциклы или получения из них конденсированных систем.

Большинство методов синтеза основано на так называемой гетероциклизации, т.е. на образовании гетероцикла в результате замыкания в цикл одного или двух алифатических соединений. Такие реакции основаны главным образом на конденсации дикарбонильных соединений (альдегидов, карбоновых кислот) с аммиаком или алифатическими и ароматическими соединениями, содержащими в молекуле первичную ароматическую аминогруппу. Этот общий принцип использован для получения различных азотсодержащих гетероциклов, составляющих структурную основу многих синтетических и природных лекарственных веществ. Гетероциклические системы получают также из ароматических и гетероциклических соединений, содержащих в молекулах аминогруппы, путем конденсации их с карбонильными соединениями (альдегидами, кетонами).

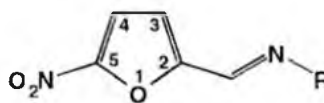
ГЛАВА 51. ПРОИЗВОДНЫЕ ФУРАНА

51.1. Производные 5-нитрофурана

Используемые в качестве лекарственных веществ, производные 5-нитрофурана имеют различные заместители в положении 2:



фуран

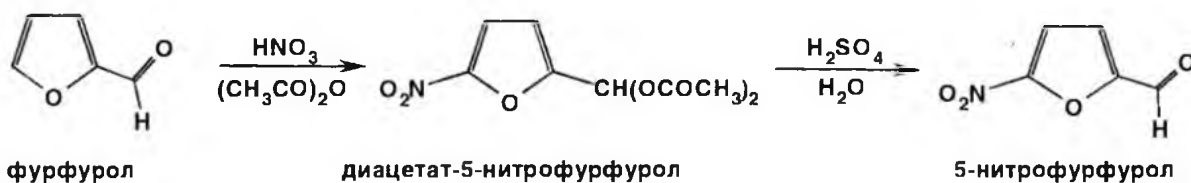


производные
5-нитрофурана

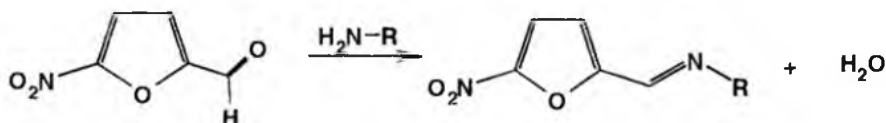
Из многочисленных синтезированных в 50-е гг. XX в. в Институте органического синтеза АН Латвии (С.А. Гиллер, К.К. Вентер, Р.Ю. Калнберг) производных нитрофурана в качестве химиотерапевтических средств наиболее широко применяют: нитрофурал (фурацилин), нитрофурантоин (фурадонин), фуразолидон, фуразидин (фурагин).

Исходный продукт синтеза производных 5-нитрофурана — фурфурол (α -фурилальдегид). Его получают из отходов деревообрабатывающей промышленности, а также из соломы, шелухи подсолнечника, корочек хлопчатника путем обработки разведенной серной кислотой и отгонки с водяным паром. При этом происходит образование фурфурола из пентоз (моносахаридов) и пентозанов (полисахаридов), содержащихся в этом сырье.

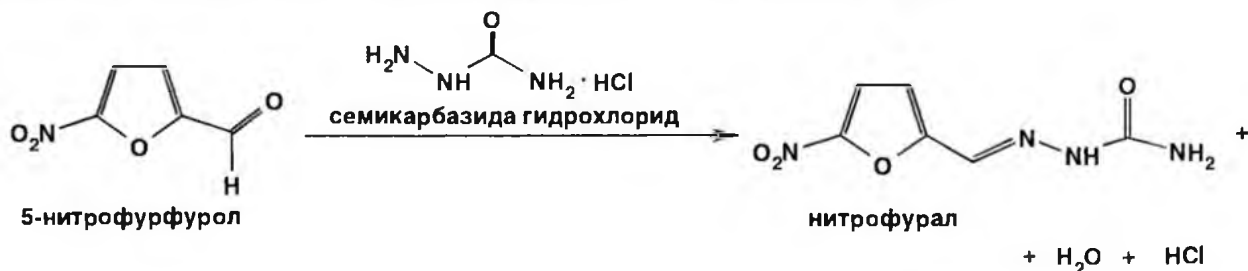
Из фурфурола нитрованием получают 5-нитрофурфурол. Процесс этот наиболее экономичен при последовательном получении вначале диацетата 5-нитрофурфурола, который затем гидролизуют разведенной серной кислотой до 5-нитрофурфурола:



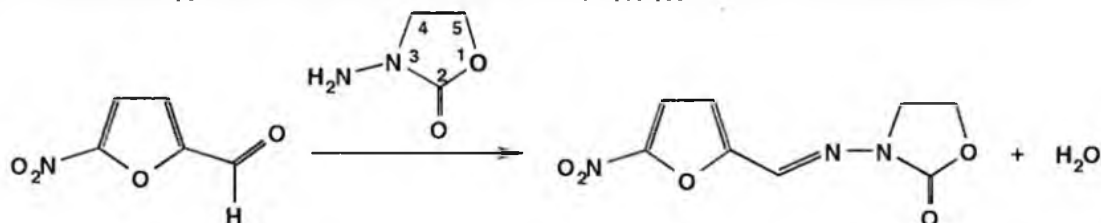
Дальнейший синтез основан на конденсации 5-нитрофурфурола с различными веществами, содержащими аминогруппу, по общей схеме:



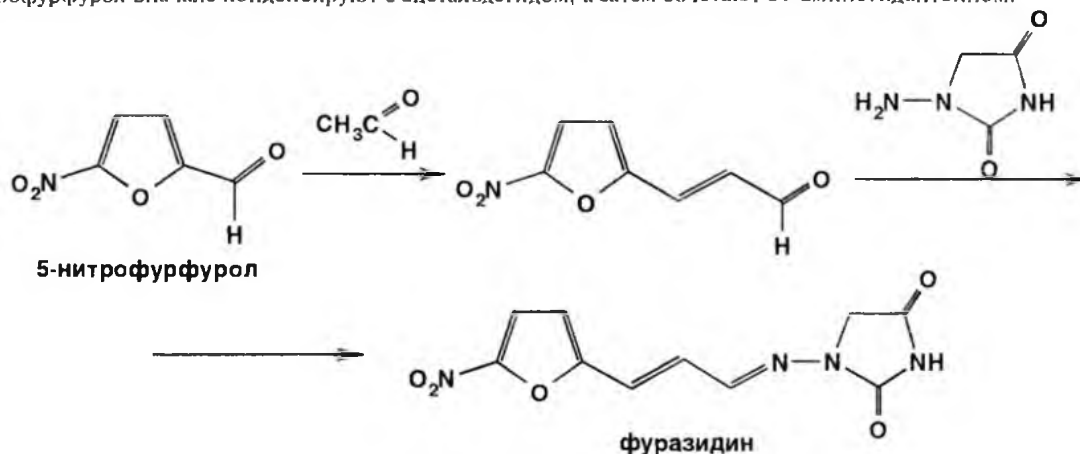
Для синтеза нитрофураля на 5-нитрофурфурол действуют семикарбазида гидрохлоридом:



Фуразолидон синтезируют аналогично конденсацией 5-нитрофурфурола с 3-аминооксазолидоном-2:



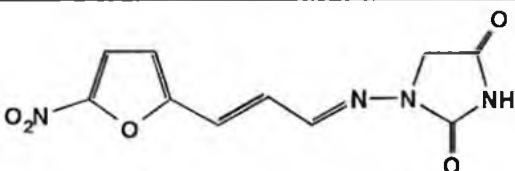
При синтезе фуразидина, у которого иминная группа отделена от нитрофуранового фрагмента этиленовым радикалом, 5-нитрофурфурол вначале конденсируют с ацетальдегидом, а затем сочетают с *l*-аминогидантоином:



51.1. Свойства производных 5-нитрофурана

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Nitrofurazone — нитрофураля (Фурацилин)	5-нитрофурфурола семикарбазон	Желтый или зеленовато-желтый мелкокристаллический порошок без запаха. Т. пл. 230–236°C
Nitrofurantoin — нитрофурантоин (Фурадонин)	<i>N</i>-(5-нитро-2-фурфуриден)-<i>l</i>-аминогидантоин	Порошок желтого или желтого с зеленым оттенком цвета. Т. пл. 258–263°C (с разложением)
Furazolidone — фуразолидон	<i>N</i>-(5-нитро-2-фурфуриден)-3-аминооксазолидон-2	Желтый или желтый с зеленоватым оттенком мелкокристаллический порошок без запаха. Т. пл. 253–258°C (с разложением)

Окончание таблицы 51.1.

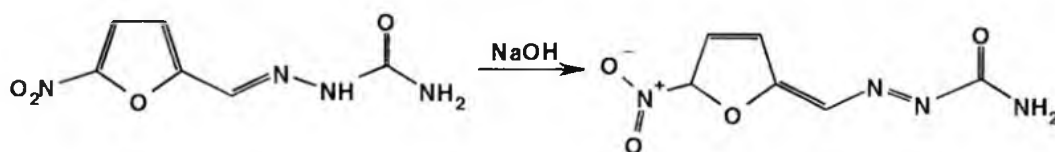
Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Furazidin — фуразидин (Фурагин)	 1-[3-(5-нитро-2-фурил)-аллилиденамино]-гидантоин	Порошок от желтого до оранжевого цвета без запаха

Производные нитрофурана сходны по физическим свойствам (табл. 51.1). Это желтые с зеленоватым оттенком кристаллические вещества, без запаха. Они очень мало растворимы или практически нерастворимы в воде и этаноле (нитрофура́л очень мало и медленно растворим), мало или умеренно растворимы в диметилформамиде, мало или очень мало — в ацетоне. Ввиду наличия не только нитро-, но и имидной группы нитрофура́л проявляет в растворах кислотные свойства и лучше других растворяется в щелочах. В кипящей воде нитрофура́л растворим в соотношении 1:5000. Фуразидин выпускают также в виде растворимой в воде калиевой соли.

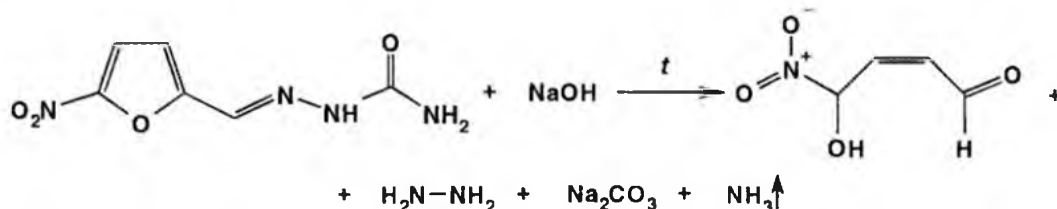
Для испытания подлинности используют ИК-спектры производных нитрофурана. Их спрессовывают в виде таблеток с бромидом калия и снимают спектры в области $1900-700\text{ см}^{-1}$. ИК-спектры должны полностью совпадать с ИК-спектрами ГСО. ИК-спектр нитрофура́ла имеет полосы поглощения при 971, 1020, 1205, 1250, 1587, 1724 см^{-1} .

Используемые для испытаний производных 5-нитрофурана химические реакции основаны на их гидролитическом расщеплении, окислительно-восстановительных, кислотно-основных свойствах, образовании ацисолей (нитрогруппа).

Подлинность производных 5-нитрофурана устанавливают по цветной реакции с водным раствором гидроксида натрия. Структура образующихся продуктов находится в зависимости от условий проведения реакции, особенностей химического строения производных 5-нитрофурана, температуры, растворителя и концентрации реактива. Нитрофура́л при использовании разбавленных растворов щелочей образует ацисоль, окрашенную в оранжево-красный цвет:

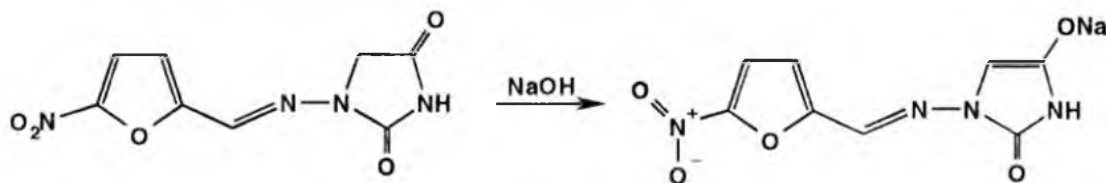


При нагревании нитрофура́ла в растворах гидроксидов щелочных металлов происходит разрыв фуранового цикла и образуются карбонат натрия, гидразин и аммиак. Последний обнаруживают по изменению окраски влажной красной лакмусовой бумаги:

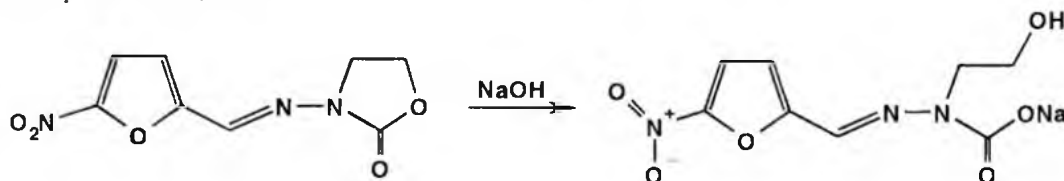


Фуразидин после нагревания (2 мин) с 30%-ным раствором гидроксида натрия приобретает коричневое окрашивание.

Нитрофурантоин в разбавленных растворах щелочей при комнатной температуре образует в результате таутомерных превращений гидантоина ацисоль, окрашенную в темно-коричневый цвет:



Раствор фуразолидона в тех же условиях, но при нагревании приобретает бурое окрашивание за счет разрыва лактонного цикла и образования ацисоли:



Эта реакция может быть использована для отличия нитрофураля от нитрофурантоина и фуразолидона.

Фуразолидон и нитрофурантоин можно отличить друг от друга по различной окраске продуктов взаимодействия с едкими щелочами в среде неводных растворителей основного характера, например диметилформамида. В качестве реактива используют подно-спиртовый раствор гидроксида калия. Нитрофурантоин при этом последовательно окрашивается в желтый, а затем в коричневато-желтый и светло-коричневый цвет. Фуразолидон приобретает красно-фиолетовое окрашивание, переходящее в темно-синее, а затем в фиолетовое или красно-фиолетовое.

Характерные цветные реакции, позволяющие отличать друг от друга производные 5-нитрофурана, дает спиртовый раствор гидроксида калия в сочетании с ацетоном: нитрофураля приобретает темно-красное окрашивание, нитрофурантоин — зеленовато-желтое, переходящее в бурое с выпадением бурого осадка, фуразолидон — постепенно появляющееся красное окрашивание, переходящее в бурое, фуразидин приобретает красное окрашивание с выпадением объемного красного осадка.

Нитрофураля, нитрофурантоин и фуразолидон идентифицируют с помощью общей реакции образования 2,4-динитрофенилгидразона (температура плавления 273°C). Он выпадает в осадок при кипячении раствора лекарственного вещества в диметилформамиде с насыщенным раствором 2,4-динитрофенилгидразина и 2 М раствора хлороводородной кислоты.

Раствор нитрофураля в диметилформамиде после добавления свежеприготовленного 1%-ного раствора нитропруссид натрия и 1 М раствора гидроксида натрия дает красное окрашивание. Нитрофурантоин в этих условиях приобретает желтое, а фуразолидон (через 5 мин) — оливково-зеленое окрашивание.

Производные нитрофурана образуют в слабощелочной среде окрашенные нерастворимые комплексные соединения с солями серебра, меди, кобальта и других тяжелых металлов. При добавлении к раствору нитрофурантоина (в смеси диметилформамида и воды) 1%-ного раствора сульфата меди (II), нескольких капель пиридина и 3 мл хлороформа после встряхивания хлороформный слой приобретает зеленое окрашивание. Комплексные соединения нитрофураля и фуразолидона в этих условиях не извлекаются хлороформом.

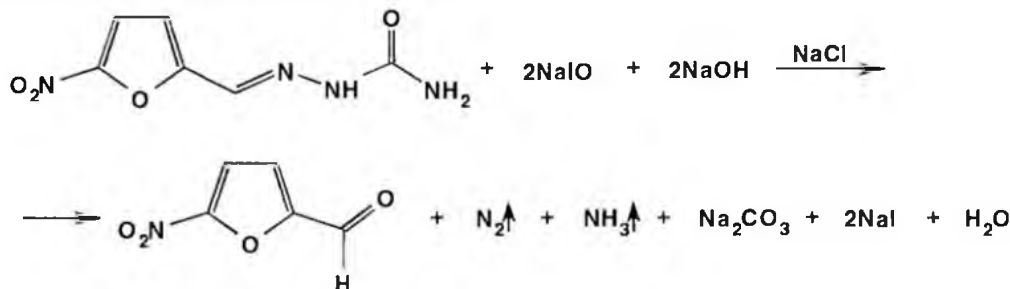
Окислительно-восстановительные реакции (образования «серебряного зеркала», с реактивом Фелинга) могут быть выполнены после щелочного гидролиза, сопровождающегося образованием альдегидов.

При испытаниях на чистоту устанавливают в производных 5-нитрофурана допустимое содержание посторонних примесей (от 0,4 до 1%). Испытания выполняют методом ТСХ, используя готовые хроматографические пластинки типа Силуфол УФ-254 или Силикагель Г, различные системы растворителей для восходящей хроматографии. Проявителем служит фенилгидразина гидрохлорид или УФ-свет при длине волны 254 нм. Сравнивают со свидетелями количество, величину и окраску пятен на хроматограммах. В фуразидине определяют отсутствие легкообугливающих (при 250°C) примесей.

Количественное определение проявляющего восстановительные свойства нитрофураля выполняют йодометрическим методом, основанным на окислении йодом в щелочной среде (для улучшения растворимости к навеске прибавляют хлорид натрия и смесь подогревают). Титрованный раствор йода в щелочной среде образует гипойодит:



Гипойодит окисляет нитрофураля до 5-нитрофураля:

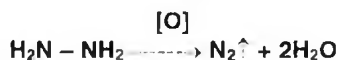


После окончания процесса окисления нитрофураля раствор подкисляют и титруют выделившийся избыток йода тиосульфатом натрия:



Нитрофурантоин (по ФС) и фуразолидон, проявляющие слабые основные свойства, количественно определяют методом неводного титрования в диметилформамиде. Титруют 0,1 М раствором метилата натрия (индикатор тимоловый синий).

Известен способ определения нитрофураля броматометрическим методом, основанным на окислении гидразиновой группы в присутствии концентрированных кислот при температуре 80–90°C:



Фуразидин-калий количественно определяют ацидиметрически, титруя 0,01 М раствором хлороводородной кислоты (индикатор бромтимоловый синий).

Для установления подлинности и количественного определения нитрофураля используют УФ-спектры его 0,0006%-ных растворов в смеси диметилформамида с водой (1:50). Максимумы поглощения такого раствора в области 245–450 нм находятся при 260 и 375 нм, а минимум — при 306 нм. Максимумы второй полосы поглощения (365–375 нм) более специфичны для производных 5-нитрофурана, т. к. обусловлены наличием различных электронодонорных групп в положении 2 фуранового цикла. Количественное спектрофотометрическое определение выполняют при 375 нм и рассчитывают содержание с использованием стандартного образца нитрофураля.

Для испытания подлинности нитрофурантоина, фуразолидона и фуразидина используют УФ-спектры растворов в области 240–450 нм. Растворителем служит диметилформамид с водой или ацетатным буферным раствором. В этих условиях нитрофурантоин имеет максимумы поглощения при 266 и 367 нм; фуразолидон — максимумы при 260 и 367 нм и минимум при 302 нм; фуразидин — максимумы при 292 и 396 нм. Количественное спектрофотометрическое определение фуразолидона выполняют при 367 нм (растворитель 0,5%-ный раствор диметилформамида в воде). Содержание рассчитывают по ГСО фуразолидона или по величине удельного показателя поглощения (750). Фуразидин количественно определяют при длине волны 396 нм (растворитель 0,6%-ный раствор диметилформамида в ацетатном буферном растворе). Расчеты выполняют по ГСО стандартного образца фуразидина.

Растворителем для УФ-спектрофотометрического определения может служить 50%-ный раствор серной кислоты, в котором нитрофураля, нитрофурантоина и фуразолидона имеют максимумы поглощения при 227 нм.

Количественное определение нитрофураля, нитрофурантоина и фуразолидона можно проводить фотоколориметрическим методом, основанным на использовании цветных реакций с едкой щелочью в различных растворителях.

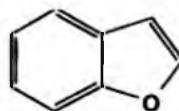
Производные 5-нитрофурана хранят по списку Б в прохладном месте в хорошо укуренной таре, предохраняющей от действия света и влаги.

Нитрофураля назначают наружно для лечения и предупреждения гнойно-воспалительных процессов (в виде 0,02%-ных водных, 0,066%-ных спиртовых растворов и 0,2%-ной мази) и внутрь (по 0,1 г) для лечения бактериальной дизентерии. Нитрофурантоин назначают внутрь для лечения инфекционных заболеваний мочевых путей (по 0,1–0,15 г). Фуразолидон в тех же дозах менее токсичен и более активен. Назначают при смешанных инфекциях. Фуразидин применяют внутрь по 0,1–0,2 г и местно в виде глазных капель 1:13 000, для промывания ран, ожогов и др. Фуразидин калия применяют при тяжелых инфекционно-воспалительных процессах. Вводят в виде 1%-ного раствора внутривенно.

51.2. Производные бензофурана



фуран



бензофуран

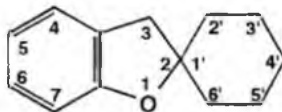
Бензофуран лежит в основе химической структуры двух лекарственных веществ, различных по фармакологическому действию, — амиодарона и гризеофульвина (табл. 41.2).

51.2. Свойства лекарственных веществ, производных бензофурана

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Amiodarone — амиодарон (Кордарон)	[2-бутил-3-бензофуранил]-[4-(2-диэтиламиноэтокси)-3,5-диодфенил]кетона гидрохлорид	Белый или почти белый кристаллический порошок. Т. пл. 159–163°C
Griseofulvin — гризеофульвин	7-хлор-2',4,6-триметокси-6'-метилгризен-2'-дион-3,4'	Белый или белый с кремоватым оттенком мелкодисперсный кристаллический порошок со слабым специфическим запахом. Т. пл. 218–224°C. Удельное вращение от +355 до +366° (1%-ный раствор в диметилформамиде)

Амиодарон — синтетическое антиангинальное и антиаритмическое средство. Гризеофульвин — антибиотик, продуцируемый различными видами плесневых грибов, в частности *Penicillium nigricans griseofulvum*. При биосинтезе накапливается в мицелии и ферментативном растворе, откуда извлекается экстракцией хлороформом. Экстракт упаривают, остаток экстрагируют горячим бензолом и перекристаллизовывают из этанола. Он проявляет противогрибковое действие.

Помимо бензофуранового ядра, в молекуле амиодарона имеется фенильный радикал с двумя атомами йода и две алифатические цепи (табл. 51.2). Основной химической структуры гризеофульвина является гетероциклическая система гризан, включающая 2,3-дигидробензофуран и конденсированный с ним (в положении 2) циклогексан:



Амиодарон и гризеофульвин — белые или с желтоватым (кремоватым) оттенком кристаллические вещества. Амиодарон очень мало растворим в воде, умеренно растворим в этаноле, легко растворим в метиленхлориде. Гризеофульвин практически нерастворим в воде и эфире, мало растворим в этаноле, ацетоне, бутилацетате, легко растворим в диметилформамиде.

Для испытания подлинности амиодарона и гризеофульвина используют ИК-спектроскопию, УФ-спектрофотометрию, а также методы ТСХ и ВЭЖХ. Сравнивают ИК-спектры испытуемых веществ и стандартных образцов, снятых в дисках с бромидом калия в области $4000\text{--}400\text{ см}^{-1}$ (амиодарон) или $3300\text{--}680\text{ см}^{-1}$ (гризеофульвин). Они должны полностью совпадать. С теми же стандартными образцами сравнивают УФ-спектры поглощения гризеофульвина в области $230\text{--}300\text{ нм}$. Его растворы в этаноле должны иметь максимумы поглощения при 231 и 291 нм . Хроматограммы испытуемого и стандартного растворов амиодарона, полученные на пластинках силикагеля F_{254} , не должны отличаться по расположению и интенсивности окраски основного пятна (в УФ-свете). Должны также совпадать времена удерживания амиодарона и его ГСО при выполнении анализа методом ВЭЖХ.

Для испытания подлинности используют цветные реакции. Раствор гризеофульвина в концентрированной серной кислоте под действием дихромата калия приобретает темно-красное окрашивание. Если поместить в пробирку амиодарон, прибавить дихромат калия и концентрированную серную кислоту, накрыть пробирку фильтровальной бумагой, смоченной раствором дифенилкарбазида в уксусной кислоте, то бумага окрашивается в фиолетово-красный цвет. Подлинность гризеофульвина устанавливают также по голубовато-сиреневому свечению нанесенного на фильтровальную бумагу его 1%-ного раствора в ацетоне, возникающему при облучении ртутно-кварцевой лампой. При нагревании до кипения спиртового раствора гризеофульвина с $0,2\text{ г}$ бисульфита натрия и 2 мл раствора гидроксида натрия появляется лимонно-желтое окрашивание. Тот же раствор после добавления концентрированной хлороводородной кислоты и порошка магния приобретает желтое окрашивание, переходящее в желто-коричневое. Окрашенное соединение извлекается амилловым спиртом.

Амиодарон испытывают на наличие хлорид-иона.

Для испытания на чистоту амиодарона используют различные методы. Наличие примеси йодидов определяют фотоколориметрическим методом по интенсивности поглощения испытуемого и стандартного растворов при длине волны 420 нм после действия раствором йодата калия в кислой среде. Примеси родственных по структуре соединений (не более $0,5\%$) и примесь (2-хлорэтил)-диэтиламина (не более $0,2\%$) определяют методом ТСХ. Остаточные растворители ацетон (не более $0,5\%$), метиленхлорид (не более $0,01\%$) определяют методом ГЖХ с плазменно-ионизационным детектором.

Методом ВЭЖХ на хроматографе с УФ-детектором устанавливают наличие в гризеофульвине специфических примесей с относительными временами удерживания $0,56\text{--}0,57$; $0,87\text{--}0,88$ и $1,09\text{--}1,10$. Подвижная фаза состоит из воды, ацетонитрила и ледяной уксусной кислоты ($49:45:1$). Детектируют при длине волны 291 нм . Суммарное содержание примесей не должно превышать 2% . При испытании на чистоту порошка гризеофульвина требуется микроскопический контроль с помощью окулярмикрометра, т. к. его активность повышается с увеличением степени дисперсности и достигает оптимального значения при размере кристаллов не более 4 мкм . Проводится также испытание на микробиологическую чистоту.

Количественное определение амиодарона (по НД) выполняют методом нейтрализации. Навеску растворяют в смеси этанола и $0,01\text{ М}$ раствора хлороводородной кислоты. Титруют с использованием потенциометра $0,1\text{ М}$ раствором натрия гидроксида. Объем титранта, пошедшего на титрование, устанавливают на потенциометрической кривой между двумя точками перегиба.

Количественное определение гризеофульвина можно выполнить методом ВЭЖХ. При определении гризеофульвина используют подвижную фазу вода-ацетонитрил-тетрагидрофуран ($60:35:5$). Детектируют при длине волны 254 нм , сравнивая со стандартным раствором гризеофульвина в метаноле.

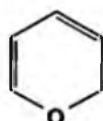
Можно определить содержание гризеофульвина спектрофотометрическим методом (по МФ) при длине волны 291 нм , используя в качестве растворителя безводный этанол. Расчеты выполняют по величине удельного показателя поглощения (686). Известен фотоколориметрический метод, основанный на использовании цветной реакции со стабилизированной солью диазония из 4-амино-2',5'-диметоксибензанилида. Описан люминесцентный способ определения гризеофульвина.

Хранят амиодарон и гризеофульвин по списку Б в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°С , в хорошо укупоренной таре. Применяют амиодарон внутрь при хронической ишемии сердца с синдромом стенокардии и нарушением сердечного ритма в виде таблеток по $0,2\text{ г}$ или вводят внутривенно 5% -ный раствор. Гризеофульвин, являющийся фунгицидным средством, назначают внутрь в таблетках по $0,125\text{ г}$ или наружно в виде $2,5\%$ -ного линимента (суспензии) для лечения больных дерматомикозами, вызванными патогенными грибами.

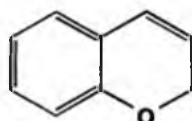
ГЛАВА 52. ПРОИЗВОДНЫЕ 1,2- И 1,4-БЕНЗОПИРАНА

52.1. Общая характеристика

α- и γ-Пиран способны образовывать конденсированные системы с ядром бензола, например 1,2-бензопиран и 1,4-бензопиран:



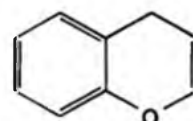
α-пиран



1,2-бензопиран

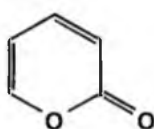


γ-пиран

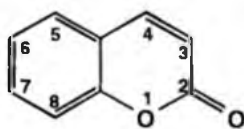


1,4-бензопиран

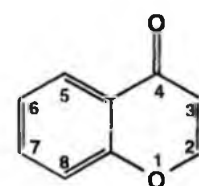
Конденсированные производные бензола и α-пирана и γ-пирана, содержащие кетонные группы, называют соответственно γ-хромон и кумарин:



α-пирон

кумарин
(бензо-α-пирон)

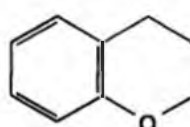
γ-пирон

γ-хромон
(бензо-γ-пирон)

Тетрагидропиран (гидрированный γ-пиран) образует с бензолом продукт конденсации — хроман (бензо-γ-дигидропиран):

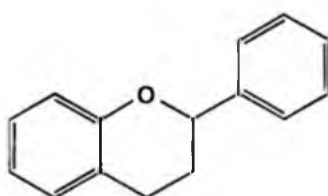
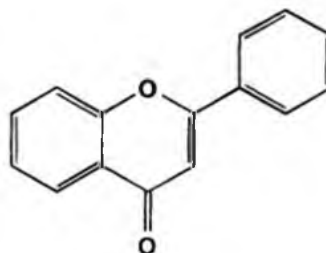


тетрагидропиран



хроман

Хроман лежит в основе структуры флавана и флавона, являющихся структурной основой флавоноидов:

флаван
(2-фенилхроман)флафон
(2-фенил - γ-хромон)

Бензопиран является структурной основой целого ряда лекарственных веществ, как синтетических, так и природного происхождения. Некоторые из них сходны по химической структуре и фармакологическому действию и могут быть классифицированы на следующие группы:

1. Кумарины и их производные представляют собой синтетические аналоги природных веществ. К их числу можно отнести антикоагулянты, производные 4-оксикумарина. Структурным аналогом кумаринов является производное индандиона-1,3, антикоагулянт непрямого действия — фениндион.

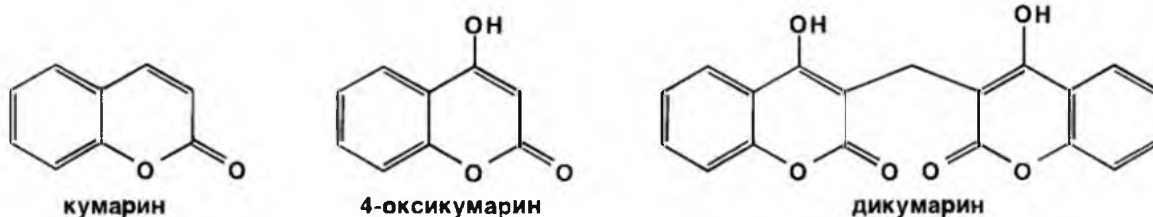
2. Производные бензо-γ-пирана оказались эффективными лекарственными средствами для профилактики приступов бронхиальной астмы. Их действие основано на торможении высвобождения из «тучных» клеток гистамина.

3. Производные хромана (бензо-γ-дигидропирана). Группа природных веществ, обладающих Е-витаминной активностью (токоферолов).

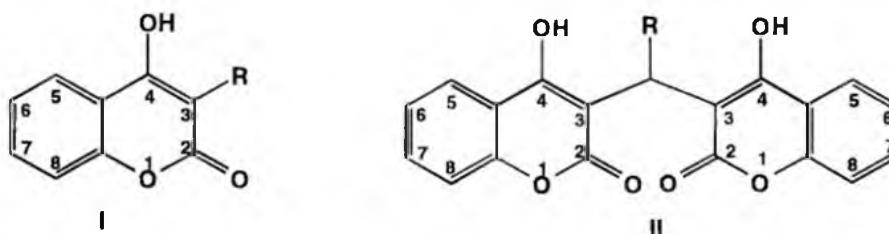
4. Производные флавана (2-фенилхромана). Большая группа природных веществ-флавоноидов, обладающих Р-витаминной активностью.

52.2. Производные 4-оксикумарина

Идея создания антикоагулянтов возникла после того, как в 1940 г. было установлено возникновение кровотечения у животных, поедающих клевер, содержащий производные кумарина. Одно из них — дикумарин образуется в клеверном соке в результате биосинтеза из 4-оксикумарина и формальдегида.

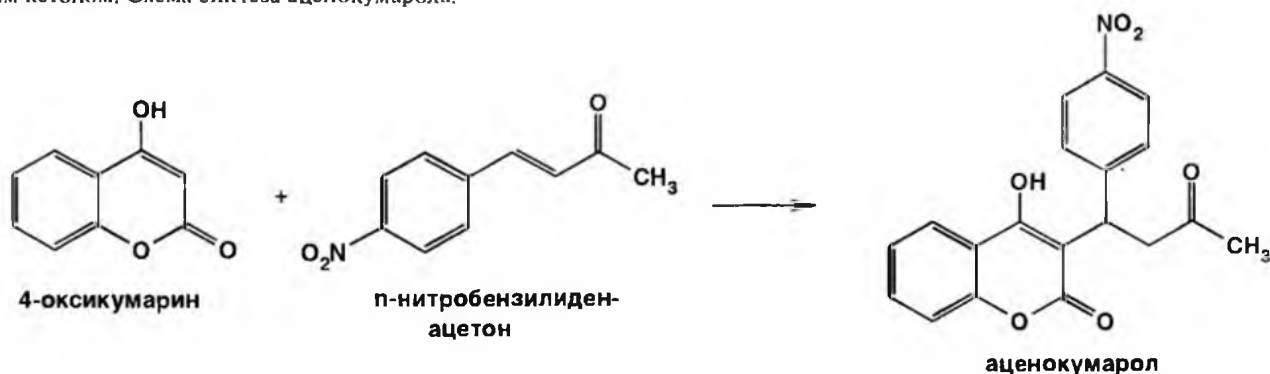


Дикумарин был синтезирован и длительное время применялся в качестве антикоагулянта. Однако он вызывал длительные кровотечения, поражения печени, другие побочные явления. В результате проведенных широких исследований были созданы более эффективные и менее токсичные антикоагулянты, производные 4-оксикумарина и его структурных аналогов. Синтетические производные 4-оксикумарина содержат в молекуле одну (I) или две (II) гетероциклические системы кумарина с оксигруппой в положении 4. При наличии двух остатков 4-оксикумарина они связаны между собой метиленовой группой:



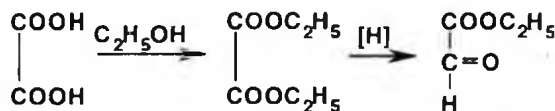
К производным (I) относятся фелромарон и аценокумарол (синкумар), а к производным (II) — этилбискумацетат (неодикумарин).

Источником синтеза фелромарона и аценокумарола служит 4-оксикумарин, который конденсируют с соответствующим кетоном. Схема синтеза аценокумарола:

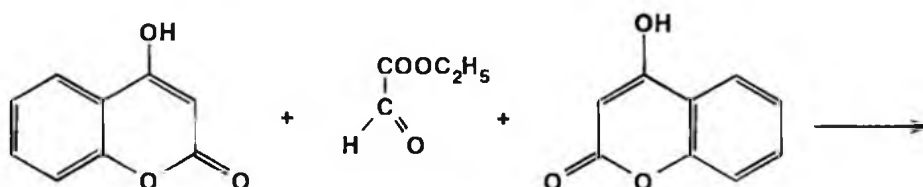


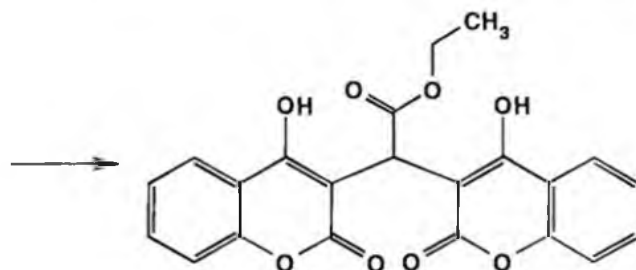
Фелромарон синтезируют из 4-оксикумарина и стирилэтилкетона по той же схеме.

Исходным продуктом синтеза этилбискумацетата является 4-оксикумарин и этиловый эфир глиоксальной кислоты. Его получают из щавелевой кислоты:



Затем сочетают с двумя молекулами 4-оксикумарина:





Этилбискумацетат, фелпромарон и аценокумарол — белые или с кремовым оттенком кристаллические вещества (табл. 52.1).

52.1. Свойства производных 4-оксикумарина

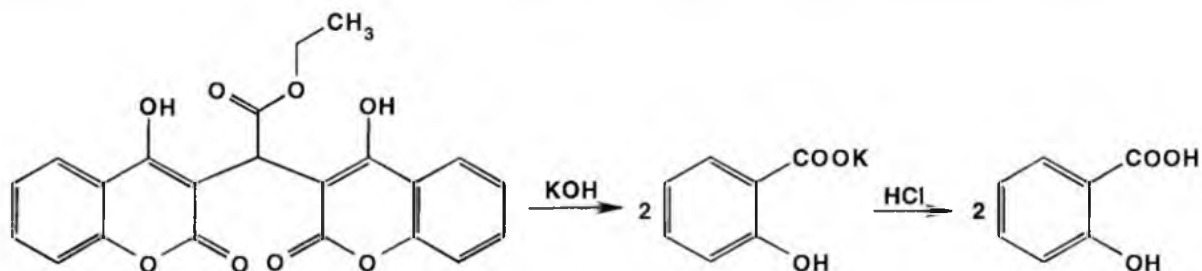
Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Ethyl Biscoumacetate — этилбискумацетат (Не- одикумарин)	этиловый эфир ди-(4-оксикумарил-3)-уксусной кислоты	Белый или белый со слегка кремоватым от- тенком мелкокристал- лический порошок без запаха. Т. пл. 175-178°C или 151-154°C
Phepromaron — фепро- марон	3-(α-фенил-β-пропионилэтил)-4-оксикумарин	Белый или белый со слегка кремоватым от- тенком кристалличес- кий порошок без запаха. Т. пл. 149-151°C
Acenocoumarol — ацено- кумарол (Синкумар)	3-[α-(4-нитрофенил)-β-ацетилэтил]-4-оксикумарин	Белый или белый с кре- моватым оттенком кри- сталлический порошок без запаха. Т. пл. 191- 192°C

Этилбискумацетат может образовывать несколько полиморфных модификаций, которые различаются по температуре плавления. Это доказано с помощью методов ИК-спектроскопии, термомикроскопии, дериватографии, дифракции рентгеновских лучей. Производные 4-оксикумарина очень мало (этилбискумацетат) или практически нерастворимы (аценокумарол и фелпромарон) в воде, мало растворимы или растворимы в этаноле, растворимы в растворах гидроксидов щелочных металлов (поскольку являются фенолами). В ацетоне этилбискумацетат умеренно растворим, а фелпромарон — растворим.

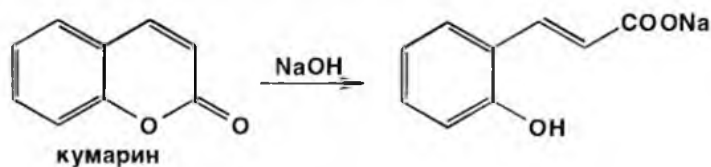
Подлинность производных 4-оксикумарина можно установить по ИК-спектрам, а также с помощью УФ-спектрофотометрии. Раствор этилбискумацетата в этаноле имеет два максимума поглощения (276 и 303 нм), а фелпромарона — один при 313 нм. В 0,1 М растворе гидроксида натрия они оба имеют по одному максимуму; этилбискумацетат — при 310 нм, а фелпромарон — при 307 нм.

Испытание на подлинность этилбискумацетата, фепромарона и ашенокумарола основано на использовании химических свойств, обусловленных наличием в их молекулах тех или иных функциональных групп (фенольного гидроксила, лактонного цикла, этоксилиной, кетонной, нитрогруппы).

При сплавлении этилбискумацетата или фепромарона со щелочью происходит разрыв лактонного цикла с образованием салицилат-иона. Его можно обнаружить по выпадению осадка салициловой кислоты после подкисления фильтрата хлороводородной кислотой или цветной реакцией с хлоридом железа (III) (синие-фиолетовое окрашивание):

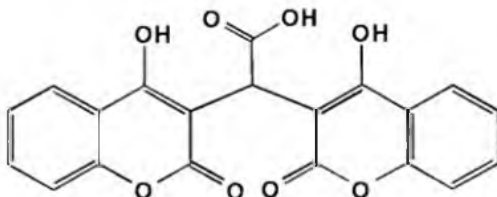


Подлинность этилбискумацетата и других производных кумарина устанавливают с помощью реакции азосочетания, которую выполняют после предварительного нагревания на водяной бане (3-5 мин) с 0,1 М раствором гидроксида натрия. В этих менее жестких условиях происходит разрыв лактонного цикла:



Образовавшийся фенол сочетают с диазотированной сульфаниловой кислотой или другим ароматическим амином. Появляется ярко-оранжевое или вишнево-красное окрашивание (азокраситель).

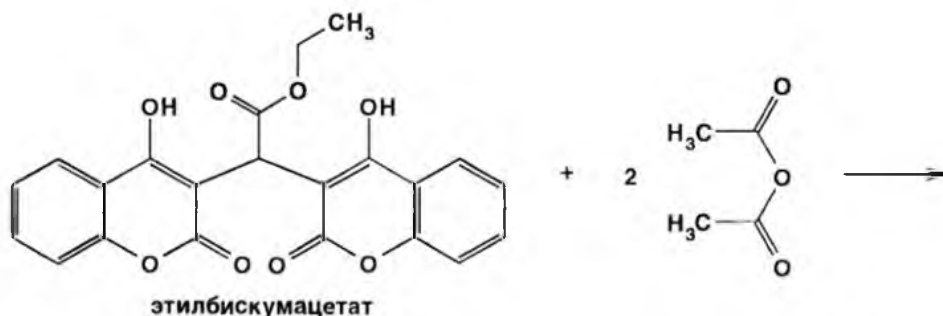
С концентрированной серной кислотой при слабом нагревании этилбискумацетат дает желтое, а затем оранжевое окрашивание. Разбавление окрашенного продукта водой приводит к образованию белого осадка, который представляет собой ди-(4-оксикумаринил-3)-уксусную кислоту (продукт гидролиза этилбискумацетата):

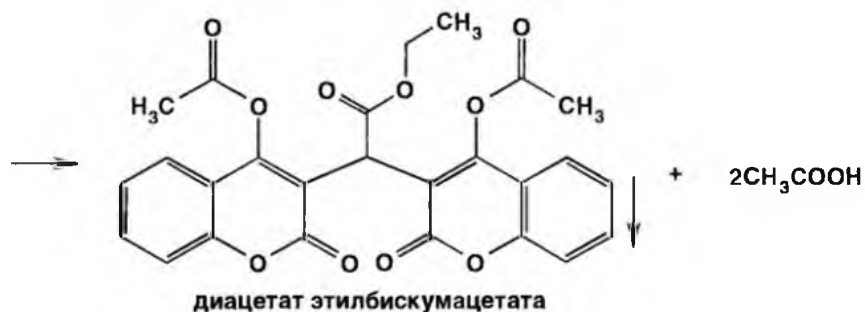


Полученная кислота образует растворимые соли. При добавлении раствора аммиака осадок растворяется, образуя бесцветный раствор, а после добавления гидроксида натрия получается раствор соломенно-желтого цвета.

Присутствие остатка этилового эфира в молекуле этилбискумацетата подтверждают реакцией с раствором йода и гидроксида натрия, в результате которой образуется йодоформ, имеющий характерный запах. Этилбискумацетат дает в спиртовом растворе при нагревании цветную реакцию с хлоридом железа (III) (красно-бурое окрашивание).

Для идентификации и количественного определения этилбискумацетата и фепромарона используют способность входящих в молекулу фенольных гидроксидов к этерификации. Ацетилирование этилбискумацетата уксусным ангидридом (нагревание с обратным холодильником) проводят в течение 1 ч, затем реакционную смесь выливают в воду и оставляют на 30 мин. Образуется осадок диацетата этилбискумацетата:

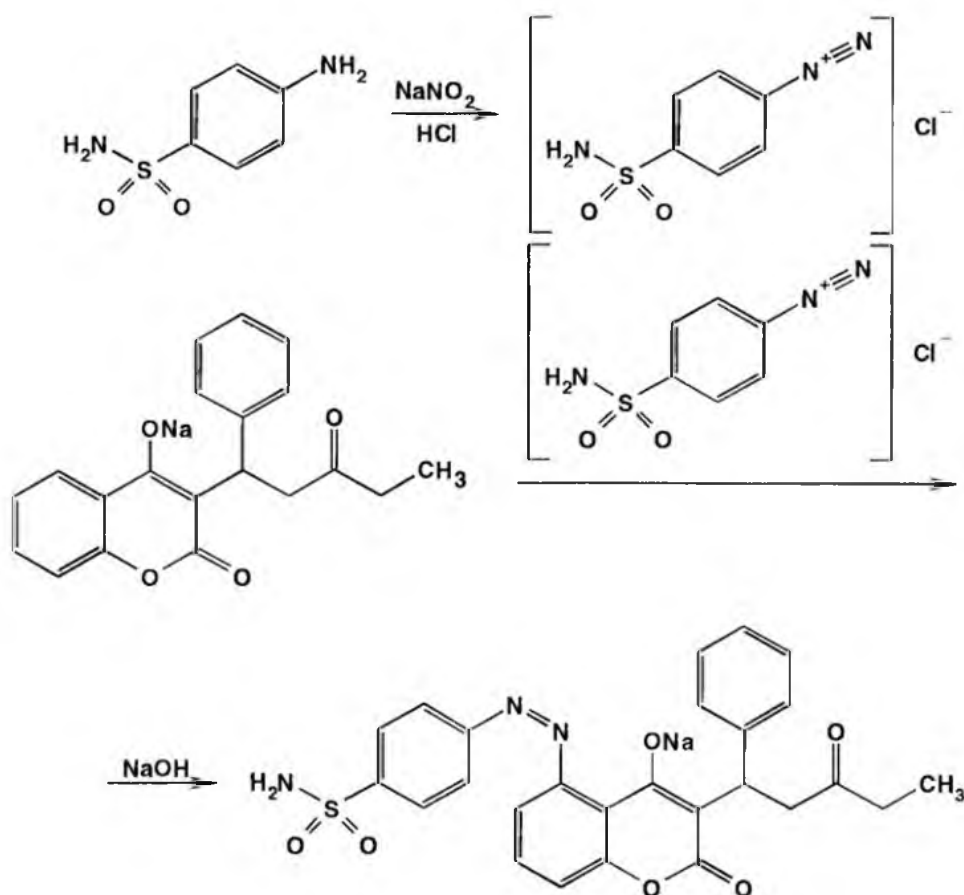




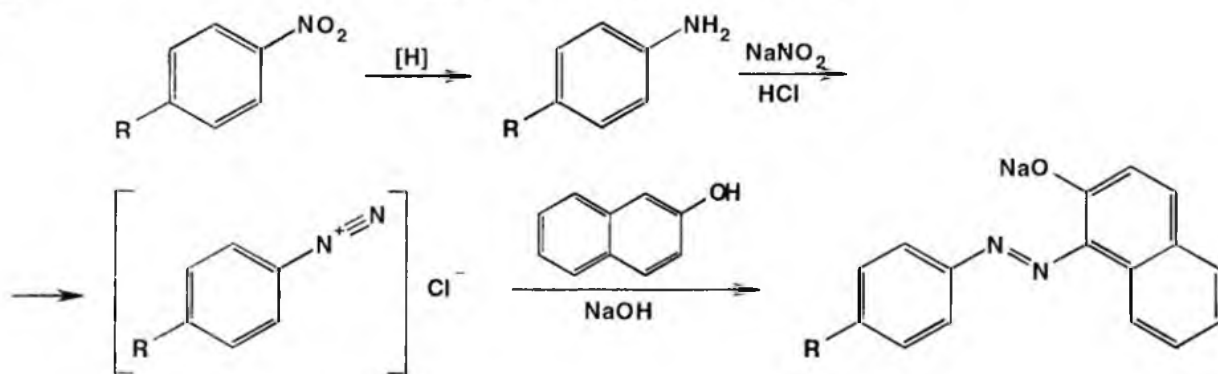
Подлинность этилбискумацетата подтверждают по температуре плавления перекристаллизованного и высушенного диацетата. Количественное определение можно выполнить гравиметрическим методом или титруя избыток несвязавшегося при ацетилировании уксусного ангидрида.

Фепромарон ввиду наличия в молекуле фенольного гидроксила при действии уксусным ангидридом образует моноацетильное производное, температура плавления которого (после очистки и перекристаллизации) равна 109-110°C.

Фенольный характер гидроксила фепромарона можно подтвердить также с помощью реакции образования азокрасителя. Растворяют фепромарон в растворе гидроксида натрия, охлаждают до -5°C и вливают в диазореактив, содержащий сульфаниловую кислоту, хлороводородную кислоту и нитрит натрия. Через 4-5 мин появляется желтое окрашивание, переходящее через 30-40 мин в ярко-оранжевое:



Реакцию образования азокрасителя используют для обнаружения нитрогруппы в ароматическом кольце молекулы ацетнокумарола после предварительного гидрирования ее до аминогруппы (действием цинковой пыли в присутствии хлороводородной кислоты). Затем действуют раствором нитрита натрия, мочевиной и через 1-2 мин прибавляют щелочной раствор β-нафтола; появляется красное окрашивание. Реакция происходит по общей схеме:



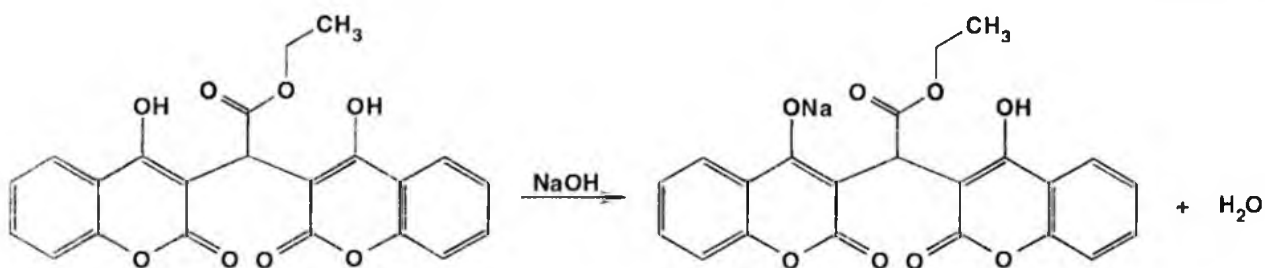
Мочевину прибавляют для удаления избытка нитрита натрия:



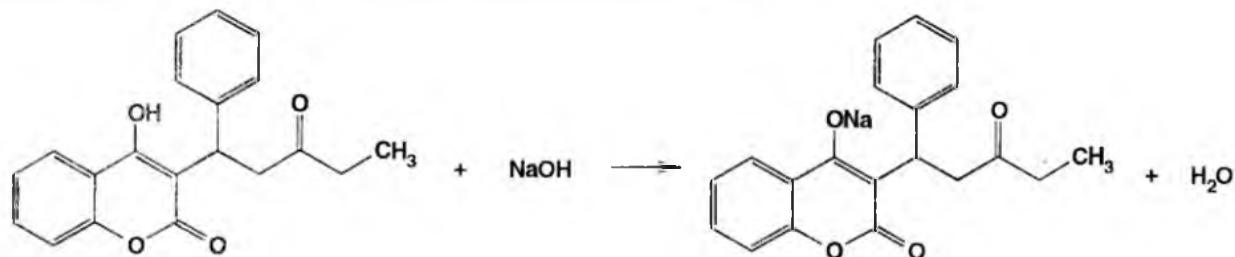
Для подтверждения наличия в фепромароне и аценокумароле алифатической кетонной группы смешивают 0,5 г лекарственного вещества, 4 мл воды и 0,4 мл салицилового альдегида. Затем прибавляют 2 мл концентрированной серной кислоты и нагревают в течение 15 мин на водяной бане. Слой салицилового альдегида приобретает оранжевое окрашивание.

При испытании на чистоту устанавливают наличие продуктов синтеза или гидролиза. В фепромароне определяют примесь 4-оксикумарина (не более 0,5%) титрованием 0,1 М раствором гидроксида натрия (индикатор фенолфталеин) после извлечения кипящей водой. В этилбискумацетате методом ТСХ определяют примесь ди-(4-оксикумаринил-3)-уксусной кислоты (см. выше).

Количественное определение этилбискумацетата основано на кислотных свойствах его растворов в органических растворителях, обусловленных наличием в молекуле двух гидроксильных групп. Определение проводят методом нейтрализации, титруя 0,1 М раствором гидроксида натрия. Растворителем служит ацетон. При титровании используют смешанный индикатор (смесь метилового красного и метиленового синего). Происходит образование монозамещенной соли (енолята):



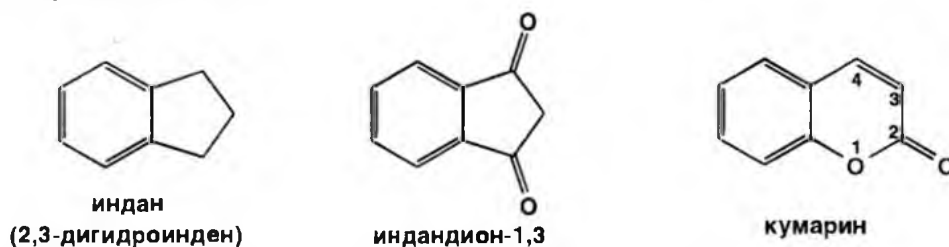
Аналогичную методику используют для определения аценокумарола и фепромарона, но в качестве индикатора применяют фенолфталеин. Навеску фепромарона предварительно растворяют в нейтрализованном ацетоне при осторожном нагревании на водяной бане, а затем титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия:



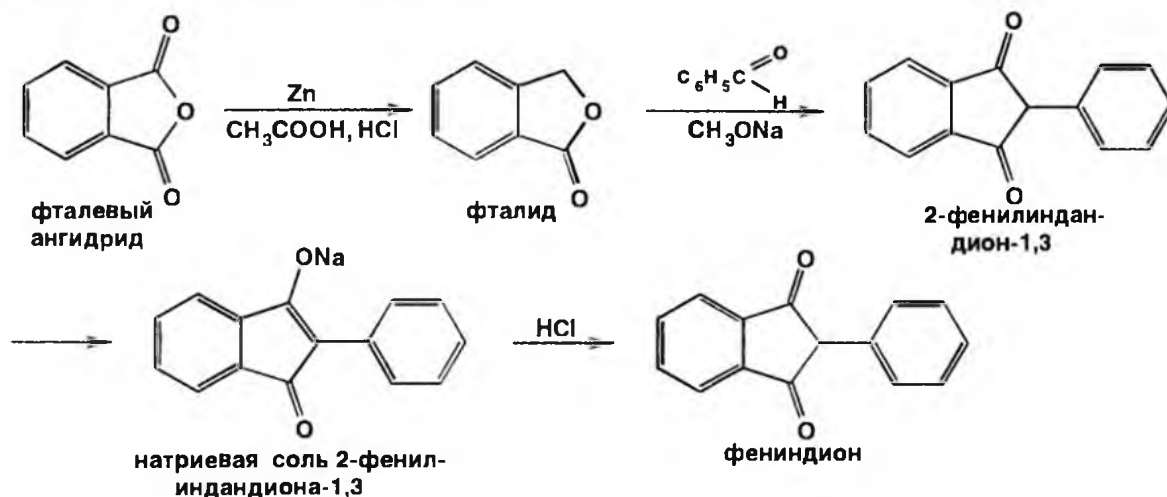
Этилбискумацетат, фепромарон и аценокумарол хранят по списку А в хорошо закупоренной таре, предохраняющей от действия света и влаги. Аценокумарол хранят при температуре не выше 30°C и относительной влажности до 70%. Применяют производные 4-оксикумарина в качестве антикоагулянтов непрямого действия (антивитаминов группы К). Назначают для профилактики и лечения тромбозов этилбискумацетат по 0,2 г в первый день, по 0,15 г 3 раза во второй день, затем по 0,2-0,1 г в сутки. Фепромарон оказывает более длительное действие. Назначают его вначале по 0,03-0,05 г, затем дают поддерживающие дозы 0,01-0,005 г. Аценокумарол выпускают в таблетках по 0,004 г.

52.3. Производные индана

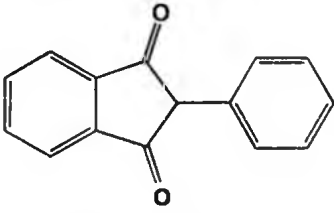
Сходным по химической структуре и фармакологической активности с антикоагулянтами-производными кумарина является фениндион, производное индана:



Фениндион впервые был синтезирован в Институте органического синтеза АН Латвии. Оптимальным является способ его синтеза по схеме:



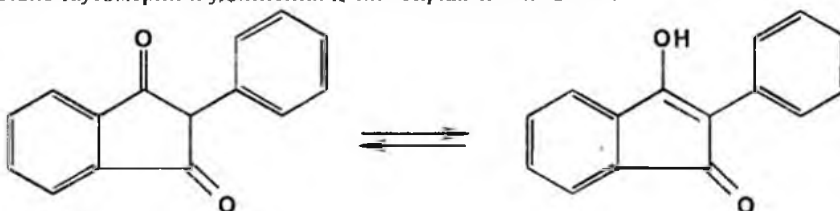
52.2. Свойства фениндиона

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Phenindione — фениндион (Фенилин)	 2-фенилиндандион-1,3	Кремовато-белые кристаллы, почти без запаха. Т. пл. 148-151°C

Фениндион (табл. 52.2) — кремовато-белое кристаллическое вещество, очень мало растворимое в воде, растворы имеют окраску от оранжевой до оранжево-красной. Легко растворим в хлороформе и бензоле, мало растворим в этаноле и эфире. Раствор в эфире имеет ярко-желтый цвет.

Раствор фениндиона в этаноле имеет в УФ-области максимум поглощения при 269 нм ($\epsilon=1006$), а в 0,1 М растворе гидроксида натрия — максимумы в области 280 и 328 нм.

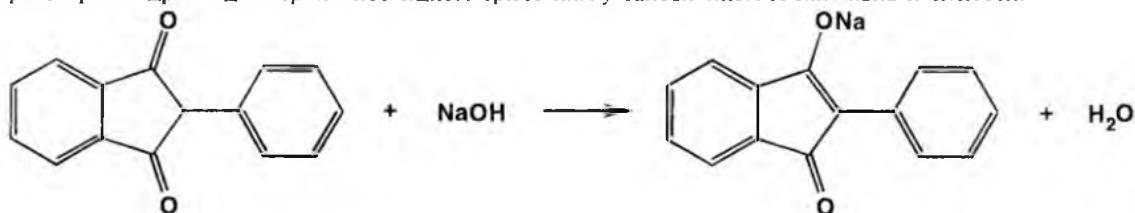
Подлинность фениндиона можно установить химическими (цветными) реакциями. При смешивании с раствором гидроксида натрия появляется красный осадок, который после прибавления воды образует красного цвета раствор. Это происходит вследствие таутомерии и удлинения цепи сопряженных связей:



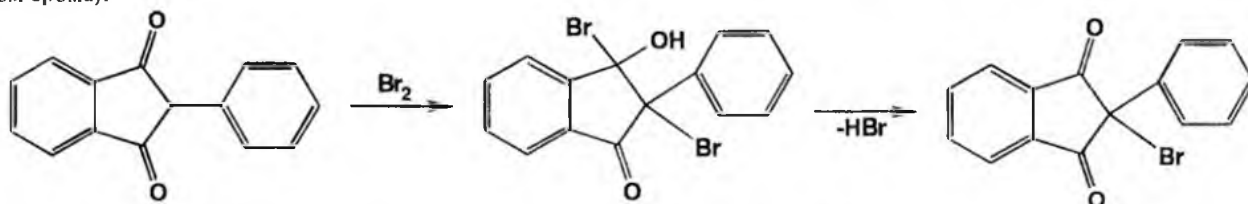
При нагревании смеси фениндиона с раствором ацетата аммония в ледяной уксусной кислоте образуется раствор красного цвета, из которого при охлаждении и разбавлении водой выпадает красный осадок. При действии на кристаллы фениндиона концентрированной серной кислотой появляется фиолетово-синее окрашивание; последующее разбавление водой приводит к исчезновению окраски и выпадению белого осадка.

Посторонние примеси (не более 2%) определяют методом ТСХ на пластинках Силикагель 60 восходящим методом в смеси хлороформ-метанол-ледяная уксусная кислота (90:10:1) и просматривают в УФ-свете. Сумма пятен по величине и интенсивности — не более пятна свидетеля.

Количественное определение основано на использовании кислотных свойств растворов фениндиона в этаноле. Титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия с потенциометрическим установлением точки эквивалентности:



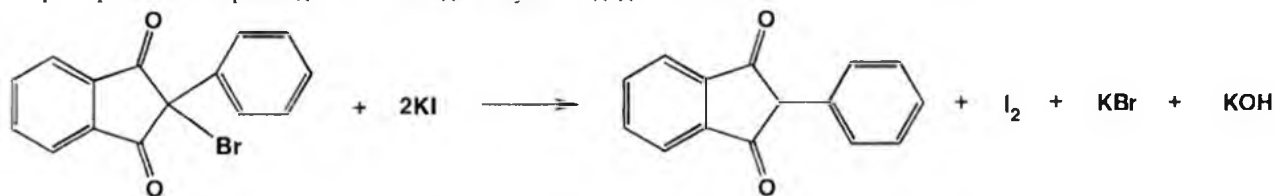
Определить содержание фениндиона можно с использованием реакции бромирования (10%-ным спиртовым раствором брома):



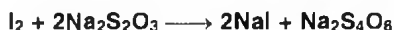
Затем (через 5 мин) добавляют β-нафтол и раствор йодида калия. Избыток свободного брома связывают β-нафтолом:



Бромпроизводное фениндиона взаимодействует с йодидом калия:



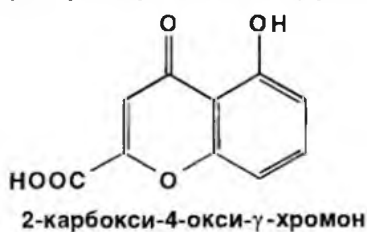
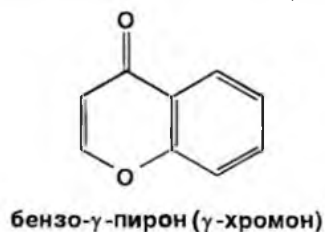
Выделившийся йод титруют 0,1 М раствором тиосульфата натрия (индикатор крахмал):



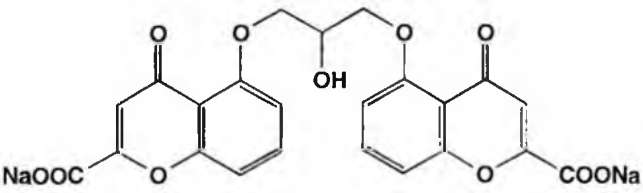
Хранят фениндион по списку А в хорошо укупоренной таре, предохраняя от действия света. Фениндион — антикоагулянт непрямого действия. Его применяют при тех же показаниях, что и этилбискумацетат, внутрь для профилактики и лечения тромбозов и тромбоэмболий. Выпускают в таблетках по 0,03 г.

52.4. Производные бензо-γ-пирона

Производные бензо-γ-пирона сходны по химической структуре с производными 4-оксикумарина. Они содержат в молекуле 2 остатка 2-карбокси-4-окси-γ-хромона, связанных между собой алифатическим радикалом (2-оксипропана). К этой группе лекарственных веществ относится (табл. 52.3) натрия кромогликат (кромолин-натрий, интал).



52.3. Свойства натрия кромогликата

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Disodium Cromoglycate - натрия кромогликат (Кромолин-натрий, Ин- тал)	 динатриевая соль 1,3-бис-(2-карбоксихроменил-5-окси)-2-оксипропана	Белый кристаллический порошок со специфическим запахом. Гигроскопичен.

Кромолин-натрий растворим в воде, очень мало — в этаноле, практически нерастворим в эфире и хлороформе.

Синтез натрия кромогликата сходен с получением этилбискумацетата (неодикумарина). Исходными продуктами его синтеза являются производные 4-оксикумарина и 2-оксипропана.

Подлинность натрия кромогликата устанавливают с помощью ИК-спектров, снятых после прессования в таблетках с бромидом калия. Они должны полностью соответствовать спектрам стандартного образца. Для его испытания на подлинность используют также УФ-спектр поглощения в фосфатном буферном растворе (рН 7,4). Максимумы светопоглощения находятся при 238 и 326 нм.

Натрия кромогликат дает положительную реакцию на ион натрия, который обнаруживают по реакции с цинкуранилацетатом в уксуснокислой среде (образуется желтый кристаллический осадок). При добавлении к раствору натрия кромогликата в метаноле раствора 4-аминоантипирина через 5 мин появляется интенсивное желтое окрашивание.

Посторонние примеси (не более 1%) определяют методом ВЭЖХ. По МФ устанавливают наличие посторонних примесей методом ТСХ на пластинке с силикагелем Р-4, а также примеси оксалатов (спектрофотометрическим методом) после реакции с салицилатом железа (III) при длине волны 470 нм.

Количественное определение натрия кромогликата выполняют методом неводного титрования (МФ) в смеси пропиленгликоля, 2-пропанола и диоксана (25:5:30). Титрант — 0,1 М раствор хлорной кислоты в диоксане. Конечную точку титрования устанавливают потенциометрическим методом. В максимуме при 326 нм выполняют количественное спектрофотометрическое определение натрия кромогликата.

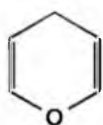
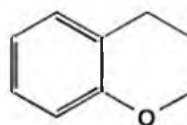
Хранят натрия кромогликат в сухом, защищенном от света месте при комнатной температуре в плотно укупореженной таре.

Натрия кромогликат — противоаллергическое средство. В дозах по 0,02 г предупреждает приступ бронхиальной астмы (бронходилататор) в виде ингаляций (капсулы, порошок, аэрозоль). При пищевой аллергии принимают в виде капсул по 0,1 г внутрь. Применяют также при других формах аллергии.

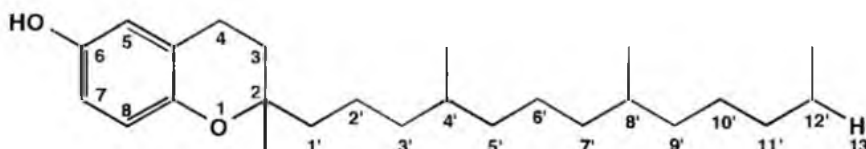
52.5. Токоферолы (витамины группы E)

Источником получения токоферолов служит масло зародышей пшеницы или кукурузы, которое подвергают гидролизу, а неомыляемый остаток (около 5%), содержащий токоферолы и стерины, растворяют в этаноле, хлороформе или дихлорэтане. Затем растворитель удаляют, остаток растворяют в ацетоне или метиловом спирте и при -10°C выкристаллизовывают стерины. Остаток стеринов осаждают дигитонином. Смесь токоферолов очищают и разделяют хроматографическим методом.

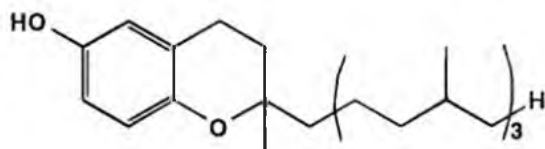
К настоящему времени выделены из природных источников или получены синтетическим путем семь различных веществ, обладающих Е-витаминной активностью (токоферолов). Токоферолы являются природными антиоксидантами и играют важную роль в обмене веществ. По химическому строению они представляют собой производные хромана (бензо- γ -дигидропирана), который включает ядро бензола, конденсированное с гидрированным ядром γ -пирана:

 γ -пиранхроман
(бензо- γ -дигидропиран)

Основой химической структуры всех семи токоферолов является токол, представляющий собой 2-метил-2-(4', 8', 12'-триметилтридецил)-6-оксихроман:



Боковую цепь в формулах токоферолов обычно пишут сокращенно:



Отличаются токоферолы числом метильных групп, которые располагаются в положениях 5, 7 и 8 (табл. 52.4).

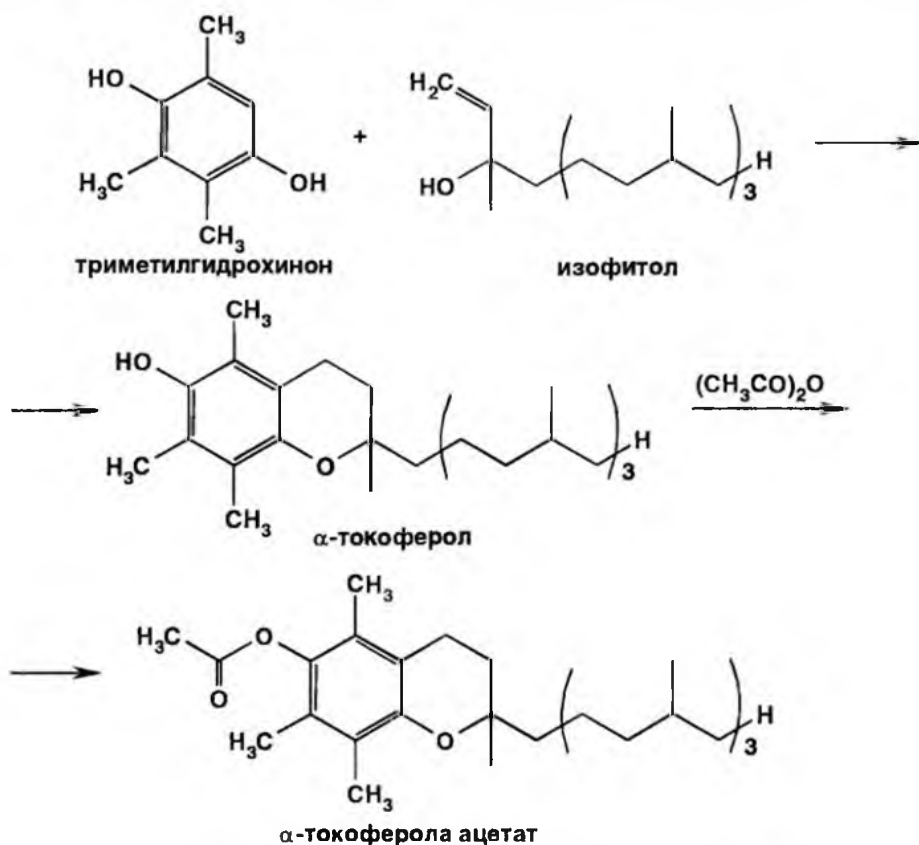
52.4. Расположение метильных групп в молекулах токоферолов

Токоферолы	Положение		
	5	7	8
α-Токоферол	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
β-Токоферол	-CH ₃	—	-CH ₃
γ-Токоферол	—	-CH ₃	-CH ₃
δ-Токоферол	-CH ₃	-CH ₃	—
8-Метилтокол (δ-токоферол)	—	—	-CH ₃
5-Метилтокол (ε-токоферол)	-CH ₃	—	—
7-Метилтокол (η-токоферол)	—	-CH ₃	—

Число метильных групп в молекуле токоферола оказывает существенное влияние на биологическую активность. α-Токоферол, содержащий три метильные группы в бензольном ядре, имеет наибольшую активность. Замена фитольного радикала другим, укорочение или полное удаление боковой цепи ведет к полной потере активности.

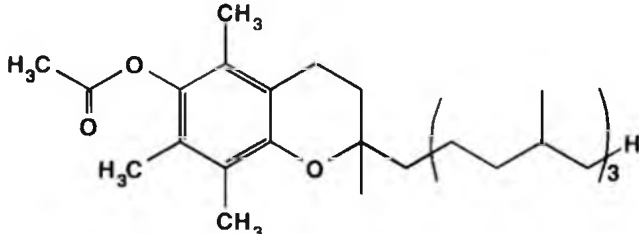
α-Токоферол чувствителен к ультрафиолетовому излучению, под влиянием которого окисляется. Однако он устойчив к нагреванию (даже до 200°C), действию минеральных кислот (при нагревании до 100°C), очень медленно взаимодействует с едкими щелочами.

В качестве лекарственного средства применяют α-токоферола ацетат. Синтезируют его конденсацией триметилгидрохинона и изофитола с последующим ацетилированием уксусным ангидридом образовавшегося α-токоферола:



По физическим свойствам токоферола ацетат отличается от других жирорастворимых витаминов (ретинола ацетата, кальциферола) тем, что представляет собой маслянистую жидкость (табл. 52.5). Однако по растворимости он сходен с ними, так как практически нерастворим в воде, легко растворим в этаноле, очень легко растворим в эфире и растительных маслах.

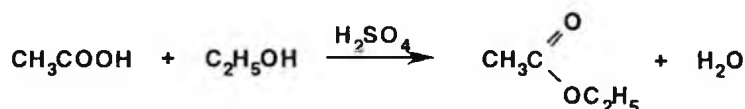
52.5. Свойства токоферола ацетата

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Тosopherol Acetate — токоферола ацетат	 <i>d,l</i> -2,5,7,8-тетраметил-2-(4',8',12'-триметилтридецил)-6-ацетоксихроман	Бесцветная или светло-желтая прозрачная, вязкая, маслянистая жидкость со слабым запахом. Под влиянием света и воздуха желтеет. Показатель преломления 1,4950-1,4985

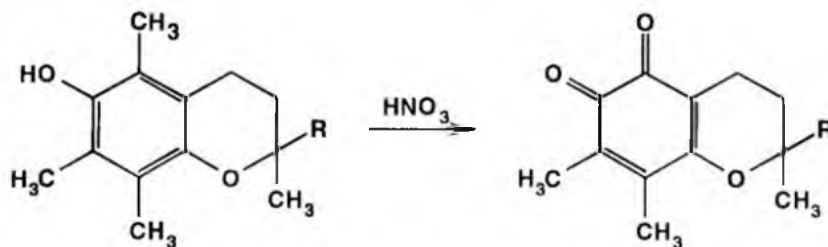
Подлинность токоферола ацетата подтверждают по ИК-спектру в области 4000-400 см⁻¹ и с помощью УФ-спектрофотометрии. УФ-спектр раствора в этаноле в области 240-310 нм имеет максимум поглощения в области 285 нм и минимум поглощения при 254 нм. Удельный показатель поглощения при длине волны 285 нм — от 42 до 45, а при 254 нм — от 7 до 10 (0,04%-ный раствор в этаноле).

Испытания токоферола ацетата основаны на химических реакциях, обусловленных наличием сложноэфирной группы и активными восстановительными свойствами токоферолов.

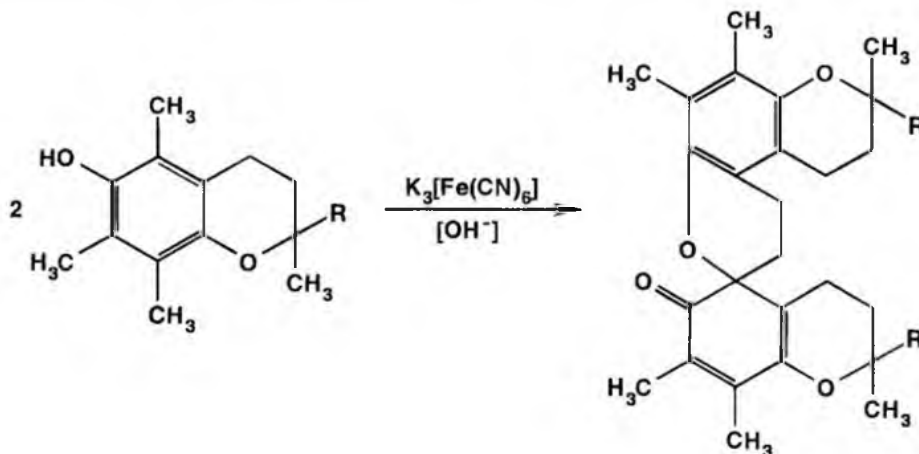
Наличие ацетильного радикала подтверждают образованием этилацетата, имеющего характерный запах. Предварительно токоферола ацетат подвергают щелочному гидролизу (с обратным холодильником) в присутствии абсолютного этанола, а затем добавляют концентрированную серную кислоту и выливают полученную смесь в колбу с водой. Образовавшийся при гидролизе ацетат натрия в присутствии концентрированной серной кислоты превращается сначала в уксусную кислоту, которая с этанолом образует этилацетат:



Для идентификации и фотоколориметрического анализа токоферолов широко используют реакции окисления, обусловленные присутствием в их молекулах фенольного гидроксила и сопровождающиеся образованием окрашенных веществ. Химическая структура продуктов окисления и их окраска зависят от характера окислителя. Так, например, при нагревании до 80°C с концентрированной азотной кислотой происходит образование окрашенного в красно-оранжевый цвет *o*-токоферилхинона:



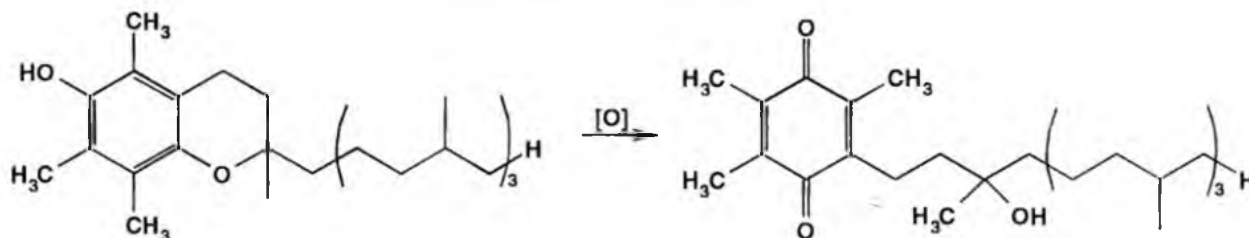
Эта реакция может быть рекомендована для испытания подлинности токоферола ацетата. При использовании в качестве окислителя гексацианоферрата (III) калия в щелочной среде образуется окрашенный ди- α -токоферол:



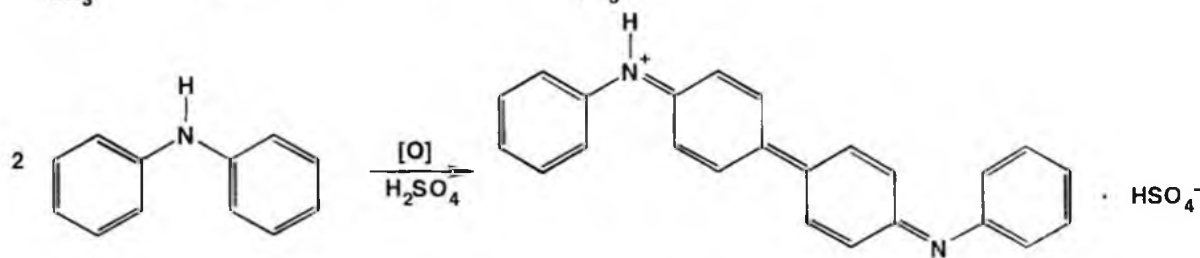
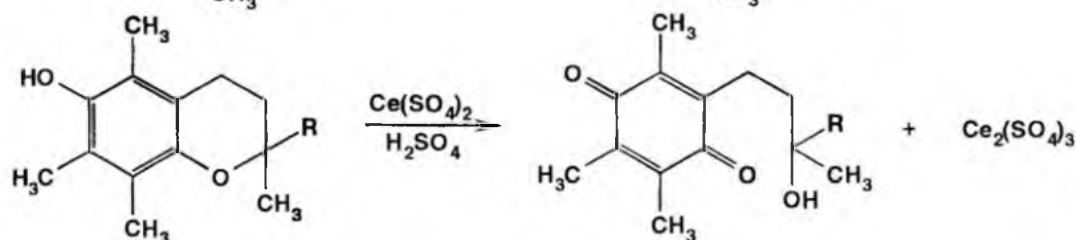
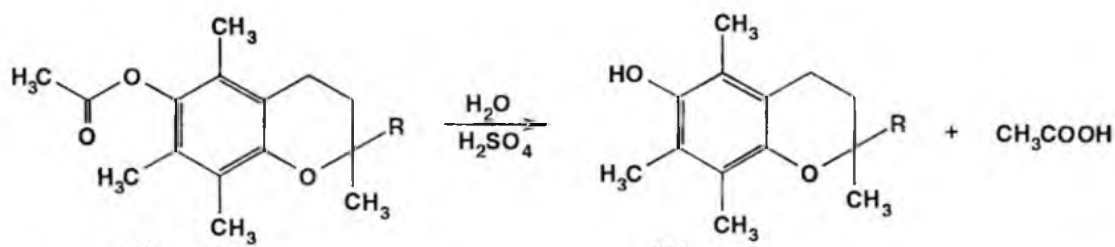
Идентифицировать токоферол можно с помощью реактива, в состав которого входит хлорид железа (III) и α, α -дипиридил в смеси этанола и бензола. Появляется красное окрашивание, имеющее максимум светопоглощения при длине волны 500 нм. Эту реакцию используют для фотоколориметрического определения.

При испытании на чистоту устанавливают прозрачность, цветность раствора, кислотное число (не более 0,5 из навески 2,0 г). Определяют сумму посторонних примесей (до 1%) и примесь α -токоферола (не более 4%) методом ВЭЖХ. Детекцию суммарного содержания примесей выполняют при длине волны 210 нм, а α -токоферола — при 292 нм. Расчеты ведут по сравнению площадей пиков у испытуемого вещества и ГСО токоферола ацетата.

Под действием таких окислителей, как соли церия (IV), железа (III), происходит окисление токоферола до α - β -токоферилхинона, образование которого обуславливает желтое окрашивание:



Эту химическую реакцию используют для количественного определения токоферола ацетата. Определение основано на кислотном гидролизе (кипячении с обратным холодильником в присутствии серной кислоты). Затем выделившийся токоферол титруют сульфатом церия (IV) (индикатор дифениламин) до появления сине-фиолетового окрашивания:



дифениламин

иммониевая соль дифенилбензидина

Количественное определение выполняют, защищая титруемый раствор от действия прямого солнечного света. Известны методики определения масляных растворов токоферола методом ГЖХ. Особенно перспективно использование метода прямой капиллярной хроматографии, отличающейся малой продолжительностью выполнения. Объективный качественный и количественный анализ токоферола ацетата позволяет обеспечить метод ВЭЖХ. Подлинность подтверждают по временам удерживания. Количественное определение выполняют на хроматографе Милихром-4 в колонке, набитой силикагелем марки «Силасорб 60» в смеси гексана и эфира (97,5:2,5), детектируют при длине волны 210 нм. Расчеты выполняют по площадям пиков испытуемого и стандартного образцов.

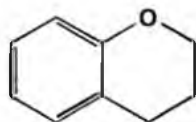
При хранении необходимо учитывать влияние УФ-излучения. Токоферола ацетат хранят в герметически закрытых, запечатанных доверху банках темного стекла, в прохладном, защищенном от света месте (при температуре не выше +10°C).

Токоферола ацетат применяют в виде растворов в масле 5, 10 и 30%-ных для приема внутрь и внутримышечного введения. Назначают его при заболеваниях нервно-мышечной системы, периферических сосудов, атеросклерозе, угрожающем аборте, нарушении функции половых желез у мужчин и других заболеваниях.

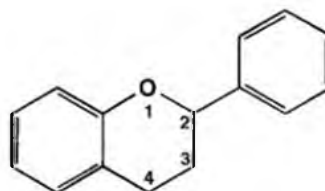
52.6. Флавоноиды (витамины группы Р)

Витамины группы Р имеют различную химическую структуру. Они содержатся во многих растениях, главным образом в плодах шиповника, цитрусовых, незрелых грецких орехах, ягодах черной смородины, рябины, зеленых листьях чая, винограде, гречихе и др.

К группе витаминов Р относится большое число веществ — *флавоноидов*, которые распространены в природе либо в свободном состоянии, либо в виде гликозидов. По химическому строению флавоноиды представляют собой производные флавана (2-фенилхромана), содержащего в молекуле конденсированную систему хроман (дигидробензо-γ-пиран) и связанное с ним бензольное ядро (в положении 2):



хроман
(дигидробензо-γ-пиран)



флаван
(2-фенилхроман)

52.6. Свойства флавоноидов

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Rutoside — рутозид (Рутин)	3-рутинозид кверцетина или 3-рамноглюкозил-3,5,7,3',4'-пентаоксифлавонон	Зеленовато-желтый мелкокристаллический порошок без запаха
Quercetin — кверцетин	3,5,7,3',4'-пентаоксифлавонон	Желтый мелкокристаллический порошок без запаха
Dihydroquercetin — дигидрокверцетин (Диквертин)	2,3-дигидро-3,5,7,3',4'-пентаоксифлавонон	Мелкокристаллический или аморфный порошок от светло-желтого до желтого с зеленоватым оттенком цвета без запаха. Т. пл. 220–222°C

Из индивидуальных веществ, обладающих Р-витаминной активностью, применяют рутозид (рутин), кверцетин, дигидрокверцетин (табл. 52.6). По химической структуре рутин относится к гликозидам. Сахарная часть его молекулы — дисахарид — включает D-глюкозу и L-рамнозу. Агликоном является кверцетин, который применяют в виде индивидуального лекарственного вещества с Р-витаминной активностью. Дигидрокверцетин также является агликоном.

Рутин содержится в листьях руты пахучей (*Ruta graveolens* L.), в почках и цветках софоры японской (*Sophora japonica* L.) и других растений. Наиболее богатым его источником служит зеленая масса гречихи, из которой выделяют 1,5-6% рутина. Извлекают рутин водой, затем отделяют белки осаждением, и рутин перекристаллизовывают. При получении следует учитывать, что рутин в кислой среде, особенно при нагревании, легко гидролизует с образованием кверцетина, рамнозы и глюкозы.

Кверцетин получают из рутина путем гидролиза. Дигидрокверцетин получают из древесины лиственницы сибирской (*Larix sibirica* Zedeb.) и лиственницы Гмелина (*Larix gmelini* Rupr.) или лиственницы даурской (*Larix dahurica* Furcz.), сем. сосновых (Pinaceae).

Рутозид, кверцетин и дигидрокверцетин отличаются характерной зеленовато-желтой или желтой окраской кристаллов. Флавоноиды практически нерастворимы или очень мало растворимы (дигидрокверцетин) в воде и хлороформе, дигидрокверцетин растворим, кверцетин мало растворим в этаноле, а рутозид растворим в кипящем этаноле. Являясь многоатомными фенолами, они растворимы в разбавленных растворах едких щелочей.

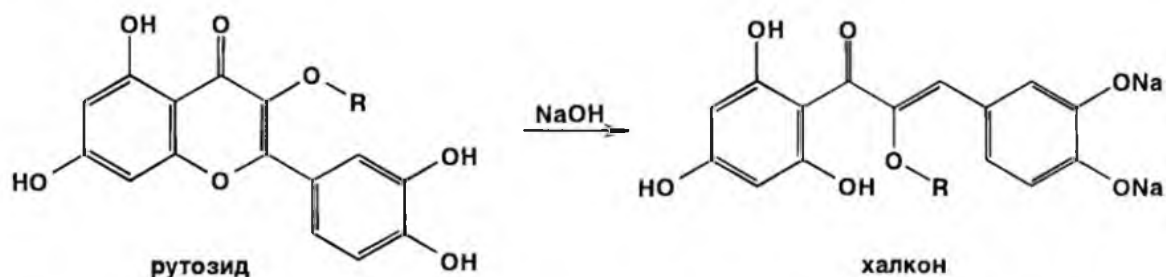
Для испытания на подлинность флавоноидов используют ИК-, УФ-спектрофотометрию, ПМР-спектроскопию. ИК-спектры флавоноидов, полученные после прессования в таблетках бромида калия в области $4000-700\text{ см}^{-1}$, должны полностью совпадать с полосами поглощения прилагаемых к НД рисунков спектров.

УФ-спектры поглощения растворов флавоноидов в этаноле в области 220-400 нм имеют максимумы поглощения у рутозида — при 258 нм и 362,5 нм, у кверцетина — при 255 нм и 375 нм, а у дигидрокверцетина минимум поглощения — при 247 нм, максимум — при 290 нм и плечо — при 325 нм. В соответствии с требованиями ФС устанавливают величины удельных показателей поглощения этанольных растворов. У рутозида при длине волны 362,5 нм он находится в пределах от 300 до 330; у дигидрокверцетина при длине волны 290 нм он должен быть 630 ± 60 .

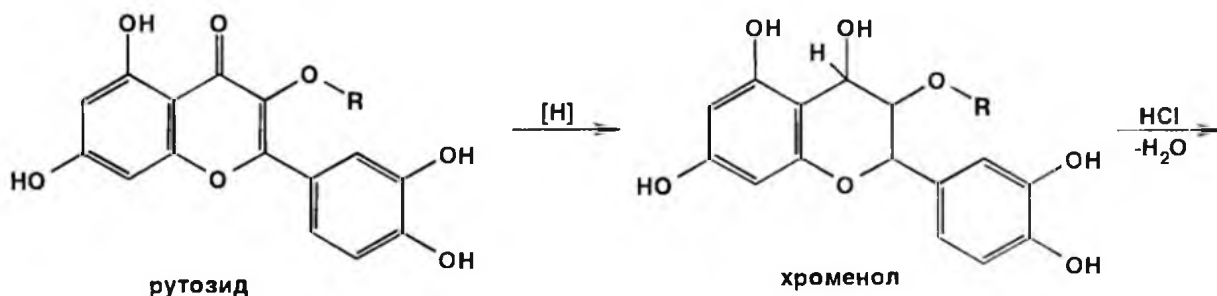
Подлинность дигидрокверцетина можно подтвердить с помощью ПМР-спектров. Раствор в D₄-метаноле должен иметь относительно тетраметилсилана химические сдвиги в виде дублетов 4,49; 4,90; 5,87; 5,91; 6,79; 6,84; 6,96 м.д., группу сигналов в области от 3,0 до 5,0 м.д., относящихся к растворителю, и должен соответствовать прилагаемому к ФС спектру ПМР. Подтверждением подлинности дигидрокверцетина служит также хроматограмма, полученная методом ВЭЖХ, на которой должен быть пик, сопоставимый с ГСО этого же вещества.

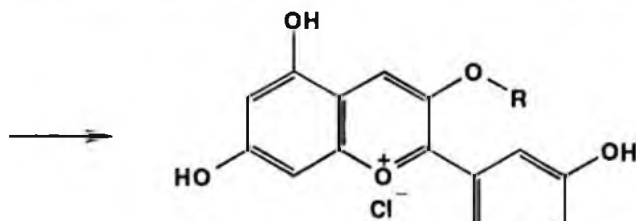
Для испытаний флавоноидов используют реакцию гидролиза (ругозид), а также химические реакции, обусловленные наличием в молекулах фенольных гидроксильных групп, образованием халконов, перилиевых солей, комплексных соединений.

Для испытания подлинности рутозида и кверцетина используют цветную реакцию с раствором гидроксида натрия (желто-оранжевое окрашивание). Окраска обусловлена превращением флавоноида в халкон с раскрытием пиранового цикла:



Цветная реакция происходит при действии на рутозид и кверцетин порошком магния и концентрированной хлороводородной кислотой в спиртовой среде (красное окрашивание). Это испытание известно под названием *цианиновой реакции*. Она основана на образовании окрашенных перилиевых солей при восстановлении водородом флавоноидов, в том числе рутозида:





цианин хлорид (пирилевая соль)

Для испытания на подлинность дигидрокверцетина (ФС) используют аналогичную реакцию, но вместо порошка магния берут гранулированный цинк; появляется малиновое окрашивание.

Наличие фенольных гидроксильных групп в молекуле рутозида и кверцетина легко установить цветной реакцией с хлоридом железа (III) (темно-зеленое окрашивание). При действии на спиртовой раствор рутозида 10% раствором молибдата аммония образуется комплексное соединение лимонно-желтого цвета с максимумом поглощения в области 380-390 нм.

Рутозид образует комплексные соединения с солями других тяжелых металлов, например с солями свинца (выпадает оранжевый осадок). Присутствие в его молекуле фенольного гидроксильного гидроксильного обуславливает положительную реакцию с раствором формальдегида в серной кислоте (красно-оранжевое окрашивание) и реакцию образования азосоединения с солью диазония (красно-бурая окраска). Кверцетин образует азосоединение красно-оранжевого цвета. Окрашенные продукты получаются при взаимодействии рутозида и кверцетина с нитритом натрия в присутствии серной кислоты.

Подлинность рутозида подтверждают также путем кислотного гидролиза, который происходит в результате кипячения (с обратным холодильником) в присутствии серной кислоты. Образующийся кверцетин, перекристаллизованный из этанола, имеет температуру плавления 308°C. Эту методику используют для гравиметрического определения рутозида.

Наличие глюкозы в молекуле рутозида обнаруживают после гидролиза в кислой среде с помощью реактива Фелинга.

При испытании на чистоту устанавливают наличие в рутозиде примеси кверцетина (не более 5%). Для этой цели используют УФ-спектрофотометрию или радиальную бумажную хроматографию. Хроматографируют в чашке Петри в 60%-ном растворе уксусной кислоты. После опрыскивания 10%-ным раствором сульфата аммония хроматограммы сушат и просматривают в УФ-свете при 360 нм. Должно быть только одно пятно кверцетина. Устанавливают также отсутствие в рутозиде примеси алкалоидов, хлорофилла и пигментов, растворимых в эфире, а также других примесей, нерастворимых в этаноле. Они могут попасть в него из исходного растительного сырья.

В кверцетине устанавливают наличие примеси посторонних флавоноидов методом ТСХ на пластинках Силуфол или Сорбфил в системе растворителей хлороформ-метанол-вода (52:28:6). В УФ-свете при длинах волн 254 и 366 нм на хроматограмме должно просматриваться одно пятно с $R_f 0,6 \pm 0,1$. Родственные примеси (кверцетин, дигидрокверцетин, нарингенин) в дигидрокверцетине определяют методом ВЭЖХ с помощью жидкостного хроматографа с УФ-детектором и колонкой с обращенно-фазным сорбентом в условиях, предусмотренных ФС. Их общее содержание не должно превышать 10%. Этот же метод используют для количественного определения дигидрокверцетина (не менее 90%). Содержание рассчитывают по площадям пиков испытуемого вещества и ГСО.

Количественное определение рутозида и кверцетина выполняют методом УФ-спектрофотометрии. Растворителем служит абсолютный этанол для рутозида и смесь этанола, хлороводородной кислоты и воды (2:1:47) для кверцетина. Измерения оптической плотности растворов рутозида выполняют при 375 и 362,5 нм, а затем рассчитывают содержание по приведенным в ФС формулам. Содержание кверцетина вычисляют по величине оптической плотности ГСО. Известны также различные способы фотометрического определения рутозида и кверцетина с использованием рассмотренных выше цветных реакций.

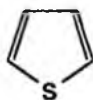
Рутозид, кверцетин и дигидрокверцетин хранят в хорошо закупоренной таре, в сухом месте, предохраняя от действия света.

Они относятся к группе капилляроукрепляющих средств. Применяют внутрь для профилактики и лечения гипо- и авитаминоза Р, а также для лечения заболеваний, связанных с нарушением проницаемости сосудов и поражений капилляров. Назначают рутозид внутрь в виде таблеток по 0,02-0,05 г 2-3 раза в сутки. Аналогично рутозиду, но в несколько меньших дозах (по 0,02 г) назначают кверцетин и дигидрокверцетин.

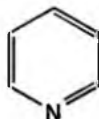
ГЛАВА 53. ПРОИЗВОДНЫЕ ТИОФЕНА

В 80-90-х гг. XX в. было синтезировано большое число соединений, содержащих в молекуле частично или полностью гидрированный пиридин, его конденсированную систему с тиафеном (тиенопиридин), а также ароматический компонент (о-хлорфенил, остаток тирозина или аланина). Эти соединения проявляют антиагрегантные свойства.

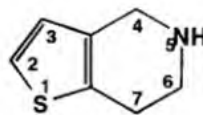
Одним из таких лекарственных веществ является соединение, включающее гетероциклы тиафен и пиридин, производное тетрагидротиснопиридина — тиклопидина гидрохлорид (табл. 53.1).



тиофен



пиридин



тетрагидротиенопиридин

53.1. Свойства тиклопидина гидрохлорида

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Ticlopidine Hydrochloride — тиклопидина гидрохлорид (Тиклид)	 5-[(2-хлорфенил)метил]-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2с]пиридин	Белое кристаллическое вещество

Тиклопидина гидрохлорид легко растворим в воде и метаноле, умеренно растворим в этаноле и метиленхлориде, трудно растворим в ацетоне.

Подлинность тиклопидина гидрохлорида устанавливают методом УФ-спектрофотометрии. Испытуемый раствор в области 250–350 нм имеет два максимума поглощения при 268 и 275 нм.

Для испытания подлинности используют также цветную реакцию с 2%-ным раствором лимонной кислоты в уксусном ангидриде. При нагревании смеси на водяной бане до 80°C появляется красное окрашивание. Подтвердить подлинность можно также методом ВЭЖХ (при проведении количественного определения). Время удерживания пика испытуемого и стандартного растворов должно быть идентичным.

Посторонние примеси определяют методом ТСХ (не более 0,4%), а остаточные количества растворителей (метиленхлорида и изопропилового спирта) — методом ГЖХ.

Метод ВЭЖХ используют для обнаружения примесей, в т. ч. N-(2-хлорбензил)-2-(2-тиенил)этиламин гидрохлорида (не более 0,2%). Подвижной фазой служит смесь метанол-0,005 М раствор гидрофосфата калия (70:30). Этот же метод используют для количественного определения тиклопидина гидрохлорида в таблетках с использованием в качестве подвижной фазы смеси ацетонитрила и фосфатного буферного раствора (60:40).

Количественное определение тиклопидина гидрохлорида выполняют также методом неводного титрования, а в таблетках — спектрофотометрическим методом при 232 нм (перегиб в УФ-спектре), используя растворитель 0,01 М раствор хлороводородной кислоты.

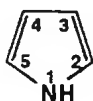
Хранят тиклопидина гидрохлорид по списку Б в прохладном, сухом, защищенном от света и влаги месте, при температуре до 25°C.

Тиклопидина гидрохлорид проявляет избирательное антитромботическое действие. Применяют для профилактики тромбозов, в т. ч. после инфарктов, при тяжелом атеросклерозе и ишемических заболеваниях внутри в таблетках по 0,25 г. Снижает риск повторных инфарктов и инсультов.

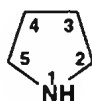
ГЛАВА 54. ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРРОЛИДИНА

54.1. Производные 2-пирролидона

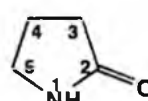
Пиррол — пятичленный гетероцикл с одним гетероатомом азота, пирролидин — гидрированный пиррол. Применяемые в медицине производные пиррола представляют собой соединения пирролидина и 2-оксопирролидина (2-пирролидона):



пиррол

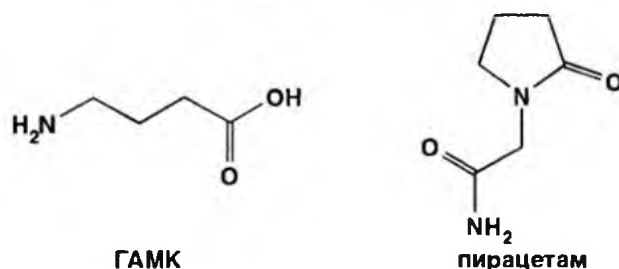


пирролидин

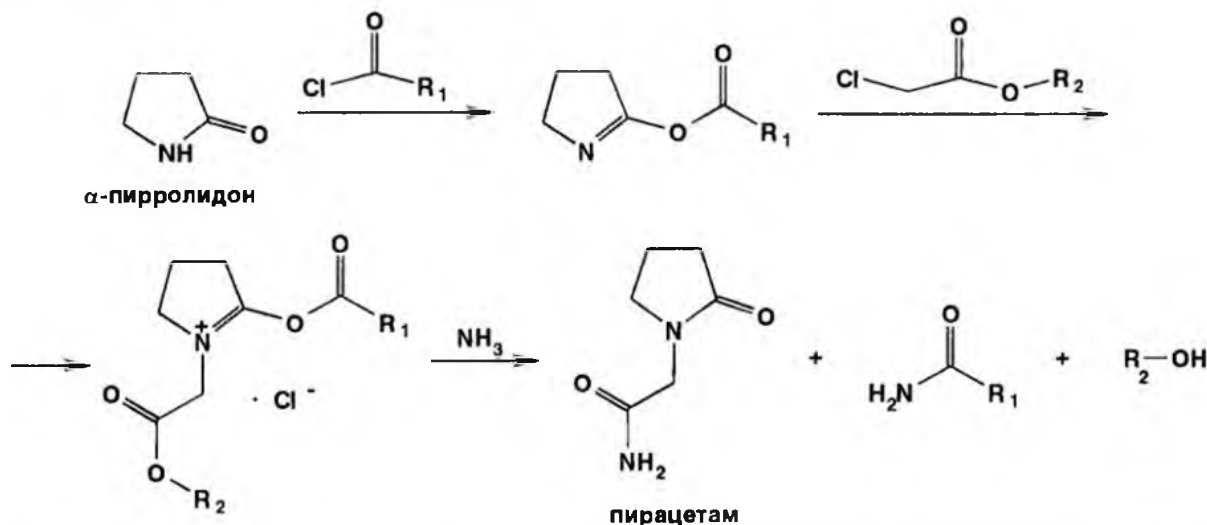


2-пирролидон

В результате поиска структурных аналогов γ-аминомасляной кислоты (ГАМК), обладающих психотропным действием, получен пирацетам (ноотропил). Он представляет собой циклический аналог ГАМК — 2-(2-оксо-1-пирролидинил)ацетамид:



Исходным продуктом синтеза пирацетама является α -пирролидон. Поскольку он с трудом алкилируется по атому азота, синтез осуществляют через его лактимный эфир:



Пирацетам является родоначальником новой группы психотропных лекарственных веществ, названных «ноотропами».

54.1. Свойства пирацетама

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Piracetam — пирацетам (Ноотропил)	 2-(2-оксо-1-пирролидинил)ацетамид	Белый кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 151-155°C

Пирацетам (табл. 54.1) легко растворим в воде, растворим в этаноле, мало растворим в хлороформе, практически не растворим в эфире.

Подлинность пирацетама устанавливают с помощью ИК-спектра, снятого после прессования в таблетках с калия бромидом в области 4000-400 см^{-1} , по полному совпадению полос поглощения с прилагаемым к ФС рисунком спектра. Кроме того, подлинность подтверждают по отсутствию выраженных максимумов поглощения в УФ-спектре 1%-ного водного раствора в интервале 230-350 нм.

При нагревании пирацетама с раствором гидроксида натрия выделяется аммиак, который обнаруживают по запаху и посинению красной лакмусовой бумаги. Эта же химическая реакция лежит в основе количественного определения пирацетама по методу Кьельдаля (см. ч. I, гл. 6).

Посторонние примеси (не более 0,5%) определяют методом ТСХ на пластинке со слоем силикагеля вместе со свидетелем (растворы в метаноле). Хроматографируют восходящим методом в камере со смесью растворителей хлороформ-метанол-раствор аммиака концентрированный (70:30:3). Проявляют в камере для хлорирования смесью 1,5%-ного раствора перманганата калия и хлороводородной кислоты концентрированной (1:1). При испытании на чистоту определяют также прозрачность, цветность, pH раствора, сульфатную золу, тяжелые металлы и микробиологическую чистоту (методом прямого посева).

Для идентификации и фотометрического определения пирацетама в лекарственных формах используют цветную реакцию, основанную на образовании индофенола. Методика состоит в последовательной обработке пирацетама гипохлоритом натрия и фенолом с последующим фотометрированием окрашенного раствора при 630 нм.

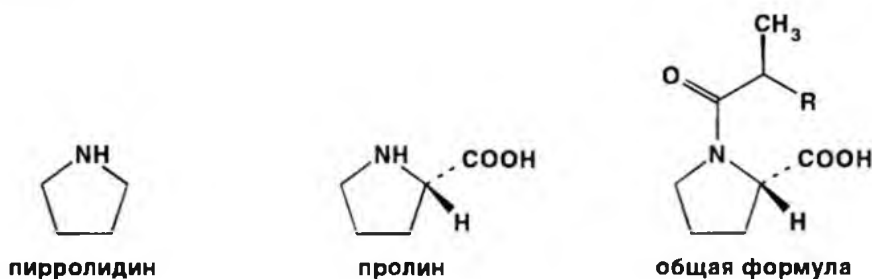
Хранят по списку Б в сухом, защищенном от света месте.

Применяют пирацетам как психотропное (ноотропное) средство при заболеваниях нервной системы, особенно связанных с нарушением обменных процессов мозга и с сосудистыми заболеваниями. Назначают в таблетках (капсулах) по 0,4–0,8 г или 20%-ные растворы в ампулах для инъекций.

54.2. Производные пролина

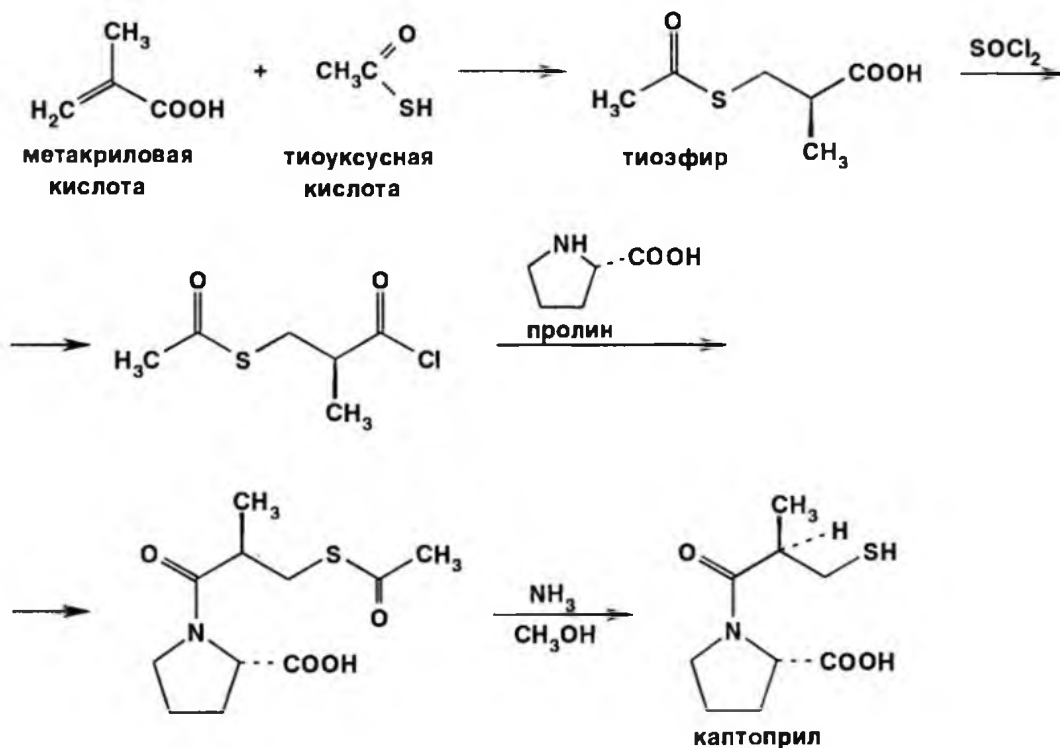
В 80-х гг. XX в. были созданы синтетические ингибиторы ангиотензинконвертирующего фермента, обладающие антигипертензивным действием. Наиболее широкое применение из них сразу же получили производные пирролидина: каптоприл и эналаприл.

Основой химической структуры каптоприла и эналаприла является производное аминокислоты пролина — 2-метилпропионил-L-пролин:

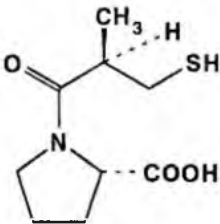
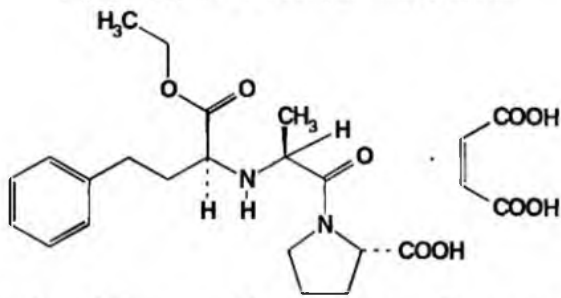


Каптоприл — первый синтетический серосодержащий ингибитор ангиотензинконвертирующего фермента, основной представитель этой группы. Эналаприл отличается от каптоприла более сложной химической структурой и отсутствием в молекуле меркаптогруппы (табл. 52.2). Он является «пролекарством», т. к. в организме гидролизует до каптоприла, ингибирующего ангиотензинконвертирующий фермент.

Исходными продуктами синтеза каптоприла являются тиоуксусная и метакриловая кислоты. Они образуют тиозфир, который превращают в хлорангидрид, или ацилируют пролин и полученное N-ацилпроизводное гидролизуют:



54.2. Свойства производных пролина

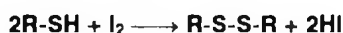
Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Каптоприл — каптоприл Каптоприл	 1-[(2S)-3-меркапто-2-метилпропионил]-L-пролин	Белый кристаллический порошок с характерным запахом
Enalapril Maleate — эналаприл малеат	 1-[N-[S]-1-карбоксит-3-фенилпропил]-L-аланил-L-пролин-1'-этилового эфира малеат	Белый кристаллический порошок

Производные пролина представляют собой белые кристаллические вещества (табл. 54.2). Каптоприл легко растворим в воде, этаноле, метаноле, хлороформе. Эналаприл умеренно растворим в воде, растворим в этаноле, метаноле, диметилформамиде.

Фармакопея США рекомендует для испытания их подлинности использовать ИК-спектры, которые должны соответствовать спектрам стандартных образцов.

Каптоприл и эналаприл идентифицируют методом ВЭЖХ по временам удерживания основных пиков. Каптоприл идентифицируют также методом ТСХ на пластинках Силуфол или Сорбфил УФ-254 параллельно со свидетелем в системе толуол-ледяная уксусная кислота (3:1). Методом ВЭЖХ определяют примесь каптоприла дисульфида (по параметрам пиков примеси и испытуемого вещества).

Каптоприл можно количественно определить йодатометрическим методом. Точную навеску (около 0,3 г) растворяют в 100 мл воды в колбе с притертой пробкой, добавляют 10 мл 3,6 М серной кислоты и 1,0 г йодида калия, 2 мл раствора крахмала. Титруют 0,1 М раствором йодата калия до появления голубой окраски, не исчезающей в течение 30 сек. Определение основано на окислении сульфгидрильной группы йодом:

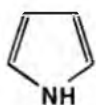


Количественное определение каптоприла в таблетках выполняют методом УФ-спектрофотометрии при длине волны 212 нм (растворитель 0,1 М раствор хлороводородной кислоты). Эналаприла малеат в таблетках определяют методом ВЭЖХ.

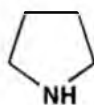
Хранят каптоприл и эналаприл по списку Б в сухом, защищенном от света месте, в плотно укупоренной таре; каптоприл — при температуре не выше 30°C.

Каптоприл и эналаприл обладают гипотензивным действием. Их назначают при различных формах гипертонической болезни и сердечной недостаточности внутрь в таблетках: каптоприл — по 0,025; 0,05 и 0,1 г; эналаприл — по 0,005; 0,01 и 0,02 г.

54.3. Антибиотики производные пирролидина

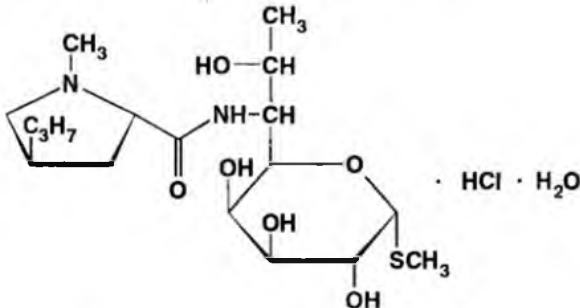
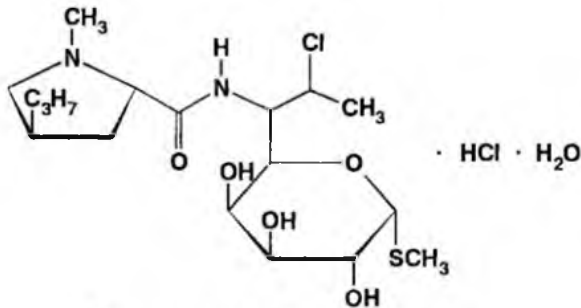


пиррол

пирролидин
(тетрагидропиррол)

Близки по антибактериальному действию к антибиотикам группы макролидов антибиотик линкомицин и его полусинтетический аналог клиндамицин, относящиеся к числу линкосамидов. Линкомицин, продуцируемый *Streptomyces lincolnensis*, выделяют в виде гидрохлорида из культурального фильтрата последовательной экстракцией бутанолом при pH 10, затем водой при pH 2 и метиленхлоридом при pH 10 с последующим упариванием и осаждением соли из кислых водных растворов.

54.3. Свойства производных пирролидина

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Lincomycin Hydrochloride — линкомицина гидрохлорид (Линкоцин)	 $\cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$	Белый или почти белый кристаллический порошок. Т. пл. 139-142°C. Удельное вращение +137° (1%-ный водный раствор)
Clindamycin Hydrochloride — клиндамицина гидрохлорид	 $\cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 7-хлордезоксипроизводное линкомицина	Белый или почти белый кристаллический порошок без запаха или со слабым специфическим запахом. Удельное вращение от +135 до +150° (4%-ный водный раствор)

Сходные по химической структуре и физическим свойствам (табл. 54.3) линкомицина и клиндамицина гидрохлориды представляют собой белые кристаллические вещества. Они легко растворимы в воде, растворимы в диметилформамиде, трудно или мало растворимы в этаноле, практически нерастворимы в ацетоне, эфире и хлороформе. Оба вещества дают положительную реакцию на хлориды.

Подлинность устанавливают по ИК-спектрам в области 4000-200 см⁻¹, которые должны быть идентичны спектрам стандартных образцов, а также методами ГЖХ (линкомицина гидрохлорид) и ВЭЖХ (клиндамицина гидрохлорид). В обоих случаях время удерживания пика испытуемого лекарственного вещества должно соответствовать пику ГСО.

Методом ГЖХ устанавливают содержание в линкомицина гидрохлориде линкомицина В (не более 5%), а методом ВЭЖХ — содержание специфических примесей в клиндамицина гидрохлориде (не более 5%, в т. ч. клиндамицина Б и линкомицина не более 3%). Методом ВЭЖХ определяют количественное содержание по площадям пиков клиндамицина в стандартном и испытуемом растворах. В обоих случаях используют подвижную фазу, состоящую из 70% метанола и фосфатного буферного раствора (pH 5,0), а детектируют при длине волны 210 нм. Описана также методика ВЭЖХ определения, основанная на использовании подвижной фазы, включающей смесь ацетонитрила с фосфатным буферным раствором до pH 7,5 (клиндамицин) или системы, состоящей из фосфатного буферного раствора (до pH 6)-ацетонитрила-метанола (780:150:150) (линкомицин).

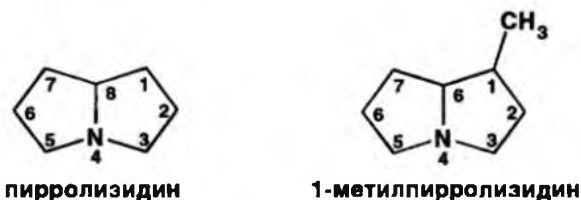
Биологическую активность линкомицина гидрохлорида определяют методом диффузии в агар с тест-микробом.

Хранят линкомицина и клиндамицина гидрохлориды по списку Б в сухом, защищенном от света месте, при комнатной температуре, в плотно укуоренной таре. Линкомицина гидрохлорид в сухом виде устойчив. Даже при 70°C он сохраняет активность в течение 6 мес.

Линкомицина и клиндамицина гидрохлориды проявляют сходную антибактериальную активность в отношении грамположительных микроорганизмов и некоторых микоплазм, анаэробов, но клиндамицин в 2-10 раз более активен. Назначают при инфекциях органов брюшной полости, дыхательных путей, кожи, мягких тканей, костей, суставов и др. Линкомицина гидрохлорид принимают внутрь по 0,25-0,5 г, вводят внутримышечно, внутривенно (30%-ный раствор в ампулах по 1 мл). Клиндамицина гидрохлорид — внутрь по 0,15 и 0,075 г, а внутримышечно и внутривенно в виде 15%-ного раствора (в ампулах по 2 мл).

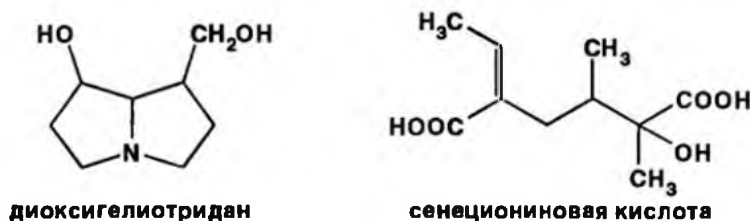
ГЛАВА 55. ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРРОЛИДИНА

Пирролизидин представляет собой конденсированную гетероциклическую систему, включающую два пирролидиновых цикла. Структурной основой ряда алкалоидов, выделенных из различных видов крестовника (*Senecio*) и других семейств, является 1-метилпирролизидин (гелиотридан):



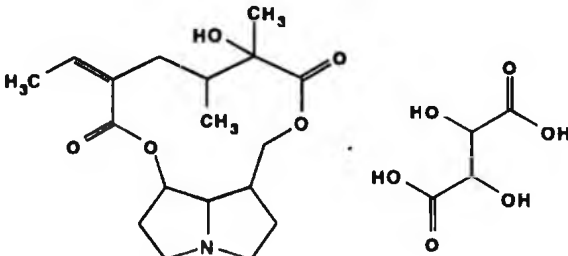
В 1935 г. А.П. Ореховым и Р.А. Коноваловой из корней и травы крестовника широколистного (*Senecio platyphyllus* DC.) были выделены алкалоиды платифиллин, сенецифиллин и установлена их принадлежность к производным 1-метилпирролизидина. Заслуга открытия этой гетероциклической системы, ее исследования и подтверждения структуры последующим синтезом принадлежит Г.П. Меньшикову с сотр. Применяют в медицинской практике платифиллин, получаемый из травы дикорастущего многолетнего растения крестовника плосколистного (*Senecio platyphylloides* Somm. et Zev.), сем. сложноцветных — Asteraceae.

Алкалоиды производные 1-метилпирролизидина содержат в молекуле циклический аминспирт платинецин, представляющий диоксигелиотридан (1-оксиметил-7-оксипирролизидин). В молекуле платифиллина платинецин связан с двухосновной сенециониновой кислотой, которая представляет собой 2-окси-3-метилпентен-5-дикарбоновую-2,5 кислоту:



Лекарственное вещество — платифиллина гидротартрат (табл. 55.1) является левовращающим оптическим изомером.

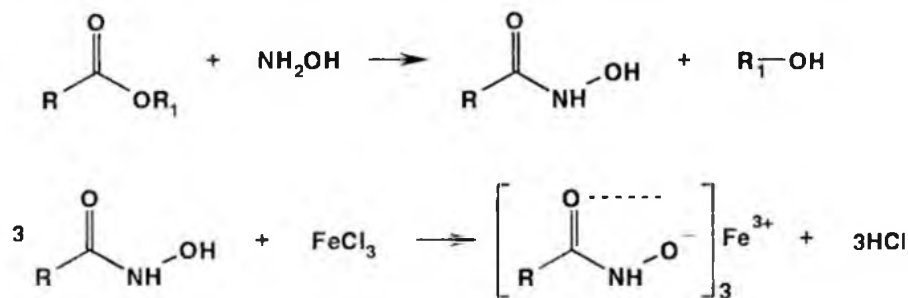
55.1. Свойства платифиллина гидротартрата

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Platyphylline Hydrotartrate — платифиллина гидротартрат		Белый кристаллический порошок без запаха или с очень слабым своеобразным запахом. Т. пл. 192-198°C (с разложением). Удельное вращение от -38° до -40° (5%-ный водный раствор).

Он легко растворим в воде. От других солей алкалоидов отличается тем, что очень мало растворим в этаноле. Практически нерастворим в хлороформе и эфире.

Подлинность устанавливают по ИК-спектру платифиллина гидротартрата, снятому в вазелиновом масле в области 4000-400 см⁻¹. Должно быть полное совпадение полос поглощения с прилагаемым к ФС рисунком спектра. Водный раствор платифиллина гидротартрата (при pH 6,2) имеет максимум светопоглощения при 220 нм (удельный показатель поглощения 520).

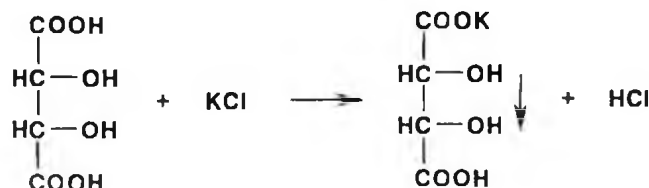
Подобно другим сложным эфирам платифиллин дает положительную гидроксамовую реакцию. Суть этой реакции заключается в образовании гидроксамовой кислоты при взаимодействии сложного эфира с гидроксиламином. От последующего действия солями железа (III) образуется окрашенная в красно-фиолетовый цвет внутрикомплексная соль — гидроксамат железа (III):



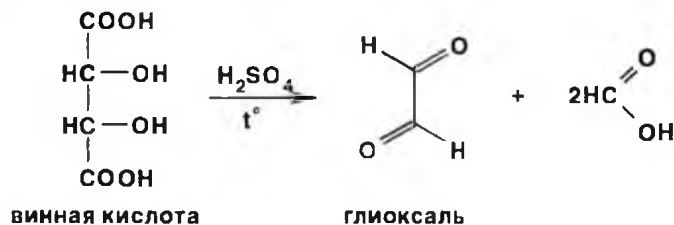
Платифиллина гидротартрат при окислении образует окрашенные соединения. Если к нескольким кристаллам платифиллина гидротартрата прибавить раствор дихромата калия, раствор пергидроля в ацетоне (1:10) и хлороформ, слой последнего окрашивается в синий цвет. При последовательном прибавлении к раствору платифиллина гидротартрата капли раствора сульфата железа (II), пероксида водорода и щелочи появляется фиолетовое окрашивание.

Наличие в молекуле третичного атома азота дает возможность идентифицировать платифиллин с помощью таких осадительных (общесалкалоидных) реактивов, как золотохлористоводородная кислота, раствор йодида висмута в растворе йодида калия (реактив Драгендорфа), раствор йодида ртути в растворе йодида калия (реактив Майера).

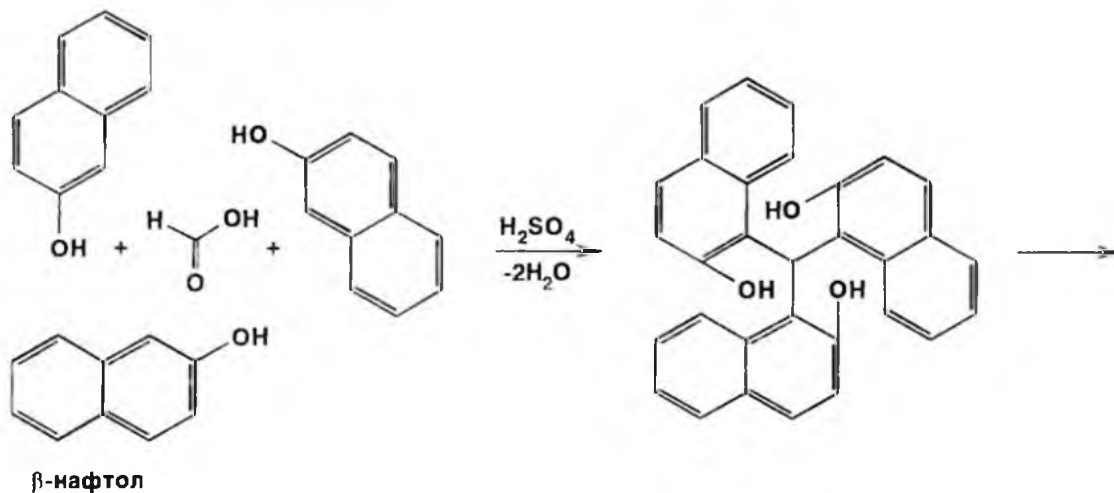
Наличие винной кислоты устанавливают с помощью реакции, основанной на ее взаимодействии с ионом калия. Реакция сопровождается образованием белого осадка гидротартрата калия:

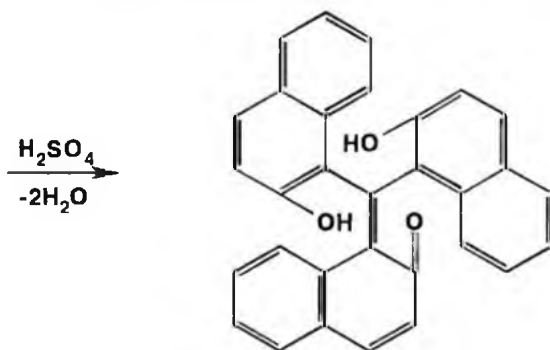


Присутствие связанной винной кислоты можно установить по зеленому окрашиванию, которое возникает при нагревании на водяной бане смеси платифиллина гидротартрата с концентрированной серной кислотой в присутствии β-нафтола. Реакция основана на образовании глиоксала и муравьиной кислоты в результате дегидратирующего действия концентрированной серной кислоты на винную кислоту:



Глиоксаль быстро полимеризуется и в реакцию с фенолами не вступает. Муравьиная кислота взаимодействует с β-нафтолом, образуя продукт конденсации, который затем окисляется концентрированной серной кислотой до образования ауринового красителя, имеющего зеленую окраску:





ауриновый краситель

Если вместо β -нафтола использовать резорцин, то появляется красно-фиолетовая окраска ауринового красителя резорцина.

Наличие связанной винной кислоты устанавливают также с помощью 0,1 М раствора нитрата серебра, под действием которого выпадает осадок серебряной соли винной кислоты. К одной части осадка прибавляют раствор разведенной азотной кислоты (он растворяется). При нагревании другой части осадка с раствором аммиака на стенках пробирки образуется «серебряное зеркало», обусловленное восстановительными свойствами винной кислоты (отличие от щавелевой кислоты).

При испытании на чистоту устанавливают наличие примеси сопутствующего алкалоида сенецифиллина (не более 1%). Испытание выполняют методом ТСХ на пластинках Силуфол или Сорбфил. Наносят на пластинку водные растворы испытуемого вещества и свидетеля — сенецифиллина. Хроматографируют в системе растворителей: хлороформ-метанол-раствор аммиака (85:14:1). Проявляют реактивом Драгендорфа и сравнивают размеры и интенсивность окраски пятен.

Количественно платифиллина гидротартрат определяют методом титрования 0,1 М раствором хлорной кислоты в среде безводной уксусной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый) или методом нейтрализации водного раствора в присутствии хлороформа (индикатор фенолфталеин). Платифиллина гидротартрат можно определить обратным йодометрическим методом, используя реакцию образования полийодида платифиллина в насыщенном растворе натрия хлорида. Описан также способ косвенного комплексонометрического определения.

Идентифицировать и количественно определить содержание платифиллина гидротартрата можно методом ГЖХ подобно производным тропанового ряда.

Спектрофотометрическое определение платифиллина гидротартрата выполняют при длине волны 220 нм в буферном растворе с pH 6,2. Фотоколориметрическое определение основано на использовании цветных реакций, например с пикриновой кислотой, с реактивом Фолина. Определить экстракционно-фотометрическим методом платифиллин можно, используя в качестве реактива краситель тропеолин 00.

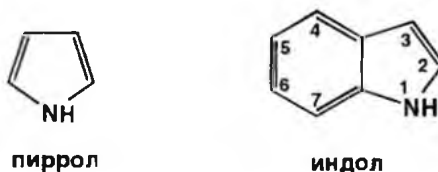
Платифиллина гидротартрат хранят по списку А в хорошо закупоренной таре, в сухом месте.

Применяют в качестве м-холинолитического и спазмолитического средства. Назначают внутрь по 0,003-0,005 г, подкожно по 1-2 мл 0,2%-ного раствора при спазмах гладкой мускулатуры органов брюшной полости, спазмах кровеносных сосудов, бронхиальной астме и др.

ГЛАВА 56. ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА

56.1. Общая характеристика

Молекула индола (бензпиррола) представляет собой конденсированную систему, состоящую из бензольного и пирролового циклов:



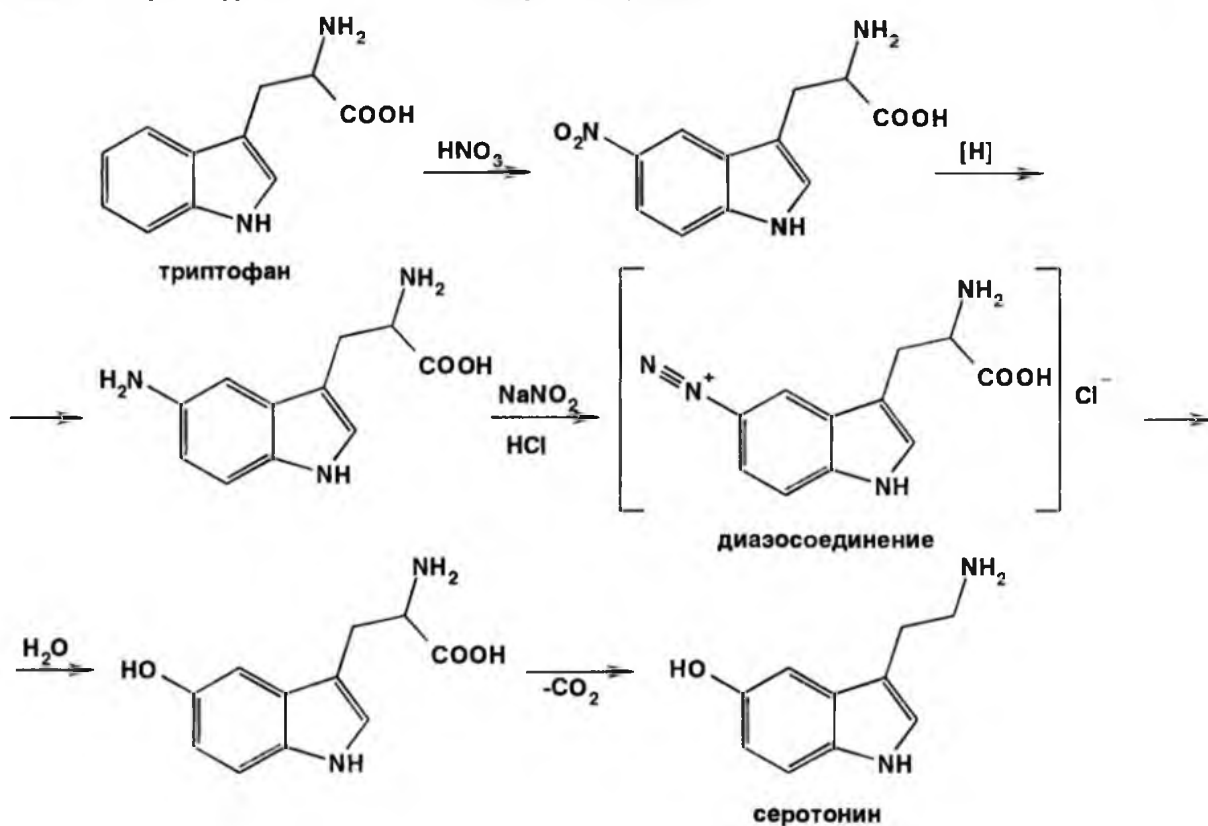
пиррол

индол

Производными индола является большая группа синтетических лекарственных веществ, которые были созданы на основе изучения функции эндогенных физиологически активных веществ, имеющих сходную химическую структуру. Одно из них — триптофан, относится к числу незаменимых аминокислот, входит в состав многих белков в малых количествах. Его биосинтез происходит в результате конденсации антралиновой кислоты с серином.

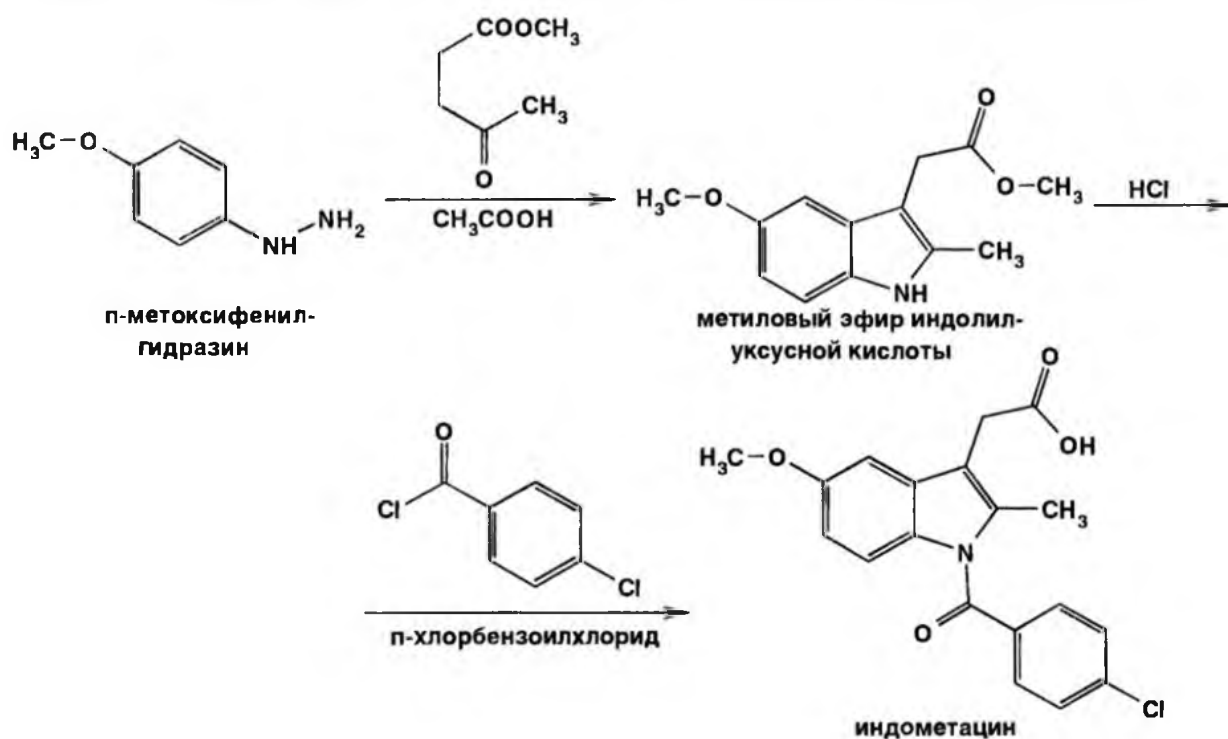
Производным индолилалкиламинов является серотонин (5-окситриптамиин) — биогенный амин, образующийся в организме путем биосинтеза из триптофана:

Из многочисленных способов синтеза серотонина наиболее экономичным является осуществляемый из триптофана путем введения гидроксигруппы в положение 5 и декарбоксилирования:

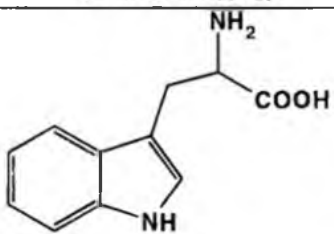
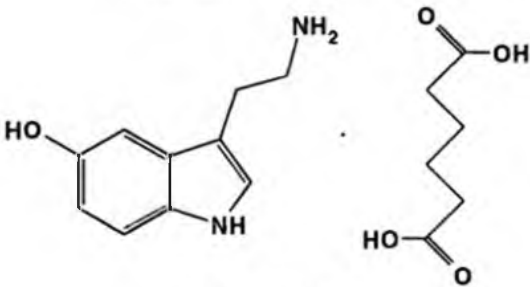
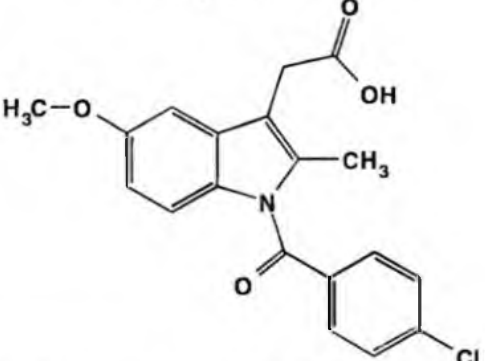
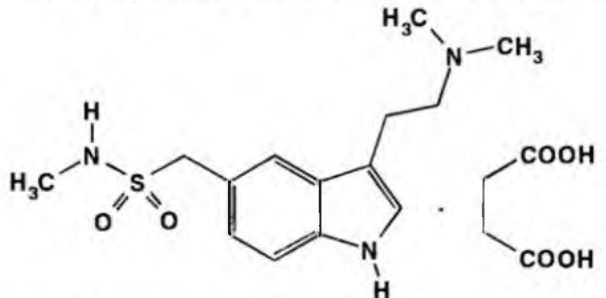
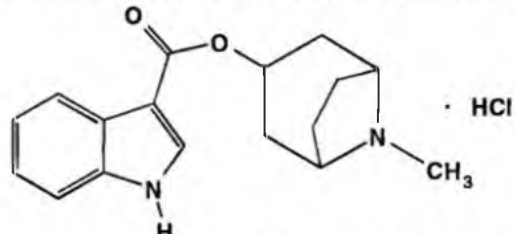


Действием адипиновой кислоты получают серотонина адипинат.

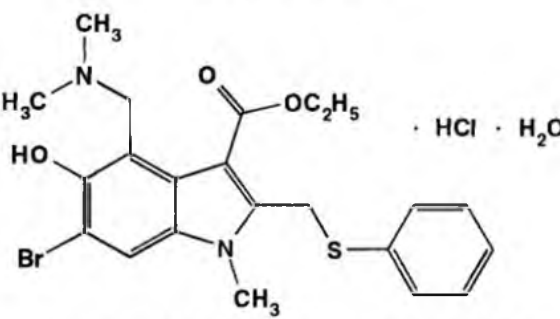
Синтез индометацина осуществляют конденсацией *p*-метоксифенилгидразина с метилом 3-ацетилпропионовой кислоты. Образовавшийся эфир индолилуксусной кислоты гидролизуют и ацилируют *p*-хлорбензоилхлоридом:



56.1. Свойства производных индолиталкиламинов

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
L-Tryptophan — L-триптофан	 L-2-амино-3-индолипропионовая кислота	Белый или слегка желтоватый кристаллический порошок или пластинки. Т. пл. 293–295°C (с разложением). Удельное вращение от –30° до –32,5° (1%-ный водный раствор)
Serotonine Adipate — серотонина адипинат	 5-окситриптамина адипинат	Белый или с кремоватым оттенком кристаллический порошок. Т. пл. 175–180°C
Indometacin — индометацин	 1-(пара-хлорбензоил)-5-метокси-2-метилиндо-3-уксусная кислота	От белого до желтого цвета кристаллический порошок. Т. пл. 158–162°C
Sumatriptan — суматриптан (Имигран)	 3-[2-(диметиламино)этил]-N-метилиндо-5-метансульфонамида сукцинат	Белый или не совсем белый кристаллический порошок
Tropisetron — трописетрон (Навобан)	 8-метил-8-азабикло-[3,2,1]-окт-3α-иловый эфир-индол-3-карбоновой кислоты гидрохлорид	От белого до белого с кремоватым оттенком кристаллический порошок

Окончание таблицы 56.1

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Arbidol — арбидол	 этилового эфира 6-бром-5-гидрокси-1-метил-4-диметиламинометил-2-фенилтиометил-индол-3-карбоновой кислоты гидрохлорид, моногидрат	От белого с зеленовато-желтым оттенком до светло-желтого с зеленоватым оттенком кристаллический порошок

Производные индолилалкиламинов представляют собой белые кристаллические вещества, которые имеют желтый, кремовый или зеленоватый оттенок (табл. 56.1). В воде они практически нерастворимы (индометацин, арбидол), умеренно растворимы (триптофан) или растворимы (серотонина адипинат). Легко растворимы в воде трописетрон и суматриптан. Суматриптан растворим в физиологическом растворе. В этаноле производные индолилалкиламинов мало или умеренно растворимы. Индометацин умеренно растворим в хлороформе, эфире и растворах щелочей, арбидол — мало растворим в хлороформе. Триптофан и серотонина адипинат практически нерастворимы в эфире. Триптофан мало растворим в растворах хлороводородной кислоты. Трописетрон очень мало растворим в ацетоне.

Для испытания подлинности индолилалкиламинов используют ИК- и УФ-спектрофотометрию. Наиболее информативными являются ИК-спектры. ИК-спектр индометацина (МФ) должен соответствовать спектру стандартного образца или спектру сравнения этого лекарственного вещества. Таким испытанием подтверждают наличие соответствующей полиморфной формы. Трописетрон должен иметь в области $4000-400\text{ см}^{-1}$ ИК-спектр, идентичный рисунку спектра, прилагаемого к ФС.

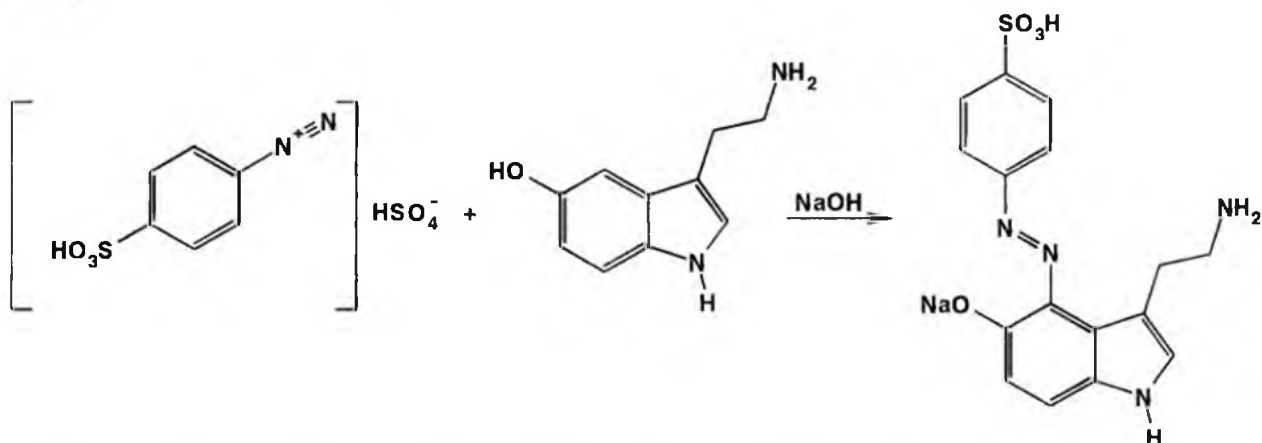
УФ-спектр раствора индометацина в смеси 2 М раствора хлороводородной кислоты и метанола (1:9) должен иметь один максимум при длине волны 318 нм (удельный показатель поглощения в пределах 170-190). Подлинность суматриптана подтверждают, проводя сравнительное измерение УФ-спектров растворов стандартного и испытуемого образцов в 0,1 М хлороводородной кислоте в области 200-360 нм.

Водный раствор триптофана имеет максимум светопоглощения при 280 нм, а серотонина адипинат в 0,01 М растворе хлороводородной кислоты — максимумы при 220 и 275 нм. Раствор серотонина адипината в 0,1 М растворе гидроксида натрия имеет максимум при 322 нм (удельный показатель поглощения должен быть равен 120-130). При использовании в качестве растворителя концентрированной серной кислоты у серотонина адипината происходит bathochromic сдвиг полос поглощения и максимум смещается в области 240 и 300-310 нм. Раствор арбидола в смеси этанола и хлороводородной кислоты в УФ-спектре, снятом в области 210-400 нм, имеет 3 максимума (при 224, 257 и 315 нм) и 2 минимума (при 244 и 284 нм) поглощения. УФ-спектр 0,002%-ного раствора трописетрона в 0,01 М спиртовом растворе хлороводородной кислоты в области 220-320 нм должен иметь максимум поглощения при 229 нм, широкий максимум в интервале 281-288 нм, два минимума при 223 и 260 нм и плечо в интервале 239-250 нм.

Для установления подлинности используют ряд химических реакций, характерных для аминокислот и для производных индола, а также реакций обнаружения атомов и функциональных групп. В отличие от индола и скатола, при нагревании до кипения с раствором йодноватой кислоты в присутствии триптофана выделяется йод. С бромной водой возникает розовое или фиолетовое окрашивание, переходящее от добавления пиридина в синее. С *л*-диметиламинобензальдегидом в присутствии 36%-ной хлороводородной кислоты и метанола триптофан приобретает красно-фиолетовое окрашивание, переходящее в темно-фиолетовое.

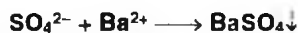
Для испытания триптофана на подлинность используют общую реакцию на аминокислоты с нингидрином (см. ч. I, гл. 6). После нагревания возникает сине-фиолетовое окрашивание. Серотонина адипинат в тех же условиях приобретает красное окрашивание. Аналогичное окрашивание возникает, если подействовать на него селенистой кислотой. Характерные цветные реакции дает серотонина адипинат под действием алифатических и ароматических альдегидов в присутствии концентрированной серной кислоты. Пурпурно-красное окрашивание возникает в присутствии формальдегида, ванилина, зеленое — под действием бензойного и салицилового альдегидов, синее — от *л*-диметиламинобензальдегида.

Серотонина адипинат под действием насыщенного раствора пикриновой кислоты образует оранжево-красный осадок пикрата. При добавлении диазореактива щелочной раствор серотонина адипината окрашивается в красно-коричневый цвет, т. к. образуется азокраситель:



Для выделения и обнаружения связанной с серотонином адипиновой кислоты к 10%-ному водному раствору прибавляют концентрированную хлороводородную кислоту. Выпавший через 10 минут осадок адипиновой кислоты после очистки и высушивания должен иметь температуру плавления 149-153°C.

Арбидол дает цветную реакцию на наличие третичного азота. При нагревании над пламенем сухой смеси арбидола и лимонной кислоты с уксусным ангидридом возникает красно-коричневое окрашивание. После нагревания арбидола со смесью для спекания остаток растворяют в воде, фильтруют и выполняют реакции на бромиды и сульфаты, образовавшиеся за счет наличия в молекуле арбидола атомов брома и серы:



Фильтрат, полученный после встряхивания арбидола с раствором азотной кислоты, дает положительную реакцию на хлориды. Аналогичную реакцию дает трописетрон, применяемый в виде гидрохлорида. Трописетрон в капсулах идентифицируют методом ТСХ по значению R_f и интенсивности окраски основного пятна на хроматограммах испытуемого вещества и стандартного образца.

Для количественного определения производных индолилалкиламинов используют химические и физико-химические методы. Количественное определение триптофана, арбидола, трописетрона, серотонина адипината выполняют методом неводного титрования. В качестве растворителя используют ледяную уксусную кислоту (серотонина адипинат), ее смесь с муравьиной кислотой (триптофан), смесь уксусного ангидрида с муравьиной кислотой (арбидол), ледяную уксусную кислоту с раствором ацетата ртути (трописетрон). Титрантом во всех случаях служит 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатором — кристаллический фиолетовый. Для установления конечной точки титрования используют также потенциометрию.

Определить триптофан можно методом формольного титрования с помощью реакции, используемой для количественного определения алифатических аминокислот.

Индометацин, являющийся кислотой, можно определить методом нейтрализации. Навеску растворяют в ацетоне и титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия (индикатор фенолфталеин). Параллельно выполняют контрольное титрование растворителей.

Триптофан количественно определяют спектрофотометрическим методом в максимуме поглощения при 280 нм.

В лекарственных формах (капсулах) индометацин определяют спектрофотометрическим методом при длине волны 318 нм, используя в качестве растворителя метанол. Расчеты ведут после измерения оптической плотности РСО индометацина.

Известен способ определения индометацина методом ВЭЖХ. Хроматографируют с использованием подвижной фазы вода-смесь моно- и дизамещенного гидрофосфатов натрия в ацетонитриле (1:1). Детектируют при длине волны 254 нм, стандартный раствор — РСО индометацина.

Разработана унифицированная методика дифференциального спектрофотометрического определения производных индола (в т. ч. серотонина адипината) при длине волны 290 нм с использованием в качестве растворителя диметилформамида, а также способ фотоколориметрического определения на основе цветной реакции с *н*-диметиламинобензальдегидом.

Методом ВЭЖХ по совпадению времени удерживания стандартного и испытуемого растворов и их площадей пиков на хроматограммах подтверждают подлинность суматриптана в лекарственных формах. Метод ВЭЖХ применяют для количественного определения трописетрона в капсулах и суматриптана в таблетках. Определение выполняют на жидкостном хроматографе с УФ-детектором. Содержание суматриптана определяют, используя подвижную фазу, состоящую из ацетонитрила и фосфатного буферного раствора (с pH 6,0-8,0) в соотношении 20:80. Этим же методом устанавливают содержание примесей (не более 2%).

Хранят по списку Б индометацин, серотонина адипинат, арбидол, трописетрон. Триптофан, суматриптан, трописетрон хранят при температуре до +30°C, индометацин — при комнатной температуре, в защищенном от света месте, серотонина адипинат — в склянках темного стекла, остальные — в хорошо закупоренной таре.

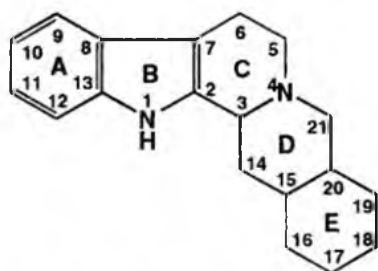
Триптофан в составе аминокислотных смесей применяют для парентерального питания (внутривенно). Индометацин — одно из наиболее активных нестероидных анальгезирующих и противовоспалительных средств. Применяют индометацин для лечения заболеваний, связанных с воспалительными процессами. Назначают внутрь в виде таблеток, капсул и драже по 0,025 г, суппозитория по 0,05 г и 10%-ной мази. Серотонина адипинат — гемостатическое средство. Его применяют для лечения геморрагического синдрома, при различных формах анемии, тромбастении, для повышения стойкости капилляров. Вводят внутривенно и внутримышечно по 0,005–0,01 г в виде 1%-ного раствора. Суматриптана сукцинат — структурный аналог серотонина. Является специфическим антимигреновым средством. Купирует приступы мигрени и головные боли, уменьшает тошноту, рвоту, фотофобию. Трописетрон — противорвотное средство. Действие обусловлено избирательным блокированием периферических и центральных серотониновых рецепторов. Выпускают в виде капсул по 0,005 г и 0,1%-ного раствора в ампулах по 5 мл. Арбидол — противовирусное средство, ингибирует действие вирусов гриппа А и В, проявляет иммуномодулирующую активность и повышает устойчивость организма к вирусным инфекциям. Выпускают в таблетках по 0,1; 0,05 и 0,025 г.

56.3. Резерпин

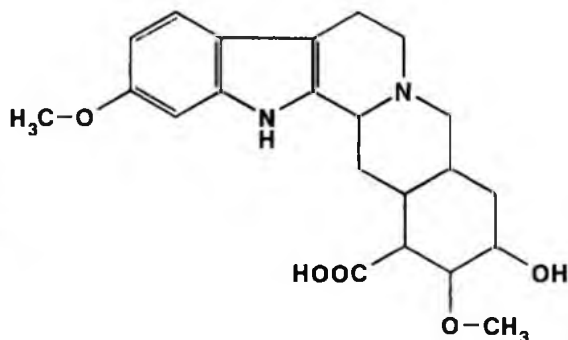
В корнях индийского растения раувольфии змеиной (*Rauwolfia serpentina Benth.*), семейства кутровых — *Apocynaceae*, содержится около 40 различных алкалоидов. Некоторые из них обладают очень ценным седативным и гипотензивным действием (резерпин, ресциннамин), а другие (иохимбин, раувольфин, серпагин) вызывают адренолитический эффект.

Резерпин и сопутствующие ему алкалоиды — производные аллоихимбана, основу химической структуры которого составляют индол (ядро АВ), дегидрохинолизидин (CD) или гидрированный карболин (ABC).

Резерпин и некоторые другие алкалоиды раувольфии представляют собой сложные эфиры резерпиновой кислоты (или сходных с ней по химической структуре кислот):



аллоихимбан



резерпиновая кислота

Алкалоиды извлекают из измельченных корней эфиром в виде оснований после обработки раствором аммиака. Затем переводят в соли винной кислоты и вновь в основания. Разделение смеси алкалоидов производят с помощью адсорбционной хроматографии. Выделяют зону резерпина и извлекают алкалоид дихлорэтаном, а затем перекристаллизуют из метанола.

Резерпин — двойной сложный эфир резерпиновой кислоты. При гидролизе образует метиловый спирт, триметоксибензойную и резерпиновую кислоты. Это является подтверждением химической структуры резерпина (табл. 56.2).

56.2. Свойства резерпина

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Reserpine — резерпин	1-(11,17-диметокси-16-карбометокси-18-(3',4',5'-триметоксibenзоил)-оксiаллоихимбан	Белый или желтоватый мелкокристаллический порошок. Удельное вращение от -113 до -122° (1%-ный раствор в хлороформе)

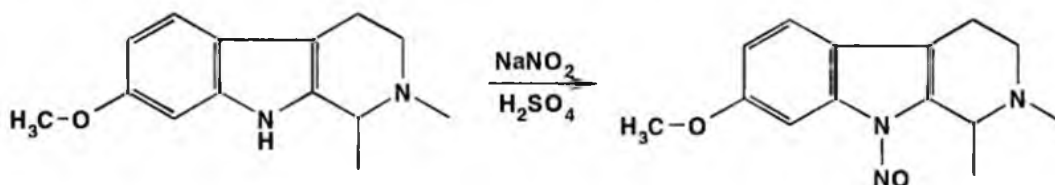
В медицине применяют левовращающий оптический изомер основания резерпина (см. табл. 56.2). Подобно другим основаниям, он очень мало растворим в воде и этаноле, но легко растворим в хлороформе и уксусной кислоте.

Подлинность (по МФ) подтверждают по ИК-спектру, который должен соответствовать спектру сравнения резерпина или его стандарта.

Установить подлинность резерпина можно с помощью спектрофотометрии в УФ-области. ФС регламентирует величину оптической плотности 0,002%-ного спиртового раствора в максимуме поглощения (268 нм) и в интервале длин волн 288–295 нм.

Для испытания резерпина используют реакции окисления и конденсации. Как и другие производные индола, резерпин легко окисляется с образованием окрашенных продуктов. Он дает цветные реакции с концентрированной серной (желтое), азотной (желтое, переходящее в кирпично-красное) кислотами, со смесью этих кислот (желто-зеленое), с реактивом Фреде (синее, переходящее в зеленое), реактивами Марки и Манделина (синее, при нагревании — зеленое). С пикриновой кислотой образует пикрат (т. пл. 186°C).

Ряд цветных реакций дает резерпин с концентрированной серной кислотой в присутствии других реактивов. При добавлении реактива, состоящего из хлорида железа (III) и фосфорной кислоты, желтая окраска переходит в ярко-синюю. Если использовать в качестве реактива дихромат калия в присутствии концентрированной уксусной кислоты, то появляется ярко-зеленая окраска, переходящая в фиолетовую, а затем в красновато-коричневую. Окисление происходит при действии раствором нитрита натрия в кислой среде (зеленая флуоресценция):



Для выполнения цветных реакций могут быть использованы и другие окислители (перманганат калия, хлорная вода, пероксид водорода и др.). При окислении резерпина йодатом калия в уксуснокислой среде (после нагревания) происходит образование 3-дегидрорезерпина — окрашенного продукта, имеющего максимум светопоглощения в области 390 нм. Данную реакцию используют для идентификации и фотокolorиметрического определения резерпина в лекарственных формах. Резерпин после нагревания со смесью разведенной уксусной кислоты и раствора йодида калия приобретает желтое окрашивание.

Окрашенные соединения резерпин образует, вступая в реакции конденсации с альдегидами. С раствором ванилина в хлороводородной кислоте он приобретает розовое окрашивание, а раствор *n*-диметиламинобензальдегида в присутствии ледяной уксусной и серной кислот вначале окрашивается в зеленый цвет, который после добавления избытка ледяной уксусной кислоты переходит в красный.

Количественное определение резерпина выполняют методом неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты. Учитывая, что резерпин образует гидрохлорид в эквимолекулярном соотношении (1:1), можно титровать резерпин также в спиртовой среде с помощью 0,1 М хлороводородной кислоты (индикатор метиловый красный):



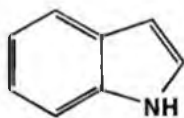
Известен также способ количественного определения резерпина фотометрическим методом. Способ основан на измерении светопоглощения при длине волны 390 нм окрашенного продукта взаимодействия резерпина с нитритом натрия в присутствии концентрированной серной кислоты. Расчеты выполняют относительно стандартного образца после взаимодействия с реактивом в тех же условиях.

Резерпин хранят по списку А в хорошо закупоренных банках оранжевого стекла, в прохладном, защищенном от света месте. Он способен к изомеризации и окислению под действием света, воздуха, нагревания. Особенно легко окисляются растворы, в которых резерпин может также гидролизаться.

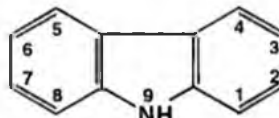
Резерпин применяют в качестве нейролептического и гипотензивного средства. Назначают обычно внутрь по 0,0001–0,0003 г, иногда до 0,001–0,002 г в сутки для лечения гипертонической болезни и при нервно-психических расстройствах.

56.4. Производные карбазола

Карбазол (дибензопиррол) представляет собой гетероциклическую систему, включающую пиррол, конденсированный с двумя ядрами бензола:



индол

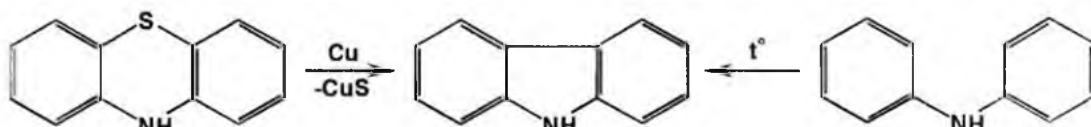


карбазол



имидазол

Методы синтеза карбазола основаны на удалении атома серы из фенотиазина под действием меди или на циклизации дифениламина при пропускании через раскаленную трубку:

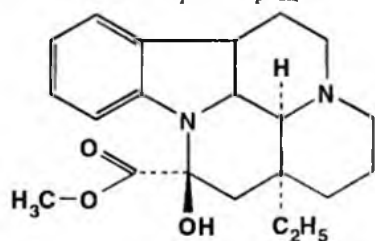


К числу синтетических производных карбазола может быть отнесен ондансетрон, содержащий также в молекуле остаток 2-метилимидазола (табл. 56.3). Ондансетрон сходен по химическому строению и фармакологическому действию с производным индола — трописетроном (см. табл. 56.1).

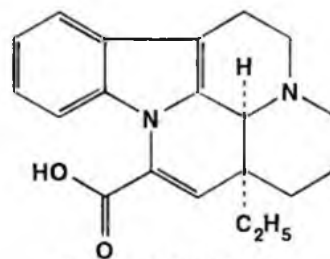
Карбазол является структурной основой ряда алкалоидов, содержащихся в различных видах барвинка, экстракты из которого оказывают гипотензивное, сосудорасширяющее и седативное действие.

Девинкан (винкамин) — алкалоид, являющийся производным винкаминовой кислоты, содержится в наземной части двух видов растений: барвинка малого (*Vinca minor* L.) и барвинка прямого (*Vinca erecta* Rgl.), семейства кутровых (*Aposynaceae*). Он наряду с гипотензивным эффектом активно улучшает мозговое кровообращение, что послужило предпосылкой для создания его полусинтетического аналога — винпоцетина (кавинтона).

Винпоцетин (кавинтон) по химическому строению (табл. 56.3) отличается от девинкана тем, что представляет собой этиловый эфир аповинкаминовой кислоты. Он оказался более эффективным, чем девинкан, лекарственным веществом при лечении нарушений мозгового кровообращения.



девинкан
(метиловый эфир винкаминовой кислоты)



аповинкаминовая
кислота

56.3. Свойства производных карбазола

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Ondansetron Hydrochloride — ондансетрона гидрохлорид (Зофран)	4Н-карбазол-4-он.1.2.3.9-тетрагидро-9-метил-3-[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метила] гидрохлорид дигидрат	Белый или белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 174–179°C
Vinpocetine — винпоцетин (Кавинтон)	этиловый эфир аповинкаминовой (3α,15α-эбурнаменин-14-карбоновой) кислоты	От белого до слегка желтоватого цвета кристаллы или кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 149–153°C. Удельное вращение от +127 до +134° (1%-ный раствор в диметилформамиде)

Ондансетрона гидрохлорид и винпоцетин представляют собой кристаллические вещества белого или почти белого цвета (табл. 56.3). Они практически нерастворимы (винпоцетин) или умеренно растворимы (ондансетрона гидрохлорид) в воде, мало растворимы или растворимы в метаноле и этаноле. Ондансетрона гидрохлорид очень мало растворим в хлороформе, ацетоне и этилацетате; винпоцетин растворим в хлороформе и ледяной уксусной кислоте.

Испытания производных карбазола выполняют спектрофотометрическими, хроматографическими и химическими методами.

Подлинность ондансетрона гидрохлорида устанавливают сравнением ИК-спектров испытуемого вещества и стандартного образца, а также методом ВЭЖХ по времени удерживания и характеру основных пиков. Винпоцетин идентифицируют по ИК-спектру, снятому в диске из бромида калия. Он должен в области 4000–400 см⁻¹ иметь полосы поглощения при 1720, 1607 и 1630 см⁻¹.

УФ-спектр поглощения раствора ондансетрона гидрохлорида в этаноле в области 220–350 нм должен иметь максимумы поглощения при 246, 265 и 303 нм и минимумы поглощения при 231, 255 и 278 нм. УФ-спектр раствора винпоцетина в этаноле в области 190–400 нм должен иметь максимумы при 202, 229, 274 и 314 нм. Удельный показатель поглощения при длине волны 274,5 нм — от 330 до 343. Растворы винпоцетина в этаноле имеют максимумы при 227, 272 и 314 нм, а в 0,05 М растворе хлороводородной кислоты — при 224, 269 и 314 нм.

Раствор винпоцетина в хлороводородной кислоте образует с реактивом Драгендорфа оранжевый осадок. Ондансетрона гидрохлорид дает положительную реакцию на хлориды и образует пикрат с пикриновой кислотой.

При испытании на чистоту остаточные растворители в винпоцетине (этанол и этилацетат) определяют методом капиллярной газожидкостной хроматографии с применением внутреннего стандарта. Посторонние примеси в ондансетрона гидрохлориде определяют методом ВЭЖХ по суммарной площади посторонних пиков (не более 0,5%).

Количественное определение производных карбазола выполняют методом неводного титрования с использованием в качестве титранта 0,1 М раствора хлорной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый). При титровании винпоцетина растворителем служит ледяная уксусная кислота, а ондансетрона гидрохлорида — смесь муравьиной кислоты и уксусного ангидрида (1:40).

Для количественного определения ондансетрона гидрохлорида применяют метод ВЭЖХ на хроматографах с УФ-детектором. Подвижной фазой служит смесь дигидрофосфата калия с 0,1 М гидроксидом натрия (до pH 5,4) и ацетонитрилом (50:50). Детектируют при длине волны 216 нм.

Количественное содержание винпоцетина и содержащихся в нем посторонних примесей (аповинкамин, этилвинкамидинат) определяют методом ВЭЖХ с использованием обращеннофазовой колонки, по трем разделенным пикам основного вещества и его примесей.

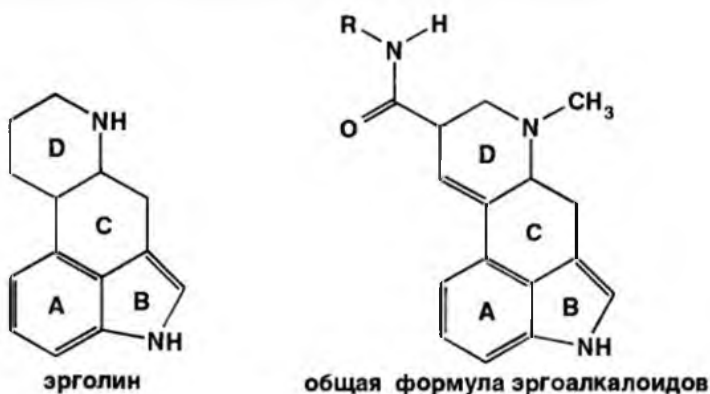
Количественное определение винпоцетина в таблетках выполняют спектрофотометрическим методом при длине волны 314 нм (растворитель этанол). В качестве растворителя может быть также использован 0,05 М раствор хлороводородной кислоты.

Хранят ондансетрона гидрохлорид и винпоцетин по списку Б в защищенном от света месте при комнатной температуре, в плотно укупоренной таре.

Ондансетрона гидрохлорид относится к числу блокаторов периферических и центральных серотониновых рецепторов. Подобно трописетрону, он оказывает противорвотное действие. Применяют таблетки по 0,004 и 0,008 г и 0,2%-ный раствор в ампулах по 2 и 4 мл, в т. ч. при лечении хронического алкоголизма. Винпоцетин расширяет сосуды мозга и улучшает его снабжение кислородом, благодаря чему используется для лечения различных расстройств мозгового кровообращения. Выпускают таблетки винпоцетина по 0,005 г и 0,5%-ный раствор в ампулах по 2 мл.

56.5. Производные эрголина (эргоалкалоиды и их производные)

К числу производных индола относится группа алкалоидов, выделенных в начале XX в. из спорыньи (*Claviceps purpurea*), сем. спорыньевых (*Clavicipitaceae*), являющейся зимующей формой паразитирующего на культивируемых злаках гриба класса сумчатые (*Ascomycetes*). Они известны под названием *эргоалкалоиды*, число которых в спорынье около 30. Основу их химической структуры составляет конденсированная система — эрголин.

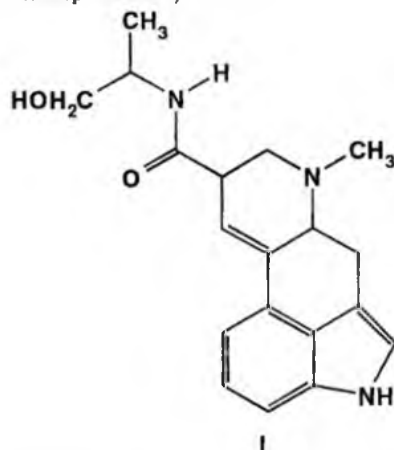


Эрголин имеет тетрациклическое строение и включает конденсированные системы индола (AB) и хинолина (CD). Общей структурной основой эргоалкалоидов является амид лизергиновой кислоты — очень сильное галлюциногенное средство.

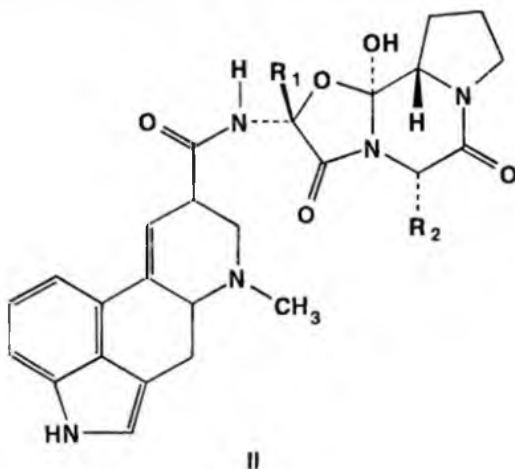
Эргоалкалоиды и их синтетические аналоги — оптически высокоактивные вещества. Оптическая активность обусловлена наличием нескольких асимметрических атомов углерода в молекулах.

Химическое строение эргоалкалоидов было установлено на основе исследования продуктов щелочного гидролиза. При гидролизе левовращающих изомеров образовывалась лизергиновая, а правовращающих — изолизергиновая кислота. Кроме того, были выделены аминокислоты: *l*-фенилаланин, *d*-пролин, *l*-лейцин, *l*-валин, а также пировиноградная кислота, диметилпировиноградная кислота, аминпропанол. Все это свидетельствовало о том, что эргоалкалоиды представляют собой соединения, сочетающие в молекуле гетероциклические системы и полипептиды.

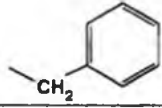
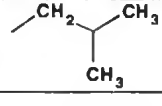
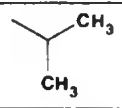
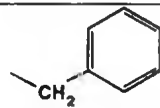
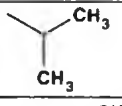
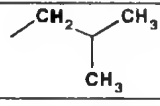
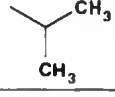
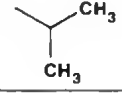
Наиболее простыми по химическому строению являются выделенные в 1918 г. эргоалкалоиды группы эргометрина с общей формулой (I): эргометрин и его правовращающий аналог — эргометринин. Они представляют собой изомеры β-пропаноламида лизергиновой (изолизергиновой) кислоты:



Вторую группу (II) эргоалкалоидов подразделяют на подгруппу эрготамина и подгруппу эрготоксина (табл. 56.4).

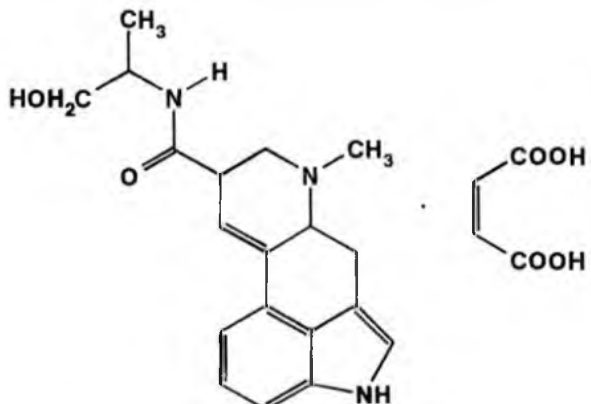
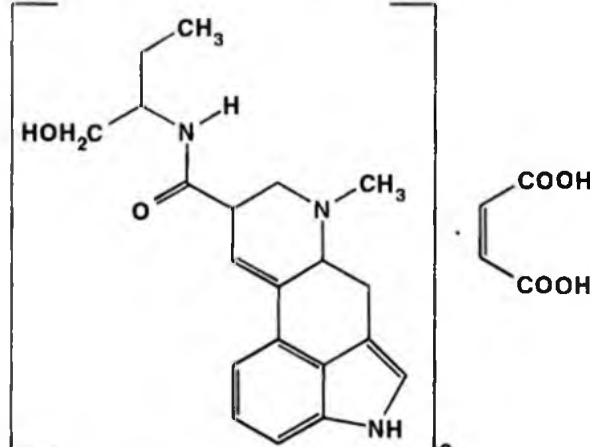
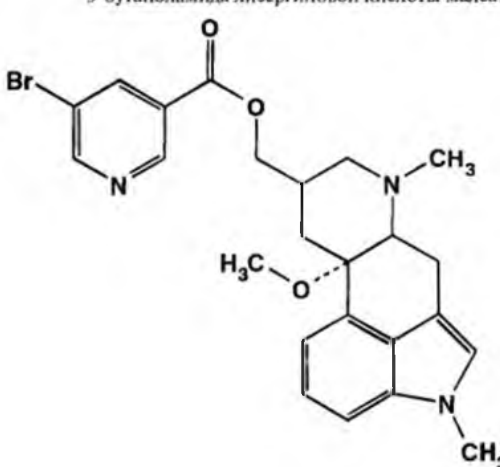


56.4. Радикалы эргоалкалоидов II

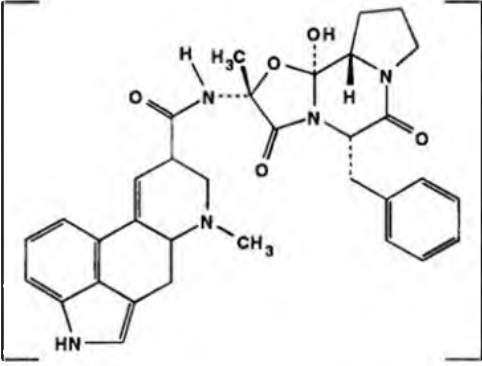
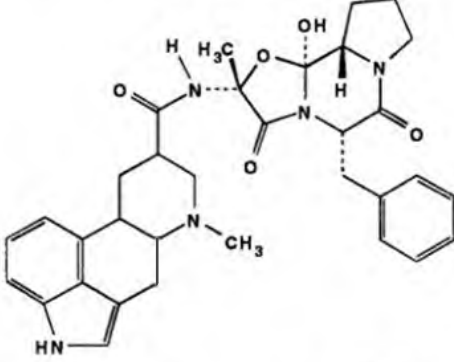
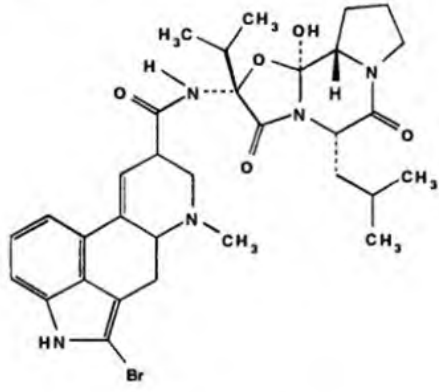
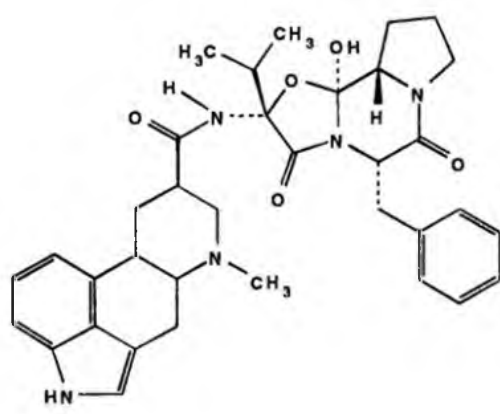
Оптические изомеры		Заместители	
Левовращающие	Правовращающие	R ₁	R ₂
I. Подгруппы эрготамина			
Эрготамин	Эрготаминин	-CH ₃	
Эргозин	Эргозинин	-CH ₃	
II. Подгруппы эрготоксина			
Эргокристин	Эргокристинин		
Эргокриптин	Эргокриптинин		
Эргокорнин	Эргокорнинин		

В медицинской практике применяют природные эргоалкалоиды, их полусинтетические (дигидрированные) аналоги и синтетические производные. По химической структуре указанные лекарственные вещества делят на производные амида лизергиновой кислоты: эргометрина малеат, метилэргометрина малеат, ницерголин и пептидные эргоалкалоиды и их синтетические аналоги: эрготамина гидротартрат, дигидроэрготамина мезилат, бромокриптина мезилат и дигидроэргокристина мезилат (табл. 56.5).

56.5. Свойства лекарственных веществ, производных эрголина

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Ergometrine Maleate — эргометрина малеат	1. Производные амида лизергиновой кислоты  β-пропаноламида лизергиновой кислоты малеат  3-бутаноламида лизергиновой кислоты малеат  1,6-диметил-8β-(5'-бромоникотиноилоксиметил)-10α-метоксизерголин	Белый или белый с сероватым или желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Темнеет на свету. Удельное вращение от +50 до +56° (1%-ный водный раствор) Белый кристаллический порошок без запаха Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха или с едва уловимым запахом. Т. пл. 134–136°C. Удельное вращение от +20 до +23° (4%-ный раствор в хлороформе)

Окончание таблицы 56.5

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Ergotamine Tartrate — эрготамина тартрат (эрготамина гидротартрат)	2. Пептидные эргоалкалоиды и их синтетические аналоги  $\cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$	Кристаллический порошок белого или белого со слегка сероватым или кремовым оттенком цвета, без запаха. Т. пл. 180°С (с разложением). Удельное вращение от -150 до -160°
Dihydroergotamine Mesilate — дигидроэрготамина мезилат	 $\cdot \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$	Белый или белый со слегка желтоватым или красноватым оттенком порошок, имеющий слабый запах. Удельное вращение от -16,7 до -22,7° (водный раствор с pH 4,4-5,4)
Bromocriptine Mesilate — бромокриптина мезилат	 2-бром-α-эргокриптин $\cdot \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$	Белый с серовато-кремоватым оттенком мелкокристаллический порошок без запаха или со слабым характерным запахом. Гигроскопичен. Чувствителен к свету. Удельное вращение от +95 до +105° (1%-ный раствор в смеси метанол-метиленхлорид)
Dihydroergocristine Mesilate — дигидроэргокристина мезилат	 $\cdot \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$	Белый или белый с серовато-розовым оттенком мелкокристаллический порошок. Чувствителен к свету. Удельное вращение от -14 до -16° (1%-ный раствор в этаноле)

Производные эрголина (природные алкалоиды и их синтетические аналоги) представляют собой белые кристаллические вещества, которые могут иметь различные оттенки. Они отличаются по удельному вращению (табл. 56.5) и растворимости в воде и органических растворителях. Практически нерастворимы в воде ницерголин, эрготамин гидротартрат и бромкриптина мезилат. Дигидроэргокристина мезилат легко растворим в воде, эргометрина малеат — умеренно, метилэргометрина малеат и дигидроэрготамин мезилат легко растворимы в воде. В этаноле легко растворимы или растворимы метилэргометрина малеат, ницерголин, бромкриптина мезилат, дигидроэрготамин и дигидроэргокристина мезилаты. Эргометрина малеат и эрготамин гидротартрат мало растворимы в этаноле. Ницерголин легко растворим, дигидроэргокристина мезилат растворим, бромкриптина мезилат очень мало растворим, дигидроэрготамин мезилат мало растворим в хлороформе. Эргометрина малеат практически нерастворим в эфире и хлороформе.

Для испытания подлинности эргоалкалоидов и их производных используют различные методы: ИК- и УФ-спектроскопию, ВЭЖХ, ТСХ, ПМР.

ИК-спектры должны полностью совпадать с прилагаемыми к НД рисунками спектров или спектрами стандартных образцов. ФС рекомендует этот метод для испытания дигидроэргокристина мезилата.

УФ-спектры водных растворов эргометрина малеата должны иметь максимум поглощения при 311 нм, минимум — при 269 нм, раствор ницерголина в смеси этанола и хлороводородной кислоты — максимум при 288 нм и минимум при 251 нм, а раствор эрготамин гидротартрата — соответственно при 318 нм (максимум) и 272 нм (минимум). Дигидроэрготамин мезилат (раствор в этаноле) имеет максимум поглощения при длине волны 280 нм. УФ-спектры используют также для идентификации бромкриптина мезилата и других аналогов эргоалкалоидов в лекарственных формах.

Для установления подлинности и обнаружения посторонних примесей других алкалоидов используют метод ТСХ на силикагеле в различных системах растворителей: для эрготамин гидротартрата — эфир-ДМФА-хлороформ-этанол (70:15:10:5); для дигидроэрготамин мезилата — хлороформ-метанол-раствор аммиака (10:10:1) и т.д. Подлинность подтверждают, сравнивая пятна испытуемых веществ и свидетелей.

Метилэргометрина малеат и бромкриптина мезилат испытывают на подлинность методом ВЭЖХ (по временам удерживания пиков испытуемого и стандартного растворов).

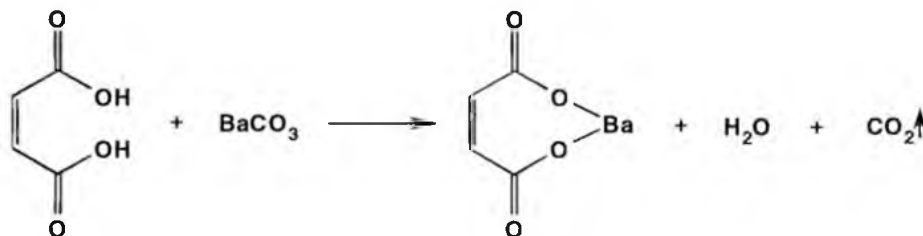
Для испытания на подлинность дигидроэргокристина мезилата ФС рекомендует ПМР-спектр, снятый в дейтерохлороформе (CDCl_3) в области 0–10 м.д. Спектр должен соответствовать рисунку, прилагаемому к ФС.

Для испытания подлинности используют также цветные и флуоресцентные реакции. Учитывая чувствительность эргоалкалоидов к свету, испытания выполняют в защищенном от света месте.

Голубую флуоресценцию в УФ-свете имеют водный раствор эргометрина малеата и спиртовой раствор эрготамин гидротартрата. Водный раствор эргометрина малеата обесцвечивает бромную воду.

Эргоалкалоиды, как и другие производные индола, при взаимодействии с *n*-диметиламинобензальдегидом в присутствии винной кислоты приобретают синее окрашивание. Эта цветная реакция включена в ФС на бромкриптина мезилат, дигидроэрготамин и дигидроэргокристина мезилаты. Под действием 0,1 М раствора серной кислоты ницерголин приобретает интенсивное синее окрашивание. Раствор эрготамин гидротартрата в смеси ледяной уксусной кислоты, этилацетата и концентрированной серной кислоты постепенно приобретает синее окрашивание с красным оттенком.

Наличие брома в молекулах ницерголина и бромкриптина мезилата можно установить общепринятым способом разложения до бромид-иона и обнаружения последнего. Эргоалкалоиды испытывают также на наличие связанных кислот: maleиновой, винной, метилсульфоната (мезилата). Maleиновая кислота с 2%-ным раствором карбоната бария образует белый осадок, растворимый в разведенной хлороводородной кислоте:



Винная кислота с ионом калия образует белый кристаллический осадок (см. ч. I, гл. 6).

Количественное определение эргоалкалоидов и их синтетических аналогов в соответствии с требованиями НД проводят методом неводного титрования 0,1 М раствором хлорной кислоты в среде ледяной уксусной кислоты (эргометрина малеат и эрготамин гидротартрат) или в смеси ледяной уксусной кислоты и уксусного ангидрида (ницерголин, бромкриптина и дигидроэргокристина мезилаты). Процесс титрования выполняют с использованием индикатора кристаллического фиолетового или устанавливают конечную точку титрования потенциометрически.

Спектрофотометрию в УФ-области используют для количественного определения эргоалкалоидов, в частности эрготамин гидротартрата при длине волны 319 нм (растворитель 0,01 М раствор хлороводородной кислоты). Дигидроэрготамин мезилат количественно определяют фотометрическим методом, в основе которого лежит цветная реакция с *n*-диметиламинобензальдегидом. Сравнивают растворы испытуемого и стандартного образцов лекарственного вещества в смеси метанола и винной кислоты после добавления реактива; оптическую плотность измеряют через 20 минут при длине волны 585 нм. Аналогичную методику используют для определения в лекарственных формах эргометрина малеата, оптическую плотность измеряют при длине волны 545 нм.

Методом ВЭЖХ определяют содержание метилэргометрина малеата и дигидроэрготамин мезилата в лекарственных формах, выпускаемых зарубежными фирмами.

Хранят эргоалкалоиды и их аналоги по списку Б в прохладном, сухом, защищенном от света месте, в плотно закупоренной таре. Бромокриптина мезилат следует хранить при температуре не выше $+5^{\circ}\text{C}$; эргометрина малеат и эрготамина гидротартрат — не выше $+10^{\circ}\text{C}$. Даже в отсутствии света они постепенно разрушаются (темнеют) во влажной атмосфере, причем разрушение ускоряется при повышении температуры.

Природные алкалоиды спорыньи и их синтетические аналоги широко применяют в различных областях медицины. Они оказывают на организм разностороннее влияние. Их молекулы включают функциональные группы, сходные с физиологически активными веществами: норадреналином, дофамином, серотонином. Это создает возможности для взаимодействия с рецепторами, специфическими для указанных биогенных аминов.

Эргометрина малеат, эрготамина гидротартрат, метилэргометрина малеат являются специфическими средствами, стимулирующими мускулатуру матки. Эрготамина гидротартрат оказывает прямое сосудосуживающее действие, одновременно повышая артериальное давление. Его и метилэргометрина малеат назначают при маточных послеродовых кровотечениях, после кесарева сечения, аборта. Эргометрина и метилэргометрина малеаты вводят парентерально в виде 0,02%-ного раствора (до 1 мл), эрготамина гидротартрат — 0,05%-ного раствора (до 1 мл). Внутри в виде таблеток эргометрина малеат — по 0,0002 г, эрготамина гидротартрат — по 0,001 г, метилэргометрина малеат — по 0,000125 г.

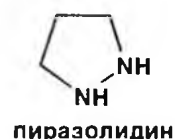
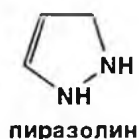
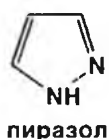
Дигидрированные полусинтетические производные (дигидроэрготамин, дигидроэргокристин) обладают α -адреноблокирующим действием, поэтому они расширяют периферические сосуды и снижают артериальное давление. Выпускают их в виде таблеток по 0,0025 г и 0,1–0,2%-ных растворов в ампулах.

Ницерголин — синтетический аналог эргоалкалоидов, является α -адреноблокатором, обладает миорелаксирующим и спазмолитическим действием. Назначают его при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения, в т. ч. инсульте, тромбозе сосудов, мигрени в виде таблеток по 0,01 г, внутримышечно и внутривенно по 0,004–0,008 г. Полусинтетический аналог эргокрипина — бромокрипина мезилат является специфическим агонистом дофаминовых рецепторов. Его применяют при галакторее, эндокринных нарушениях функции яичников, при бесплодии; у мужчин — при акромегалии, паркинсонизме и др. Назначают в виде таблеток по 0,0025 г или капсул по 0,005 и 0,01 г.

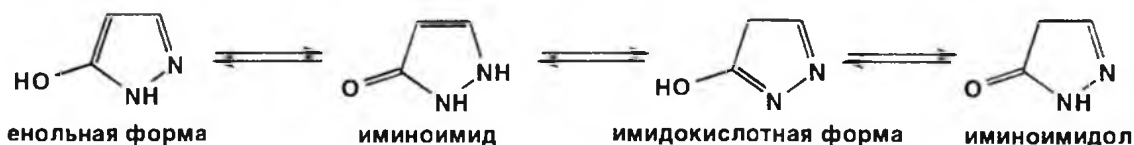
ГЛАВА 57. ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРАЗОЛА

57.1. Общая характеристика

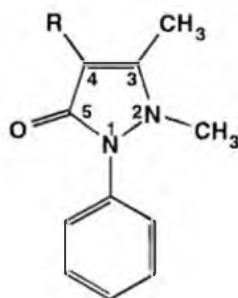
В медицине нашли широкое применение анальгезирующие средства, являющиеся производными пиразолина и пиразолидина (частично и полностью гидрированного пиразола):



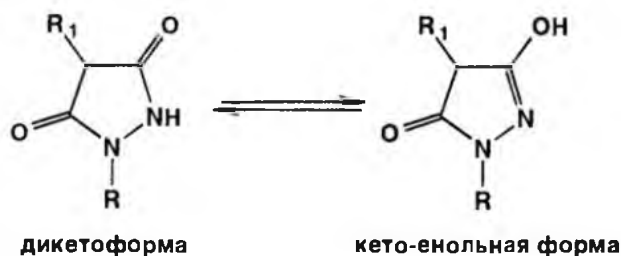
Применяют лекарственные вещества феназон (антипирин), метамизол-натрий (анальгин) и пропифеназон, структура которых содержит молекулу пиразолон-5. Для этого соединения возможно существование нескольких таутомерных форм:



Феназон, метамизол-натрий и пропифеназон можно рассматривать как производные пиразолина или пиразолон-5, находящегося в форме иминоимида (для простоты изложения в последующем они будут именоваться просто производными пиразолон-5). Общая формула этой группы лекарственных веществ:

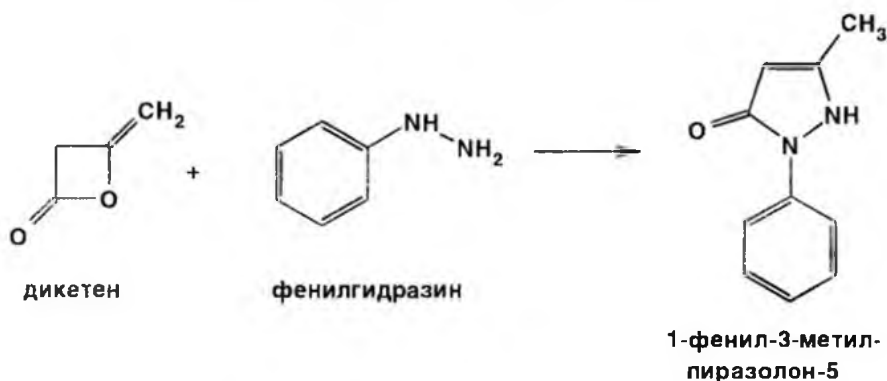


Фенилбутазон (бутадион) и другие производные пиразолидиниона, подобно пиразолону, могут существовать в виде нескольких таутомерных форм, в частности:

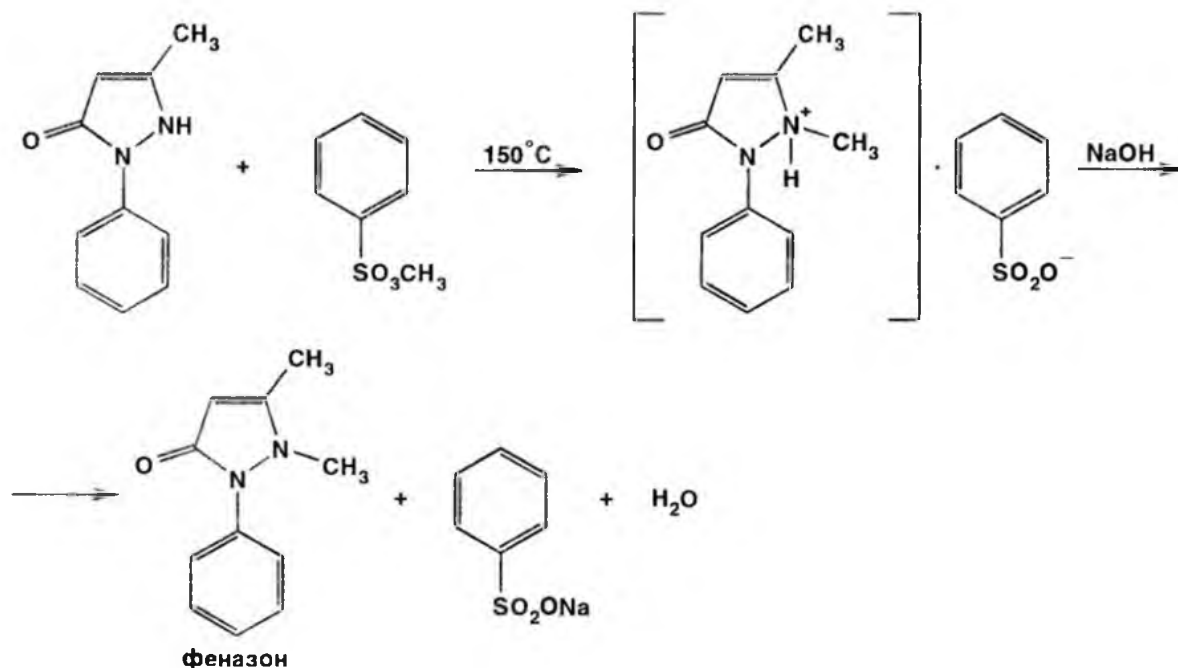


57.2. Синтез производных пиразола

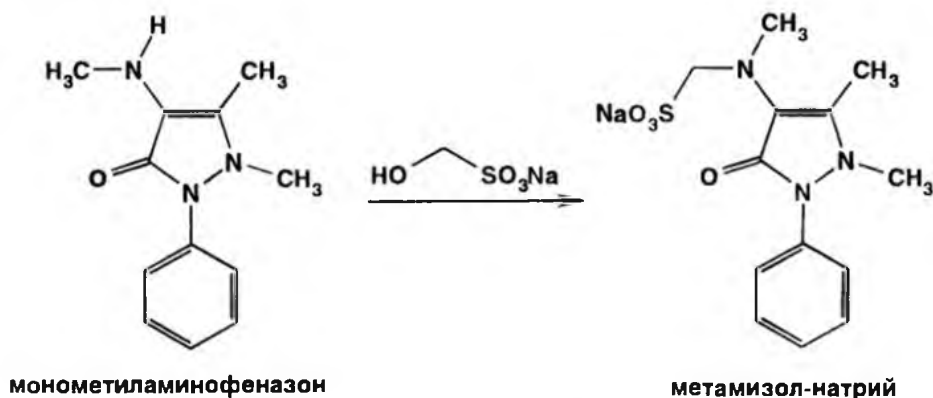
Феназон впервые был синтезирован в 1883 г. Кнорром из ацетоуксусного эфира и фенилгидразина. Современное промышленное производство феназона осуществляют из дикетена, который является продуктом пиролиза ацетона (при 500-600°C над оксидом алюминия). Дикетен конденсируют с фенилгидразином:



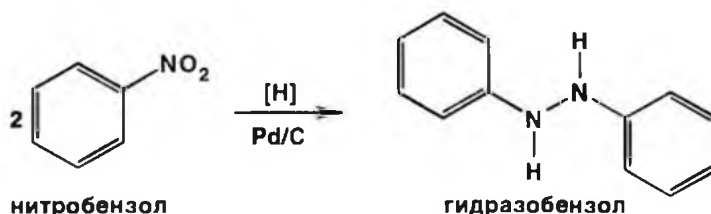
Образовавшийся 1-фенил-3-метилпиразолон-5 метилируют, применяя в качестве метилирующего агента метиловый эфир бензолсульфокислоты, который даст возможность увеличить выход феназона до 90%, не используя при этом высокое давление:



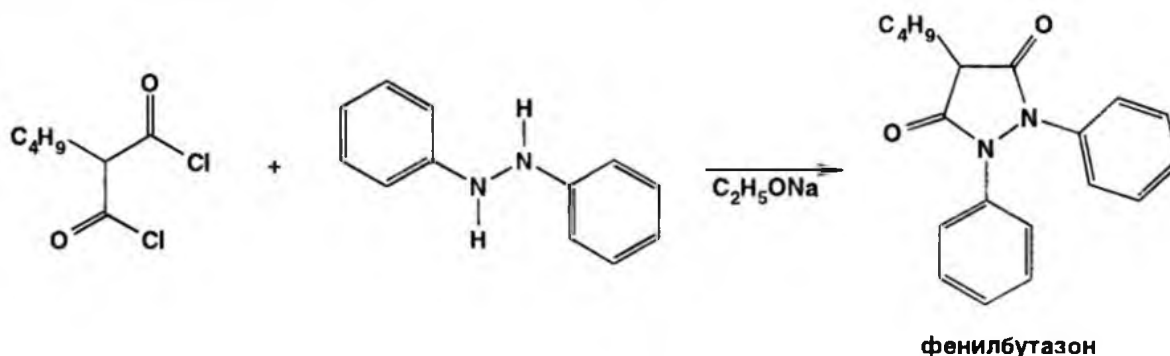
Синтез метамизола-натрия в промышленных условиях осуществляют из монометиламинофеназона и формальдегид-гидросульфита натрия по схеме:



Исходным продуктом синтеза фенилбутазона может служить нитробензол, который гидрируют до гидразобензола:



Гидразобензол конденсируют с хлорангидридом малоновой кислоты:



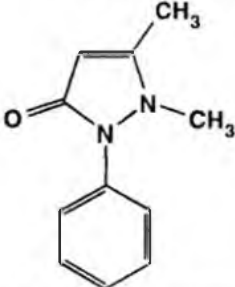
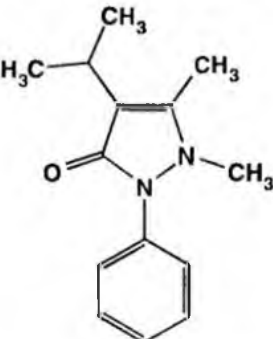
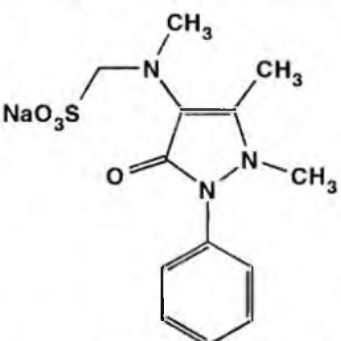
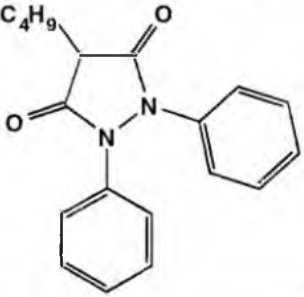
57.3. Свойства производных пиразола

По физическим свойствам производные пиразола (табл. 57.1) представляют собой белые или бесцветные кристаллические вещества (метамизол-натрий и фенилбутазон могут иметь желтоватый оттенок), без запаха, горького вкуса.

Феназон — очень легко, метамизол-натрий легко растворимы в воде, а фенилбутазон нерастворим в воде. В этаноле феназон легко растворим, а метамизол-натрий и фенилбутазон трудно или мало растворимы. В эфире и хлороформе метамизол-натрий практически нерастворим (ввиду наличия гидрофильной группы в молекуле). Остальные производные пиразола легко растворимы в хлороформе. Феназон мало растворим в эфире. Фенилбутазон легко растворим в эфире и ацетоне.

Несмотря на сходство химической структуры, производные пиразола отличаются друг от друга по химическим свойствам. Пропифеназон и метамизол-натрий проявляют восстановительные свойства, которые используют для выполнения ряда цветных реакций с окислителями и количественного определения окислительно-восстановительными методами. Феназон благодаря наличию в положении 4 подвижного водорода вступает в реакции замещения (например, с йодом, нитритом натрия), используемые для качественного и количественного анализа. Кроме того, феназон отличается способностью к комплексообразованию, например с хлоридом железа (III). Основные свойства производных пиразола, обусловленные наличием двух гетероатомов азота, зависят от характера заместителя в положении 4. Кроме того, они ослаблены вследствие сопряженности с фенильным радикалом.

57.1. Свойства производных пиразола

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Phenazone — феназон (Антипирин)	 1-фенил-2,3-диметил-пиразолон-5	Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 110-113°C
Propyphenazone — пропифеназон	 1-фенил-2,3-диметил-4-изопропилпиразолон-5	Белый кристаллический порошок без запаха
Metamizole Sodium — метамизол-натрий (Анальгин)	 1-фенил-2,3-диметил-4-метиламинопиразолон-5-N-метансульфонат натрия	Белый с едва заметным желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха
Phenylbutazone — фенилбутазон (Бутадион)	 1,2-дифенил-4-бутилпиразолидиндион-3,5	Белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок. Т. пл. 104-107°C

Поэтому феназон является практически нейтральным соединением, а пропифеназон обладает слабыми основными свойствами. Эти свойства использованы для количественного определения пропифеназона методом кислотно-основного титрования в неводной среде. Метамизол-натрий ввиду наличия в молекуле остатка сульфита натрия образует водные растворы нейтральной реакции (на лакмус). Фенилбутазон обладает в ацетоновых растворах кислотными свойствами вследствие наличия подвижного атома водорода в положении 4. Это позволяет получать соли фенилбутазона с гидроксидом натрия и с солями тяжелых металлов. В среде концентрированных минеральных кислот он ведет себя как азотистое основание.

57.4. Испытания на подлинность и чистоту

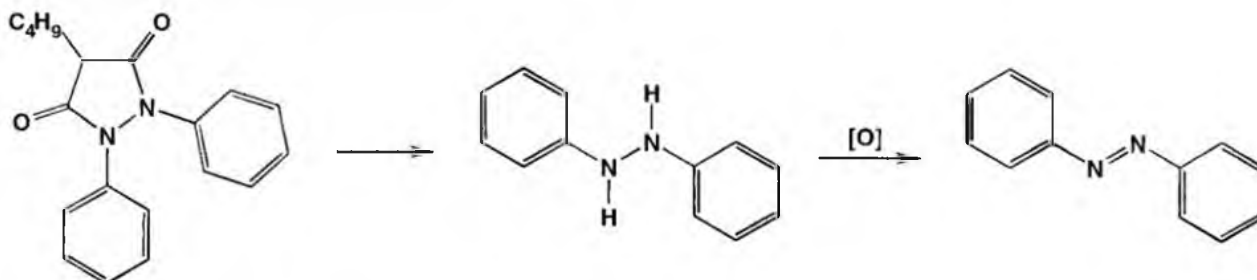
Для испытания на подлинность производных пиразола используют ИК- и УФ-спектрофотометрию. На основе исследований ИК-спектров разработана схема идентификации производных пиразола по расположению характеристических полос поглощения. НД рекомендует подтверждать подлинность по ИК-спектрам, снятым в виде спрессованных таблеток лекарственных веществ с бромидом калия в области $4000\text{--}400\text{ см}^{-1}$, которые должны полностью совпадать с прилагаемыми к ФС рисунками спектров.

Производные пиразола можно идентифицировать с помощью УФ-спектров. Раствор феназона в $0,1\text{ М}$ серной кислоте имеет максимум поглощения при 230 нм . Водные растворы метамизола-натрия характеризуются максимумами поглощения при 237 и 270 нм , а растворы в этаноле — при $236,5$ и $264,5\text{ нм}$. Раствор пропифеназона в воде имеет максимум поглощения при 240 нм , фенилбутазона в $0,01\text{ М}$ растворе гидроксида натрия — при $263\text{--}265\text{ нм}$, а в этаноле — при 240 нм .

Особенно широко для подтверждения подлинности производных пиразола используют реакции окисления. С раствором хлорида железа (III) метамизол-натрий образует продукты окисления, окрашенные в синий цвет. Окраска быстро изменяется под влиянием различных факторов (температура, pH среды и т. д.). Окрашенные продукты образуются и под действием других окислителей. Пропифеназон под действием раствора нитрата серебра приобретает вначале фиолетовое окрашивание, затем выпадает серовато-коричневый осадок серебра. Феназон с этим реактивом положительной реакции не дает. При добавлении $0,1\text{ М}$ раствора йода раствор метамизола-натрия приобретает фиолетовую или красно-фиолетовую окраску, переходящую от избытка реактива в бурю. Добавление к подкисленному серной кислотой 10%-ному водному раствору метамизола-натрия свежеприготовленного раствора хлорной извести приводит к появлению голубого окрашивания, переходящего в зеленое, а затем в желтое.

Фенилбутазон может быть окислен только в более жестких условиях (действием концентрированной серной кислотой в присутствии нитрита натрия). При нагревании появляется оранжевое окрашивание, переходящее в более стойкое вишневое окрашивание, и выделяются пузырьки газа. Феназон в этих условиях приобретает красно-оранжевое, а метамизол-натрий — бурно-желтое окрашивание.

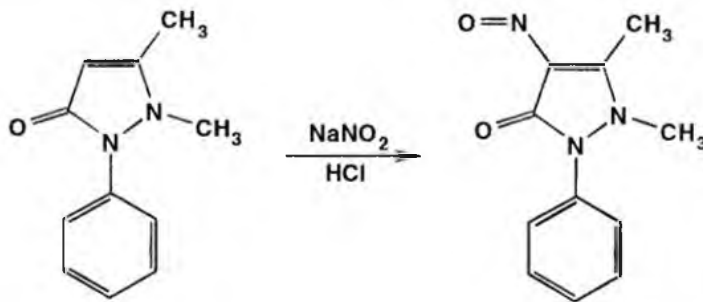
Реакции окисления фенилбутазона обусловлены наличием в его молекуле остатка гидразобензола, который окисляется до окрашенных производных азобензола:



При действии раствора дихромата калия в концентрированной серной кислоте феназон и метамизол-натрий приобретают зеленое окрашивание, а фенилбутазон — темно-красное. Идентифицировать производные пиразола можно с помощью цветных реакций, которые они дают с различными реактивами: концентрированной азотной кислотой, смесью концентрированных азотной и серной кислот, с $0,5\%$ -ным раствором ванадата аммония в концентрированной серной кислоте, 1% -ным раствором *n*-диметиламинобензальдегида в разведенной хлороводородной кислоте (после погружения в кипящую водяную баню).

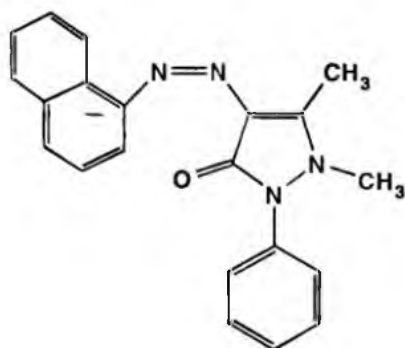
Подлинность феназона подтверждают реакцией образования окрашенной в красный цвет комплексной соли — *ферри-феназона* $3\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ON}_2 \cdot 2\text{FeCl}_3$ и по реакции с йодом, вследствие которой получается осадок 4-йодофеназона.

Для отличия феназона от других производных пиразола ФС рекомендует реакцию образования окрашенного в изумрудно-зеленый цвет нитрозофеназона:

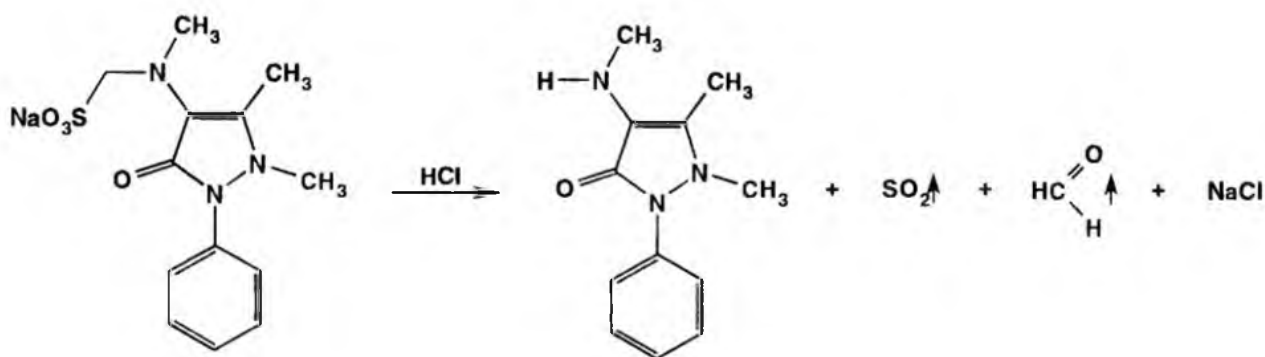


Метамизол-натрий в этих условиях приобретает постепенно исчезающее темно-синее окрашивание.

Можно использовать специфичную для феназона цветную реакцию, основанную на образовании окрашенного соединения с раствором 2-нитроиндандиона, а также реакцию образования пиразолонового азокрасителя феназона с α -нафтиламином:

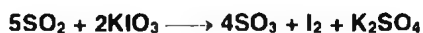


Метамизол-натрий, в отличие от других производных пиразолона-5, дает положительную реакцию на ион натрия, а при нагревании на водяной бане с минеральными кислотами выделяет диоксид серы и формальдегид, которые обнаруживают по запаху:



После охлаждения прибавляют раствор хлорида железа (III); через 2 мин появляется темно-красное окрашивание.

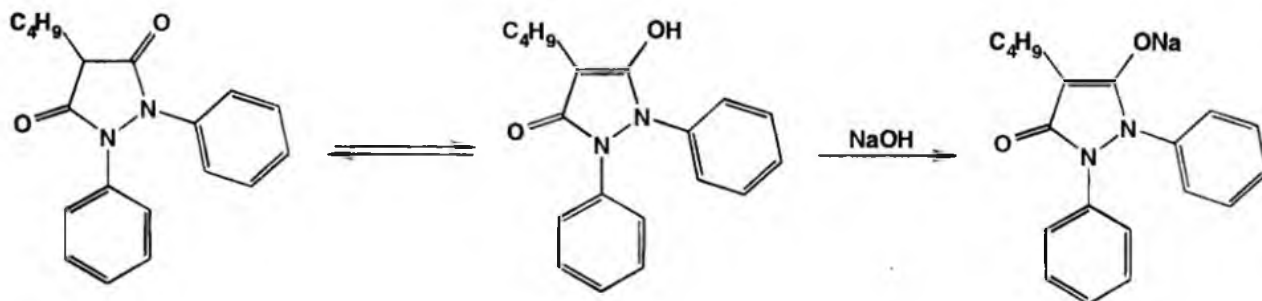
Если реакцию на метамизол-натрий с минеральными кислотами выполнять в присутствии концентрированной серной и салициловой кислот, то образуется (за счет выделяющегося формальдегида) ауриновый краситель, имеющий интенсивное красное окрашивание. При окислении метамизола-натрия раствором йодата калия в присутствии хлороводородной кислоты раствор приобретает малиновое окрашивание. От избытка реактива окраска усиливается, а затем выделяется бурый осадок йода. Происходит это за счет взаимодействия йодата калия с образующимся при гидролизе метамизола-натрия диоксидом серы:



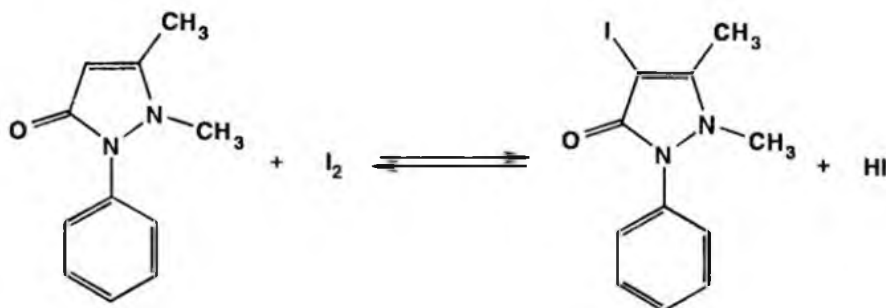
Раствор феназона в этих условиях остается бесцветным.

Серу в метамизоле-натрия обнаруживают также путем прокалывания в смеси карбонатов натрия и калия в течение 10 мин. Плав охлаждают, растворяют в азотной кислоте и фильтруют. Образовавшиеся сульфат-ионы обнаруживают с помощью раствора хлорида бария.

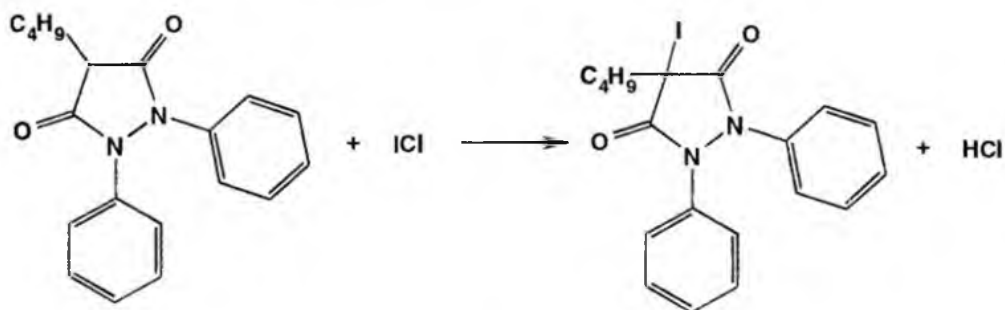
Фенилбутазон можно идентифицировать реакциями осаждения солями: меди (осадок бледно-голубого цвета); серебра (белого цвета) и т. д. Для выполнения реакции вначале получают натриевую соль фенилбутазона, действуя раствором гидроксида натрия (происходит образование енольной формы):



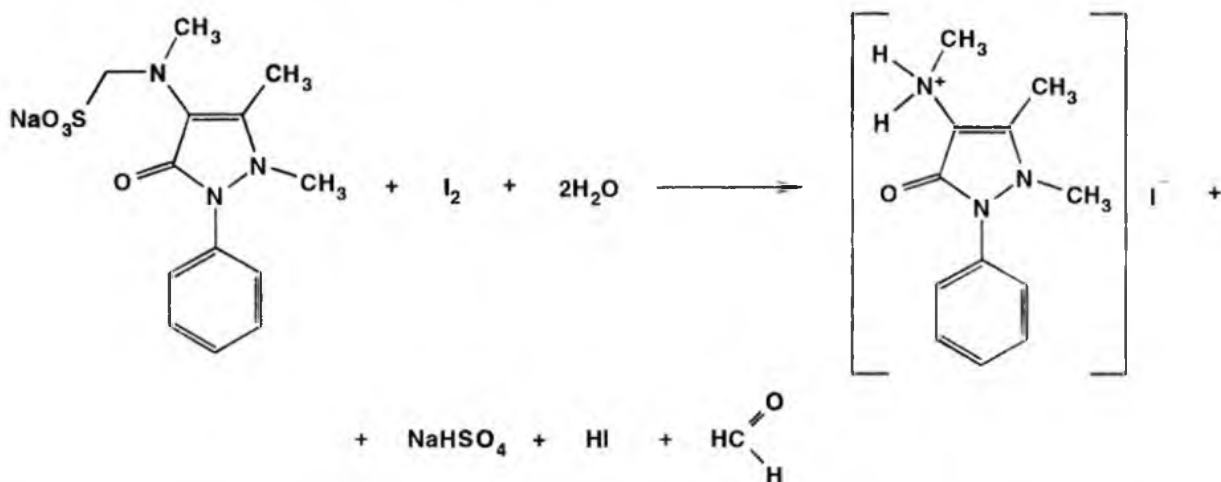
CCCC1=C(ONa)C(=O)N(c2ccccc2)N1c3ccccc3
 $\xrightarrow{\text{CuSO}_4}$
 $\left[\text{CCCC1=C(O}^-\text{)C(=O)N(c2ccccc2)N1c3ccccc3} \right]_2 \text{Cu}^{2+} + \text{Na}_2\text{SO}_4$



Йодхлорометрическое определение, основанное на реакции замещения, можно использовать для определения фенилбутазона, который растворяют при нагревании в 0,1 М растворе гидроксида натрия, нейтрализуют 0,1 М раствором хлороводородной кислоты и в среде натрия гидрокарбоната титруют 0,1 М раствором йодмоноклорида (индикатор крахмал):

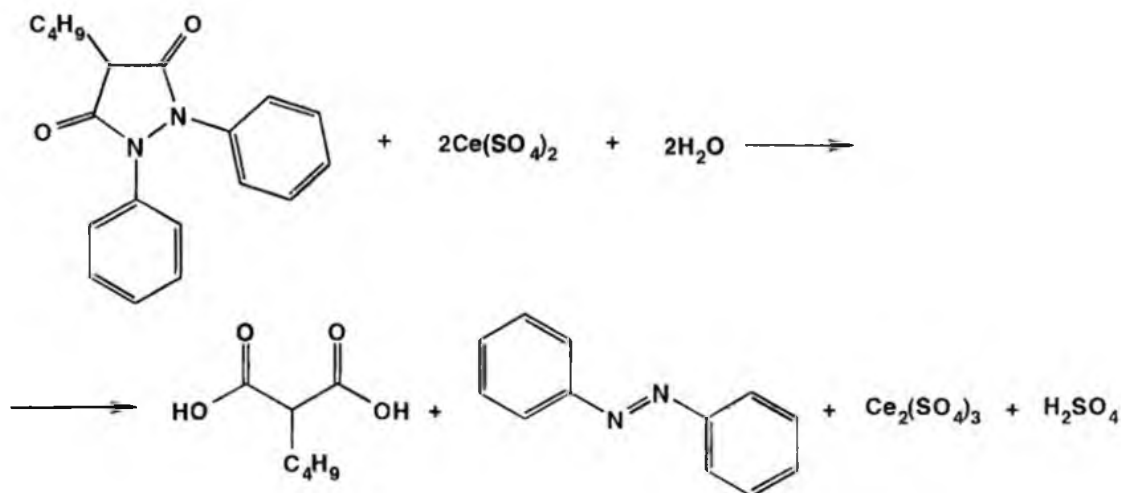


Йодометрическое определение метамизола-натрия выполняют методом прямого титрования йодом в слабокислой водно-спиртовой среде [до окисления серы (IV) в серу (VI)]:



Конечную точку титрования можно установить по избытку титрованного раствора йода (желтое окрашивание).

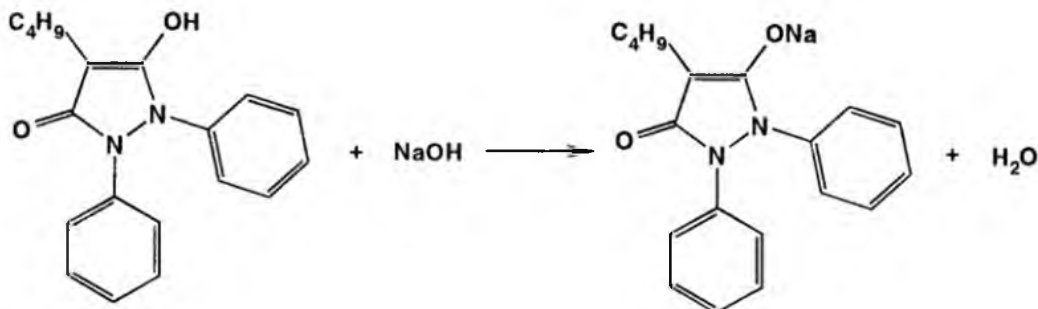
Описан способ цериметрического определения фенилбутозона в водно-спиртовой среде в присутствии серной кислоты. В кислой среде при нагревании происходит гидролиз фенилбутозона с образованием гидразобензола, который окисляется сульфатом церия до азобензола. Общая схема этого процесса:



Избыток титранта устанавливают йодометрическим методом. Метамизол-натрий можно определить по сульфат-иону, который образуется в результате окисления 3%-ным раствором пероксида водорода. Затем титруют раствором хлорида бария. Известны также методики косвенного комплексонометрического и ацидиметрического определения метамизола-натрия.

Количественное определение пропифеназона выполняют методом неводного титрования, используя в качестве растворителя диоксан. Титрантом служит 0,1 М раствор хлорной кислоты в ледяной уксусной кислоте (индикатор кристаллический фиолетовый).

Количественное определение фенилбутазона по ФС основано на нейтрализации раствора навески в ацетоне 0,1 М раствором гидроксида натрия с применением индикатора фенолфталеина. В этом способе использованы кислотные свойства енольной формы фенилбутазона:



Количественное определение пропифеназона в лекарственных формах выполняют методом ВЭЖХ, одновременно подтверждая его подлинность. На хроматограмме испытуемого раствора образуется пик с временем удерживания и УФ-абсорбционными характеристиками, аналогичными хроматограмме раствора сравнения пропифеназона. Для количественного определения используют обращенно-фазовый вариант ВЭЖХ. Неподвижная фаза — октадецилсилил на силикагеле (5 мкм), подвижная фаза — метанол-вода-0,01 М фосфорная кислота.

Предложены также способы количественного определения методом ИК-спектrophотометрии в области «отпечатков пальцев»: феназона (1140 см⁻¹), фенилбутазона (1590 см⁻¹). В качестве растворителей использовали хлороформ или тетрагидрометан. Относительная погрешность определения ±0,5-1,0%.

Известны основанные на цветных реакциях фотоколориметрические методики анализа производных пиразола. Особенно перспективным оказалось применение дифференциальной спектрофотометрии в ультрафиолетовой области, позволяющей с высокой точностью определять производные пиразола в лекарственных формах (В.Г. Беликов, С.Х. Муцеева).

57.6. Хранение и применение

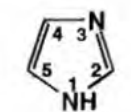
Производные пиразола хранят в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света, по списку Б. Особенно чувствителен к действию света и влаги метамизол-натрий, поэтому его следует хранить в хорошо укупоренных банках оранжевого стекла. Пожелтение метамизола-натрия при хранении (особенно в водных растворах) связано с воздействием температуры, кислорода, света, воздуха, процессом гидролиза и др. Исследования, проведенные методами ГЖХ, ТСХ, УФ-, ИК-, ЯМР-спектроскопии, показали, что при этом могут образовываться примеси 4-оксиаминофеназона, *N,N'*-метиленисбисаминофеназона, 4-метиламинофеназона.

Производные пиразола применяют в качестве болеутоляющих, жаропонижающих и противовоспалительных средств. Феназон, метамизол-натрий и пропифеназон назначают внутрь при головных болях, невралгиях, артритах и других заболеваниях по 0,25-0,5 г на прием. Метамизол-натрий ввиду хорошей растворимости в воде можно вводить подкожно, внутримышечно и внутривенно в виде 50%-ного раствора. Фенилбутазон назначают главным образом при острых формах ревматизма и полиартритов по 0,1-0,15 г. Пропифеназон проявляет анальгезирующее действие в несколько раз более сильное, чем феназон. Он входит в состав анальгетических лекарственных форм (саридон) по 0,15 г.

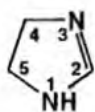
ГЛАВА 58. ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛА И ТРИАЗОЛА

58.1. Общая характеристика

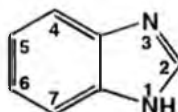
В медицинской практике применяют производные имидазола, имидазолина и бензимидазола:



имидазол



имидазолин



бензимидазол

Производные имидазола — одна из многочисленных групп лекарственных веществ. По фармакологическому действию некоторые из них сходны между собой. Исходя из химической структуры, производные имидазола и триазола можно разделить на следующие группы: синтетические производные имидазола и имидазолина; алкалоиды, производные имидазола; производные имидазолидина (гидантоина); производные бензимидазола. Производное 1,2,4-триазола (флюконазол) сходно с некоторыми производными имидазола (клотримазол, кетоконазол) не только по химической структуре, но и по фармакологическому действию.

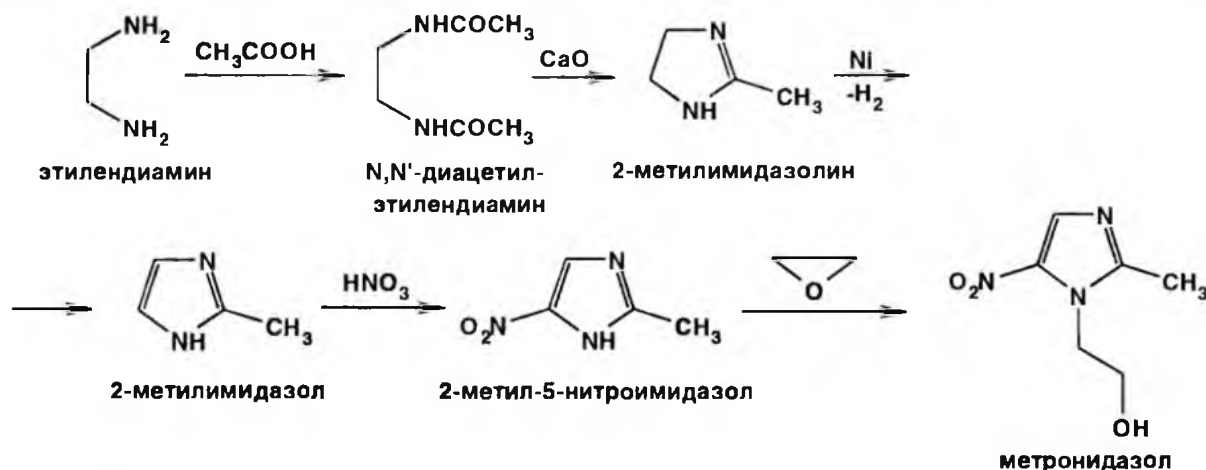


В отдельную главу вынесено рассмотрение производного имидазола — биогенного амина — гистамина. Учитывая его важную роль как медиатора воспаления и аллергии, вместе с ним будет рассмотрена большая группа противогистаминных лекарственных веществ с различной химической структурой.

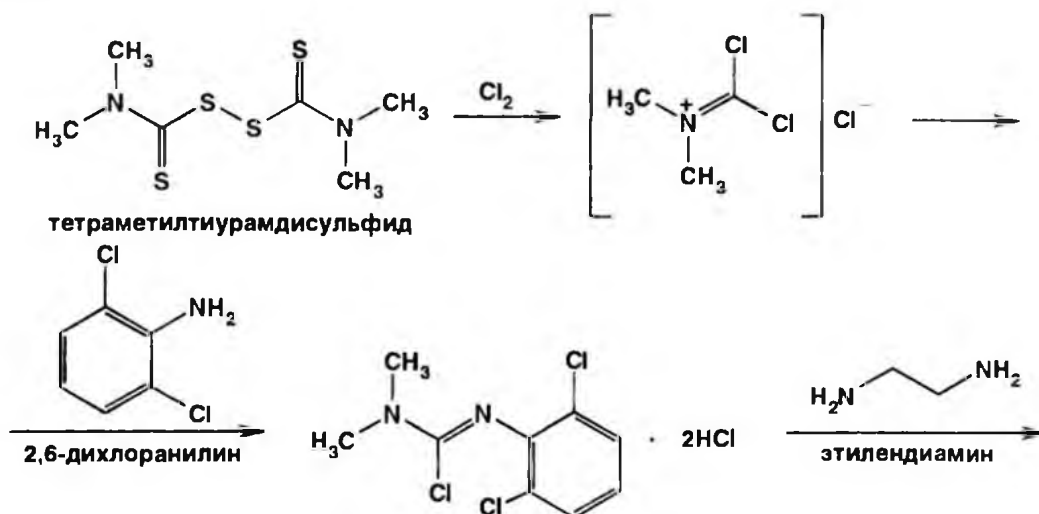
58.2. Синтетические производные имидазола и имидазолина

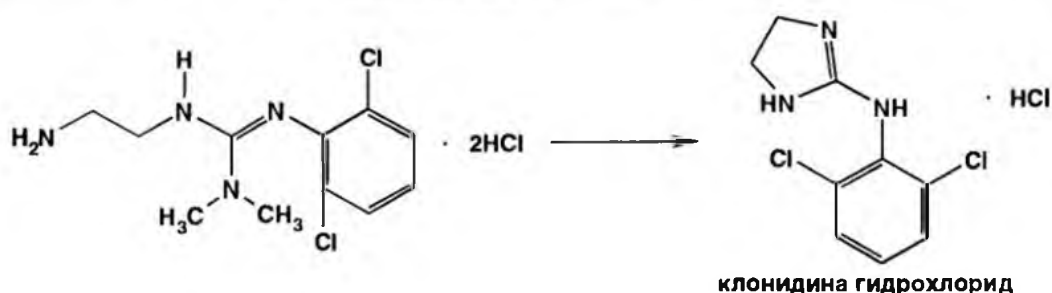
К числу синтетических производных имидазола и имидазолина относятся лекарственные вещества: метронидазол, клонидина гидрохлорид (клофелин), нафазолина нитрат (нафтизин), ксилометазолина гидрохлорид (галазолин), клотримазол, кетоконазол.

Исходным продуктом синтеза метронидазола и других производных имидазола является этилендиамин или его амиды:

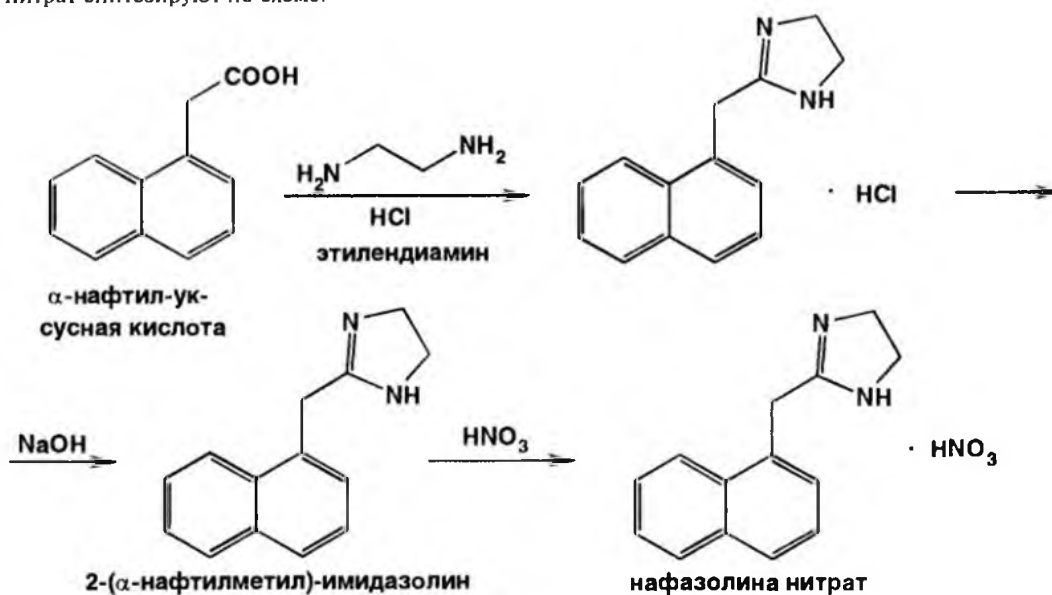


Во ВНИХФИ разработан оригинальный метод синтеза клонидина гидрохлорида из тетраметилтиурамдисульфида. Его хлорируют до N,N-диметил-N-дихлорметилениммоний хлорида и сочетают с 2,6-дихлоранилином, а затем действуют этилендиамин:





Нафазолина нитрат синтезируют по схеме:

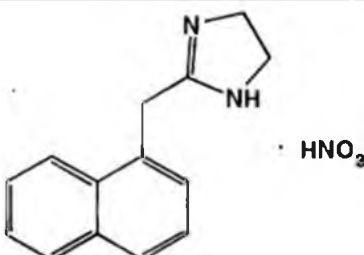
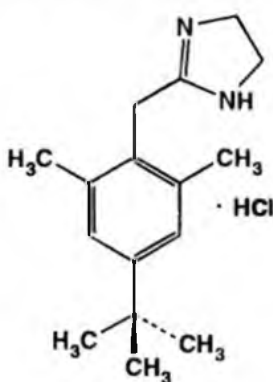
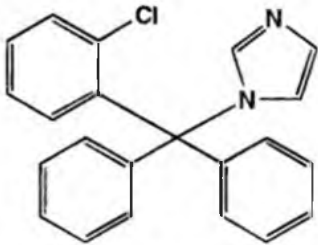
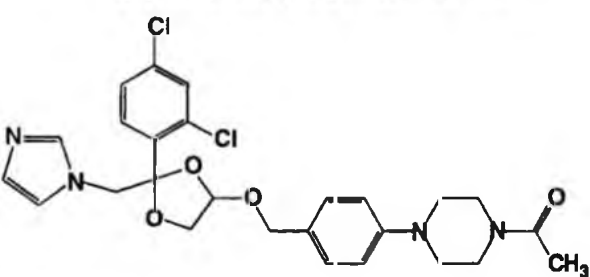


По физическим свойствам производные имидазола и имидазолина (табл. 58.1) представляют собой белые кристаллические вещества, но могут иметь кремовый или желтоватый оттенок. Они отличаются друг от друга по растворимости. Клонидина гидрохлорид, нафазолина нитрат и ксилометазолина гидрохлорид растворимы или умеренно растворимы в воде. Метронидазол, клотримазол и кетоконазол (органические основания) мало растворимы или практически нерастворимы в воде. В этаноле трудно растворим метронидазол, остальные растворимы или легко растворимы. В эфире и хлороформе — практически нерастворимы или очень мало растворимы, за исключением ксилометазолина гидрохлорида, который умеренно растворим в хлороформе. Клотримазол — растворим, а кетоконазол легко растворим в метилхлориде.

58.1. Свойства производных имидазола и имидазолина

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Metronidazole — метронидазол	1-(β-оксипропил)-2-метил-5-нитроимидазол	Белый или слегка зеленовато-желтоватого цвета кристаллический порошок со слабым запахом. Т. пл. 160-165°C. Темнеет на свету
Clonidine Hydrochloride — клонидина гидрохлорид (Клофелин)	2-(2',6'-дихлорфениламино)-2-имидазолина гидрохлорид	Белый кристаллический порошок

Окончание таблицы 58.1

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Naphazoline Nitrate — нафазолина нитрат (Нафтизин)	 2-(α-нафтилметил)-имидазолина нитрат	Белый или белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 167-170°C
Xilometazoline Hydrochloride — ксилометазолина гидрохлорид (Галазолин)	 2-(4-<i>трет</i>-бутил-2,6-диметилбензил)-имидазолина гидрохлорид	Кристаллическое вещество от белого до слегка желтоватого цвета без запаха. Т. пл. 300°C (с разложением)
Clotrimazole — клотримазол	 дифенил-(2-хлорфенил)-имидазолиметан	Белый или желтоватый кристаллический порошок. Т. пл. 141-145°C
Ketoconazole — кетоконазол	 1-цис-1-ацетил-4-пара-4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(имидазолилметил)-1,3-диоксолан-4-ил]метоксифенилпиперазин	Белый или почти белый кристаллический порошок. Т. пл. 148-152°C

Подлинность лекарственных веществ устанавливают по ИК-спектрам. ИК-спектр метронидазола снимают после прессования в виде таблеток с бромидом калия в двух областях: 4000-1600 см⁻¹ и 1600-400 см⁻¹. Они должны полностью совпадать по положению и интенсивностям полос с рисунком спектра, прилагаемым к ФС. Аналогичным образом поступают при установлении подлинности по ИК-спектрам других производных имидазола.

Для испытания подлинности производных имидазола и имидазолина используют УФ-спектрофотометрию. Так, 0,001%-ный спиртовой раствор метронидазола имеет максимум светопоглощения при длине волны 312 нм ($E_{1\%}^{1\text{см}} = 515-548$). УФ-спектр 0,02%-ного водного раствора клонидина гидрохлорида имеет два максимума светопоглощения при 272 нм и при 280 нм и плечо от 263 до 267 нм. Для более достоверного установления подлинности клонидина гидрохлорида снимают также дифференциальный УФ-спектр поглощения щелочного раствора по отношению к кислому раствору. Он должен иметь максимум светопоглощения при 250±2 нм.

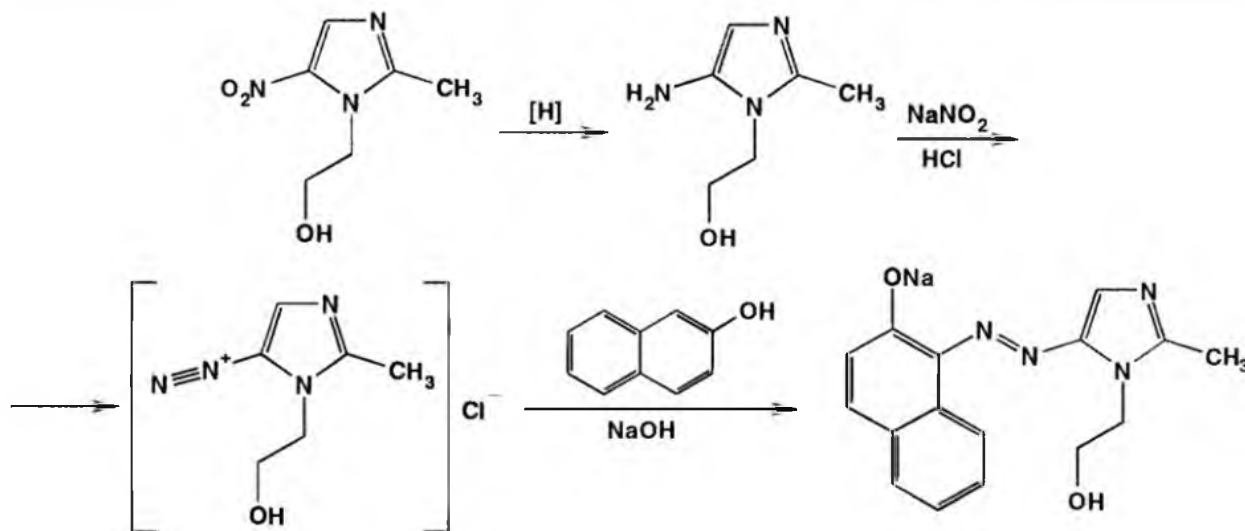
Характерный УФ-спектр у нафазолина нитрата, раствор которого в 0,01 М растворе хлороводородной кислоты имеет максимум поглощения при 270, 280, 287, 291 и 313 нм, минимумы поглощения при 247 и 273 нм, два плеча от 249 до 254 нм и от 254 до 263 нм, а также слабо выраженное плечо от 273 до 280 нм. Ксилометазолина гидрохлорид имеет максимум поглощения при 265 нм.

Для испытаний производных имидазола и имидазолина используют химические свойства, основанные на наличии в их молекулах третичного атома азота, нитрогруппы, атомов хлора, связанной хлороводородной и азотной кислот.

Подлинность клонидина гидрохлорида можно установить, используя реактив Драгендорфа, раствор ванадата аммония в концентрированной серной кислоте, цветную реакцию с нитропруссидом натрия в щелочной среде.

При нагревании смеси метронидазола с 4%-ным раствором гидроксида натрия происходит образование ацсоли. При этом появляется интенсивная красно-фиолетовая окраска, которая при добавлении хлороводородной кислоты переходит в желтую, а при последующем добавлении раствора щелочи возникает снова. Подлинность метронидазола устанавливают по образованию пикрата, температура плавления которого должна быть 148–153°C.

Нитрогруппу в метронидазоле можно обнаружить (после гидрирования до аминогруппы) с помощью реакции азосочетания:



Возникает оранжево-красное окрашивание. Кроме β-нафтола, в качестве азосоставляющего компонента используют фенол, тимол, 8-оксихинолин, бензидин, а также 3-α, γ-дикарбоксипропилроданин. Известна цветная реакция метронидазола, основанная на гидрировании водородом (цинковой пылью в кислой среде) и последующем взаимодействии с *п*-диметиламинобензальдегидом. Обе указанные цветные реакции используют для фотоколориметрического и спектрофотометрического количественного определения метронидазола в готовых лекарственных формах. Гидрированный метронидазол образует также окрашенные продукты с фурфуролом, бензальдегидом, ванилином, салициловым альдегидом.

Клонидина гидрохлорид и ксилометазолина гидрохлорид дают положительные реакции на хлорид-ионы, а нафазолина нитрат — на нитрат-ион. Для обнаружения нитрат-ионов используют реакцию с раствором дифениламина в концентрированной серной кислоте: появляется синее окрашивание. Для испытания подлинности нафазолина нитрата используют цветную реакцию с 5%-ным раствором нитропруссид натрия и 1 М раствором гидроксида натрия. При последующем (через 10 мин) прибавлении 8%-ного раствора гидрокарбоната натрия появляется фиолетовое окрашивание. Положительную реакцию с нитропруссидом натрия дает также ксилометазолина гидрохлорид.

Из нафазолина нитрата после нейтрализации раствором гидроксида натрия извлекают эфиром основание нафазолина, которое после отгонки эфира, обезвоживания и высушивания должно иметь температуру плавления 118–120,5°C. При действии бромной водой раствор нафазолина нитрата приобретает желтое окрашивание, которое при нагревании переходит в фиолетовое. С реактивом Марки раствор нафазолина нитрата приобретает серо-голубую окраску. После нагревания на водяной бане смеси водного раствора нафазолина нитрата с 1%-ным раствором ванадата аммония в концентрированной серной кислоте появляется ярко-зеленое окрашивание.

Для идентификации метронидазола используют ГЖХ-метод (по абсолютному и относительному времени удерживания) на приборе «Хром-5» со стеклянной колонкой, заполненной твердым носителем «Инертон AW» с нанесенной на него 5%-ной неподвижной жидкой фазой OV-101. Этот метод применяют и для количественного определения с использованием внутреннего стандарта метилстеарата.

При испытании подлинности ксилометазолина гидрохлорида, клотримазола и кетоконазола используют метод ТСХ, устанавливают значения R_f в выбранных системах растворителей и сравнивают со стандартными образцами тех же лекарственных веществ.

В клонидина гидрохлориде методом ТСХ определяют содержание примеси исходного продукта синтеза — 2,6-дихлоранилина (не более 0,1%). Испытание выполняют на пластинках Силуфол УФ-254 с СОВС примеси. Хроматографируют восходящим методом в системе растворителей метанол-тетрахлорметан (1:1). Пятна проявляют, используя реакцию азосочетания, и сравнивают их величину и интенсивность.

Для количественного определения лекарственных веществ, производных имидазола и имидазолина, используют различные варианты неводного титрования. Титрантом служит 0,1 М раствор хлорной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый). Метронидазол и нафазолина нитрат титруют в среде ледяной уксусной кислоты, гидрохлориды клонидина и ксилометазолина титруют в присутствии ацетата ртути (II). Клонидина гидрохлорид титруют также в смеси уксусного ангидрида и муравьиной кислоты с потенциометрическим окончанием. Ксилометазолина гидрохлорид можно оттитровать в смеси ледяной уксусной кислоты и уксусного ангидрида, а при определении нафазолина нитрата к этой смеси прибавляют хлороформ. Конечную точку титрования устанавливают потенциометрическим методом. С потенциометрическим окончанием выполняют и неводное титрование кетоконазола, но в качестве растворителя используют смесь ледяной уксусной кислоты и метилэтилкетона (1:7).

Для количественного определения клонидина гидрохлорида используют меркуриметрический метод. Вначале подвергают щелочному гидролизу, нейтрализуют азотной кислотой (индикатор конго красный) и сумму хлоридов титруют 0,1 М раствором нитрата ртути (II) до фиолетового окрашивания.

Фармакопея США рекомендует определять содержание клотримазола методом ВЭЖХ в подвижной фазе метанол-однозамещенный фосфат калия (3:1). Детектируют при длине волны 254 нм, в качестве внутреннего стандарта используют тестостерона пропионат.

В лекарственных формах ФС рекомендует определять клотримазол титриметрическим методом с использованием титранта — 0,004 М раствора лаурилсульфата. Титруют в присутствии хлороформа с индикатором диметилowym желтым до ярко-розового окрашивания хлороформного слоя. Метронидазол в растворах для инъекций (по МФ) количественно определяют спектрофотометрическим методом в максимуме при 277 нм (растворитель 0,1 М раствор хлороводородной кислоты). Содержание рассчитывают по удельному показателю поглощения (377).

Хранят клонидина гидрохлорид по списку А, нафазолина нитрат, ксилометазолина гидрохлорид, метронидазол — по списку Б, в защищенном от света месте, а клотримазол и кетоконазол — в сухом, защищенном от света месте при комнатной температуре.

Производные имидазола относятся к различным фармакотерапевтическим группам.

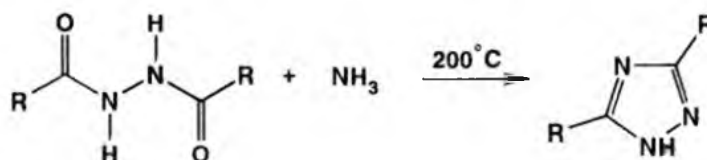
Метронидазол используют для лечения алкоголизма, как противопроtozoйное средство для лечения трихомонадоза у женщин и мужчин (по 0,25 г). Клонидина гидрохлорид относится к числу гипотензивных средств и применяется при гипертониях разных форм в очень малых дозах (внутри по 0,075 мг на прием, парентерально по 0,5–1,5 мл 0,01%-ного раствора). Нафазолина нитрат и ксилометазолина гидрохлорид — α -адреномиметические средства; вызывают сужение периферических сосудов, уменьшают гиперемия, отек и экссудацию слизистой носоглотки. Применяют их при воспалительных и аллергических заболеваниях полости горла и носа в виде 0,05 и 0,1%-ных растворов во флаконах-капельницах и 0,1%-ного аэрозоля. Клотримазол и кетоконазол — противогрибковые лекарственные средства. Клотримазол назначают только местно при различных формах микозов, урогенитальном кандидозе и др. в виде 1%-ного раствора, 1%-ной мази и интравагинальных таблеток по 0,1 г. Кетоконазол применяют внутрь в виде таблеток по 0,2 г для лечения и профилактики микозов.

58.3. Производные 1,2,4-триазола

1,2,4-Триазол существует в 4Н-форме и 1Н-форме. Рентгеноструктурным анализом установлено, что предпочтительной из двух таутомерных форм является 1Н-1,2,4-триазол.



Синтезируют производные 1,2,4-триазола путем конденсации в автоклаве диацетилгидразинов с аммиаком:

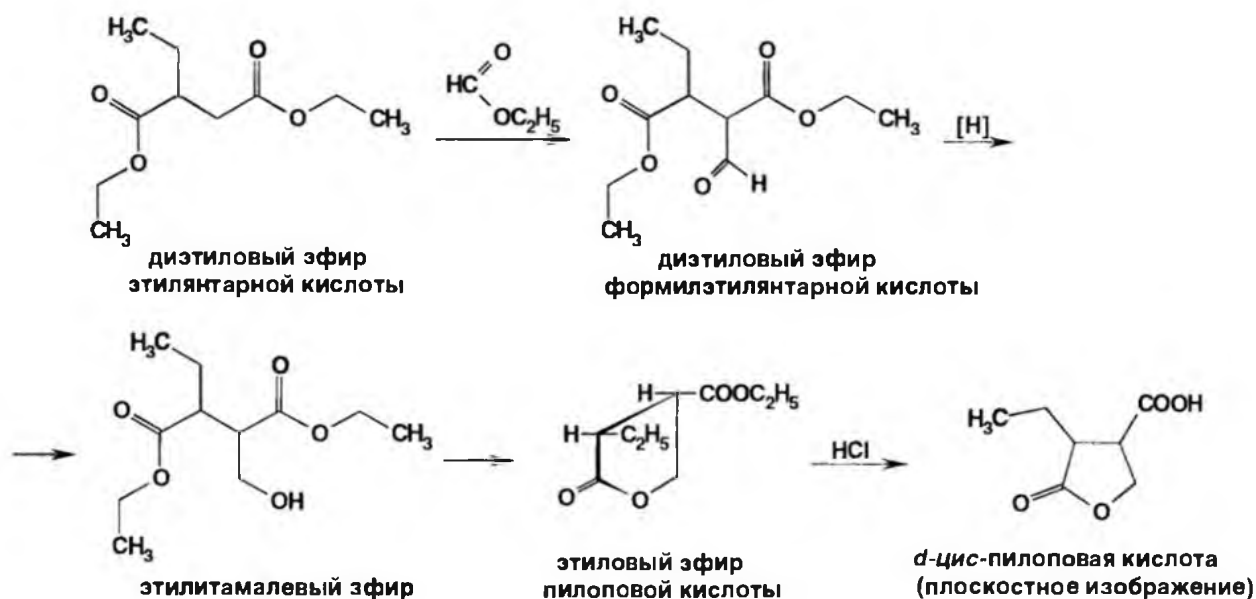


Применяют флюконазол, производное 1,2,4-триазола (табл. 58.2), сходное по химической структуре и фармакологическому действию с клотримазолом и кетоконазолом.

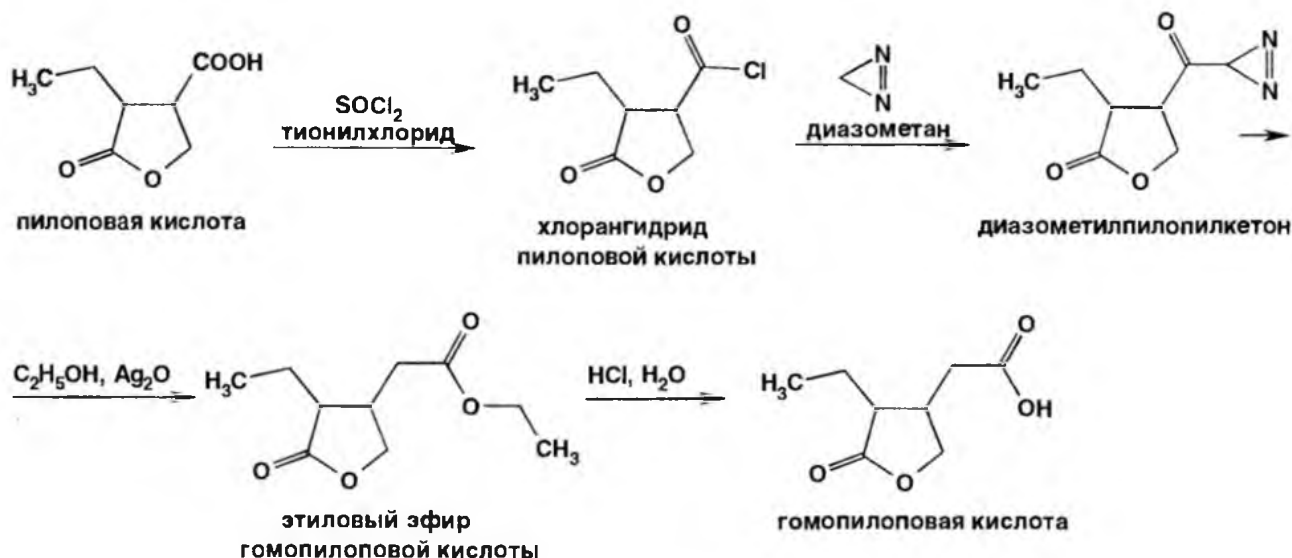
Попытки синтезировать пилокарпин, начиная с имидазольной (более стойкой) части молекулы, с последующим разделением изомеров на конечном этапе синтеза не увенчались успехом. Причина заключалась в невозможности разделить сложную смесь изомеров.

Разработанный Н.А. Пресображенским в 1933 г. способ синтеза основан на постепенном наращивании молекулы, начиная с лактонной ее части. Такой путь дал возможность выделить необходимый для последующего синтеза изомер исходного продукта (пилоповой кислоты) уже на первых этапах синтеза. Последующие стадии ведутся только с *d*-*цис*-изомерами, что значительно облегчает ход синтеза.

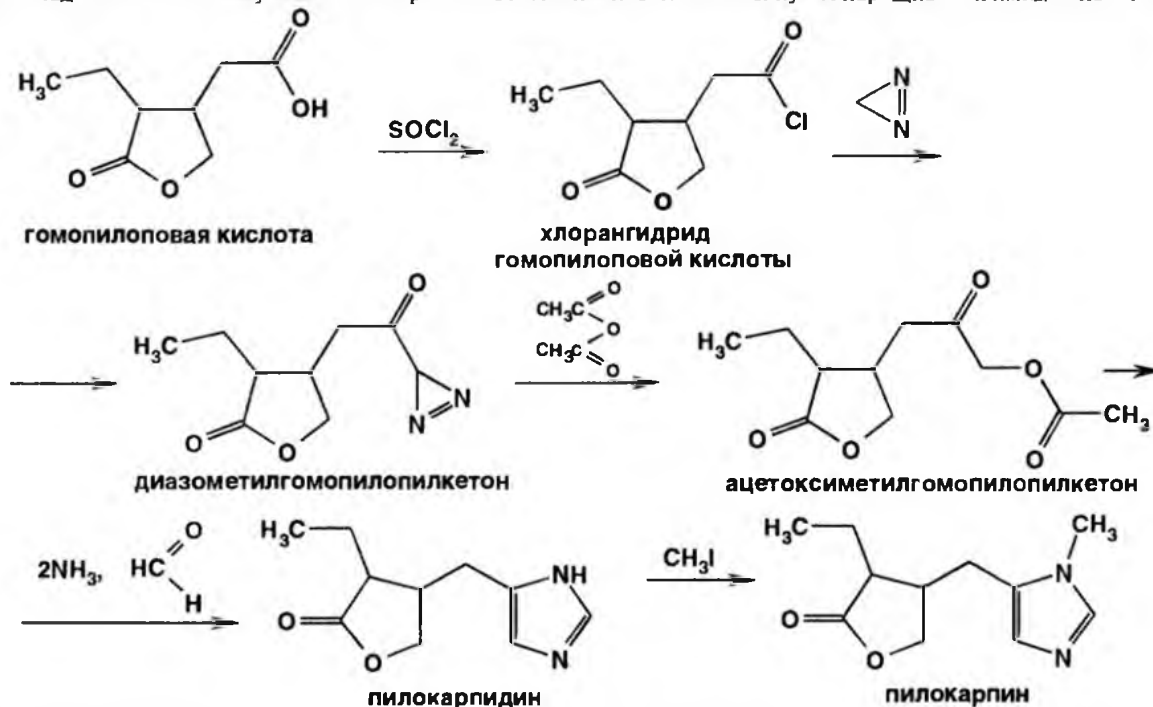
Схему синтеза пилокарпина можно условно разделить на три стадии. Первая состоит в получении пилоповой кислоты и выделении необходимого *d*-*цис*-изомера:



На второй стадии синтеза путем введения метиленовой группы получают гомопилоповую кислоту (для простоты написания формулы далее изомер приводится в плоскостном изображении):



Третья стадия синтеза — получение пилокарпина из гомопилоповой кислоты путем наращивания имидазольного цикла:



Применяемый в медицине пилокарпина гидрохлорид сходен по свойствам с другими гидрохлоридами алкалоидов (табл. 58.3).

58.3. Свойства пилокарпина гидрохлорида

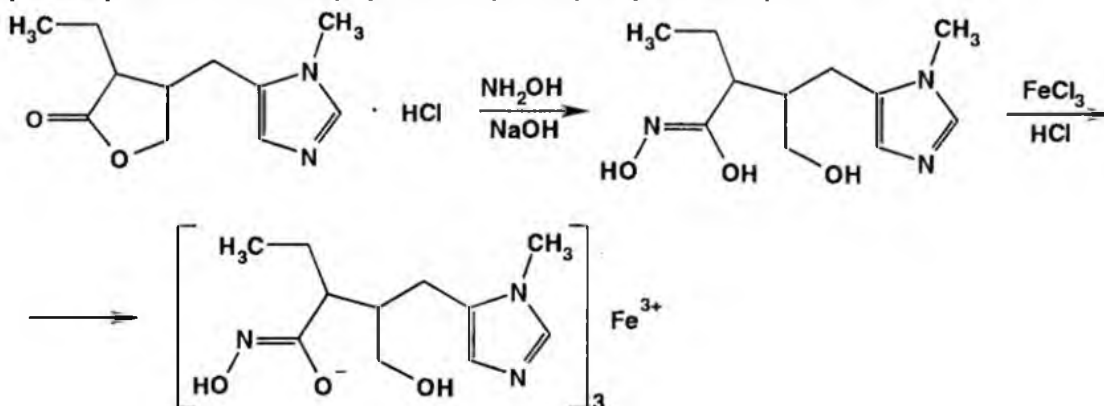
Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Pilocarpine Hydrochloride — пилокарпина гидрохлорид		Бесцветные кристаллы или кристаллический порошок без запаха. Гигроскопичен. Т. пл. 200-203°C. Удельное вращение от +88,5 до +91° (2%-ный водный раствор)

Он очень легко растворим в воде, легко растворим в этаноле, практически нерастворим в эфире и хлороформе.

Подлинность пилокарпина гидрохлорида (ФС) устанавливают по наличию хлорид-иона. Второе испытание основано на выполнении реакции образования надхромовых кислот в присутствии пилокарпина. Бензольное или хлороформное извлечение приобретает сине-фиолетовую окраску (в отсутствие пилокарпина окрашенный продукт бензолом не извлекается).

Как и другие алкалоиды, пилокарпин образует пикрат (т. пл. 159-160°C), пикролонат (т. пл. 200-205°C), стифнат (т. пл. 176-177°C). Пилокарпина гидрохлорид дает общую реакцию обнаружения третичных аминов — при нагревании с 2%-ным раствором лимонной кислоты в уксусном ангидриде возникает красное окрашивание.

Наличие бутиролактона в молекуле пилокарпина можно подтвердить с помощью реакции образования гидроксамовой кислоты, которая с хлоридом железа (III) образует соль, окрашенную в фиолетово-красный цвет:



Более специфична для пилокарпина цветная реакция с нитропруссидом натрия. В щелочной среде образуется вишневое окрашивание, не исчезающее при добавлении избытка хлороводородной кислоты. На основе этой реакции разработан способ фотоколориметрического определения пилокарпина в 1%-ных водных растворах, в том числе дифференциальным методом.

Количественное определение пилокарпина гидрохлорида выполняют, подобно другим гидрохлоридам алкалоидов, методом титрования в неводных растворителях или используя метод нейтрализации (в спиртовом растворе) по связанной хлороводородной кислоте:



Известен способ определения, основанный на образовании полийодида пилокарпина. Анализ выполняют в присутствии насыщенного раствора хлорида натрия и ацетатного буферного раствора (pH около 6,0) методом обратного йодометрического титрования после отделения осадка полийодида.

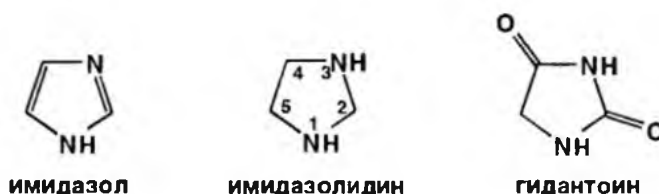
Количественно определить пилокарпина гидрохлорид можно методом УФ-спектрофотометрии. В качестве растворителя используют воду или 0,01 М раствор хлороводородной кислоты. Анализ выполняют при длине волны 215 нм (удельный показатель поглощения 223,7).

Пилокарпина гидрохлорид хранят по списку А в хорошо укуренной таре, предохраняющей от действия света и влаги. Такие условия хранения необходимо соблюдать ввиду его гигроскопичности, а также возможности гидролиза и окисления. Даже в отсутствии света пилокарпина гидрохлорид разрушается во влажной атмосфере. При повышении температуры разрушение ускоряется.

Пилокарпина гидрохлорид применяют в качестве холиномиметического (миотического) средства (антагонист атропина). Назначают обычно в виде глазных капель (1-2%-ные растворы или 1-5%-ные мази) при лечении глаукомы.

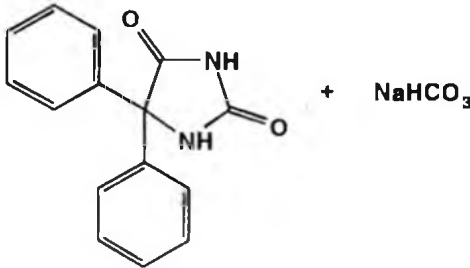
58.5. Производные имидазолидина (гидантоина)

Гидантоин (2,4-имидазолидиндион или гликолимочевина) — это гидрированный имидазол, содержащий в положении 2 и 4 кетогруппы. Имея рКа 9,12, проявляет слабокислотные свойства.

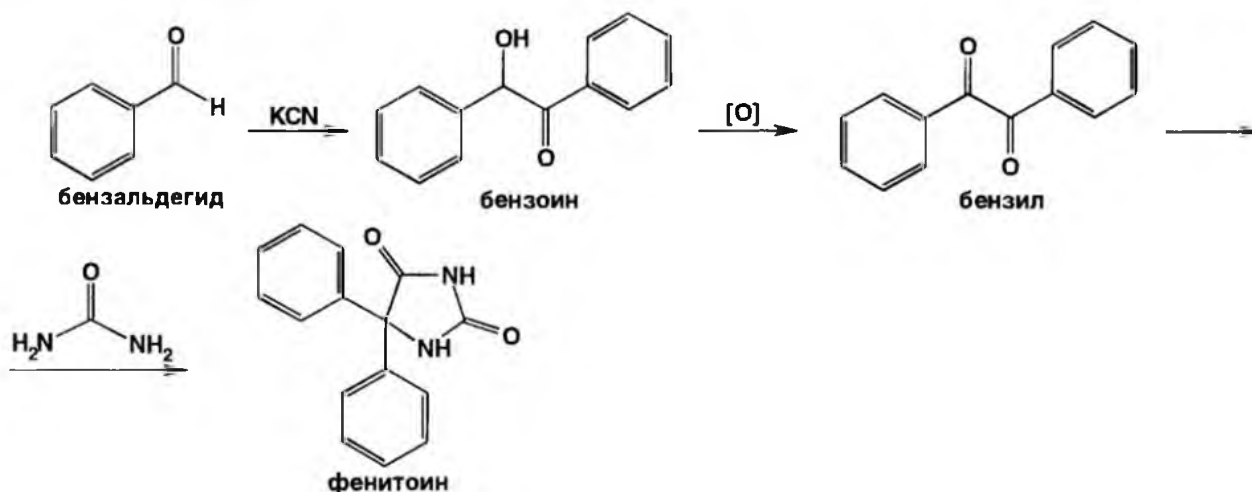


Применяемый в качестве лекарственного вещества фенитоин (табл. 58.4) представляет собой смесь 5,5-дифенилгидантоина и гидрокарбоната натрия (85:15).

58.4. Свойства фенитонна

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Phenytoin — фенитоин (Дифенин)		Белый кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 290-295°C (с разложением)

Синтез 5,5-дифенилгидантоина осуществляют по схеме:



Фенитоин практически нерастворим в воде и эфире, растворим в ацетоне и в растворах едких щелочей, очень мало растворим в этаноле и хлороформе.

Для испытания фенитоина на подлинность используют ИК-спектр, снятый в области 4000-400 см⁻¹ и УФ-спектр раствора в 0,1 М растворе гидроксида натрия, который должен иметь максимум поглощения в области 217 нм.

Подлинность устанавливают также подкисляя фенитоин хлороводородной кислотой. Происходит выделение диоксида углерода (IV) и выпадает осадок. Его извлекают эфиром, экстракт выпаривают досуха. Образовавшийся белый остаток 5,5-дифенилгидантоина должен иметь температуру плавления 295°C.

Раствор фенитоина в метанольном растворе нитрата кобальта в присутствии пиперидина приобретает фиолетовое окрашивание.

Фенитоин, растворенный в пиридине, после добавления сульфата меди образует комплексную медную соль, выпадающую в виде осадка голубого цвета. При выполнении этой реакции в аммиачной среде выпадает кристаллический осадок розового цвета.

Из ацетонового извлечения фенитоина после нейтрализации 0,1 М раствором гидроксида натрия (по тимолфталейну) и добавления 1 мл 0,1 М раствора нитрата серебра выпадает белый студенистый осадок серебряной соли дифенилгидантоина. Оставшийся после ацетонового извлечения из фенитоина осадок гидрокарбоната натрия от прибавления нескольких капель хлороводородной кислоты выделяет диоксид углерода (IV). Реакция образования серебряной соли (в присутствии пиридина) в сочетании с алкаметрией может быть использована для количественного определения 5,5-дифенилгидантоина.

Количественное определение можно выполнить гравиметрическим методом. Для этого к навеске фенитоина добавляют водный раствор хлороводородной кислоты и извлекают выпавший в осадок 5,5-дифенилгидантоин эфиром. Отгоняют эфир и высушивают осадок при 100°C после промывания водой, а затем взвешивают.

Определить содержание 5,5-дифенилгидантоина и гидрокарбоната можно в одной навеске. Дифенилгидантоин количественно (трехкратно) извлекают из точной навески ацетоном, фильтруя каждый раз через один и тот же фильтр. Затем осадок гидрокарбоната натрия на фильтре промывают еще раз ацетоном и переносят фильтр с осадком в колбу с 30 мл воды. Фильтруют гидрокарбонат натрия 0,1 М раствором хлороводородной кислоты (индикатор метиловый оранжевый). В фильтрат с ацетоновым извлечением дифенилгидантоина прибавляют 10 мл воды и титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия, используя в качестве индикатора тимолфталейн.

Учитывая наличие слабокислотных свойств, для количественного определения дифенилгидантоина можно (МФ) использовать неводное титрование. В качестве растворителя используют диметилформамид, индикатора — раствор тимолового синего в диметилформамиде, титранта — 0,1 М раствор метилата натрия.

Хранят фенитоин по списку Б в хорошо укушенной таре, в защищенном от света месте. Являясь солью очень слабой кислоты, на воздухе он взаимодействует с углекислотой, образуя нерастворимый 5,5-дифенилгидантоин.

Противосудорожное и антиаритмическое действие фенитоина оказалось эффективным при лечении эпилепсии, судорожных припадков, а также при сердечных аритмиях. Назначают внутрь в таблетках (по 0,117 г) 2-3 раза в день или вводят раствор для инъекций (50 мг в ампулах по 5 мл).

58.6. Производные бензимидазола

К числу синтетических производных бензимидазола относятся бендазола гидрохлорид (дибазол), омепразол, домперидон (мотилиум). Бендазола гидрохлорид был создан в результате поисков синтетических аналогов папаверина среди конденсированных систем имидазола, проведенных отечественными химиками и фармакологами (Б.А. Порай-Кошиц, С.В. Аничков и др.). Синтез основания бендазола осуществляют из *o*-фенилендиамина и фенилуксусной кислоты (или ее производных) по схеме:



Наличие в молекуле двух атомов азота обуславливает основные свойства 2-бензилбензимидазола. Из него получают бендазола гидрохлорид. Омепразол и домперидон применяют в виде оснований (табл. 58.5).

58.5. Свойства производных бензимидазола

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Bendazol Hydrochloride — бендазола гидрохлорид (Дибазол)	2-бензилбензимидазола гидрохлорид	Белый или белый со слегка сероватым или желтоватым оттенком кристаллический порошок. Гигроскопичен. Т. пл. 182–186°C
Omeprazole — омепразол	5-метокси-2-[[[4-метокси-3,5-диметил-2-пиридил]метил]сульфинил]бензимидазол	Белый или почти белый порошок. Т. пл. 150–160°C (с разложением)
Domperidone — домперидон (Мотилиум)	5-хлор-1-[1-[3-(2-оксо-1-бензимидазолинил)-пропил]-4-пиперидил]-2-бензимидазолинон	Белый или почти белый порошок. Т. пл. 244–248°C

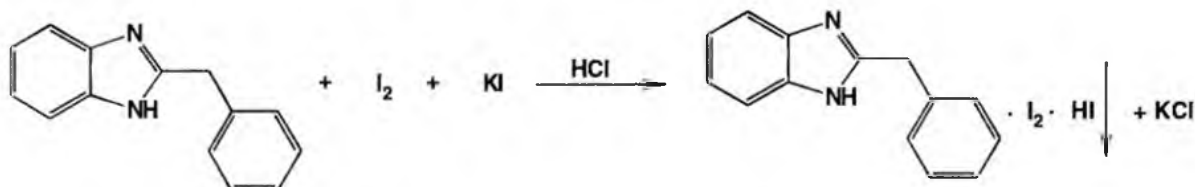
По физическим свойствам производные бензимидазола представляют собой белые порошки, которые могут иметь сероватые или желтоватые оттенки (табл. 58.5). Бендазола гидрохлорид умеренно растворим, омепразол очень мало растворим, домперидон практически нерастворим в воде. В этаноле бендазола гидрохлорид легко растворим, а омепразол и домперидон — трудно растворимы. Омепразол растворим в метиленхлориде и разведенных растворах щелочей. Бендазола гидрохлорид практически нерастворим в эфире, домперидон растворим в диметилформамиде.

Подлинность бендазола гидрохлорида, омепразола, домперидона подтверждают с помощью ИК-спектров, снятых после их прессования в виде таблеток с бромидом калия, в области 4000–400 см⁻¹. Они должны полностью совпадать с рисунком прилагаемого к ФС спектра или со спектром стандартного образца.

Для установления подлинности бендазола гидрохлорида используют характерные особенности УФ-спектра поглощения 0,002%-ного раствора в этаноле (с добавлением 0,1 М раствора гидроксида натрия). Он имеет максимумы поглощения при 244, 275, 281 нм и минимумы поглощения при 230, 259 и 279 нм. Раствор домперидона в смеси метанола и хлороводородной кислоты имеет максимум поглощения при 286 нм.

Устанавливается также специфическая оптическая плотность, которая у 2%-ного раствора омепразола в метиленхлориде при длине волны 440 нм, снятая в кювете с рабочей длиной 10 мм, не должна превышать 0,1. Для подтверждения подлинности омепразола контролируют величины R_t, которые должны совпадать у испытуемого и стандартного растворов при хроматографировании в системе растворителей дихлорметан (насыщенный аммиаком)-дихлорметан-изопропиловый

Подлинность бендазола гидрохлорида можно установить, действуя на слабокислый раствор 0,1 М раствором йода; образуется характерный красновато-серебристый осадок. Образование осадка обусловлено выделением из раствора полийодида бендазола:

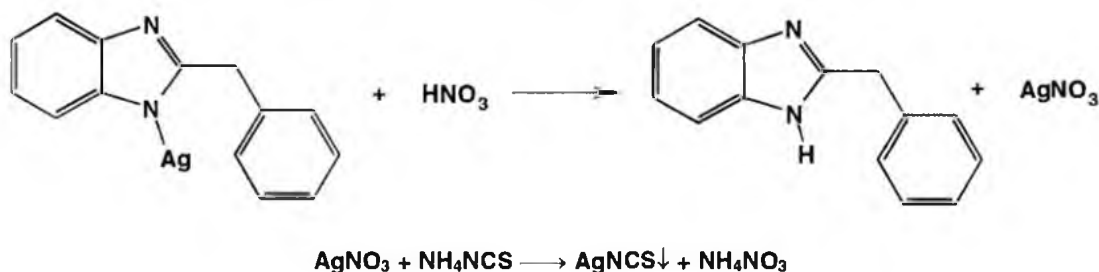


Количественное определение бензола гидрохлорида (ФС) выполняют методом несводного титрования. Титруют навеску, растворенную в безводной уксусной кислоте или в смеси муравьиной кислоты и уксусного ангидрида, 0,1 М раствором хлорной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый). Для подавления диссоциации хлорид-ионов прибавляют раствор ацетата ртути (II). Домперидон в субстанции определяют методом несводного титрования, используя в качестве растворителя смесь ледяной уксусной кислоты и этилметилкетона (1:7); индикатор — 1-нафтолбензин. Определить содержание бензола гидрохлорида можно также методом нейтрализации связанной хлороводородной кислоты (индикатор фенолфталеин) в спиртовых растворах.

При действии на спиртовой раствор бендазола гидрохлорида концентрированным раствором аммиака (для растворения образующегося хлорида серебра) и раствором нитрата серебра образуется белый осадок серебряной соли бендазола:



Реакция образования серебряной соли бендазола используется для испытания на подлинность и лежит в основе argentометрического определения, которое заключается в осаждении серебряной соли и количественном ее отделении путем фильтрования. Осадок на фильтре растворяют в азотной кислоте. Образовавшееся эквивалентное количество нитрата серебра титруют 0,1 М раствором тиоцианата аммония (индикатор железомонийевые квасцы):



Количественное определение омепразола в таблетках выполняют методом кислотно-основного титрования в водно-спиртовой смеси (10:40). Титрантом служит 0,5 М раствор гидроксида натрия, конечную точку титрования устанавливают потенциометрически.

В лекарственных формах бендазола гидрохлорид определяют спектрофотометрическим методом, используя в качестве растворителя смесь этанола с 0,1 М раствором гидроксида натрия (244 нм) или 0,1 М раствор хлороводородной кислоты (270 нм). Содержание домперидона в таблетках определяют спектрофотометрическим методом после извлечения смесью метанола и 0,1 М раствора хлороводородной кислоты (20:10) при длине волны 286 нм. Расчеты выполняют с помощью стандартного образца.

Для определения могут быть применены методы прямой и дифференциальной интерферометрии, а также безындикаторного интерферометрического титрования нитратом ртути (II). Фотометрически, используя в качестве реактива пентацианоаминиферрат натрия в присутствии диметилформамида, можно определить бендазола гидрохлорид при 500–504 нм. Разработаны способы использования тиоцианатных комплексов цинка и кобальта для комплексометрического и экстракционно-фотометрического определения бендазола гидрохлорида.

Фармакопея США рекомендует для определения омепразола метод ВЭЖХ со стандартным образцом омепразола. Подвижная фаза — фосфатный буфер-ацетонитрил (3:1), УФ-детектор (длина волны 280 нм). Этот же метод рекомендован для количественного определения домперидона в таблетках и установления в нем суммы примесей (не более 1,5%).

Бендазола гидрохлорид, омепразол и домперидон хранят по списку Б, омепразол и домперидон — при температуре от 2 до 8°C, в защищенном от света, сухом месте. Бендазола гидрохлорид, учитывая гигроскопичность, хранят в хорошо закупоренной таре, в сухом месте, при комнатной температуре.

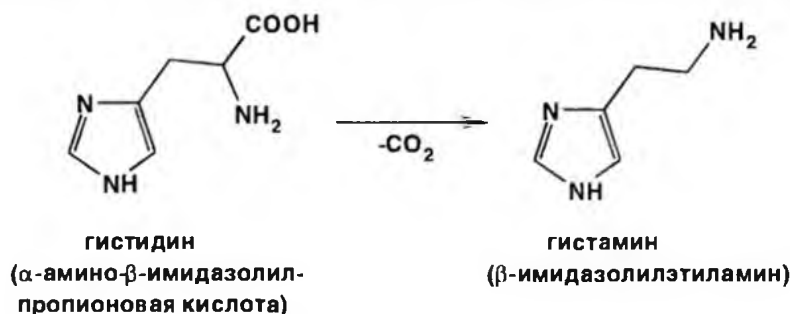
Бендазола гидрохлорид — синтетический аналог алкалоида папаверина. Применяют его внутрь в качестве спазмолитического средства при спазмах кровеносных сосудов и гладкой мускулатуры внутренних органов по 0,02 г или подкожно по 1–2 мл 1–2%-ного раствора. В тех же дозах принимают внутрь как профилактическое средство при гриппе. Омепразол — сильный ингибитор желудочной секреции, обладает высокоэффективным противоязвенным действием на разных стадиях заболевания, в т. ч. при пептических язвах. Назначают внутрь в капсулах, содержащих по 0,01 или 0,02 г омепразола в виде гранул. Домперидон относится к антагонистам дофаминовых рецепторов. Назначают его при расстройствах желудочно-дуоденальной области, гипотонии желудка. Он смягчает диспептические симптомы. Применяют подобно метоклопрамиду, ондансетрону, тропisetрону при рвоте различной этиологии. Выпускают в таблетках по 0,01 г.

ГЛАВА 59.

ГИСТАМИН И ПРОТИВОГИСТАМИННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА

59.1. Гистамин

Гистамин — биогенный амин. Его биосинтез происходит в организме, а получение осуществляется микробиологическим путем (в присутствии *Bacillus coli*). В результате происходит декарбоксилирование гистидина (α-аминокислоты):

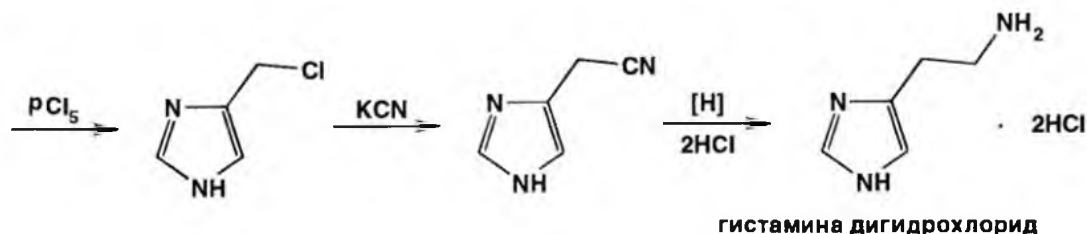


Гистамин в организме содержится в связанном виде. Освобождается при воспалительных и аллергических реакциях, анафилактическом шоке. Расширяет капилляры, сокращает гладкую мускулатуру, резко повышает секрецию хлороводородной кислоты в желудке, играет важную роль в развитии аллергических реакций. Высвобождение значительных количеств гистамина происходит не только при патологических процессах, но и при приеме многих лекарственных средств. Поэтому они вызывают аллергические реакции.

Для лечения некоторых заболеваний применяют гистамина дигидрохлорид (табл. 59.1).

Гистамин синтезируют из диаминоацетона и роданида калия по схеме:





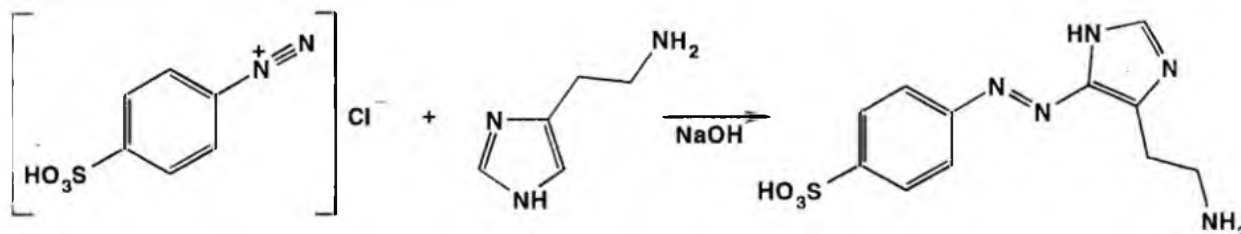
59.1. Свойства гистамина дигидрохлорида

Лекарственное вещество	Описание
Histamine Dihydrochloride — гистамина дигидрохлорид	Белый кристаллический порошок. Гигроскопичен. Т. пл. 240–245°C (с разложением)

Гистамина дигидрохлорид — белое гигроскопичное кристаллическое вещество (табл. 59.1). Легко растворим в воде, умеренно растворим в этаноле, практически нерастворим в эфире, ацетоне.

Водный раствор гистамина дигидрохлорида дает положительную реакцию на хлориды.

После добавления в 1 М раствор гидроксида натрия гистамина дигидрохлорида с растворами сульфаниловой, хлороводородной кислот и нитрита натрия смесь приобретает темно-красное окрашивание. Сочетание гистамина с диазотированной сульфаниловой кислотой происходит по схеме:

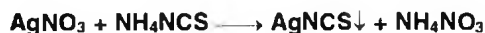


Очень разбавленный раствор гистамина с раствором брома в ледяной уксусной кислоте приобретает желтое окрашивание, которое после нагревания со смесью аммиака и карбоната аммония на водяной бане переходит в фиолетовое. Водный раствор гистамина дигидрохлорида с раствором нитрата кобальта образует красно-фиолетовый осадок.

Гистамин под действием раствора пикриновой кислоты образует осадок пикрилоната, имеющий температуру плавления 250–254°C (с разложением). С пикриновой кислотой образуется ярко-желтый осадок дипикрата (т. пл. 234–235°C).

По ФС подлинность гистамина дигидрохлорида устанавливают методом ТСХ на двух пластинках Силуфол. Хроматографируют восходящим методом, пластинки сушат, затем одну ополаскивают раствором нингидрина в ацетоне (должно появиться одно коричневое пятно), а другую — щелочным раствором диазореактива (появляется оранжевое пятно на желтом фоне).

Количественное определение выполняют по хлорид-ионам двух связанных молекул хлороводородной кислоты обратным аргентометрическим методом. Избыток 0,1 М раствора нитрата серебра оттитровывают 0,1 М раствором роданида аммония (индикатор железомонийные квасцы):



Описан способ определения гистамина дигидрохлорида алкалиметрическим методом в присутствии хлороформа (для выделения выделяющегося основания гистамина). Титрант — 0,2 М раствор гидроксида натрия, индикатор — тимолфталейн.

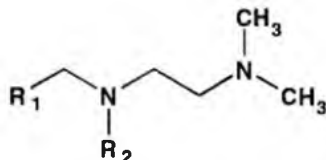
Хранят гистамина дигидрохлорид по списку Б в защищенном от света месте, в плотно укупоренной таре. Гистамина дигидрохлорид применяют при лечении полиартрита, ревматизма, аллергических заболеваний, мигрени, бронхиальной астмы. Вводят только подкожно и внутримышечно по 0,1–0,5 мл 0,1%-ного раствора. Используют также для диагностических целей и в экспериментальных исследованиях.

59.2. Общая характеристика противогистаминных лекарственных веществ

Несмотря на то что гистамин впервые был выделен из продуктов гниения белков в 1876 г., только в 1917–29 гг. было установлено, что он высвобождается из клеток при ожогах, воспалениях, аллергиях. В последующие годы (1935–37 гг.) родилась идея создания противогистаминных средств. Начиная с 50-х гг. было создано значительное число таких средств, изучен механизм их действия.

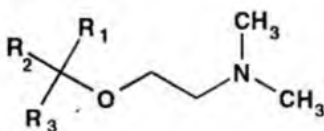
Противогистаминные лекарственные вещества были синтезированы в ряду различных групп азотсодержащих органических соединений:

1. Производные этилендиамина



R_1 — фенильный (и его производные) или тиофеновый радикалы; R_2 — фенильный или пиридинильный радикалы.

2. Производные простых эфиров диметиламиноэтанола

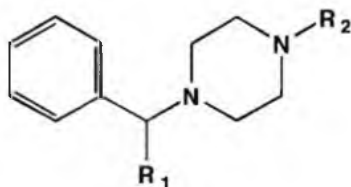


R_1 — фенильный, *п*-хлор(бром)фенильный радикалы;

R_2 — фенильный, пиридинильный радикалы;

R_3 — водород или метильная группа.

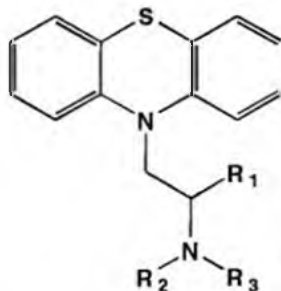
3. Производные пиперазина



R_1 — фенильный или *п*-фторфенильный радикалы;

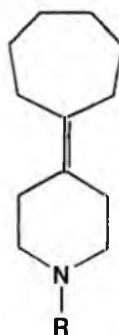
R_2 — метильный, циннамилый радикалы.

4. Производные 10-алкилфенотиазина



R_1 , R_2 , R_3 — атом водорода, метильный, этильный, бутильный радикалы.

5. Производные пиперидинилиденциклопептана (и его конденсированных систем)



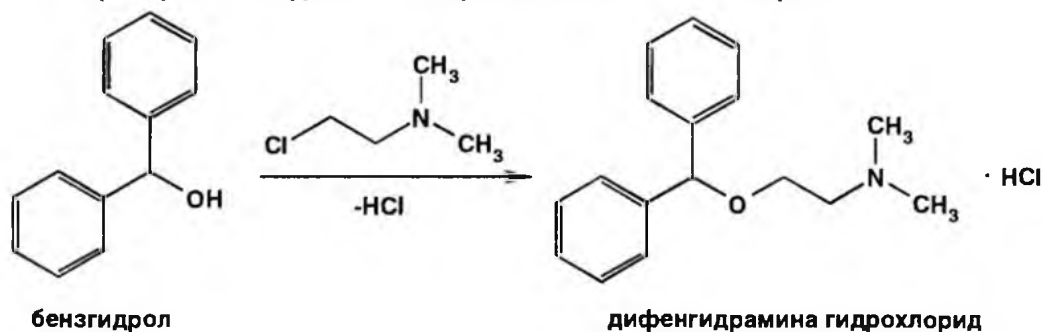
$R = -CH_3$, $-COOH$

В данной главе будут рассмотрены азотсодержащие антигистаминные лекарственные вещества, производные этилендиамина, диметиламиноэтанола, пиперидинилиденциклопептана и пиперазина (10-алкилзамещенные фенотиазина рассматриваются вместе с другими производными фенотиазина).

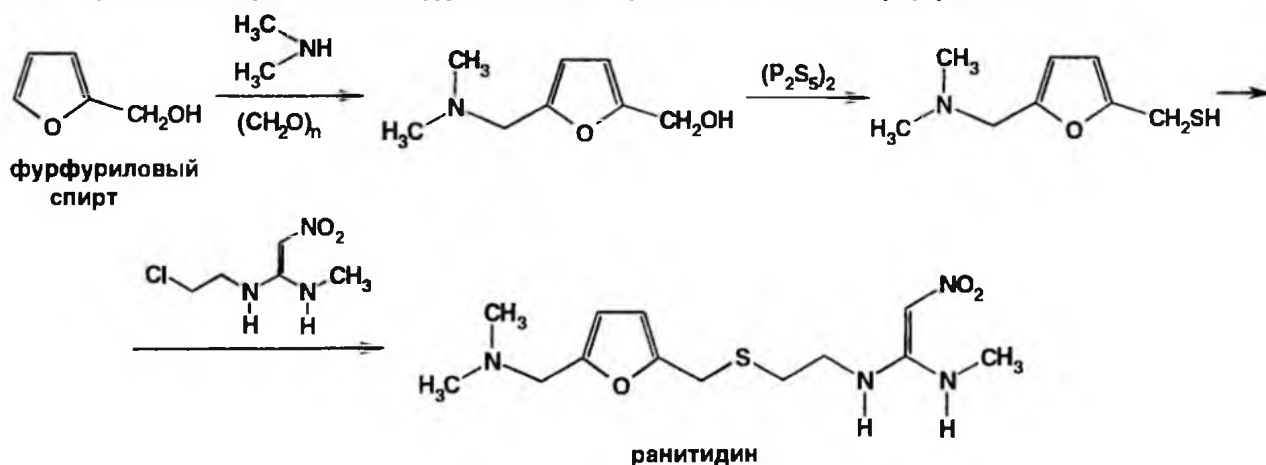
59.3. Производные этилендиамина и диметиламиноэтанола

Из этих двух групп и сходных с ними по структуре соединений применяют антигистаминные лекарственные вещества: дифенгидрамина гидрохлорид (димедрол), клоропирамина гидрохлорид (супрастин), ранитидина гидрохлорид, фамотидин (табл. 59.2).

Дифенгидрамина гидрохлорид синтезируют из бензгидрола и диметиламиноэтилхлорида:



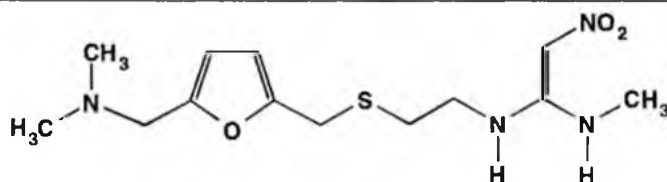
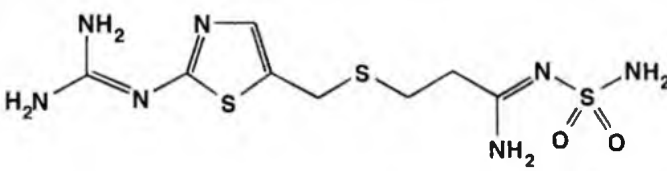
Синтез ранитидина осуществляют из фурфуролавого спирта, диметиламина и параформа по схеме:



59.2. Свойства производных этилендиамина и диметиламиноэтанола

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Diphenhydramine Hydrochloride — дифенгидрамина гидрохлорид (Димедрол)	N,N-диметил-2-(дифенилметокси)этиламина гидрохлорид	Белый мелкокристаллический порошок без запаха. Т. пл. 167-172°C
Chloropyramine Hydrochloride — клоропирамина гидрохлорид (Супрастин)	N-(2-пиридил)-N-(p-хлорбензил)-N',N'-диметилэтилендиамина гидрохлорид	Белый кристаллический порошок

Окончание таблицы 59.2.

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Ranitidine Hydrochloride — ранитидина гидрохлорид	 <chem>CN(C)CCc1cc(oc1)SCCCN(C)C=CC(=O)N</chem>	Тонкий белый или не совсем белый порошок. Т. пл. 140°C (с разложением). Чувствителен к действию света и влаги
Famotidine — фамотидин	 <chem>NC(=N)Nc1nc2c(s1)cc(CSCCCNC(=O)NS(=O)(=O)N)n2</chem>	Белый или желтовато-белый кристаллический порошок. Чувствителен к свету

Синтез ранитидина осуществляют из фурфурилового спирта, диметиламина и параформа по схеме:

По физическим свойствам производные этилендиамина и диметиламиноэтанола представляют собой белые кристаллические вещества, имеющие желтоватый оттенок (табл. 59.2). Они отличаются друг от друга по растворимости в различных растворителях. Дифенгидрамина гидрохлорид очень легко растворим в воде, легко растворим в этаноле и хлороформе. Ранитидина гидрохлорид растворим в воде, умеренно — в этаноле, практически нерастворим в хлороформе. Фамотидин очень легко растворим в воде, практически нерастворим в этаноле, хлороформе, эфире, ацетоне. Он легко растворим в диметилформамиде и ледяной уксусной кислоте.

Для испытаний лекарственных веществ используют физико-химические и химические методы.

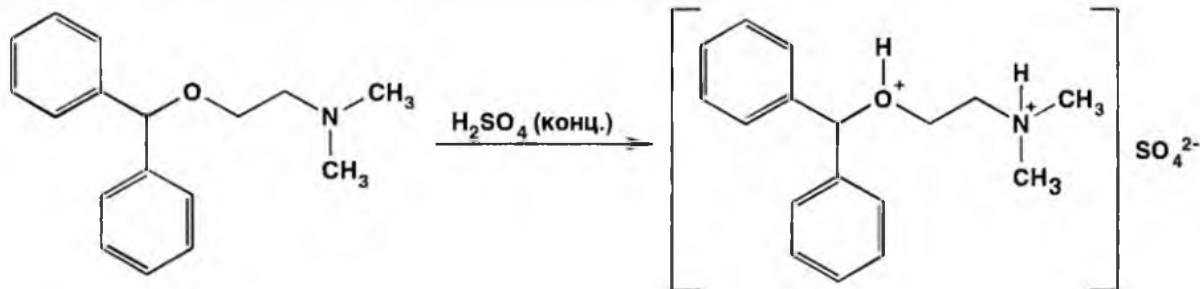
ИК-спектр дифенгидрамина гидрохлорида, снятый в диске бромида калия в области 4000–400 см⁻¹, должен полностью совпадать с рисунком спектра, прилагаемым к ФС, по положению и интенсивности полос. Фармакопея США рекомендует оценивать подлинность ранитидина гидрохлорида и фамотидина по соответствию ИК-спектров испытуемых и стандартных образцов.

Для испытания подлинности дифенгидрамина гидрохлорида используют УФ-спектр 0,05%-ного раствора в этаноле. Он имеет в области от 240 до 280 нм максимумы поглощения при 253, 258 и 264 нм и минимумы поглощения при 244, 255, 263 нм (во всех случаях допускаются отклонения ± 2 нм). Удельные показатели поглощения у них сравнительно небольшие (12–16), что не дает возможности выполнять прямое спектрофотометрическое определение с достаточной точностью.

Водный раствор хлоропирамина гидрохлорида в области 210–350 нм имеет три максимума поглощения при 222, 243 и 305 нм. С помощью УФ-спектров, сравнивая их со спектрами раствора стандартного образца, идентифицируют ранитидина гидрохлорид. Раствор его в метаноле имеет максимум поглощения при 324 нм, а водный раствор — два максимума поглощения: при 229 и 315 нм. УФ-спектр раствора фамотидина в фосфатном буферном растворе имеет максимум поглощения при длине волны 265 нм и минимум — при 243 нм.

Являясь гетичными аминами, испытуемые лекарственные вещества дают положительные реакции с некоторыми «общескалоидными» и «специальными» реактивами. Дифенгидрамина гидрохлорид дает положительные реакции с реактивами Драгендорфа, Марки, Майера, Фреде, с пикриновой, фосфорновольфрамовой, кремневольфрамовой кислотами.

Под действием концентрированной серной кислоты дифенгидрамина гидрохлорид образует оксониевую соль, окраска которой из ярко-желтой постепенно переходит в коричнево-красную:

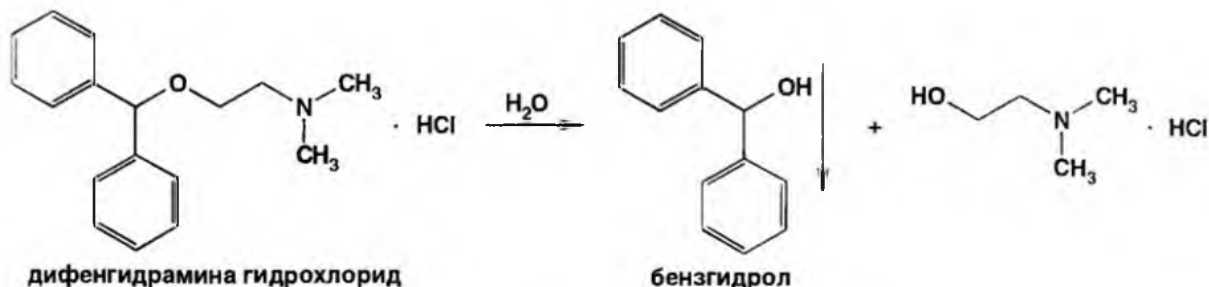


При добавлении воды окраска исчезает. С концентрированной азотной кислотой дифенгидрамина гидрохлорид окрашенных продуктов не образует. При добавлении смеси концентрированных серной и азотной кислот (1:9) появляется красное окрашивание, которое после прибавления по каплям (при помешивании и охлаждении) воды переходит в коричневое, желтое, а затем — в оранжевое. При последующем взбалтывании с хлороформом его слой приобретает фиолетовую

окраску. С реактивом Фреде дифенгидрамина гидрохлорид дает желтое, переходящее при нагревании в красное окрашивание, а с реактивом Марки — оранжевое, переходящее при нагревании в красное и коричневое.

При добавлении к водному раствору дифенгидрамина гидрохлорида 0,1 М хлороводородной кислоты, 3%-ного раствора сульфата меди и 2%-ного раствора тиоцианата аммония появляется коричневый осадок.

При кипячении с разведенной хлороводородной кислотой происходит процесс гидролиза (обратный синтез) с образованием бензгидрола:



Проверяют температуру плавления образовавшегося бензгидрола, которая после перекристаллизации должна быть 62–67°C.

Для идентификации дифенгидрамина гидрохлорида могут быть использованы различные фталсиновые, сульфопталсиновые красители и азосоединения (метилловый красный, тимоловый синий, феноловый красный, тропеолины 0, 00, 000 и др.), образующие осадки и хлороформные экстракты различного цвета.

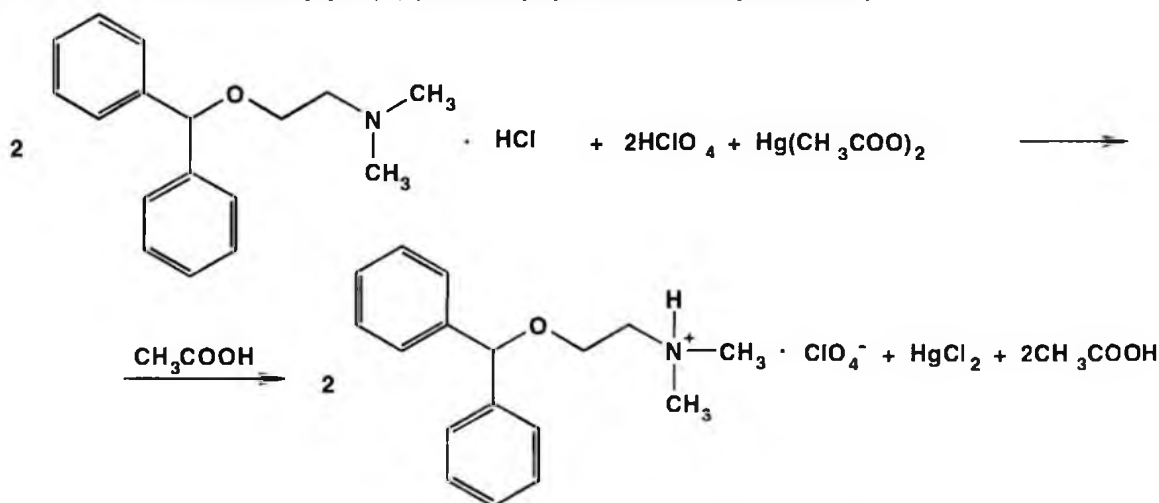
Гидрохлориды (дифенгидрамина, клоропирамина, ранитидина) дают положительные реакции на хлориды.

Хлороформный раствор основания клоропирамина образует с 1%-ным водным раствором пикриновой кислоты в водном слое желтую окраску (пикрат клоропирамина).

Разработана унифицированная методика качественного и количественного анализа дифенгидрамина гидрохлорида методом ГЖХ. Качественную оценку производят по относительным объемам удерживания и индексам удерживания Ковача. Определение содержания может быть выполнено в присутствии продуктов деструкции и метаболитов в биологических жидкостях.

Подлинность клоропирамина гидрохлорида устанавливают методом ТСХ по наличию и расположению пятна красно-коричневого цвета на хроматограмме (аналогичного стандарту). В тонком слое сорбента с использованием системы растворителей бензола-этанола-25%-ного раствора аммиака (80:20:1) и проявителя — реактива Драгендорфа оценивают чистоту клоропирамина. Методом ТСХ по значениям R_f испытуемого и стандартного растворов идентифицируют фамотидин. Методом ТСХ на пластинках Силуфол УФ-254 используют для обнаружения посторонних примесей в дифенгидрамина гидрохлориде. Хроматографируют восходящим методом в системе растворителей хлороформ-бензол (1:1), проявитель — раствор нингидрина.

Количественное определение дифенгидрамина гидрохлорида, подобно другим гидрохлоридам органических оснований, выполняют методом неводного титрования. Титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты в среде безводной уксусной кислоты после добавления ацетата ртути (II) (индикатор кристаллический фиолетовый):



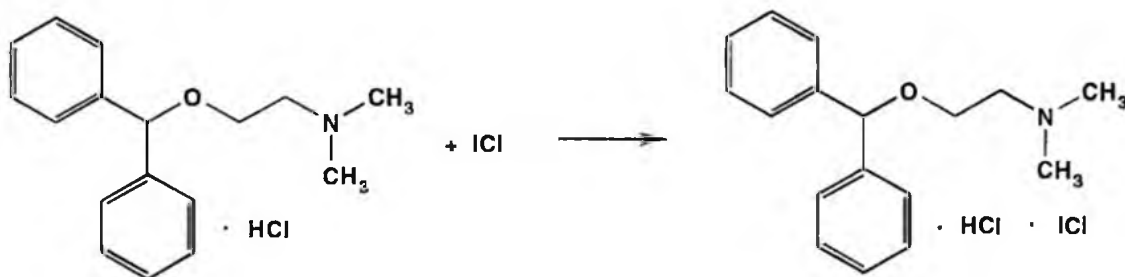
По ФС определение выполняют с теми же титрантом и индикатором, используя в качестве растворителя уксусный ангидрид. В таких условиях отпадает необходимость в добавлении ацетата ртути (II).

При определении клоропирамина гидрохлорида растворителем служит смесь ледяной уксусной кислоты и уксусного ангидрида (5:10) (индикатор кристаллический фиолетовый).

Методом неводного титрования количественно определяют ранитидина гидрохлорид в среде ледяной уксусной кислоты. Конечную точку титрования устанавливают потенциометрическим методом. Аналогичным образом в тех же условиях определяют содержание фамотидина. В качестве титранта во всех случаях используют 0,1 М раствор хлорной кислоты в неводных растворителях.

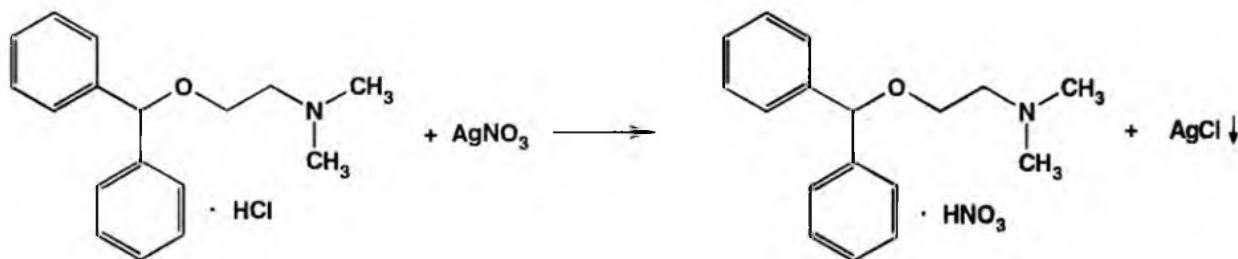
Алкалиметрическое определение дифенгидрамина гидрохлорида в водной среде основано на титровании связанной хлороводородной кислоты 0,1 М раствором гидроксида натрия. Титруют в присутствии эфира, который извлекает выделяющееся основание дифенгидрамина (индикатор фенолфталеин).

Йодхлорометрическое определение дифенгидрамина гидрохлорида имеет в своей основе процесс присоединения йодмоноклорида:



Избыток 0,1 М раствора йодмоноклорида в мерной колбе взбалтывают с навеской до появления желтых маслянистых комочков и оставляют на 10 мин. Смесь фильтруют, отмеренную часть фильтрата смешивают с 10%-ным раствором йодида калия и титруют выделившийся йод 0,1 М раствором тиосульфата натрия.

Дифенгидрамина гидрохлорид можно определить и аргентометрическим методом по хлорид-иону в связанной хлороводородной кислоте:



Аргентометрическим методом, но с использованием потенциометрии при титровании 0,1 М раствором нитрата серебра определяют содержание ранитидина гидрохлорида.

Для количественного определения производных этилендиамина и диметиламиноэтанола в лекарственных формах используют УФ-спектрофотометрию. Содержание ранитидина гидрохлорида в таблетках определяют методом УФ-спектрофотометрии при длине волны 324 нм (растворитель метанол). Этот же метод используют для определения фамотидина в таблетках. Оптическую плотность измеряют при длине волны 265 нм, используя в качестве растворителя и раствора сравнения фосфатный буфер (рН 4,5). Хлоропирамина гидрохлорид в растворах для инъекций определяют в максимуме поглощения при 243 нм, рассчитывая содержание по удельному показателю поглощения.

Дифенгидрамина гидрохлорид количественно можно определить экстракционно-титриметрическим методом с использованием в качестве титранта 0,01 М раствора лаурилсульфата натрия, а также экстракционно-фотометрическим методом на основе цветной реакции с тропеолином 001 и другими красителями.

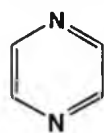
Для количественного определения ранитидина гидрохлорида используют также метод ВЭЖХ. Хроматографируют в колонке, наполненной октадецилсиликагелем; подвижная фаза — смесь фосфатного буферного раствора (рН 6,6) и метанола (1:1). Детектируют при длине волны 324 нм.

Хранят дифенгидрамина гидрохлорид, хлоропирамина гидрохлорид, ранитидина гидрохлорид и фамотидин по списку Б в сухом, защищенном от света месте, при комнатной температуре. Дифенгидрамина гидрохлорид при хранении постепенно слеживается. Ранитидина гидрохлорид (в порошке) нужно хранить плотно закрытым, защищенным от влаги, света и тепла. При работе с ним необходимо надевать респиратор, перчатки, защитные очки, чтобы избежать заглатывания, контакта с глазами и кожей.

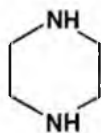
Дифенгидрамина гидрохлорид и хлоропирамина гидрохлорид — противогистаминные лекарственные вещества, блокирующие H_1 -рецепторы. Оказывают также седативный эффект. Назначают при аллергических дерматозах, вазомоторном конъюнктивите и рините, медикаментозных и других аллергиях. Назначают дифенгидрамина гидрохлорид в таблетках по 0,02; 0,03 и 0,05 г, в виде 1%-ного раствора в ампулах для инъекций, в суппозиториях по 0,005–0,015 г. Хлоропирамина гидрохлорид выпускают в таблетках по 0,025 г и в виде 2%-ных растворов в ампулах по 1 мл для инъекций.

Ранитидина гидрохлорид и фамотидин являются антагонистами H_2 -рецепторов гистамина. Подавляют желудочную секрецию, а также секрецию хлороводородной кислоты и активность пепсина. Являются эффективными противоязвенными средствами. Выпускают ранитидина гидрохлорид в таблетках по 0,15 и 0,3 г и растворах в ампулах по 2 мл (0,05 г), фамотидин — в таблетках по 0,02 и 0,04 г и в виде порошка в ампулах по 0,02 г для инъекций.

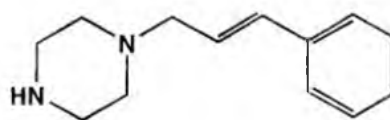
59.4. Производные пиперазина



пиразин

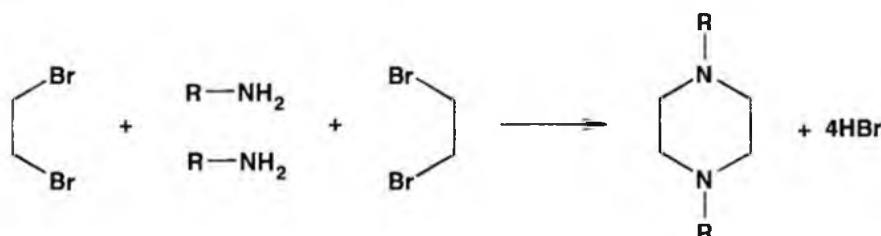


пиперазин



циннамилпиперазин

Производные пиперазина получают методом Гофмана, заключающимся во взаимодействии этиленбромид (1,2-дибромэтана) с аминами:



В медицине применяют производное циннамилпиперазина — циннаризин (стугерон) (табл. 59.3).

59.3. Свойства циннаризина

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Cinnarizine — циннаризин (Стугерон)	<i>транс-1-циннамил-4-дифенилметилпиперазин</i>	Белый или белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 117-121°C

Циннаризин — белое или с кремоватым оттенком кристаллическое вещество, практически нерастворимое в воде, мало растворимое в этаноле, умеренно — в эфире, легко — в хлороформе.

Подлинность циннаризина устанавливают по полному совпадению ИК-спектров испытуемого и стандартного образцов, снятых в виде таблеток, спрессованных с бромидом калия, в области 4000-400 см⁻¹. УФ-спектр 0,001%-ного раствора в этаноле в области 220-280 нм имеет максимумы поглощения при длине волны 229 и 253 нм и минимумы поглощения при 223 и 236 нм, а УФ-спектр 0,01%-ного раствора в этаноле в области 275-320 нм имеет максимумы поглощения при 283 и 293 нм и минимумы поглощения при 281 и 290 нм.

Раствор циннаризина в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты после прибавления 0,1 мл хромовой кислоты образует желто-оранжевый осадок.

Допустимое содержание посторонних примесей устанавливают методом ТСХ (не более 0,3%). В качестве свидетелей используют различные концентрации хлороформного раствора циннаризина. Детектируют в УФ-свете при 254 нм.

Количественное определение циннаризина выполняют методом неводного титрования, используя в качестве растворителя смесь муравьиной кислоты и уксусного ангидрида (1:20), титранта — 0,1 М раствор хлорной кислоты и индикатор кристаллический фиолетовый.

Циннаризин хранят по списку Б в сухом, защищенном от света месте.

Он избирательно влияет на мозговое, а также на периферическое и коронарное кровообращение. Оказывает противогистаминное и спазмолитическое действие. Назначают при гипертонической и ишемической болезнях, после инсульта, травм мозга, при расстройствах памяти и др. Выпускают в виде таблеток по 0,025 г и в капсулах стугерон-форте по 0,075 г, а также в виде капель (0,075 г в 1 мл).

59.5. Производные пиперидинилиденциклогептана

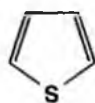
Среди многочисленных производных пиперидина, применяемых в медицинской практике, важное место принадлежит противоаллергическим лекарственным веществам. Их молекулы включают пиперидиновый и циклогептановый циклы, конденсированные с бензолом или гетероциклами (пиридин, тиофен):



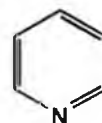
пиперидин



циклогептан



тиофен



пиридин

Из этой группы лекарственных веществ наиболее широко применяют кетотифена фумарат (задитен) и лоратадин (кларитин).

59.4. Свойства производных пиперидинилиденциклогептана

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Ketotifen Fumarate — кетотифена фумарат (Задитен)	4,9-дигидро-4-(1-метил-4-пиперидинилиден)-10Н-бензо[4,5]циклогепта[1,2b]тиофен-10-она фумарат	Белый или слегка желтовато-белый кристаллический порошок, почти без запаха. Очень гигроскопичен. Т. пл. 184-200°C
Loratadine — лоратадин (Кларитин)	этиловый эфир 4-(хлор-5,6-дигидро)-11Н-бензо[циклогепта-1,2a]-пиридин-11-илиден]-1-пиперидинкарбоновой кислоты	Белый или почти белый кристаллический порошок. Т. пл. 131-135°C

Кетотифена фумарат и лоратадин представляют собой белые или почти белые кристаллические порошки (табл. 59.4). Они практически нерастворимы в воде, растворимы (кетотифена фумарат) или легко растворимы (лоратадин) в этаноле и метаноле. Кетотифена фумарат очень мало растворим в хлороформе, а лоратадин растворим в пропиленгликоле.

Подлинность кетотифена фумарата и лоратадина подтверждают по ИК-спектрам и методом ТСХ, сравнивая полученные результаты со стандартными образцами. Для идентификации снимают УФ-спектр раствора кетотифена фумарата в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты в области 220-350 нм. Он должен совпадать с УФ-спектром стандартного образца (максимум поглощения при длине волны 300 нм).

Количественное определение кетотифена фумарата и лоратадина выполняют методом неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты. Титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты, эквивалентную точку устанавливают потенциометрически. Содержание кетотифена фумарата в таблетках определяют спектрофотометрическим методом в максимуме поглощения при 300 нм, используя в качестве растворителя и раствора сравнения 0,1 М раствор хлороводородной кислоты. Методика применена для определения кетотифена в крови.

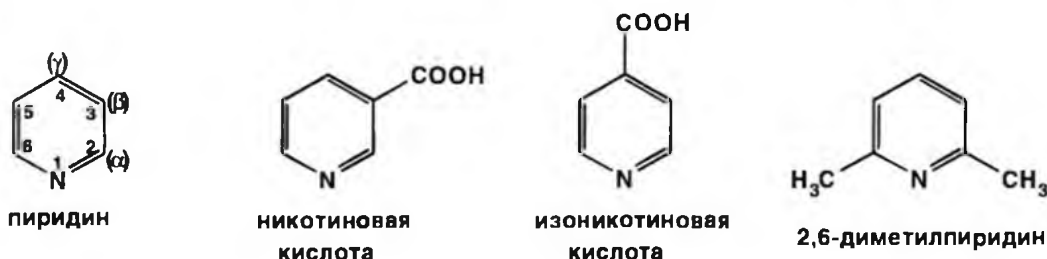
Хранят кетотифена фумарат по списку Б в плотно закупоренной таре, защищая от влажности и света, при температуре +15-20°C. Лоратадин хранят при температуре от 2 до 25°C и относительной влажности 60-65%, в плотно закупоренной таре.

Кетотифена фумарат и лоратадин проявляют противогистаминное действие, оказывают также седативный эффект. Лоратадин является противоэдематическим и противоэкссудативным средством. Назначают при аллергических ринитах, конъюнктивитах, крапивнице, сенной лихорадке. Кетотифена фумарат принимают внутрь в таблетках по 0,001 г, а лоратадин — по 0,01 г.

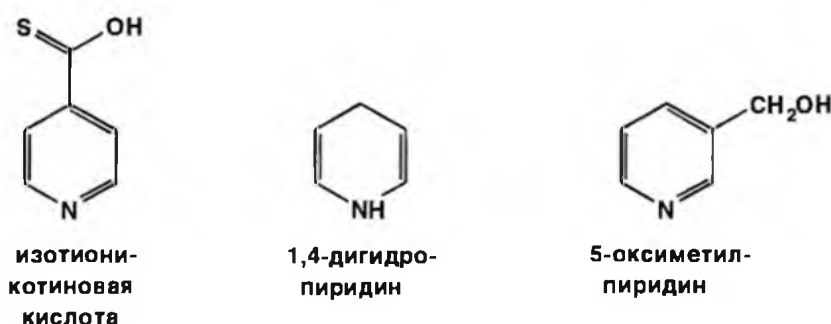
ГЛАВА 60. ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИНА

60.1. Общая характеристика

В медицинской практике применяют синтетические производные никотиновой (β -пиридинкарбоновой), изоникотиновой (γ -пиридинкарбоновой) кислот, 2,6-диметилпиридина (2,6-лутидина). Основу их химической структуры составляет пиридин:

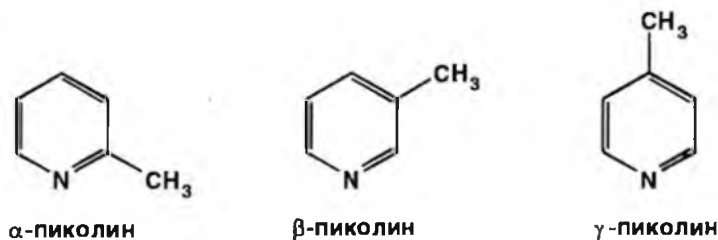


Пиридин является структурной основой изотионикотиновой кислоты, 5-оксиметилпиридиновых витаминов и 1,4-дигидропиридина:

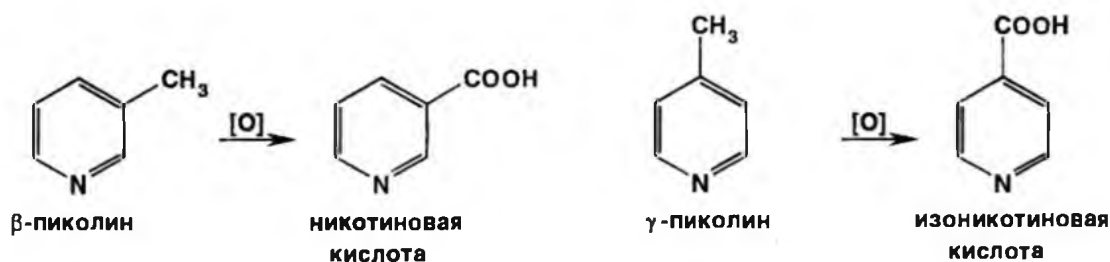


Из их производных был осуществлен синтез ряда лекарственных веществ.

Исходными продуктами для получения пиридинкарбоновых кислот являются содержащиеся в камедно-смолистой смоле жидкие вещества — *пиколины*. Пиколиновую фракцию подвергают фракционному разделению на α -, β - и γ -пиколины:



Окислением β -пиколина получают никотиновую, а γ -пиколина — изоникотиновую кислоту:



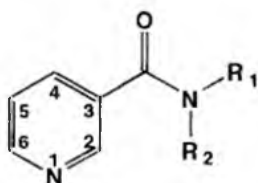
Во ВНИХФИ были проведены исследования по комплексному использованию пиколиновой фракции каменноугольной смолы, содержащей пиколины и 2,6-лутидин (2,6-диметилпиридин). Итогом исследований явилась разработка оптимальной схемы разделения этой фракции и синтеза из β -пиколина никотиновой кислоты, диэтиламида никотиновой кислоты, никодина (М.В. Рубцов, Л.Н. Яхонтов), а из γ -пиколина — изоникотиновой кислоты и ее производных — оригинальных противотуберкулезных средств — фтивазида, метазиды, салюзиды, салюзиды растворимого (М.Н. Щукина, Г.Н. Першин, О.О. Максеева, С.А. Вичканова и др.). Из 2,6-лутидина было получено лекарственное вещество антисклеротического действия — пармидин (М.В. Рубцов, М.Д. Машковский, Л.Н. Яхонтов и др.).

В данной главе будут рассмотрены лекарственные вещества производные никотиновой кислоты, изоникотиновой кислоты, тиамида изоникотиновой кислоты, производные 2,6-диалкилпиридина, оксиметилпиридиновые витамины и их аналоги, производные 1,4-дигидропиридина.

60.2. Производные никотиновой кислоты

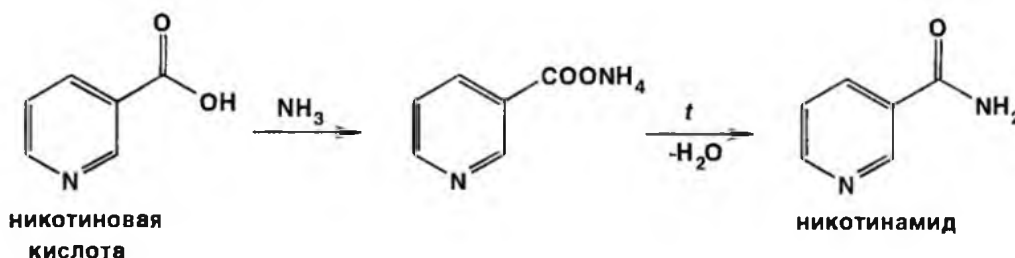
Кислота никотиновая, или витамин PP, была получена еще в 1867 г., но ее специфическое витаминное действие установлено лишь в 1937 г. В медицинской практике применяют не только кислоту никотиновую, но и ряд лекарственных веществ, которые являются ее производными: никотинамид, никетамид (диэтиламид никотиновой кислоты), пикамилон, сочетающий в молекуле ГАМК и кислоту никотиновую.

Общая формула производных никотиновой кислоты:

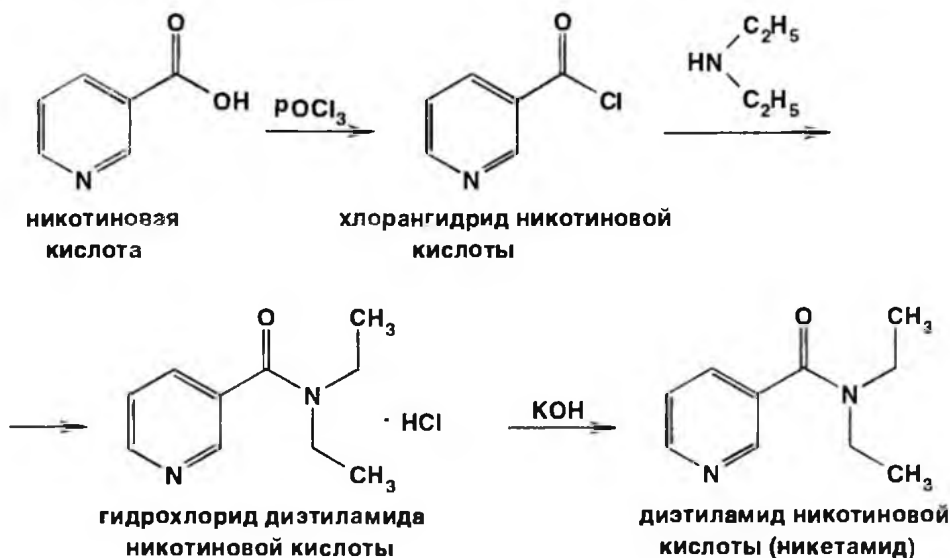


Известны различные пути синтеза кислоты никотиновой, но промышленное значение имеет способ ее получения из β -пиколина.

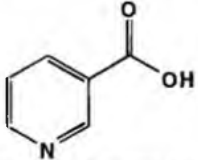
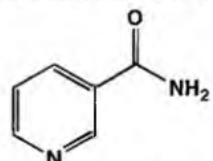
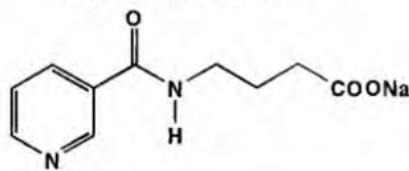
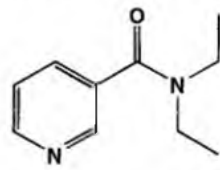
Экономичный способ синтеза никотинамида основан на пропускании газообразного аммиака через смесь никотиновой кислоты и водного раствора аммиака при 180–185°C:



Диэтиламид никотиновой кислоты (никетамид) получают, действуя на никотиновую кислоту диэтиламином в присутствии трихлороксида фосфора (V). Промежуточными продуктами являются хлорангидрид никотиновой кислоты и гидрохлорид диэтиламида никотиновой кислоты:



60.1. Свойства производных кислоты никотиновой

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Nicotinic acid — кислота никотиновая	 пиридинкарбоновая-3 кислота	Белый кристаллический порошок. Т. пл. 234-238°C
Nicotinamide — никотинамид	 амид никотиновой кислоты	Белый мелкокристаллический порошок, с очень слабым запахом. Т. пл. 128-131°C
Picamilon — пикамилон	 натриевая соль N-никотиноил-γ-аминомасляной кислоты	Белый кристаллический порошок без запаха. Гигроскопичен
Nikethamide — никетамид (Диэтиламид никотиновой кислоты)	 диэтиламид никотиновой кислоты	Бесцветная или со слабым желтоватым оттенком маслянистая жидкость со слабым своеобразным запахом. Т. затвердевания 20-25°C. Пл. 1,058-1,066 г/см³. Показатель преломления 1,524-1,526

По физическим свойствам (табл. 60.1) лекарственные вещества различаются между собой. Три из них (кислота никотиновая, ее амид и пикамилон) — белые кристаллические вещества, а одно — никетамид — жидкость, смешивающаяся во всех соотношениях с водой, этанолом, эфиром, хлороформом.

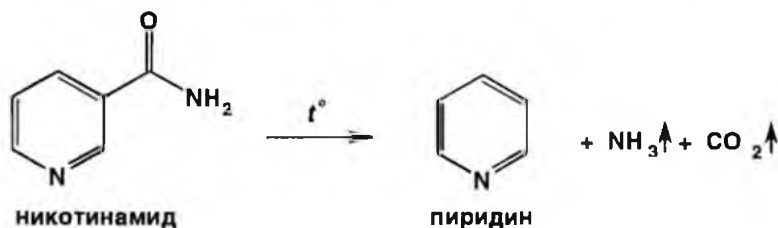
Никотинамид легко растворим в воде, пикамилон легко растворим в воде, умеренно растворим в этаноле, кислота никотиновая умеренно растворима в воде, мало — в этаноле. В эфире и хлороформе все они практически нерастворимы или очень мало растворимы.

Кислота никотиновая имеет амфотерный характер ввиду наличия атома азота в пиридиновом цикле (основные свойства) и подвижного атома водорода в карбоксильной группе (кислотные свойства). У производных никотиновой кислоты преобладают основные свойства, так как водород в карбоксильной группе замещен азотсодержащими радикалами.

Подлинность производных кислоты никотиновой ФС рекомендует подтверждать методами ИК- и УФ-спектрофотометрии. ИК-спектры, снятые в таблетках, спрессованных с бромидом калия, или в вазелиновом масле (пикамилон), должны иметь полное совпадение полос поглощения и их интенсивности с прилагаемыми к ФС рисунками спектров. УФ-спектр 0,002%-ного раствора кислоты никотиновой в 0,1 М растворе гидроксида натрия должен иметь в области 230-320 нм максимумы поглощения при 258, 264, 270 нм; минимум поглощения при 240 нм и два плеча в области 240-258 нм. УФ-спектр 0,0025%-ного раствора никетамид в 0,01 М растворе хлороводородной кислоты в области 220-350 нм имеет максимум поглощения при 264 нм и минимум — при 243 нм. Никотинамид в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты имеет максимум поглощения при 261 нм.

Для испытания подлинности кислоты никотиновой и ее производных НД рекомендуют реакции, основанные на пиролизе, щелочном гидролизе, обнаружении ядра пиридина и третичного атома азота в молекуле, на соли- и комплекссообразовании, кислотно-основных свойствах растворов. Реакции разложения кислоты никотиновой и никотинамида происходят при нагревании с кристаллическим карбонатом натрия. Образуется пиридин, который легко обнаружить по характерному запаху:

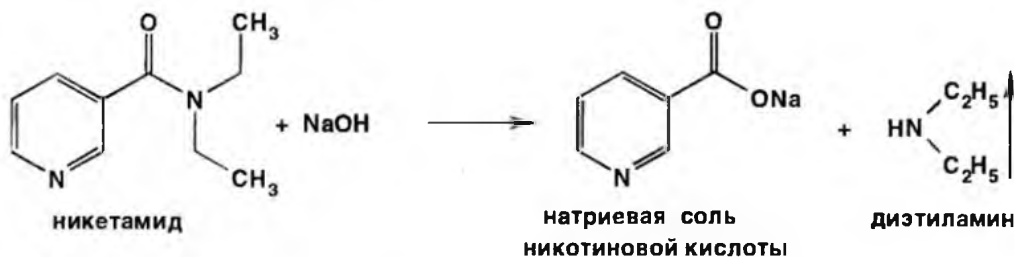




К этой же группе относятся реакции разложения производных никотиновой кислоты, происходящие при их нагревании в растворах гидроксидов щелочных металлов. Никотинамид разлагается с образованием аммиака, который можно обнаружить по запаху или по посинению влажной красной лакмусовой бумаги:

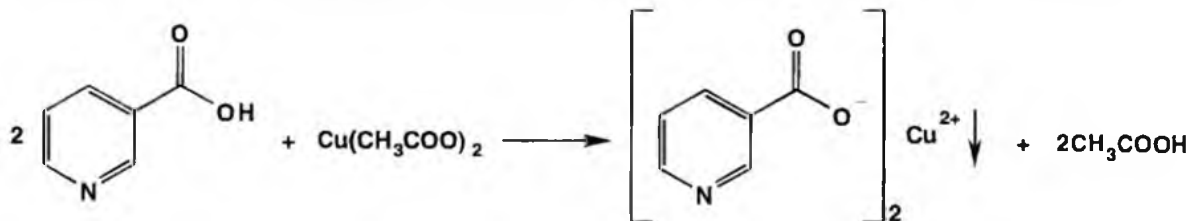


Никетамид в этих условиях разлагается с образованием диэтиламина, который имеет характерный запах:

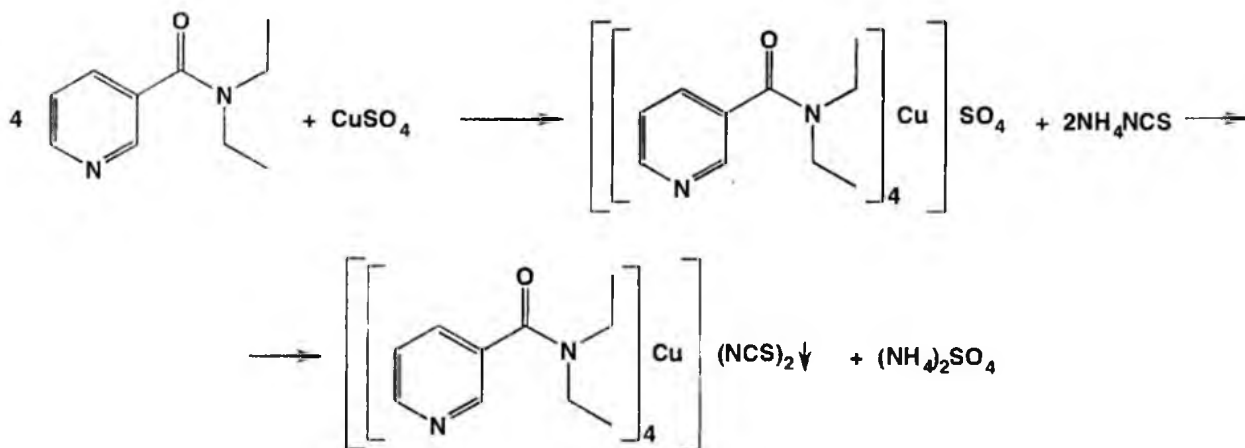


По продуктам разложения в сильнощелочной среде можно отличить кислоту никотиновую от ее производных.

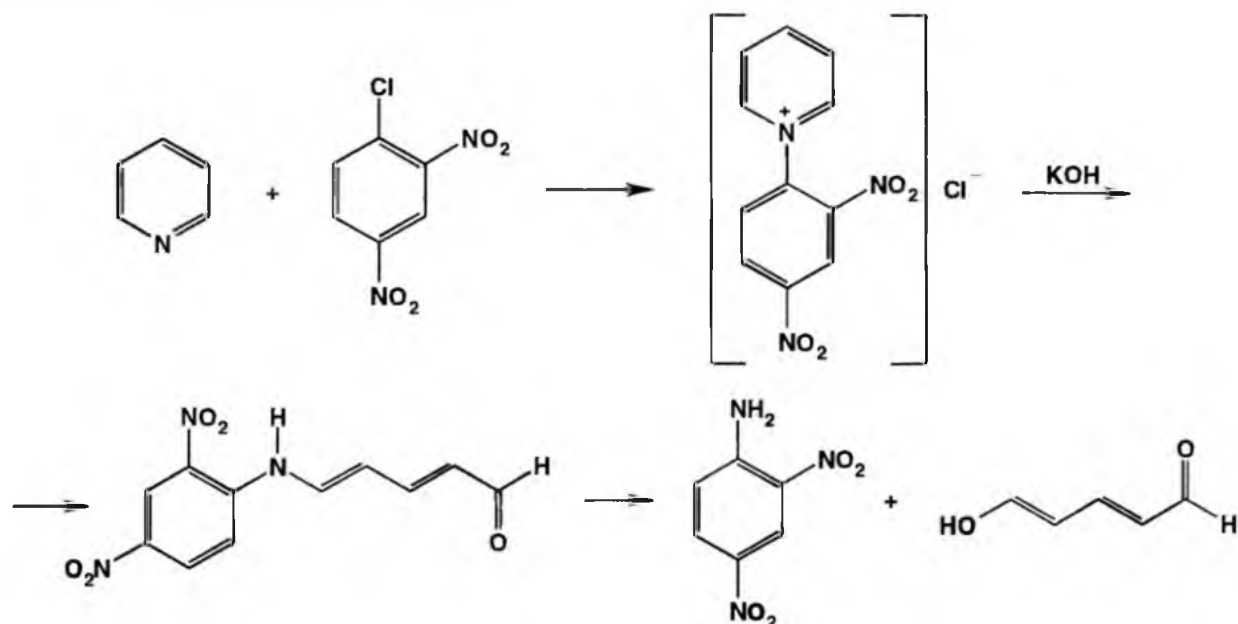
Кислота никотиновая ввиду кислотных свойств ее растворов образует окрашенные нерастворимые соли, например с ионами меди (II) — осадок синего цвета (никотинат меди). В качестве реактива ФС рекомендует ацетат меди:



Если эту реакцию выполнять в присутствии тиоцианата аммония, то получается тройное комплексное соединение, окрашенное в зеленый цвет. Аналогичную медную соль и тройное комплексное соединение дает в этих условиях никетамид:



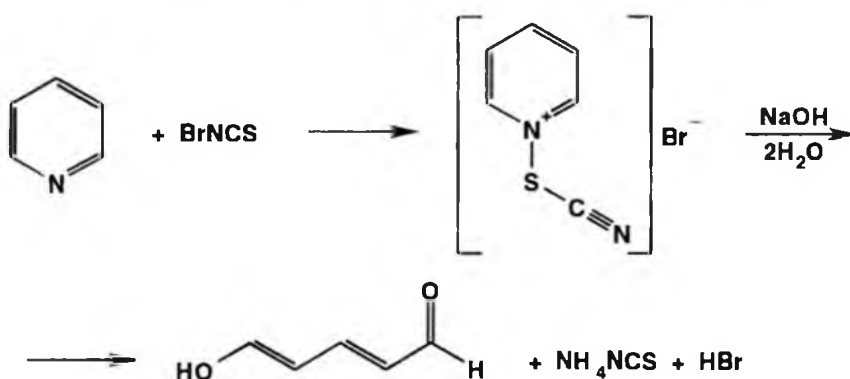
Характерные окрашенные продукты образуют производные никотиновой кислоты (как и другие производные пиридина) с 2,4-динитрохлорбензолом в спиртовой среде после добавления раствора гидроксида натрия. В щелочной среде происходит образование неустойчивой соли пиридиния, имеющей желтую окраску, которая после размыкания цикла превращается в производное глутаконового альдегида (полиметиновое соединение), окрашенное в бурый или красный цвет (с различными оттенками). Затем окраска постепенно исчезает, так как в результате гидролиза образуются 2,4-динитроанилин и глутаконовый альдегид (желтого цвета):



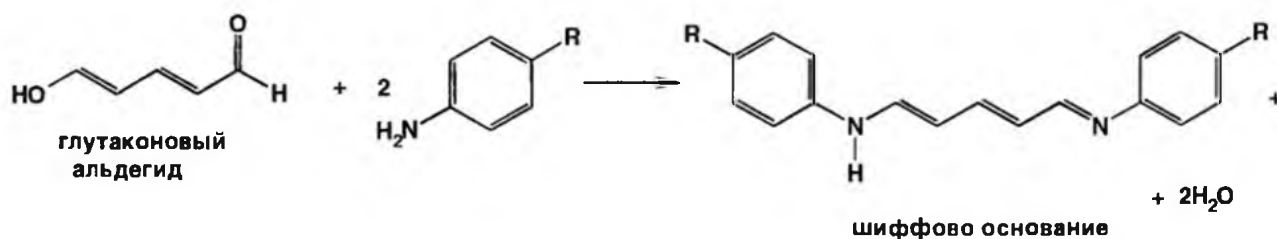
Соли пиридиниевых оснований (полиметиновые основания) образуются и при использовании таких реагентов, как тиоцианат брома (бромродан), тиоцианат хлора (хлорродан), цианид брома, хлороформ, хлоралгидрат. Тиоцианат брома получают при добавлении к бромной воде тиоцианата аммония до обесцвечивания:



В присутствии указанных реагентов при нагревании в щелочной среде происходит размыкание пиридиниевого цикла:



При последующем добавлении первичных ароматических аминов (анилин, прокаин, сульфацил-натрий) происходит их конденсация с образовавшимся глутаконовым альдегидом и получаются *шиффовы основания*, окрашенные в желтый, оранжевый или красный цвет:



Эта цветная реакция может быть использована для идентификации кислоты никотиновой, никотинамида и других производных пиридина.

Общей на производные пиридина (и другие третичные амины) является цветная реакция с лимонной кислотой и уксусным ангидридом. При нагревании на водяной бане пикамила с этими реактивами появляется фиолетовое окрашивание.

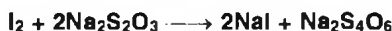
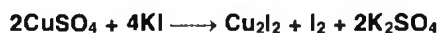
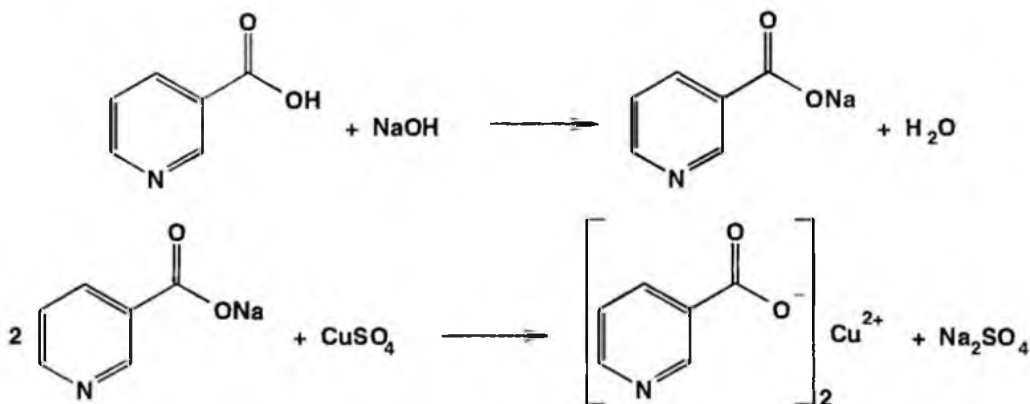
Пикамилон дает характерную реакцию на ион натрия (окраска бесцветного пламени в желтый цвет) и на наличие образующейся при щелочном гидролизе ГАМК. Кипятят в течение 15 мин пикамилон, растворенный в растворе гидроксида натрия, нейтрализуют (по фенолфталеину) хлороводородной кислотой, прибавляют нингидрин. После нагревания до кипения появляется сине-фиолетовое окрашивание (общая реакция на аминокислоты).

При испытании на чистоту устанавливают допустимое содержание примесей исходных продуктов синтеза или разложения. В кислоте никотиновой с помощью эталона №66 (ГФ XI, в.1, с.194) устанавливают допустимое содержание 2,6- и 2,5-пиридиндикарбоновых кислот. Методом ТСХ на пластинках Силуфол УФ-254 в пикамилоне обнаруживают содержание примеси ГАМК (не более 0,1%), а также другие посторонние примеси.

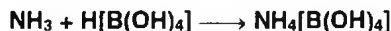
Для количественного определения кислоты никотиновой используют кислотные свойства ее водных растворов. Навеску кислоты никотиновой растворяют в горячей воде (так как в холодной воде она умеренно растворима) и после охлаждения титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия до образования натриевой соли (индикатор фенолфталеин):



Кислоту никотиновую можно определить йодометрически после осаждения никотината меди:



Для количественной оценки никотинамида и никетамида используют два метода определения азота в органических соединениях. Можно применить рассмотренные реакции разложения при испытании подлинности в сильнощелочной среде. Образующиеся при разложении аммиак или диэтиламин количественно отгоняют в приемник, содержащий раствор борной кислоты. В приемнике при определении никотинамида образуется тетрагидроксидборат аммония:



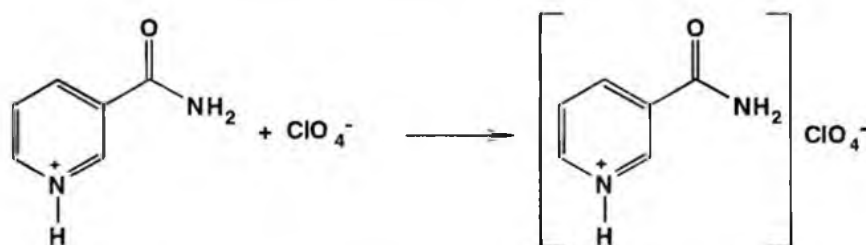
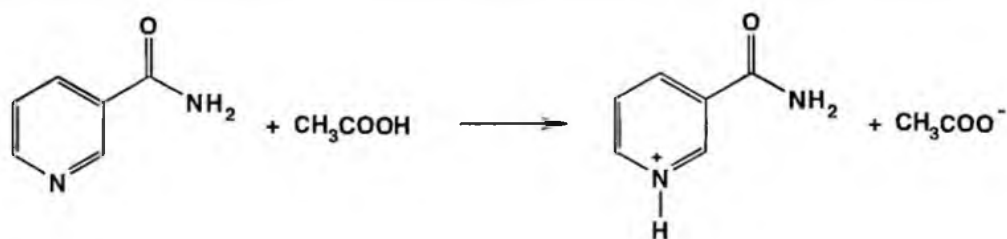
Его оттитровывают с помощью 0,1 М раствора хлороводородной кислоты:



При определении никотинамида происходит образование тетрагидроксидбората диэтиламина, который титруют аналогично.

Определение никотинамида и никетамида можно выполнить и после предварительного разложения кипячением в 50%-ном растворе серной кислоты. На образовавшийся сульфат аммония действуют гидроксидом натрия и отгоняют выделившийся аммиак в приемник, содержащий раствор борной кислоты, т. е. проводят определение по методу Кьельдаля (см. ч. I, гл. 6).

Никотинамид количественно определяют методом неводного титрования. Основные свойства усиливают, растворяя его в уксусном ангидриде, а затем титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый):



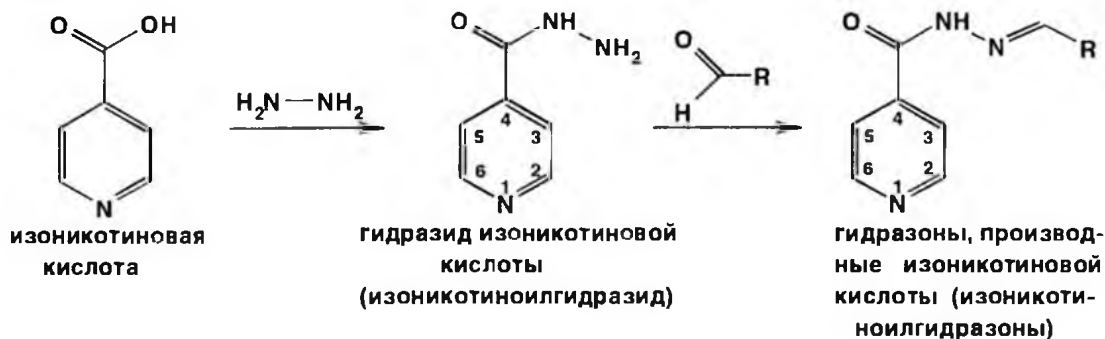
Аналогично в соответствии с требованиями ФС количественно определяют пикамилон, используя в качестве растворителя смесь уксусного ангидрида и ледяной уксусной кислоты.

Хранят кислоту никотиновую, пикамилон и никотинамид в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света, в сухом, защищенном от света месте. Никетамид хранят в защищенном от света месте в бутылках оранжевого стекла. Кислота никотиновая, никетамид и пикамилон относятся к списку Б.

Кислоту никотиновую и никотинамид применяют как витаминные препараты. Они являются специфическими противопелагрическими средствами, а также обладают сосудорасширяющим действием. Назначают при пеллагре внутрь по 0,1 г на прием, при других заболеваниях и для профилактических целей — по 0,015–0,05 г. Никетамид в виде 25%-ного водного раствора применяют в медицинской практике под названием Cordiaminum — кордиамин в качестве стимулятора центральной нервной системы и аналептического средства. Пикамилон — вазоактивное и ноотропное средство. Назначают его при острых нарушениях или хронической недостаточности мозгового кровообращения, вегетососудистой дистонии, а также для повышения устойчивости к физическим нагрузкам по 0,02–0,05 г 2–3 раза в день в течение 1–2 мес.

60.3. Производные изоникотиновой кислоты

У гидразида изоникотиновой кислоты и его производных (гидразонов), в отличие от аналогичных производных никотиновой кислоты, была обнаружена высокая противотуберкулезная активность. Гидразиды представляют собой продукты взаимодействия гидразинов с кислотами, а гидразоны — продукты взаимодействия гидразинов (гидразидов) с альдегидами (кетонами):



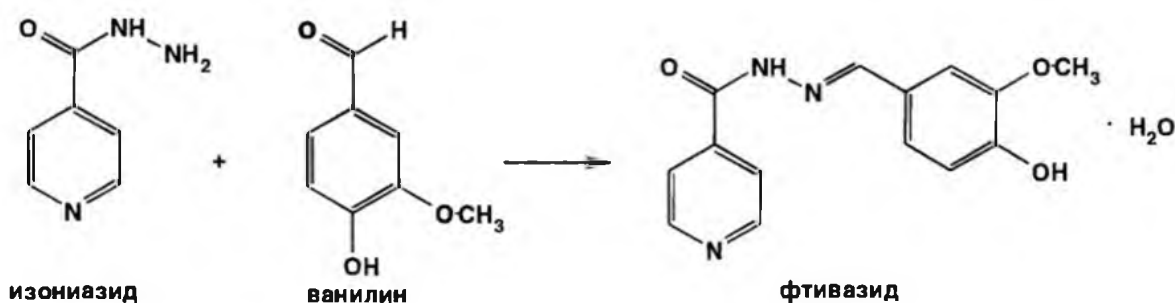
Работы в области синтеза и исследования гидразидов и гидразонов как противотуберкулезных средств были начаты в 1951 г. во ВНИХФИ под руководством М.Н. Шукиной. Синтезировано около 100 различных соединений, из которых применяют изониазид, фтивазид, метаизид и др.

Изониазид получают, превращая изоникотиновую кислоту в хлорангидрид, а затем в этиловый эфир. Последний сочетают с гидразином:



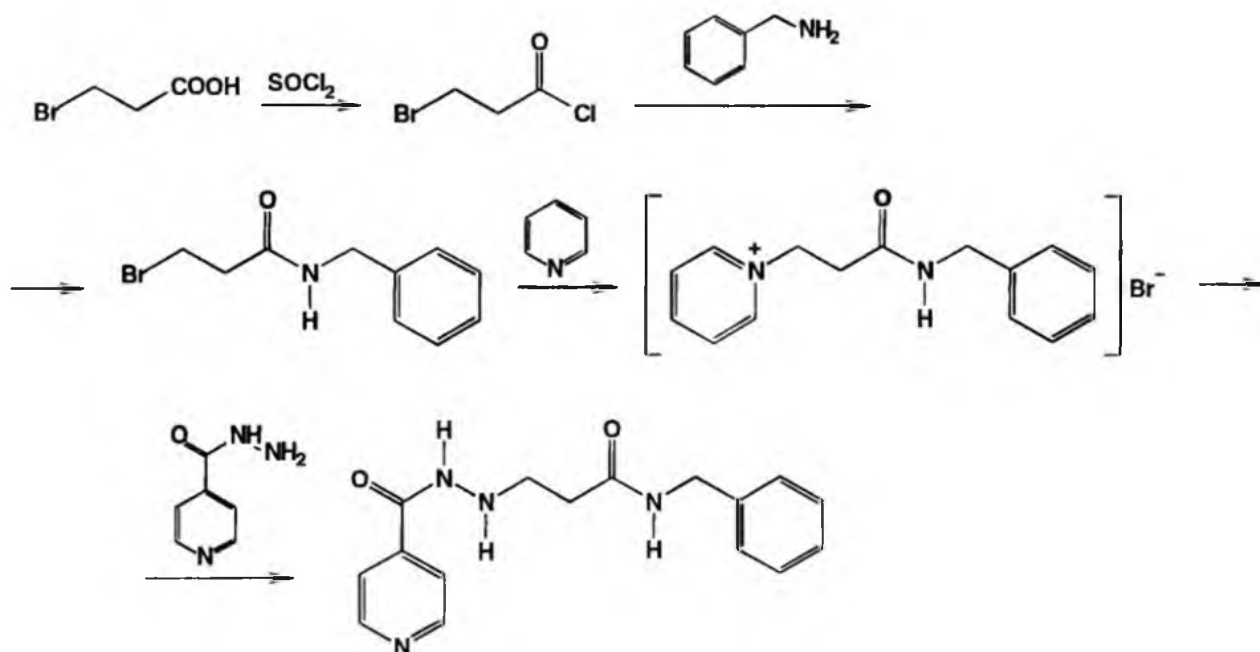
Изониазид (гидразид изоникотиновой кислоты) — исходный продукт для получения других производных изоникотиновой кислоты.

Синтез фтивазида осуществляют из гидразида изоникотиновой кислоты и ванилина (3-метокси-4-оксибензальдегида):



Гидразид изоникотиновой кислоты явился источником синтеза его карбамоилпроизводных, в частности отечественного лекарственного вещества ниамида (табл. 60.2), представляющего собой 2-[2-(бензилкарбамоил)-этил] гидразид изоникотиновой кислоты.

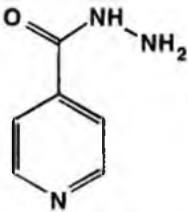
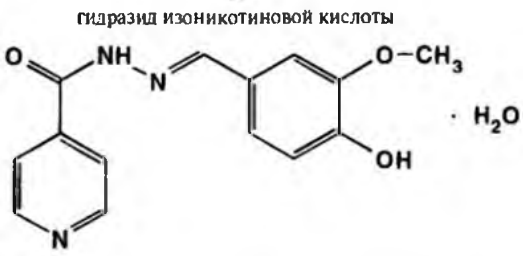
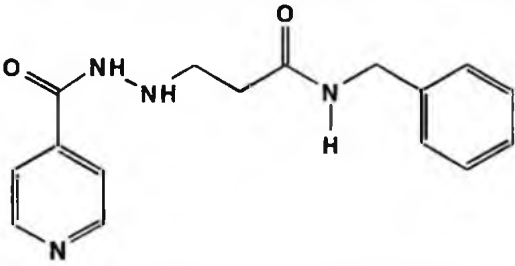
Синтезируют ниаמיד по схеме:



Ниаמיד в отличие от рассмотренных производных изоникотиновой кислоты не обладает противотуберкулезным действием. Присоединение к гидразиновой части молекулы радикала, включающего карбамоильную группу, привело к созданию антидепрессанта — ингибитора моноаминоксидазы.

По физическим свойствам (табл. 60.2) производные изоникотиновой кислоты представляют собой кристаллические порошки белого, светло-желтого или желтого цвета. Фтивазид отличается выраженной желтой окраской и запахом ванилина.

60.2. Свойства производных изоникотиновой кислоты

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Isoniazid — изониазид		Белый кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 170-174°C
Fitavazide — фтивазид	 гидразид изоникотиновой кислоты 3-метокси-4-оксibenзилиденгидразид изоникотиновой кислоты, моногидрат	Светло-желтый или желтый мелкокристаллический порошок со слабым запахом ванилина
Nialamide — ниаламид	 2-[2-(бензилкарбамоил)-этил] гидразид изоникотиновой кислоты	Белый мелкокристаллический порошок без запаха. Т. пл. 151-153°C

Изониазид легко растворим в воде, умеренно растворим в этаноле. Ниаламид мало растворим, фтивазид практически нерастворим в воде. В этаноле фтивазид очень мало растворим, а ниаламид — умеренно растворим. В хлороформе ниаламид мало растворим, изониазид — очень мало растворим. Ниаламид и фтивазид легко растворимы в минеральных кислотах. Фтивазид растворим в растворах едких щелочей.

Лекарственные вещества, производные изоникотиновой кислоты, обладают способностью к таутомерным превращениям:



При этом они могут проявлять в растворах как кислотные, так и основные свойства, которые характеризуются константами ионизации. Так, например, изониазид при pH ниже 1,6 проявляет себя в растворе как основание, а при pH 13,15 и выше — как кислота. В области значений pH от 6,6 до 8,1 на 99% изониазид будет находиться в неионизированной форме. Исходя из этого, подбирают индикаторы для кислотно-основного титрования, а затем условия определения производных изоникотиновой кислоты спектрофотометрическим методом.

Подлинность изониазида и фтивазида устанавливают по ИК-спектрам, снятым в вазелиновом масле, в области 3700-400 см⁻¹. Они должны полностью совпадать с полосами поглощения прилагаемого к ФС спектра по положениям и интенсивностям полос.

В ФС включены способы идентификации производных изоникотиновой кислоты по УФ-спектрам поглощения. Раствор изониазида в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты в области 220-350 нм имеет максимум поглощения при 266 нм и минимум поглощения при 234 нм, ниаламида в том же растворителе — максимум поглощения при 267 нм и минимум поглощения при 236 нм. Удельный показатель поглощения 0,002%-ного раствора ниаламида в хлороводородной кислоте

равен 185–195. УФ-спектр раствора фтивазида в хлороводородной кислоте в области 215–400 нм имеет максимумы поглощения при 229, 274, 309 нм и минимумы поглощения при 247 и 298 нм.

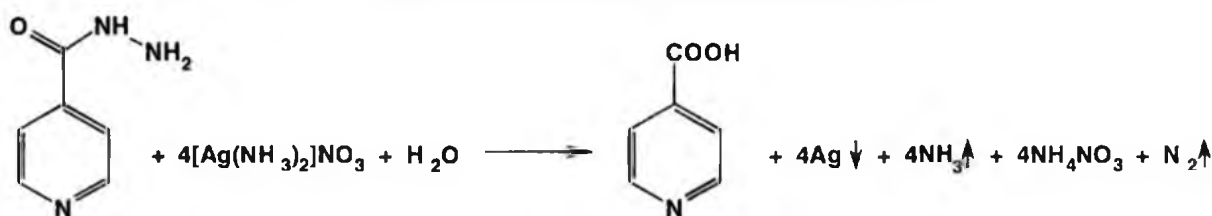
Испытания на подлинность и количественное определение производных изоникотиновой кислоты основаны на химических реакциях, обусловленных наличием в их молекулах цикла пиридина и гидразина, а также реакциях гидролиза, кислотно-основных и восстановительных свойствах.

Подлинность производных изоникотиновой кислоты устанавливают, используя в качестве реактива 2,4-динитрохлорбензол. После кипячения лекарственного вещества и реактива в этаноле, охлаждения и добавления раствора гидроксида натрия появляется бурно-красное (изониазид) или желто-бурое (фтивазид) окрашивание, усиливающееся или изменяющееся при стоянии. Это общая реакция на пиридиновый цикл. Пиридиновый цикл в молекуле ниаламида обнаруживают, нагревая на кипящей водяной бане с уксусным ангидридом в присутствии лимонной кислоты; смесь приобретает вишневое окрашивание.

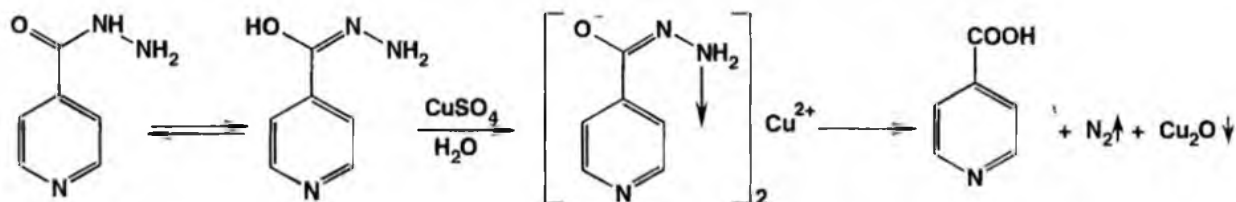
Известны и другие цветные реакции на производные изоникотиновой кислоты. В качестве реактивов используются нингидрин в присутствии гидроксида натрия, разведенная серная или хлороводородная кислота, концентрированная серная кислота, смесь камфоры или тимола с концентрированной серной кислотой, раствор дихромата калия в разведенной серной кислоте. Как и другие соединения третичного азота, производные изоникотиновой кислоты образуют окрашенные осадки с раствором фосфорномолибденовой кислоты и некоторыми другими *осадительными* (общее алкалоидными) реактивами.

Для испытания подлинности изониазида и ниаламида используют восстановительные свойства, обусловленные наличием остатка гидразина в их молекулах.

При взаимодействии изониазида с аммиачным раствором нитрата серебра выделяется серого цвета осадок, а при нагревании на стенках сосуда осаждается серебро, т. е. происходит реакция «серебряного зеркала»:

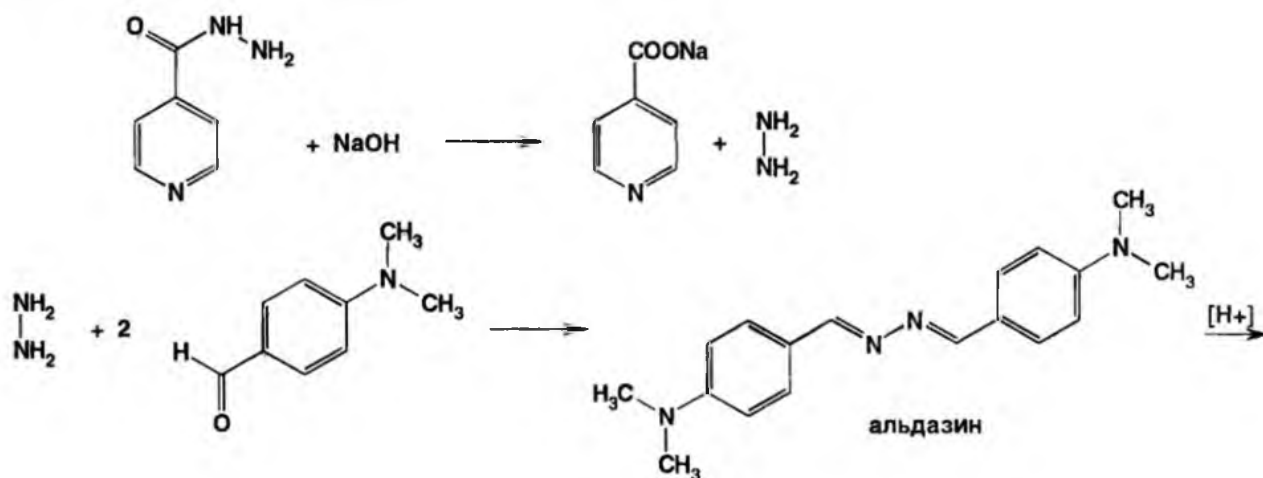


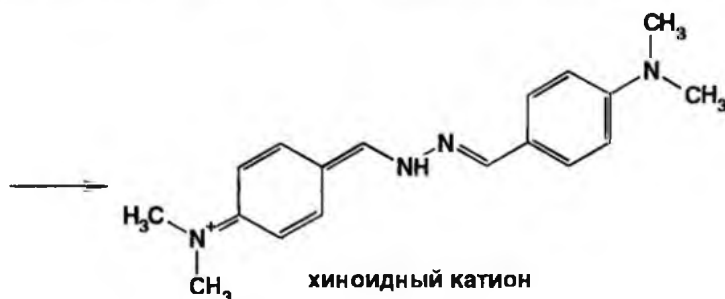
Идентифицировать изониазид можно также по характерной цветной реакции с раствором сульфата меди (II). Вначале образуется медная комплексная соль изониазида (голубого цвета), а затем происходит гидролиз и окисление гидразидной соли меди (II), что сопровождается изменением окраски раствора от голубой до изумрудно-зеленой и грязно-желтой. Наблюдается выделение пузырьков газа (азота), а ион меди (II) восстанавливается до оксида меди (I):



Изониазид дает цветную реакцию со щелочным раствором нитропруссид натрия. Появляется оранжевое окрашивание, которое после добавления хлороводородной кислоты переходит в вишневое.

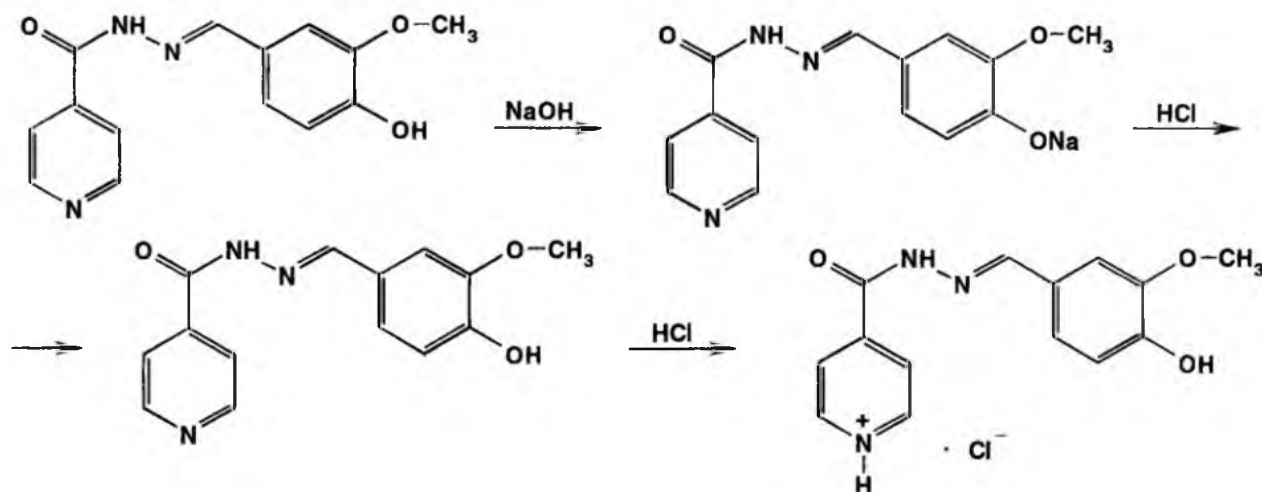
Гидразин, образующийся при щелочном гидролизе изониазида, обнаруживают цветной реакцией с *п*-диметиламинобензальдегидом в кислой среде. Возникает желто-оранжевая окраска, обусловленная конденсацией альдегида и гидразина с образованием хиноидного катиона:



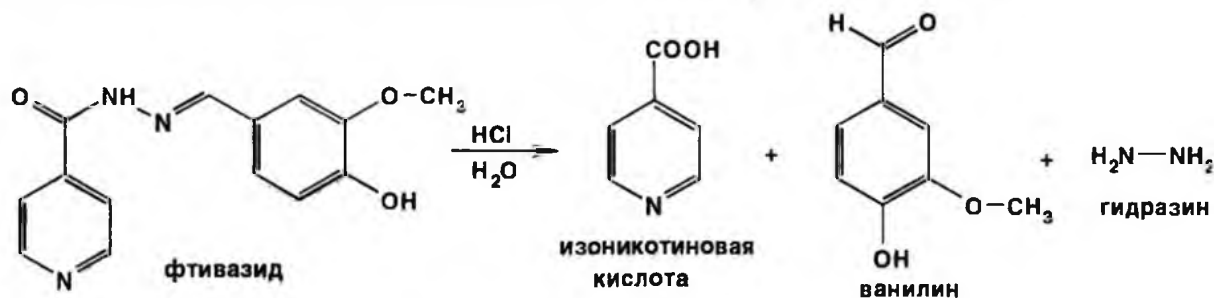


Изониазид идентифицируют по образованию фтивазида при добавлении горячего раствора ванилина (см. схему синтеза фтивазида). Образующийся при стоянии желтый осадок после перекристаллизации из этанола и высушивания должен иметь температуру плавления около 227°C.

Фтивазид, обладая амфотерными свойствами, растворяется как в растворах гидроксидов (за счет наличия в молекуле фенольного гидроксила), так и в кислотах (за счет третичного азота). При этом образуются феноксиды или соли, имеющие различную окраску. Это свойство используют для испытания его подлинности. Так, спиртовой раствор фтивазида от добавления раствора щелочи приобретает оранжево-желтое окрашивание. Последующее постепенное прибавление раствора хлороводородной кислоты приводит вначале к ослаблению, а затем к усилению окраски до оранжево-желтой (за счет образования четвертичной соли с атомом азота в пиридиновом цикле):



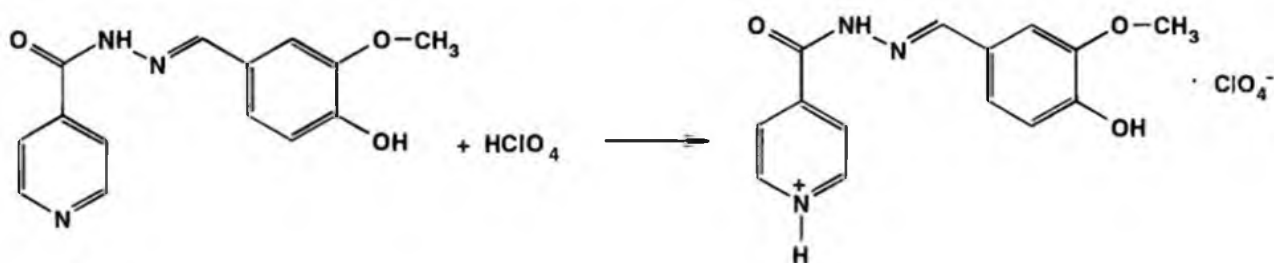
При нагревании раствора фтивазида в разведенной хлороводородной кислоте происходит его гидролиз с образованием гидразина, изоникотиновой кислоты и ванилина. Ванилин легко обнаружить по характерному запаху:



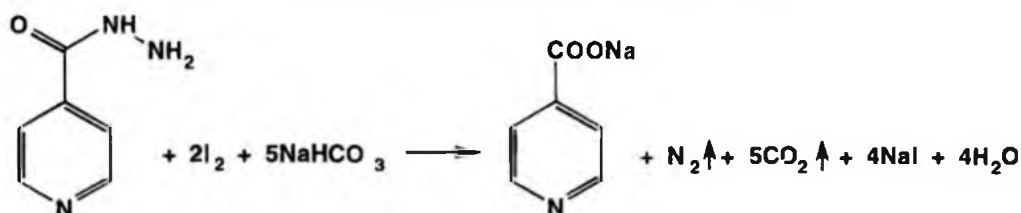
Ванилин можно идентифицировать с помощью химических реакций на альдегиды с использованием в качестве реактивов первичных ароматических аминов.

При испытании на чистоту устанавливают допустимые пределы примесей исходных продуктов синтеза и гидролиза. В изониазиде методом ТСХ на пластинках Силуфол или Сорбфил УФ-254 обнаруживают примесь свободного гидразина (не более 0,02%). Тем же методом определяют посторонние примеси (не более 1%) в ниамиде, сравнивая с СОВС. Во фтивазиде обнаруживают присутствие примесей гидразина изоникотиновой кислоты (нитритометрическим методом) и ванилина (нейтрализацией 0,05 М раствором гидроксида натрия водного извлечения по фенолфталеину).

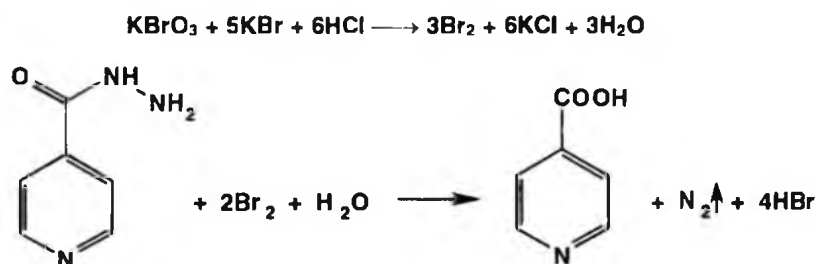
Количественное определение изониазида и фтивазида выполняют методом неводного титрования 0,1 М раствором хлорной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый). Изониазид предварительно растворяют в смеси ледяной уксусной кислоты и уксусного ангидрида, а фтивазид — в смеси муравьиной кислоты и уксусного ангидрида (2:30). В случае фтивазида процесс идет по схеме:



Ряд методик количественного определения изониазида и фтивазида основан на окислении продуктов гидролиза, например при использовании йодометрии. Окисление ведут йодом в слабощелочной среде:



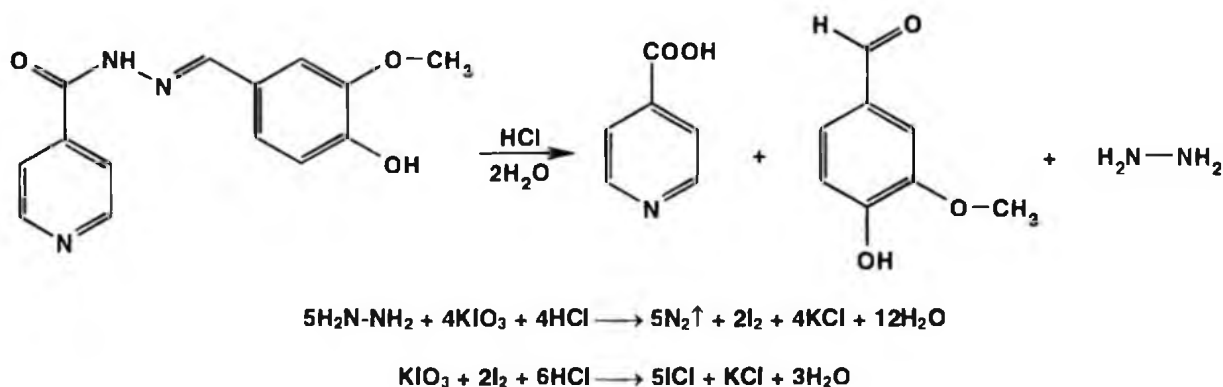
Изониазид определяют также броматометрическим методом в солянокислой среде:



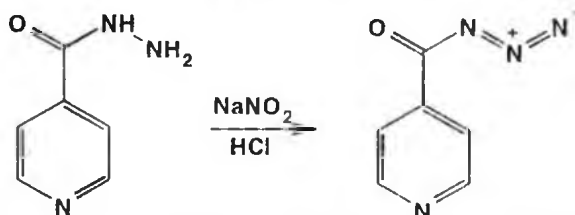
Избыток брома устанавливают йодометрическим методом.

К этой же группе относятся способы определения, основанные на применении ванадометрического и цериметрического методов. Оксидиметрические методы определения изониазида основаны также на действии дихромата калия, избыток которого титруют раствором соли Мора, или хлорамином Т с йодометрическим титрованием избытка окислителя.

Фтивазид количественно определяют йодатометрическим методом после предварительного гидролиза в солянокислой среде. Выделяющийся при гидролизе гидразин окисляют йодатом калия в присутствии хлороформа. Образующийся йод извлекают хлороформом. При последующем титровании йод превращается в бесцветный йода хлорид (слой хлороформа обесцвечивается):

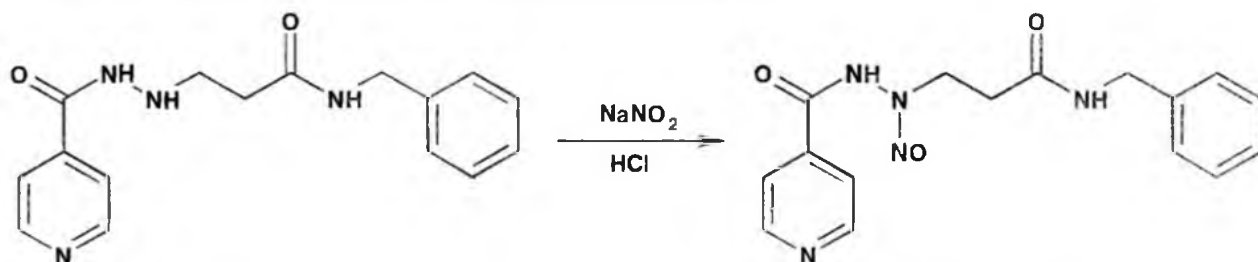


Из других химических методов для количественного определения изониазида используют нитритометрию. Разработан унифицированный способ количественного определения изониазида, фтивазида и других производных изоникотиновой кислоты, основанный на применении нитритометрии с внутренними индикаторами (Л.Н. Гусева). Можно предположить, что при воздействии на изониазид нитритом натрия происходит образование азиды изоникотиновой кислоты:



Количественное определение иналамида выполняют нитритометрическим методом, используя внутренний индикатор — смесь тропеолина 00 и метиленового синего.

Определение основано на образовании нитрозопроизводного иналамида:



Обратное аргентометрическое определение изониазида основано на образовании комплексов с солями меди и кадмия. Изониазид можно определить косвенным комплексонометрическим методом с помощью йодвисмутата калия.

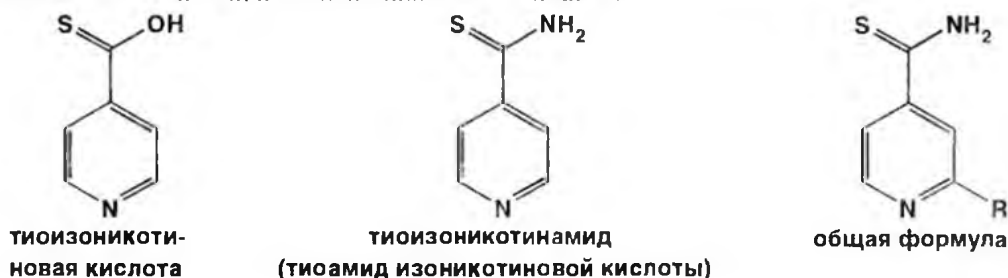
Фотометрические методы определения производных изоникотиновой кислоты основаны на образовании окрашенных продуктов с ванадатом аммония, 2,3-дихлор-1,4-нафтохиноном, 1,2-нафтохинон-4-сульфонатом натрия. В качестве реактивов для фотометрического определения изониазида используют также реакции с *л*-диметиламинобензальдегидом, пирокатахином в щелочной среде, 9-хлоракридином, фторборатом *л*-нитрофенилдиазония, глутаконным альдегидом, хлоридом трифенилтетразолия и другими реактивами. Спектрофотометрическое определение можно выполнить и по собственному поглощению в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты при 267 нм (изониазид, иналамид), 274 нм (фтивазид).

Производные изоникотиновой кислоты хранят по списку Б в хорошо укупоренной таре, в прохладном, защищенном от света, сухом месте.

Применяют в качестве противотуберкулезных средств внутрь: изониазид по 0,3 г, а фтивазид по 0,5 г 2-3 раза в день. Иналамид применяют в психиатрической практике при депрессивных состояниях различных форм в виде таблеток (драже) по 0,025 г.

60.4. Производные тиамида изоникотиновой кислоты

В результате проведенных исследований было установлено, что противотуберкулезную активность проявляют производные не только изоникотиновой, но и тиаизоникотиновой кислоты:

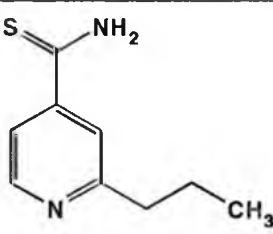


Применяют лекарственные вещества, производные тиамида изоникотиновой кислоты — этионамид и протионамид (табл. 60.3), отличающиеся только радикалом (R) в α -положении.

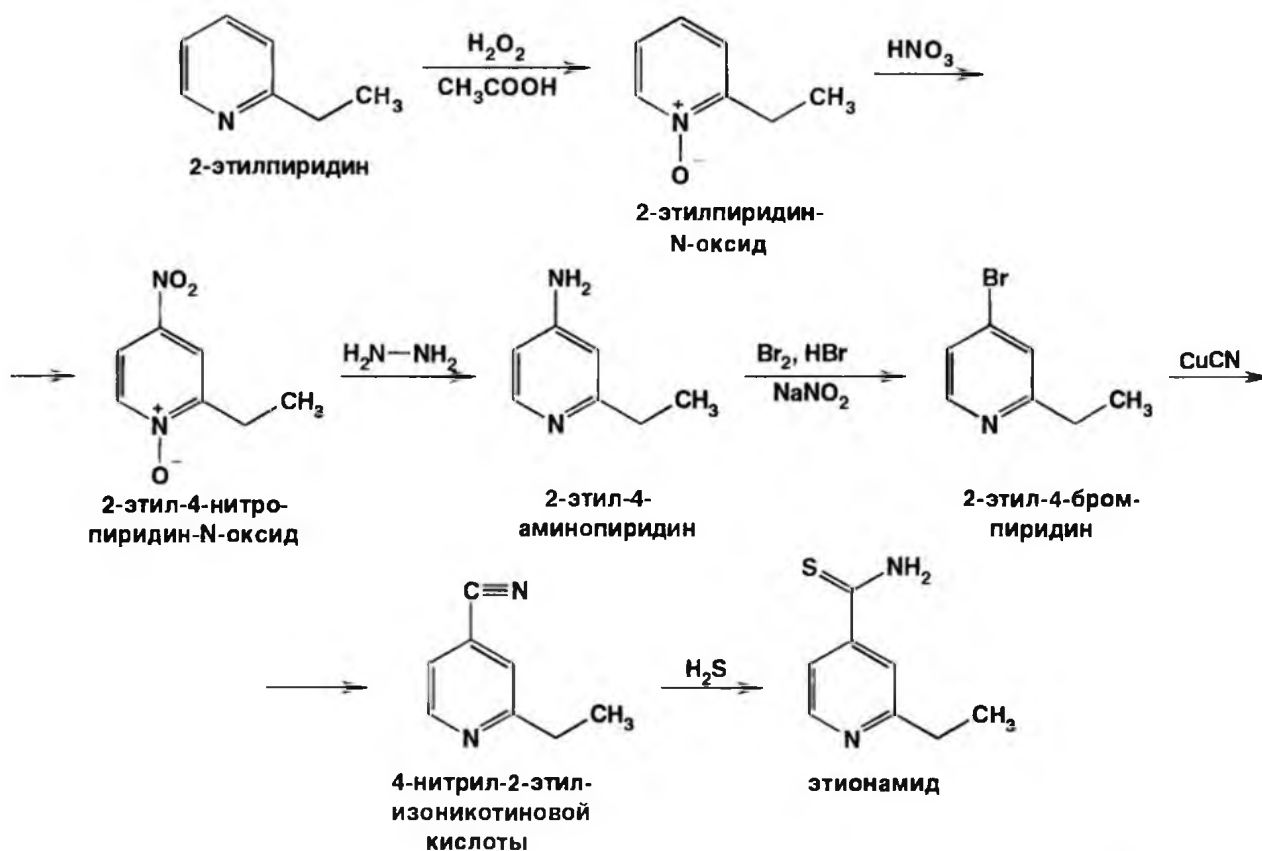
60.3. Свойства этионамида и протионамида

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Etionamide — этионамид	тиоамид α-этилтиаизоникотиновой кислоты	Мелкие желтые кристаллы или желтый кристаллический порошок с легким запахом сульфидов. Т. пл. 158-164°C

Окончание таблицы 60.3

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Protonamide - протионамид	 тионамид α-пропилизоникотиновой кислоты	Желтые кристаллы или кристаллический порошок без запаха или почти без запаха. Т. пл. 140-143°C

Этионамид синтезируют из 2-этилпиридина по схеме:



Синтез протионамида отличается лишь тем, что в качестве исходного продукта синтеза берут 2-пропилпиридин.

По физическим свойствам этионамид и протионамид представляют собой кристаллические вещества желтого цвета. Сходство в химической структуре обуславливает их практическую идентичность в физических и химических свойствах. Отличить этионамид от протионамида можно только по температуре плавления (табл. 50.3). Оба лекарственных вещества практически нерастворимы в воде, растворимы в этаноле и метаноле, мало растворимы в эфире и хлороформе.

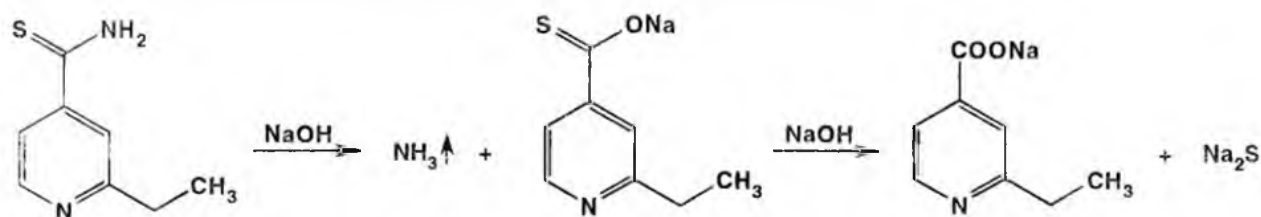
Подлинность этионамида и протионамида устанавливают по ИК-спектрам, сравнивая полосы поглощения и их интенсивность со спектром сравнения или со спектром стандартного образца в области 4000-625 см⁻¹. УФ-спектры растворов с концентрацией 10 мкг/мл в этаноле в области 230-360 нм имеют максимумы поглощения у этионамида при 290 нм, а протионамида — при 291 нм. Оптическая плотность при длине волны около 290 нм приблизительно равна 0,42 у этионамида и около 0,78 — у протионамида. В 0,1 М растворе хлороводородной кислоты этионамид имеет два максимума — при 230 и 278 нм.

Для установления подлинности используют также химические реакции, основанные на обнаружении продуктов разложения.

При нагревании смеси этионамида или протионамида с хлороводородной кислотой выделяющиеся пары сероводорода окрашивают в черный цвет бумагу, пропитанную раствором ацетата свинца:



При нагревании этионамида с раствором гидроксида натрия выделяется аммиак:



Образующийся при последующем нагревании сульфид-ион обнаруживают с помощью раствора нитропруссид натрия (красно-фиолетовое окрашивание).

После нагревания до плавления в пробирке сухой смеси этионамида (0,05 г) и 2,4-динитрохлорбензола (0,1 г), последующего охлаждения и добавления спиртового раствора гидроксида калия появляется красное или оранжево-красное окрашивание (реакция на пиридиновый цикл).

Посторонние примеси (не более 0,5%) определяют методом ТСХ, используя в качестве сорбента силикагель, подвижной фазы — смесь хлороформа и метанола (90:10). Детектируют пятна на хроматограмме УФ-светом (254 нм).

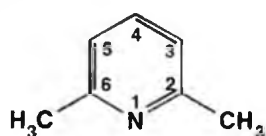
Количественное определение этионамида и протионамида выполняют методом неводного титрования, используя в качестве растворителя ледяную уксусную кислоту и титранта — 0,1 М раствор хлорной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый). Фармакопея США рекомендует определять содержание этионамида спектрофотометрическим методом при длине волны 290 нм (растворитель метанол), сравнивая со стандартным образцом.

Хранят этионамид и протионамид по списку Б в плотно закупоренной таре, предохраняющей от действия света, в сухом месте. Этионамид хранят при температуре не выше 30°C. Он менее устойчив, чем протионамид. Под действием света этионамид темнеет. Его растворы устойчивы при pH 3-6, в более кислой или щелочной среде он гидролизуеться.

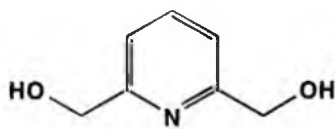
Этионамид и протионамид — противотуберкулезные средства. Они менее активны, чем изониазид и стрептомицин, но действуют на устойчивые к ним микобактерии. Назначают для лечения различных форм туберкулеза внутрь в виде таблеток и драже по 0,25 г.

60.5. Производные 2,6-диалкилпиридина

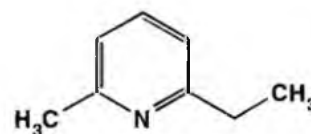
К этой группе относится антиатеросклеротическое средство — пирикарбат (пармидин), структурной основой которого является 2,6-бис-оксиметилпиридин, и эмоксипин, производное 6-метил-2-этилпиридина:



2,6-диметилпиридин
(2,6-лутидин)

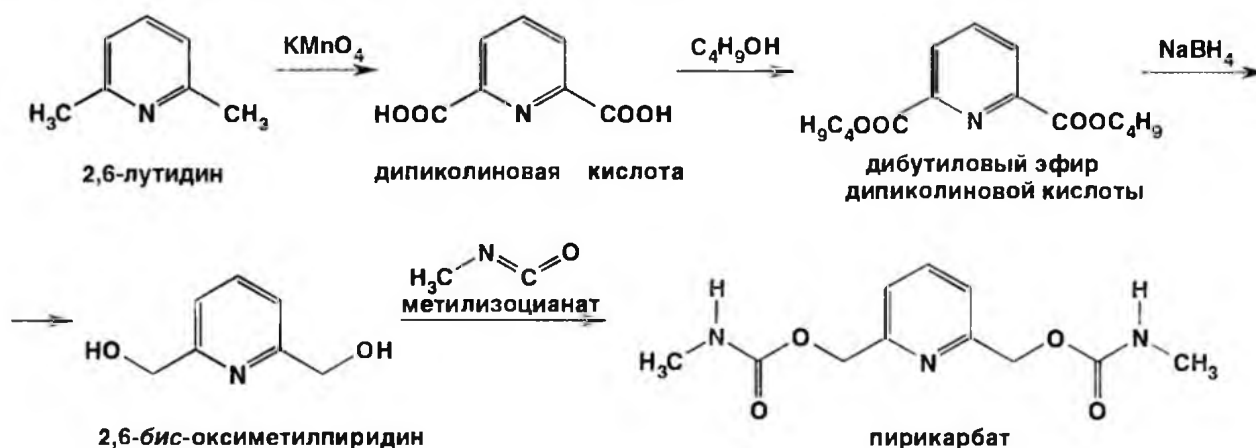


2,6-бис-оксиметилпиридин



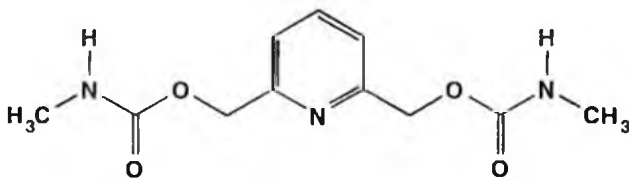
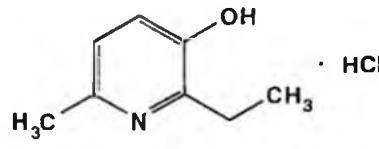
6-метил-2-этилпиридин

Синтез пирикарбата основан на использовании в качестве исходного продукта 2,6-лутидина, который окисляют до дипиколоиновой кислоты и получают ее дибутиловый эфир. Последний восстанавливают боргидридом натрия до 2,6-бис-оксиметилпиридина и действием метилизоцианата получают пирикарбат:



С точки зрения химического строения пирикарбат представляет собой двойной эфир метилкарбаминовой кислоты (уретан), а эмоксипин — 3-оксипроизводное 2,6-диалкилпиридина (табл. 60.4).

60.4. Свойства производных 2,6-диалкилпиридина

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Pyricarbate — пирикарбат (Пармидин)	 2,6-пиридиндиметанола-бис-метилкарбамат	Белый или почти белый кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 137-141°C
Emoxipine — эмоксипин	 6-метил-2-этилпиридин-3-ола гидрохлорид	От белого до белого с кремоватым оттенком цвета кристаллический порошок. Т. пл. 213-218°C

Пирикарбат и эмоксипин — белые кристаллические вещества, различающиеся по растворимости. Пирикарбат, подобно другим уретанам, очень мало растворим в воде, умеренно растворим в этаноле, растворим в метаноле и хлороформе. Эмоксипин, как и другие гидрохлориды, легко растворим в воде, этаноле и хлороформе, практически нерастворим в эфире.

Для установления подлинности снимают УФ- и ИК-спектры пирикарбата и эмоксипина. ИК-спектры, снятые в виде суспензии в вазелиновом масле в области 4000-400 см⁻¹, должны полностью совпадать по положению полос поглощения с рисунками спектров, прилагаемыми к ФС. УФ-спектр 0,002%-ного раствора пирикарбата в хлороводородной кислоте должен иметь максимум поглощения при 268 нм. Раствор эмоксипина в боратном буфере (pH 8) в области 220-350 нм имеет два максимума — при 250 и 325 нм и два минимума поглощения — при 230 и 270 нм.

Для испытаний производных 2,6-диалкилпиридина использованы химические реакции, основанные на наличии в их молекулах атома азота, фенольного гидроксила, метилуретановой, нитрогруппы, а также связанной хлороводородной кислоты.

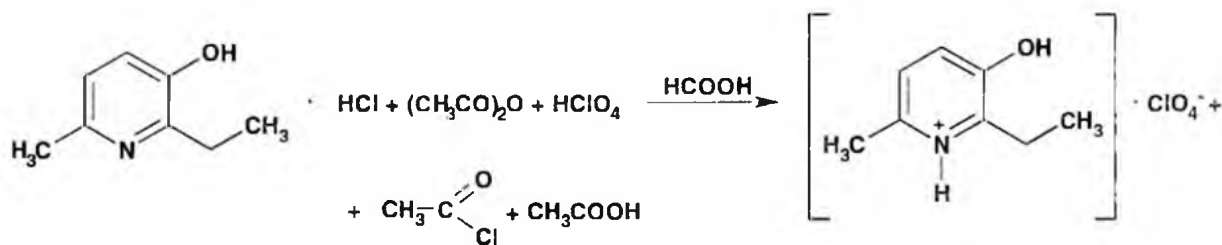
Наличие в молекуле пирикарбата третичного атома азота устанавливают с помощью цветной реакции, которую проводят при нагревании с лимонной кислотой и уксусным ангидридом. Появляется желтое окрашивание, постепенно переходящее через светло-красное в вишнево-красное. Наличие N-метилуретановой группировки устанавливают, гидролизуют пирикарбат при кипячении в присутствии гидроксида натрия. Выделяющийся метиламин обнаруживают по запаху или по изменению в синий цвет окраски красной лакмусовой бумаги:



Присутствие у эмоксипина связанного гидрохлорида подтверждают с помощью реакции на хлориды.

Посторонние примеси определяют методом ТСХ на пластинках Силуфол УФ-254, используя для пирикарбата систему растворителей хлороформ-метанол (15:5), а для эмоксипина — бензол-этанол-раствор аммиака (45:13:1), детектируют УФ-светом (254 нм).

Количественно пирикарбат определяют методом неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты с использованием в качестве титранта 0,1 М раствора хлорной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый). Эмоксипин определяют тем же методом, используя тот же титрант и индикатор. Однако растворителем служит смесь безводной муравьиной кислоты и уксусного ангидрида (1:50):



Хранят пирикарбат и эмоксипин в сухом, защищенном от света месте. Эмоксипин отнесен к списку Б.

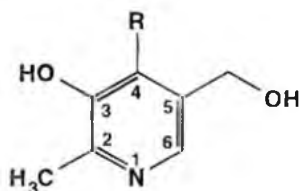
Пирикарбат обладает ангиопротекторной активностью, эмоксипин является антиоксидантом, проявляет ангиопротекторную и антиагрегационную активность. Применяют пирикарбат в комплексной терапии для лечения атеросклероза. Выпускают в таблетках по 0,25 г и в виде 5%-ной мази.

Эмоксипин применяют при внутриглазных и посттравматических кровоизлияниях, диабетической ретинопатии, тромбозах сосудов сетчатки, а также при лечении заболеваний, сопровождающихся гипоксией. Назначают в виде 1%-ного раствора внутривенно и внутримышечно, а при глазных заболеваниях — субконъюнктивально, ретробульбарно и парабульбарно.

60.6. Оксиметилпиридиновые витамины и их производные

К производным пиридина относится группа витаминов B_6 , или оксиметилпиридиновых витаминов. Они содержатся в различных растениях и органах животных. Наибольшее их количество находится в дрожжах, несочисленных зернах злаков, картофеле, овощах, мясе, рыбе, молоке, печени трески и крупного рогатого скота, яичном желтке.

Вещество, обладающее B_6 -витаминной активностью, получено в нашей стране в 1937 г. из дрожжей. Затем было установлено, что витамин B_6 — это не одно, а несколько сходных по химической структуре веществ, общая формула которых:

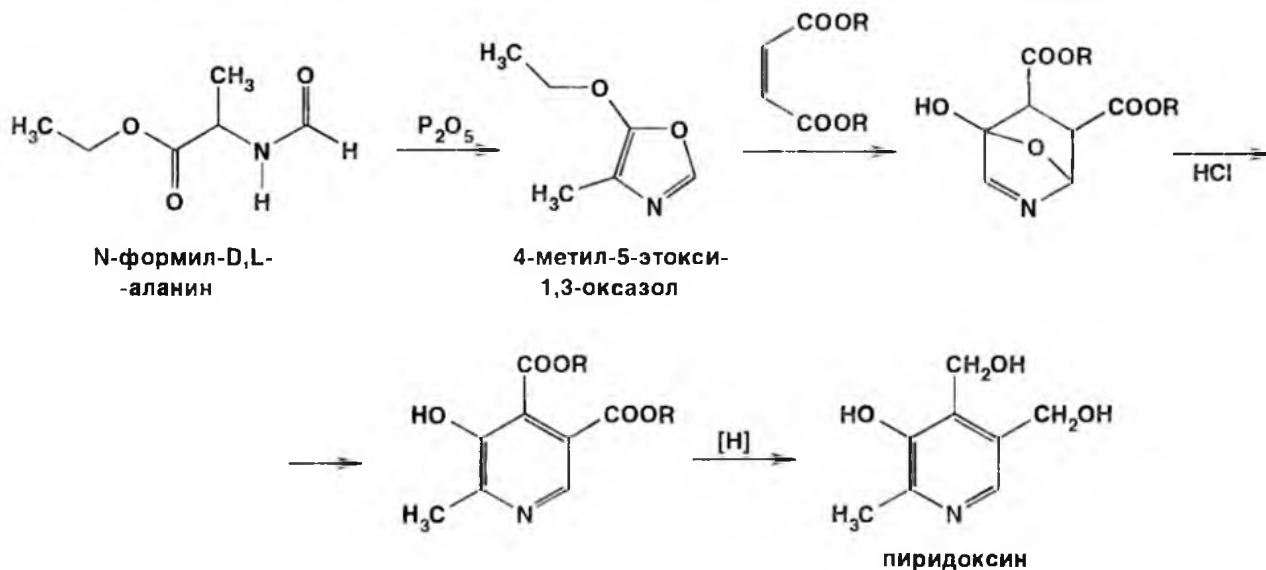


Характерное свойство витаминов группы B_6 — их способность взаимопревращаться друг в друга по схеме:



Процесс превращения может идти в обратном направлении.

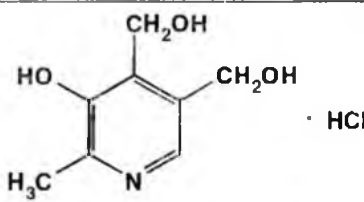
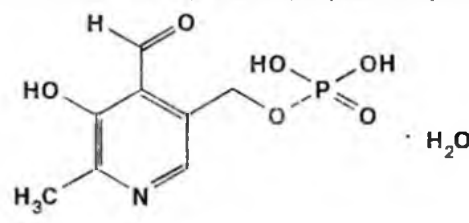
Основным лекарственным веществом витаминов группы B_6 является пиридоксина гидрохлорид. Сравнительно несложная химическая структура позволила осуществить синтез пиридоксина из алифатических соединений. Известно много различных вариантов синтеза. Наиболее эффективный из них основан на циклизации *N*-формил-D,L-аланина в производное оксазола, последующей его циклоконденсации с эфиром 1,4-бутендионовой кислоты. Полученный бицикл в кислой среде расщепляется и дегидратируется в производное пиридина, которое гидрируют до пиридоксина:



Применяют также фосфорный эфир пиридоксала — пиридоксальфосфат, являющийся коферментной формой пиридоксина.

По физическим свойствам они отличаются друг от друга (табл. 60.5):

60.5. Свойства оксиметилпиридиновых витаминов и их производных

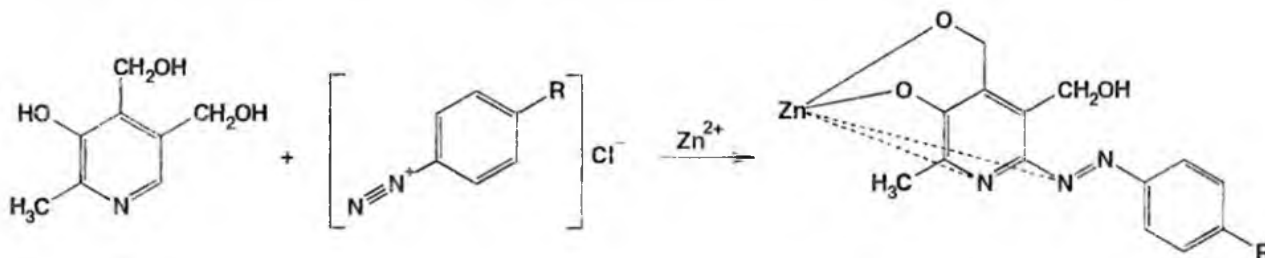
Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Pyridoxine Hydrochloride — пиридоксина гидрохлорид	 2-метил-3-окси-4,5-ди-(оксиметил)-пиридина гидрохлорид	Белый мелкокристаллический порошок без запаха, горьковато-кислого вкуса. Т. пл. 203-206°C (с разложением)
Pyridoxal phosphate — пиридоксальфосфат	 5'-фосфорный эфир (2-метил-3-окси-4-формил)-5-оксиметилпиридина моногидрат	Светло-желтый кристаллический порошок без запаха. Неустойчив на свету

Пиридоксина гидрохлорид трудно растворим в этаноле, легко растворим в воде, пиридоксальфосфат медленно и мало растворим в воде, но практически нерастворим в этаноле и хлороформе.

Установить подлинность пиридоксина гидрохлорида и пиридоксальфосфата можно по УФ-спектрам. Их растворы в фосфатном буферном растворе (рН 7) имеют в области 280-450 нм максимумы поглощения: у пиридоксина гидрохлорида — при 254 и 324 нм, у пиридоксальфосфата — при 330 и 388 нм.

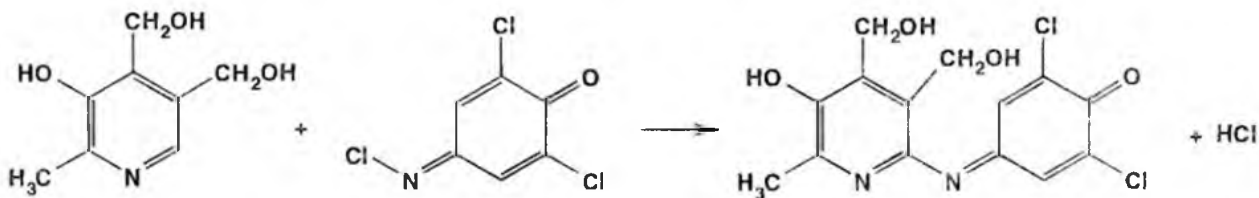
Испытания этих лекарственных веществ (по ФС) основаны на химических свойствах, обусловленных наличием в молекулах пиридинового цикла, фенольного гидроксила, альдегидной группы, атомов азота, фосфора, связанной хлороводородной кислоты.

Фенольный гидроксил обнаруживают с помощью иона железа (III) (красное окрашивание, исчезающее от добавления разведенной серной кислоты). Наличие фенольного гидроксила в молекуле пиридоксина и в α -положении пиридинового цикла незамещенного атома водорода создает возможности для получения азокрасителей с различными диазосоединениями. А.М. Алиевым предложен способ идентификации и фотоколориметрического определения пиридоксина с помощью этой реакции. Для повышения стойкости образующихся окрашенных азосоединений им разработан способ, основанный на получении металлокомплекса пиридоксина с азокрасителем. В качестве реактива использована стабилизированная хлоридом цинка соль диазония. Образование металлокомплекса пиридоксина с азокрасителем происходит по схеме:

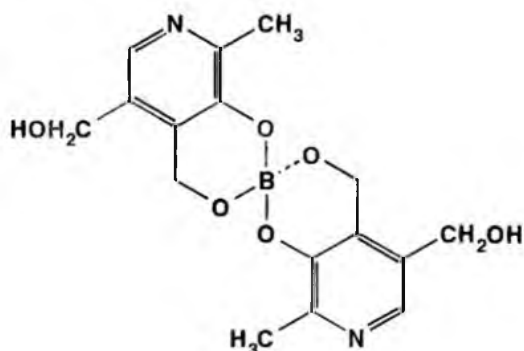


Эта реакция специфична для витаминов группы В₆ и позволяет их дифференцировать по различной окраске. Пиридоксина гидрохлорид образует стойкое красно-фиолетовое окрашивание, пиридоксамина дигидрохлорид — красное, пиридоксаль — желто-оранжевое.

Идентифицировать пиридоксин можно по образованию индофенольного красителя с 2,6-дихлорхинонхлоримидом. Образующийся окрашенный в голубой цвет продукт извлекают бутиловым спиртом:



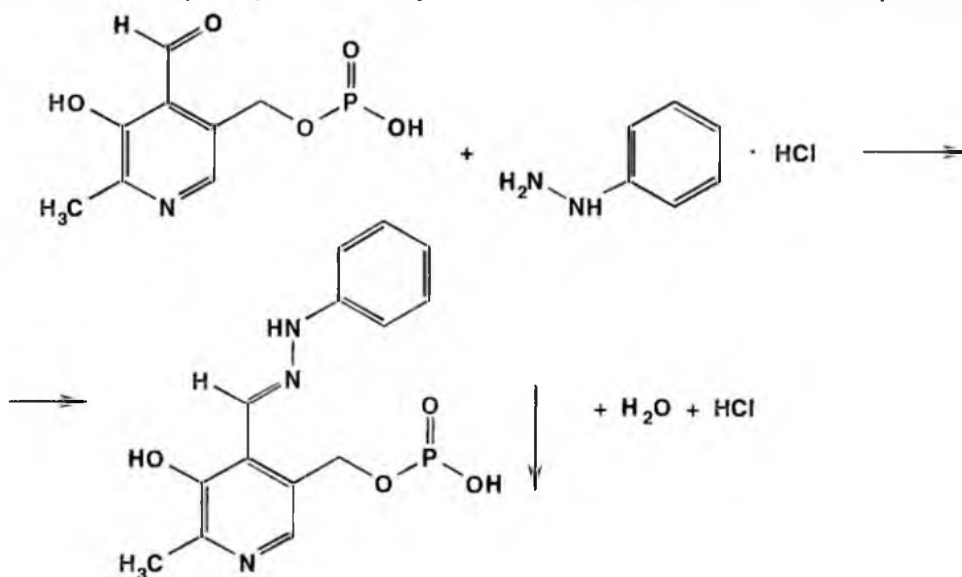
В присутствии борной кислоты образование индофенольного красителя не происходит, так как пиридоксин связывается в боратный комплекс:



Отсутствие положительной реакции в этих условиях служит подтверждением подлинности пиридоксина гидрохлорида.

Из других реактивов используют для идентификации пиридоксина гидрохлорида гетерополиокислоты — кремневольфрамную и фосфорновольфрамную. Они образуют белые осадки кремневольфрамата или фосфорновольфрамата пиридоксина. При действии на кристаллы пиридоксина гидрохлорида 1%-ным раствором ванадата аммония в концентрированной серной кислоте образуется сине-фиолетовое окрашивание, обусловленное восстановлением ванадия (V) до ванадия (IV) (VO^{2+} — синего цвета) или ванадия (II) (V^{2+} — фиолетового цвета). Водный раствор пиридоксина гидрохлорида имеет в УФ-свете голубую флуоресценцию.

Реактивом на альдегидную группу в молекуле пиридоксальфосфата служит фенилгидразина гидрохлорид, который при добавлении в виде солянокислого раствора вызывает образование желтого хлопьевидного остатка фенилгидразона:

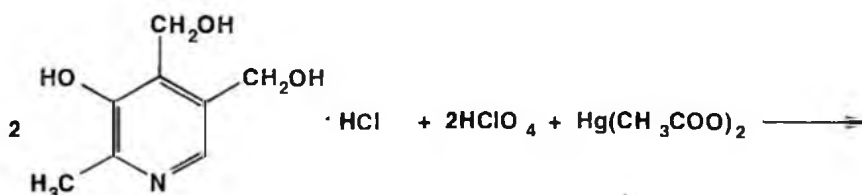


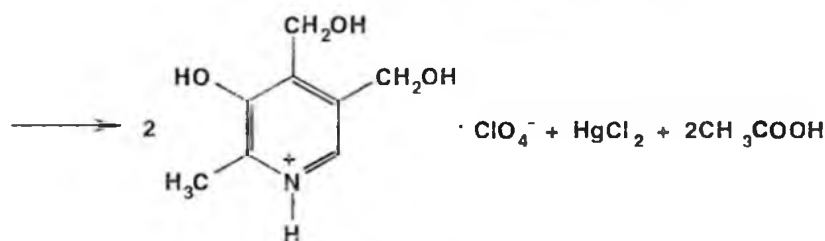
Осадок растворяется при добавлении 0,1 М раствора гидроксида натрия.

Пиридоксина гидрохлорид дает положительную реакцию на хлориды, а пиридоксальфосфат — на фосфаты (после разрушения при кипячении в присутствии азотной кислоты). В качестве реактива на фосфат-ион используют молибдат аммония (желтый осадок).

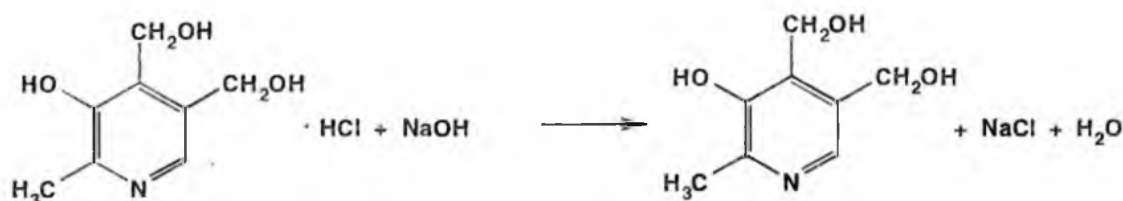
При испытании на чистоту в пиридоксальфосфате устанавливают методом ТСХ (на пластинках Силуфол УФ-254) наличие примеси пиридоксала (не более 1%) и спектрофотометрически (при 740 нм) содержание свободной фосфорной кислоты (не более 0,4%) на основе реакции с молибдатом аммония.

Количественно пиридоксина гидрохлорид определяют двумя способами. Один из них основан на использовании метода неводного титрования:





Второй способ заключается в нейтрализации связанной хлороводородной кислоты 0,1 М раствором гидроксида натрия (индикатор бромтимоловый синий):



Содержание пиридоксальфосфата определяют методом неводного титрования, но без добавления ацетата ртути (II). При этом определении используют растворитель — смесь уксусного ангидрида и муравьиной кислоты, а в качестве индикатора — раствор судана III.

Количественное определение пиридоксина гидрохлорида в таблетках может быть выполнено фотоэлектроколориметрическим методом на основе цветной реакции с 2,6-дихлорхинонхлоримидом (при длине волны 620 нм) и полярографическим методом (по высоте длин волн испытуемого и стандартного образцов).

Пиридоксина гидрохлорид хранят в хорошо закупоренных банках оранжевого стекла в прохладном месте. Пиридоксальфосфат более устойчив, поэтому его хранят в сухом, защищенном от света месте при комнатной температуре.

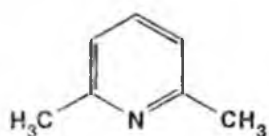
Пиридоксина гидрохлорид (витамин В₆) применяют при токсикозах у беременных, различных видах паркинсонизма, хорес, пеллагре, острых и хронических гепатитах, некоторых кожных и других заболеваниях. Назначают внутрь, подкожно, внутримышечно и внутривенно по 0,02–0,05–0,1 г в сутки.

Показания для применения пиридоксальфосфата, представляющего собой кофермент витамина В₆, аналогичны. Назначают его в виде таблеток по 0,01 и 0,02 г.

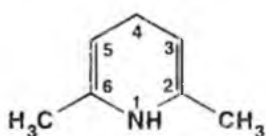
60.7. Производные 1,4-дигидропиридина

В 1980–90-х гг. были синтезированы эффективные вазодилаторы и антигипертензивные средства, производные 1,4-дигидропиридина.

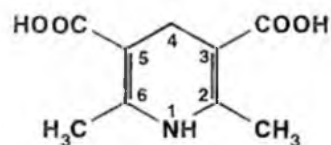
Структурной основой производных 1,4-дигидропиридина является 1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоновая кислота:



2,6-диметил-
пиридин

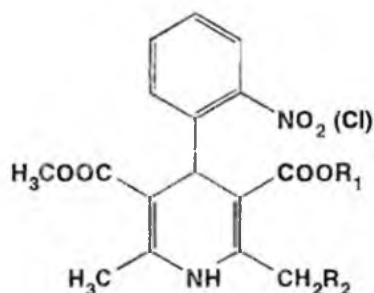


1,4-дигидро-
2,6-диметил-
пиридин



1,4-дигидро-2,6-диметил-
пиридин-3,5-дикарбоновая
кислота

Общая формула лекарственных веществ, производных 1,4-дигидропиридина:

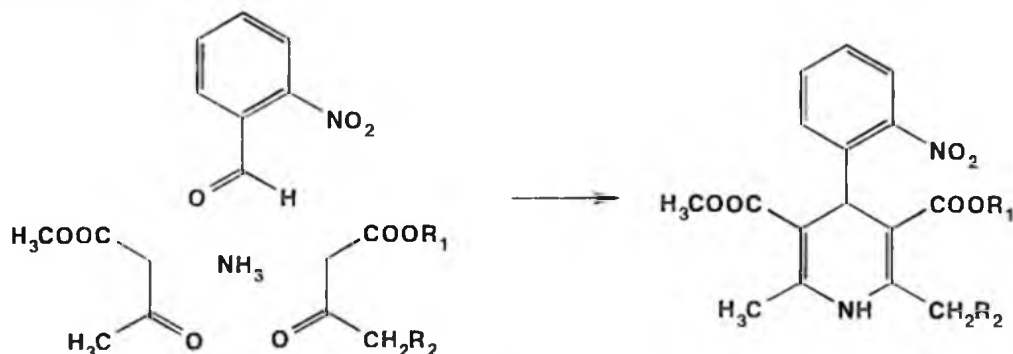


В молекулах этих лекарственных веществ имеются две сложноэфирные группы. В положении 4 присоединен фенильный радикал с нитрогруппой (или атомом хлора) в положении 2'.

Из производных 1,4-дигидропиридина будут рассмотрены нифедипин (фенигидин), амлодипина безилат (табл. 60.6) и никардипин.

Синтез этих лекарственных веществ состоит в конденсации ароматических альдегидов с производными ацетоуксусного эфира (в присутствии солей аммония).

Общая схема синтеза:



60.6. Свойства производных 1,4-дигидропиридина

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Nifedipine — нифедипин (Фенигидин)	2,6-диметил-4-(2'-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты диметилловый эфир	Желтый или зеленовато-желтый кристаллический порошок. Разлагается на свету. Т. пл. 169-174°C
Amlodipine Besylate — амлодипина безилат (Норвакс)	3-этил-5-метилловый эфир(±)-2-[(аминометокси)метил]-4-о-хлорфенил-1,4-дигидро-6-метил-3,5-пиридиндикарбоновой кислоты: безилат	Белый кристаллический порошок

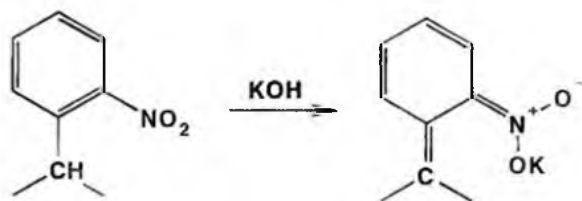
Нифедипин, являющийся нитропроизводным, представляет собой желтый кристаллический порошок, разлагающийся на свету. Он практически нерастворим в воде, мало растворим в этаноле, растворим в хлороформе, легко растворим в ацетоне и очень легко — в эфире. Амлодипина безилат — белый кристаллический порошок, мало растворимый в воде, умеренно растворимый в этаноле.

Для испытания на подлинность нифедипина и амлодипина безилата используют ИК-спектры, которые должны соответствовать спектрам стандартных образцов.

УФ-спектр поглощения амлодипина безилата в области от 300 до 400 нм имеет максимум поглощения при 360 нм (растворитель 0,1 М раствор кислоты хлороводородной в метаноле). УФ-спектр 0,002%-ного раствора нифедипина в этаноле в области 215-390 нм имеет максимумы поглощения при 237 и 340 нм и минимумы поглощения при 218 и 282 нм.

Подлинность нифедипина подтверждают также методом ТСХ на пластинках Кизельгель 60 в системе тетрагидрометан-хлороформ-пропанол-1 (70:20:10). Допускается наличие одного пятна, соответствующего положению на хроматограмме пятна свидетеля. Этот же метод используют для определения посторонних примесей в амлодипине (не более 1%).

Раствор нифедипина в диметилформамиде после добавления спиртового раствора гидроксида калия приобретает красное окрашивание (реакция на наличие нитрогруппы):



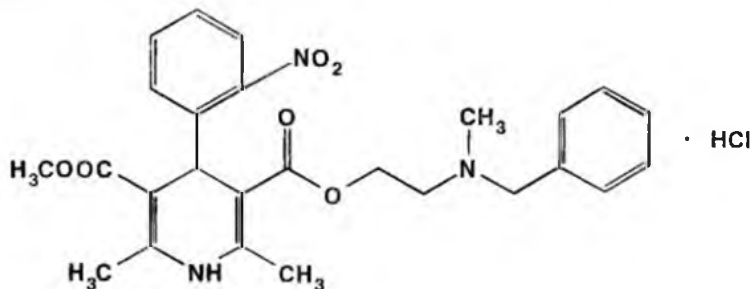
Для испытания подлинности нифедипина используют реакцию гидрирования нитрогруппы до аминогруппы (цинком в присутствии хлороводородной кислоты) с последующим диазотированием и азосочетанием с N-(нафтил)-этилендиаминном.

Методом ВЭЖХ устанавливают подлинность и выполняют количественное определение нифедипина, сравнивая пики растворов испытуемого и стандартного образцов. Подвижной фазой служит система растворителей вода-ацетонитрил-метанол (50:25:25), детектируют при длине волны 237 нм, расчеты выполняют по стандартному образцу нифедипина.

Количественное содержание нифедипина определяют также спектрофотометрическим методом при длине волны 340 нм, растворяя навеску в этаноле. Расчеты выполняют после измерения в тех же условиях оптической плотности стандартного образца. Растворы нифедипина следует готовить перед выполнением анализа, хранить и работать с ними в темноте или при освещении светом с длиной волны более 420 нм.

Амлодипина безилат идентифицируют в таблетках методом ТСХ, сравнивая хроматограммы испытуемого и стандартного растворов. Содержание амлодипина безилата выполняют спектрофотометрическим методом после извлечения 0,01 М раствором хлороводородной кислоты в метаноле, измеряя оптическую плотность при длине волны 360 нм. Расчеты выполняют после параллельного измерения оптической плотности стандартного образца в том же растворителе. Количественное определение амлодипина может быть выполнено методом ВЭЖХ подобно нифедипину, путем сравнения площадей пиков испытуемого и стандартного образцов.

Сходным с нифедипином и амлодипином по химической структуре, свойствам и способам испытаний является никардин (Nicardipine Hydrochloride):



Хранят нифедипин и никардин по списку Б в плотно закупоренной таре, в сухом, темном и прохладном месте, чтобы предотвратить разложение. Амлодипина безилат хранят при температуре не выше 25°C, в защищенном от света месте.

Производные 1,4-дигидропиридина — это одна из групп лекарственных веществ, относящихся к числу «антагонистов ионов кальция». Они регулируют многие физиологические процессы, расширяют коронарные и артериальные сосуды, уменьшают потребность миокарда в кислороде, оказывают гипотензивное действие.

Применяют внутрь нифедипин (по 0,01 г), никардин (по 0,02 г), амлодипина безилат (по 0,005 г) в виде таблеток как антиангинальные средства при ишемической болезни сердца и приступах стенокардии. Нифедипин является короткодействующим (период полувыведения 3–4 часа), амлодипин — длительно действующим (35–50 часов) лекарственным средством.

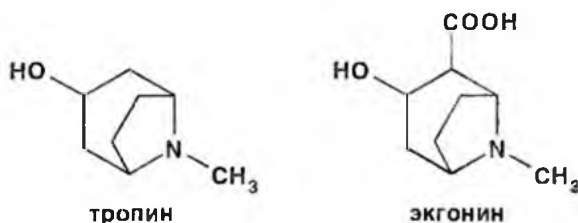
ГЛАВА 61. ПРОИЗВОДНЫЕ ТРОПАНА

61.1. Общая характеристика

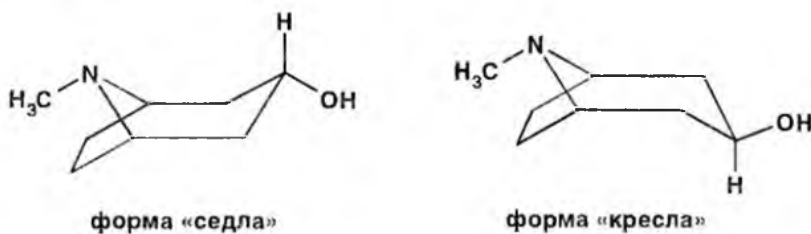
Тропан представляет собой бициклическое основание, включающее два конденсированных цикла — пирролидин и пиперидин:



Тропан является структурной основой ряда алкалоидов и их синтетических аналогов. По химическому строению они могут быть разделены на две группы: производные спирта тропина и производные оксикислоты экгонина (тропин-2-карбоновой кислоты):

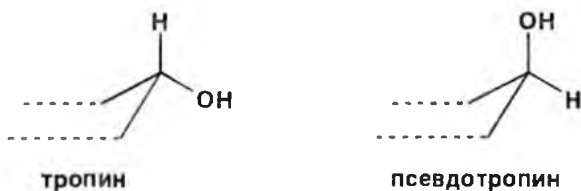


Фармакологическая активность соединений тропана находится в зависимости от стереоструктуры. Для тропановой системы характерно разноплоскостное расположение атомов. Наиболее устойчивы две конфигурации пиперидинового цикла — форма «седла» и форма «кресла»:



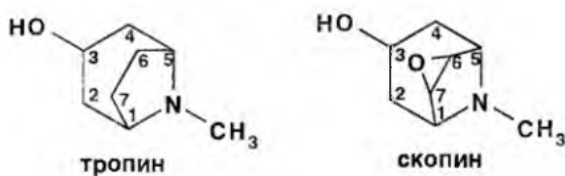
Предполагают, что для лекарственных веществ производных тропана наиболее вероятна форма «седла».

В зависимости от положения ОН-группы при С₃ могут существовать стереоизомеры (тропин и псевдотропин), производные которых отличаются по физико-химическим свойствам и фармакологической активности:

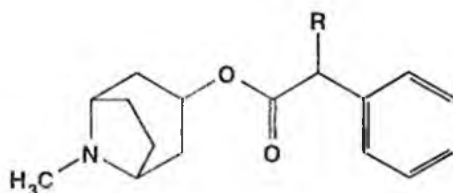


61.2. Алкалоиды, производные тропана, их синтетические аналоги

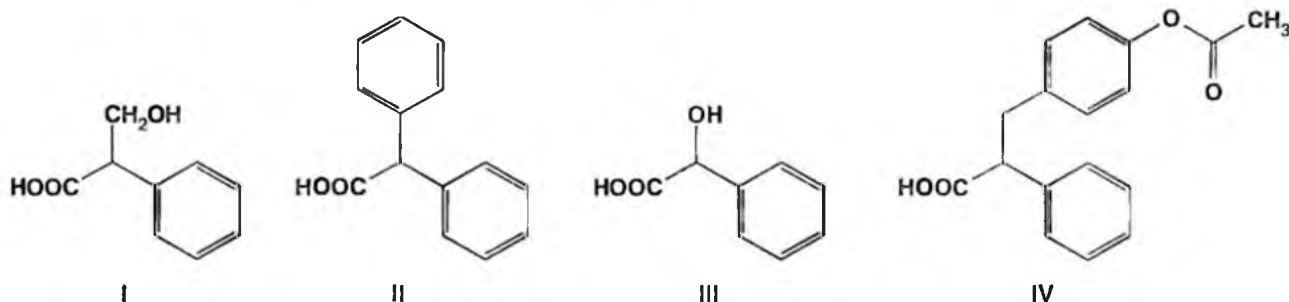
К этой группе относятся соли алкалоидов: атропина сульфат, скополамина гидробромид и их синтетические аналоги: гоматропина гидробромид, дифенилтропина гидрохлорид (тропацин) и троподифена гидрохлорид (тропафен). Все они (за исключением скополамина) — производные спирта тропина. Скополамин — производное спирта скопина, отличающегося от тропина наличием кислородного мостика в положениях 6,7:



Эта группа алкалоидов и их синтетических аналогов относится к числу сложных эфиров тропина, имеющих общую формулу:

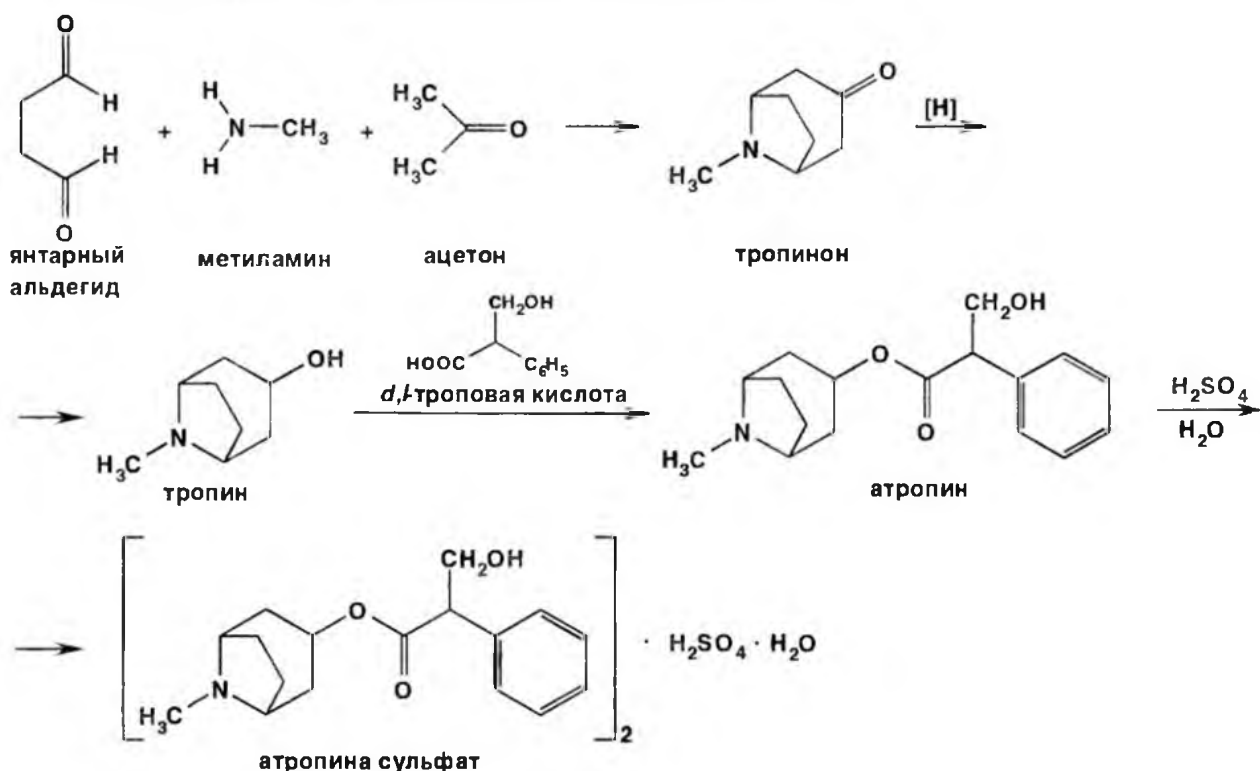


Атропин — сложный эфир тропина и *d,l*-троповой кислоты (I), а гиосциамин и скополамин — сложные эфиры *l*-троповой кислоты. Дифенилтропин представляет собой сложный эфир дифенилуксусной (II), гоматропин — миндальной кислоты (III), а тропидифен — α -фенил- β -(*n*-ацетоксифенил) пропионовой кислоты (IV):

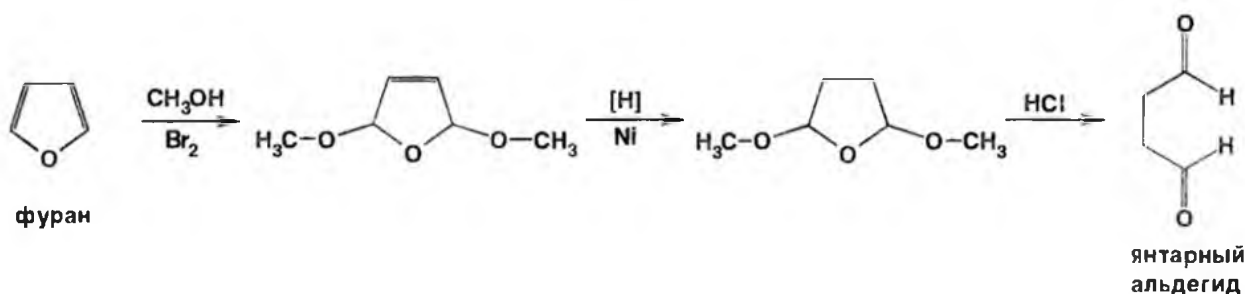


Основным источником получения атропина служат корни скополии (*Scopolia carniolica*), семейства пасленовых — *Solanaceae*, где очень малые его количества содержатся наряду с гиосциамином и скополамином. Извлекают атропин и гиосциамин из растительного сырья в виде оснований (после обработки раствором аммиака) органическими растворителями (дихлорстаном, бензолом, керосином). Затем с помощью гидроксида натрия левовращающий гиосциамин превращают в рацемат — атропин. Из оставшихся маточных растворов после выделения гиосциамин получают скополамин.

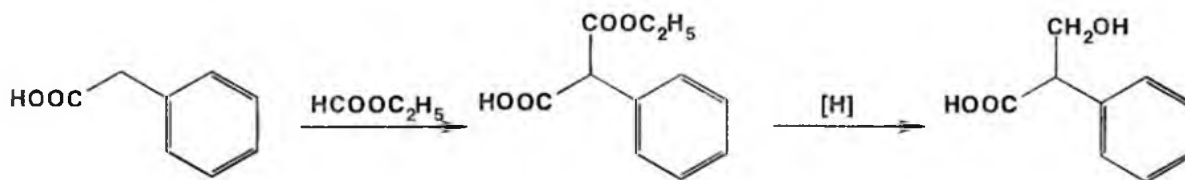
Синтез атропина был осуществлен Робинсоном в 1917 г. по следующей схеме:



Современный промышленный синтез атропина имеет в своей основе аналогичную схему. Источником получения янтарного альдегида является фуран, который последовательно превращают в дигидро-, а затем в тетрагидропроизводное:

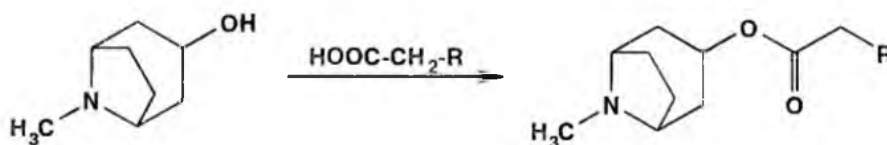


d,l-Троповую кислоту получают конденсацией этилформиата с фенилуксусной кислотой и последующим гидрированием полученного этилмалоната:



Потребность в скополамина гидробромиде удовлетворяется получением его из растительного сырья, в частности из семян дурмана индийского — *Datura innoxia* Mill. семейства пасленовых — *Solanaceae*.

Синтетические аналоги тропановых алкалоидов получают из тропина, предварительно полученного в результате гидролиза суммы тропановых алкалоидов, выделенных из растительного сырья. Общая схема синтеза сложных эфиров:



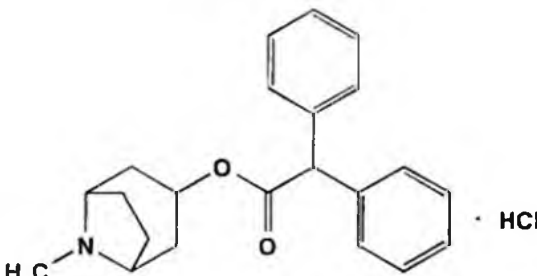
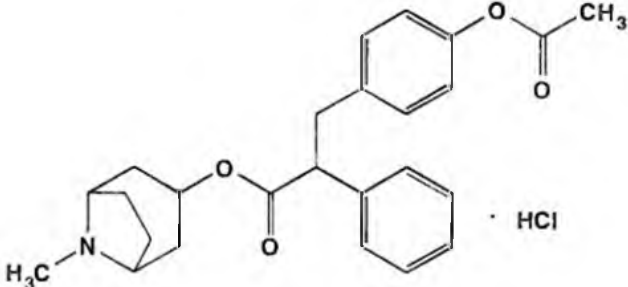
В качестве исходных продуктов для синтеза гоматропина, дифенилтропина и троподифена берут соответственно миндальную, дифенилуксусную и α -фенил- β -(*n*-ацетоксифенил)-пропионовую кислоту или хлорангидриды этих кислот.

По физическим свойствам производные тропана представляют собой белые кристаллические вещества. Наличие слабого кремового оттенка допускается у дифенилтропина и троподифена гидрохлоридов. Растворы атропина сульфата и скополамина гидробромида имеют характерную величину удельного вращения (табл. 61.1).

61.1. Свойства алкалоидов производных тропана и их синтетических аналогов

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Atropine Sulfate — атропина сульфат	тропинового эфира <i>d,l</i>-троповой кислоты сульфат	Белый кристаллический или слегка комкующийся порошок без запаха. Т. пл. атропина сульфата 188–194°C. Т. пл. основания атропина 115–117°. Угол вращения не более $-0,6^\circ$ (5%-ный водный раствор в трубке длиной 2 дм)
Scopolamine Hydrobromide — скополамина гидробромид	скопинового эфира <i>l</i>-троповой кислоты гидробромид	Бесцветные прозрачные кристаллы или белый кристаллический порошок. Т. пл. 193–197°C. Удельное вращение от -24 до -27° С (5%-ный водный раствор)
Homatropine Hydrobromide — гоматропина гидробромид	тропинового эфира миндальной кислоты гидробромид	Белый кристаллический порошок. Т. пл. 210–214°C

Окончание таблицы 61.1

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Diphenyltropine Hydrochloride — дифенилтропина гидрохлорид (Тропацин)	 тропинового эфира дифенилуксусной кислоты гидрохлорид	Белый или белый со слабым кремоватым оттенком кристаллический порошок. Т. пл. 212-216°C
Tropodifene Hydrochloride — троподифена гидрохлорид (Тропафен)	 α-фенил-β-(π-тропинового эфира ацетоксифенил) пропионовой кислоты гидрохлорид	Белый или белый со слабым серовато-кремоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 190-197°C

Соли тропановых алкалоидов и их синтетических аналогов легко растворимы в воде (атропина сульфат — очень легко), легко растворимы в этаноле (скополамина гидробромид — растворим, а гоматропина гидробромид — умеренно растворим). В хлороформе атропина сульфат практически нерастворим, скополамина гидробромид очень мало растворим, гоматропина гидробромид мало растворим, а дифенилтропина и троподифена гидрохлориды легко растворимы. По растворимости в хлороформе можно отличить природные алкалоиды от синтетических аналогов.

По ФС подлинность гоматропина гидробромида устанавливают по ИК-спектру, снятому в вазелиновом масле в области от 3700 до 400 см⁻¹. Он должен полностью совпадать с рисунком спектра, прилагаемым к ФС, по полосам поглощения. Аналогичным образом идентифицируют и другие производные тропана.

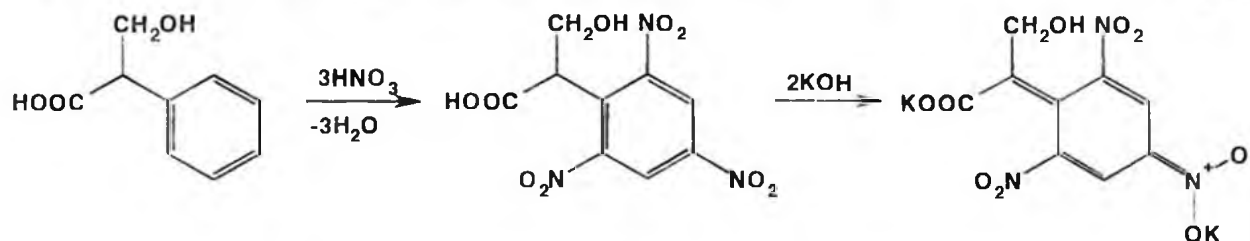
Известны спектрофотометрические методики идентификации атропина сульфата в максимумах поглощения при длинах волн 252, 258 и 264 нм и скополамина гидробромида при 251 и 263 нм (растворитель вода). Количественное спектрофотометрическое определение с достаточной точностью выполнить в УФ-области не представляется возможным, так как удельный показатель поглощения в этих условиях очень низкий (от 4,13 до 5,41). УФ-спектр 0,1%-ного водного раствора гоматропина гидробромида в области 220-300 нм имеет максимумы поглощения при 252, 257 и 263 нм и минимум поглощения при 248 нм. Раствор троподифена гидрохлорида в этаноле имеет максимумы светопоглощения при 259 и 265 нм, а в 0,025 М растворе гидроксида натрия — при 294 нм. В этих же условиях выполняют количественное спектрофотометрическое определение.

Для испытания подлинности и количественного определения производных тропана использован метод ГЖХ. Качественную оценку осуществляют по относительным объемам удерживания и индексам удерживания Ковача. При выполнении количественного определения используют внутренний стандарт.

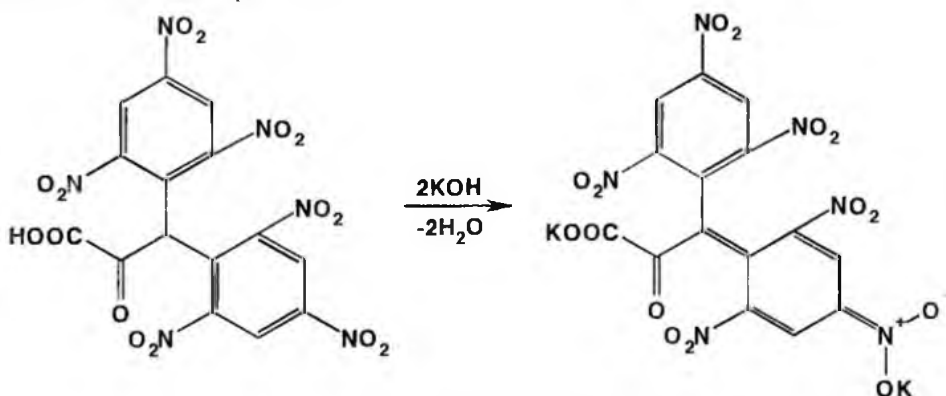
Методом ВЭЖХ на жидкостном хроматографе «Милихром» разработаны способы идентификации и определения производных тропана в лекарственных формах. Предложена унифицированная методика, основанная на использовании времени удерживания, коэффициента емкости и других факторов.

Испытания алкалоидов, производных тропана и их синтетических аналогов осуществляют также с помощью химических реакций: гидролиза, нитрования, окисления, обнаружения анионов, нейтрализации, обусловленных наличием в молекулах третичного атома азота, сложноэфирной группы, фенильного радикала, связанных неорганических кислот.

Для испытания подлинности атропина сульфата, скополамина гидробромида, дифенилтропина и троподифена гидрохлоридов используют реакцию Витали-Морена. Реакция основана на их гидролизе, нитровании и окислении выделившихся кислот (при выпаривании с концентрированной азотной кислотой). При действии на остаток после выпаривания спиртовым раствором гидроксида калия и ацетона происходит образование окрашенного в фиолетовый цвет соединения хиноидной структуры. Схема реакции на примере троповой кислоты:

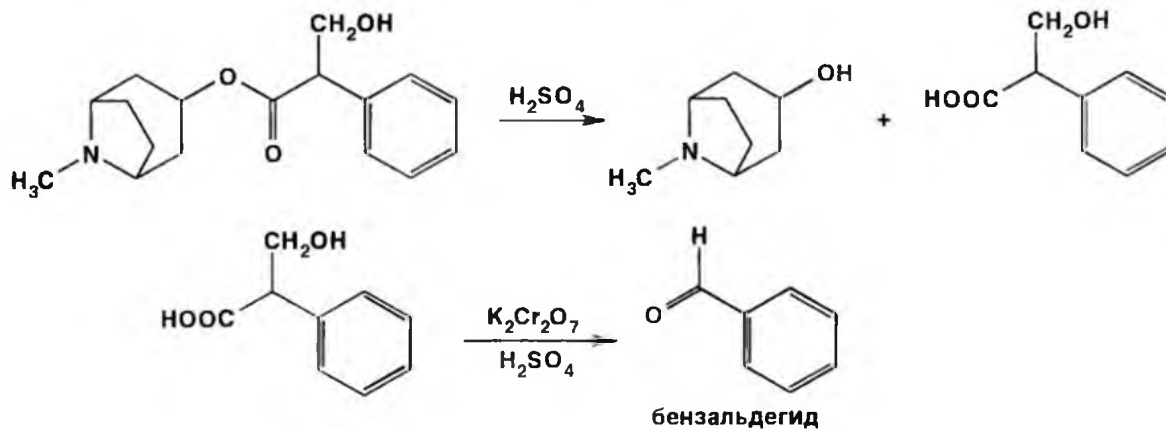


Дифенилуксусная кислота — составная часть структуры молекулы троподифена, как и троповая кислота, имеет ароматические ядра, также способные нитроваться:



Гоматропина гидробромид не дает реакции Витали-Морена, что позволяет отличать его от других производных тропана.

Общее испытание заключается в осаждении органических оснований из растворов действием гидроксидов щелочных металлов. Эту реакцию используют для установления подлинности атропина сульфата и гоматропина гидробромида, основания которых имеют характерную температуру плавления. Производные тропана можно также идентифицировать *осадительными* (общеклассическими) реактивами: раствором пикриновой кислоты, раствором йода, реактивами Марки, Драгендорфа и др. При нагревании основания атропина с раствором серной кислоты в присутствии кристалла дихромата калия ощущается запах горького миндаля вследствие образования бензальдегида:

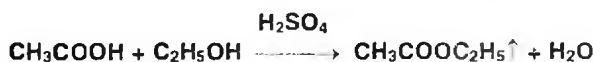
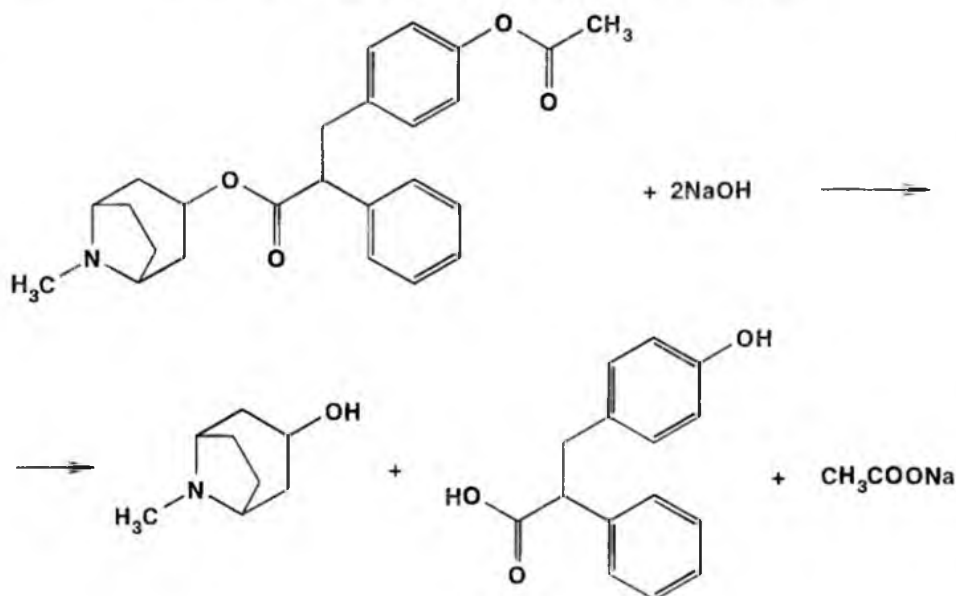


В аналогичную реакцию окисления дихроматом калия вступают гоматропина и скополамина гидробромиды.

Атропина сульфат и скополамина гидробромид в отличие от других алкалоидов не дают цветных реакций с концентрированной серной или азотной кислотой. Однако раствор *п*-диметиламинобензальдегида в концентрированной серной кислоте образует с ними продукты взаимодействия, имеющие малиновое окрашивание; β -нафтол в том же растворителе — зеленое окрашивание и флуоресценцию; гексаметиленetetрамин — розовую флуоресценцию.

Скополамина гидробромид при окислении молибдатом аммония в присутствии хлороводородной кислоты приобретает слабую серовато-желтую окраску, интенсивность которой усиливается при нагревании, а затем она переходит в темно-синюю. Если использовать вместо хлороводородной серную кислоту, то синяя окраска появляется без предварительного нагревания.

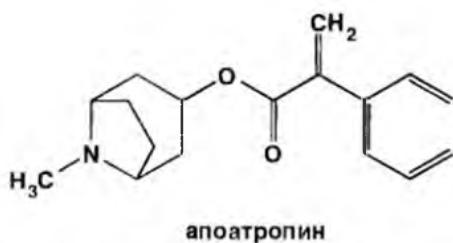
Из раствора гоматропина гидробромида в воде после добавления нескольких капель 0,1 М раствора йода выпадает бурый осадок полийодида. Основание гоматропина при нагревании со спиртовым раствором дихлорида ртути образует характерно окрашенные продукты. Дифенилтропин отличают от троподифена путем обнаружения ацетоксигруппы по образованию этилацетата, имеющего специфический запах. Происходят последовательно вначале реакция гидролиза (в щелочной среде), а затем, после добавления этанола, реакция эстерификации (в кислой среде):



Для обнаружения тропидифена гидрохлорида предложена *гидроксисовая реакция*. После прибавления к его раствору щелочного раствора гидроксиламина, 2,5 М раствора хлороводородной кислоты и 10%-ного раствора хлорида железа (III) появляется вишнево-красное окрашивание.

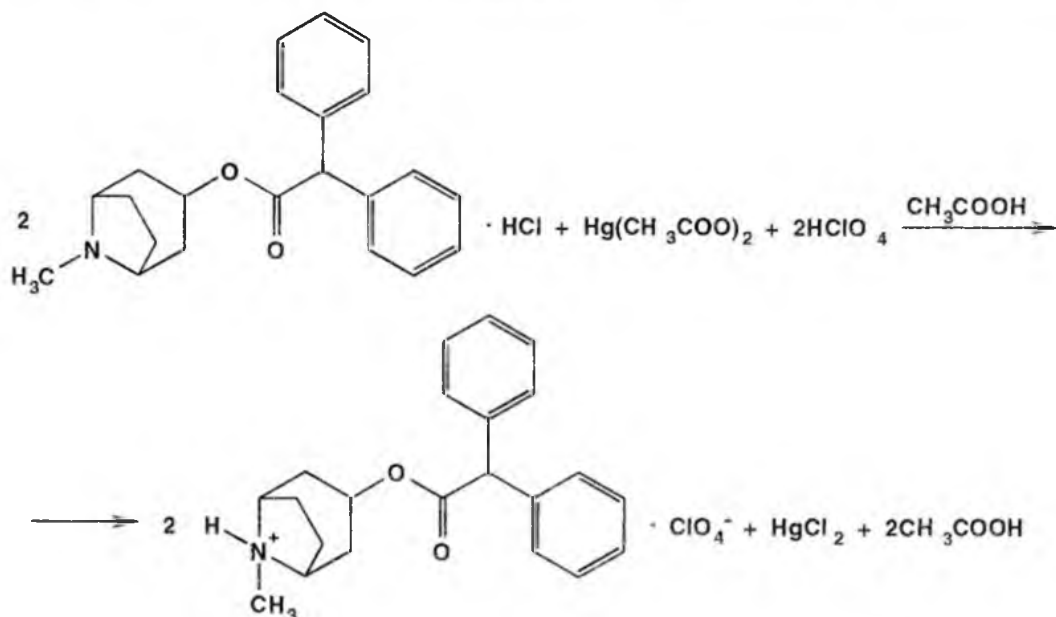
Атропина сульфат испытывают на наличие сульфат-иона, а дифенилтропина и тропидифена гидрохлориды — хлорид-иона. Гидробромиды скополамина и гоматропина дают положительную реакцию на бромид-ион. Наличие бромид-иона в гоматропина гидробромиде можно установить, действуя сульфатом меди и концентрированной серной кислотой. Образуется черный осадок и фиолетовое окрашивание жидкости.

При испытании на чистоту устанавливают допустимые пределы примесей посторонних алкалоидов. Это вызвано тем, что исходный продукт синтеза — тропин получают обычно гидролизом смеси алкалоидов, производных тропана. Поэтому, например, в гоматропина гидробромиде возможно наличие примесей (но не более 2%) атропина, гиосциамина, скополамина и других алкалоидов. Допустимо содержание апоатропина в атропина сульфате (не более 0,2%), следы апоатропина и апоскополамина в скополамина гидробромиде. Эти посторонние алкалоиды обладают восстанавливающими свойствами (обесцвечивают раствор перманганата калия) вследствие наличия в молекуле непредельной связи:

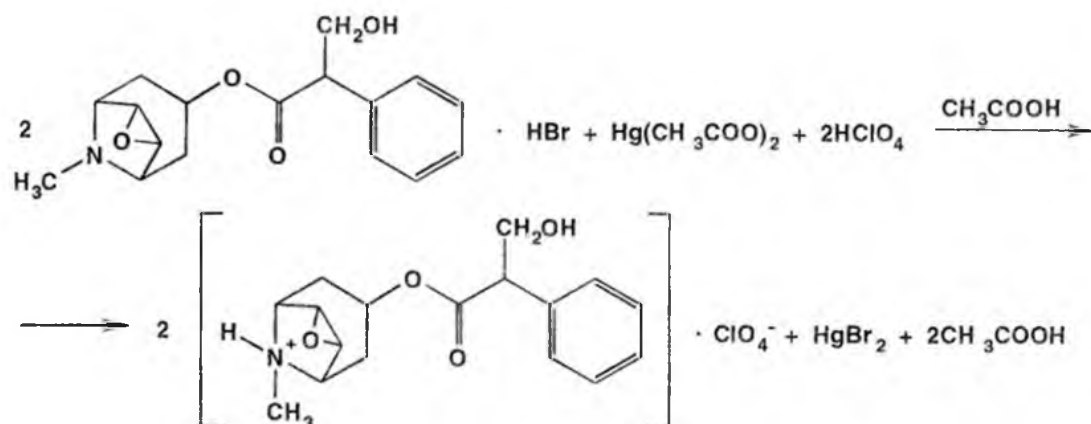


Указанные примеси определяют также методом ТСХ на пластинках Силуфол УФ-254.

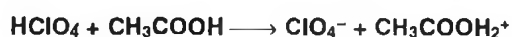
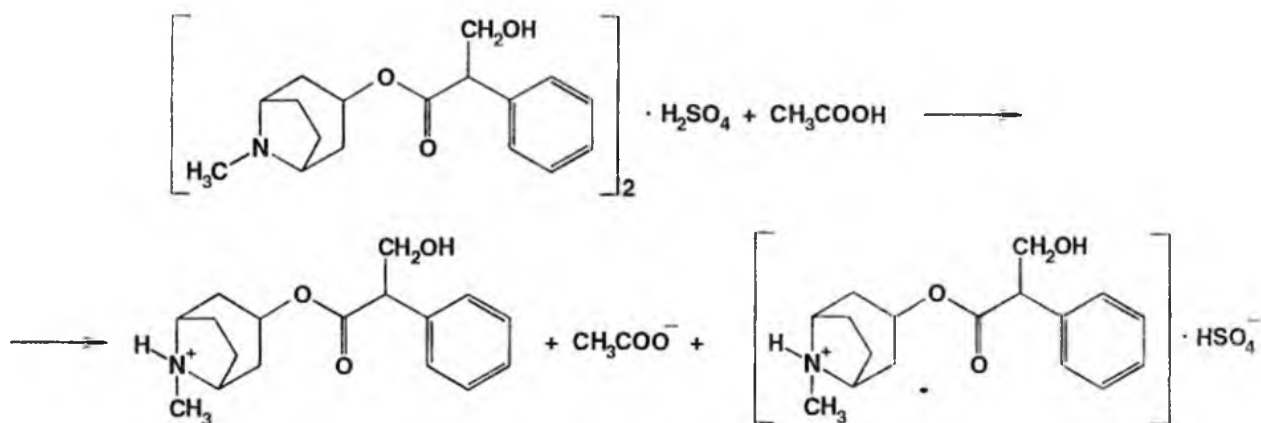
Количественное определение производных тропана выполняют методом неводного титрования. Титруют в среде безводной уксусной кислоты 0,1 М раствором хлорной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый). Титрование гидрохлоридов (дифенилтропина и тропидифена), а также гидробромидов скополамина и гоматропина проводят в присутствии ацетата ртути (II), подавляющего диссоциацию галогенид-ионов. Так, например, при определении дифенилтропина гидрохлорида происходит следующий химический процесс:

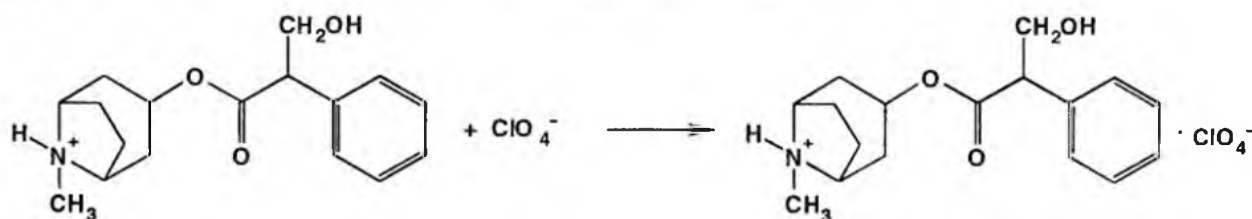


Аналогичная схема лежит в основе количественного определения скополамина гидробромида:

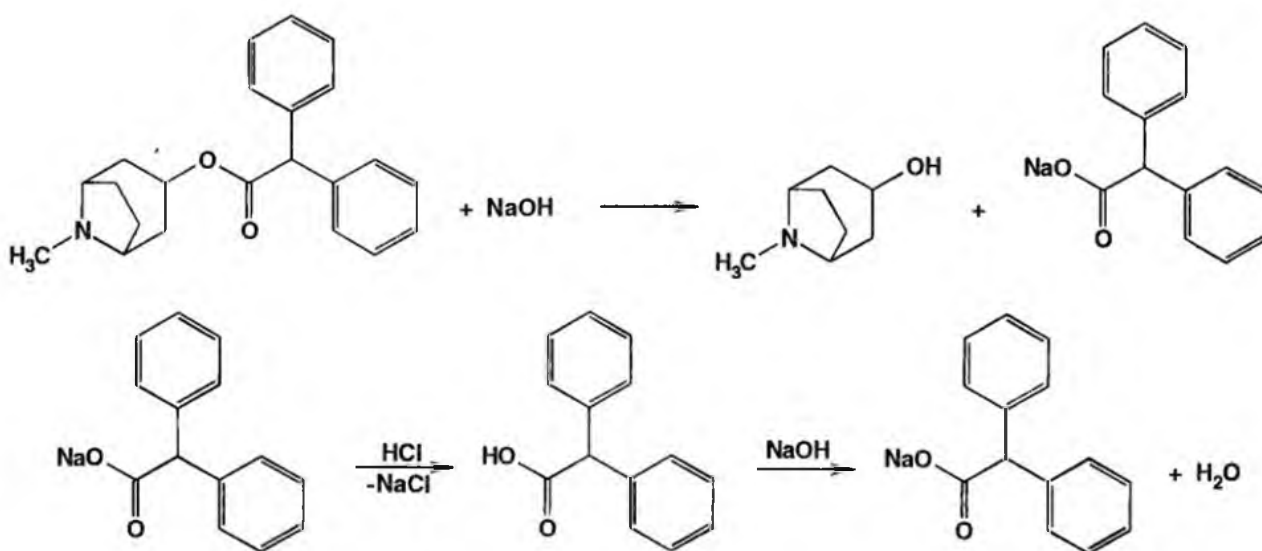


Атропина сульфат определяют без добавления ацетата ртути (II), так как серная кислота ведет себя как одноосновная кислота:





Известны также способы определения производных тропана методом нейтрализации в водно-спиртовой среде в присутствии хлороформа, который извлекает образующееся в процессе титрования основание (индикатор фенолфталеин). Такие способы разработаны для атропина сульфата, гоматропина гидробромида. Скополамина гидробромид можно определять аргентометрическим методом в уксуснокислой среде (индикатор бромфеноловый синий). Для дифенилтропина гидрохлорида известна методика, заключающаяся в гидролизе, извлечении эфиром образовавшейся дифенилуксусной кислоты и титрования последней 0,1 М раствором гидроксида натрия (индикатор фенолфталеин). При этом последовательно происходят следующие химические реакции:



Атропина сульфат, гоматропина и скополамина гидробромиды определяют также в водных растворах, подкисленных хлороводородной кислотой, обратным йодометрическим методом, используя реакцию образования полийодидов.

Способы фотокolorиметрического и фотонейтриметрического определения основаны на использовании цветных и осадочных реакций с пикриновой, фосфорновольфрамовой кислотой и другими реактивами.

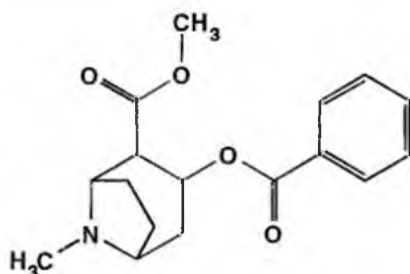
Разработаны унифицированные методики экстракционно-фотометрического определения атропина сульфата, гоматропина гидробромида, скополамина гидробромида, тропидифена гидрохлорида в лекарственных формах, галеновых препаратах. В качестве реагента используют метиловый оранжевый, образующий с производными тропана ионные ассоциаты, окрашенные в желтый цвет ($\lambda = 420-425$ нм), экстрагируемые хлороформом. В целях сокращения продолжительности выполнения анализа и количества используемых реагентов применяют субстехиометрический вариант экстракции (В.А. Карпенко).

Атропина сульфат, скополамина гидробромид, гоматропина гидробромид и дифенилтропина гидрохлорид хранят по списку А в хорошо закупоренной таре, предохраняя от действия света и влаги. Тропидифена гидрохлорид хранят по списку Б в сухом, защищенном от света месте.

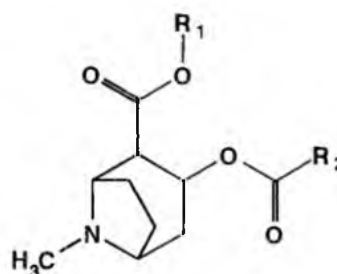
Атропина сульфат в очень малых дозах (0,0005-0,001 г внутрь или 0,25-0,5 мл 0,1%-ного раствора при подкожном введении) назначают при бронхиальной астме, спазмах кишечника, мочевых путей. Для лечения глазных заболеваний атропина сульфат и гоматропина гидробромид используют в виде 0,5-1,0%-ных растворов. Скополамина гидробромид в малых дозах (0,00025-0,0005 г внутрь или 0,5-1,0 мл 0,05%-ных растворов подкожно) назначают как успокаивающее средство в неврологической практике. В глазной практике скополамина гидробромид назначают в виде 0,25%-ных растворов. Дифенилтропина гидрохлорид назначают внутрь по 0,01 г при паркинсонизме, спастических парезах и параличах, бронхиальной астме. Тропидифена гидрохлорид в виде 1-2%-ных растворов по 1-2 мл вводят подкожно или внутримышечно для лечения нарушений периферического кровообращения и купирования гипертонических кризов.

61.3. Алкалоиды, производные экгонина

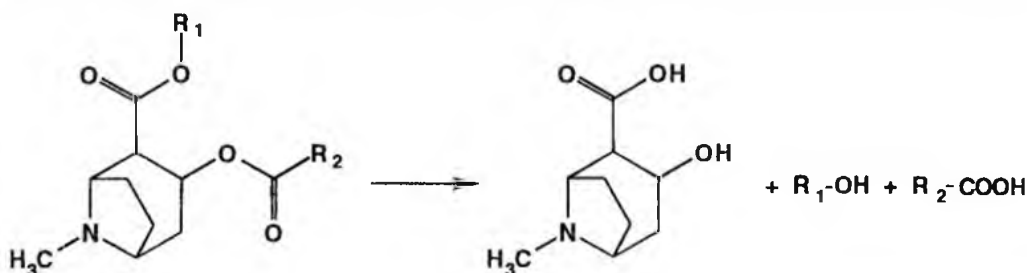
Основу химической структуры молекул этих алкалоидов составляет оксикислота экгонин (тропин-2-карбоновая кислота). Основным алкалоидом, производным экгонина является кокаин, который был открыт Ниманом в 1860 г. Его местно-анестезирующее действие обнаружено в 1879 г. русским фармакологом В.К. Анрепом. В 1898 г. установлена химическая структура кокаина. В листьях кокаинового куста (*Erythroxylon coca Lam.*), произрастающего в Южной Америке и культивируемого в Индии, на Цейлоне и Яве, содержится десять различных алкалоидов, сумма которых составляет 1,5%, в том числе 0,5% приходится на долю кокаина. Из других алкалоидов — циннамилкокаин, α - и β -труксиллины, бензоилэкгонин, метиловый эфир экгонина и другие представляют собой сложные эфиры экгонина, которые отличаются от кокаина структурой связанных с ним органических кислот и спиртов:



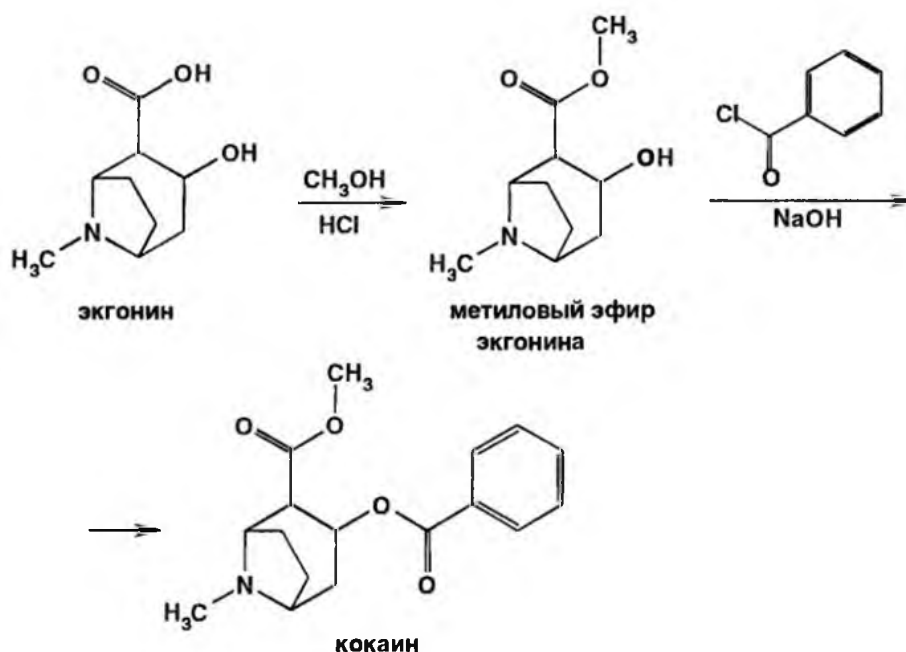
кокаин

общая формула алкалоидов
листьев кока

Для последующего синтеза кокаина извлекают из растительного сырья сумму алкалоидов. После отделения кокаина оставшиеся алкалоиды подвергают гидролизу, в результате которого получают экгонин и смесь различных кислот и спиртов:



Экгонин обрабатывают метанолом (в кислой среде), а затем на полученный метиловый эфир экгонина действуют бензоилхлоридом (в щелочной среде):



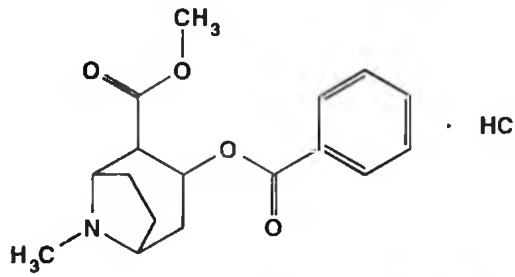
Этот способ позволяет значительно повысить выход кокаина из растительного сырья.

Полный синтез кокаина был впервые осуществлен Вильштеттером в 1902 г.

Кокаин существует в виде четырех изомеров: *транс* (+ и -), *цис* (+ и -). Синтетический кокаин представляет собой рацемат, из которого выделяют наиболее активный *цис*-левовращающий оптический изомер и кристаллизуют его в виде гидрохлорида.

Кокаина гидрохлорид — белое вещество с характерными физическими свойствами (табл. 61.2). Он очень легко растворим в воде и легко — в этаноле. Растворим в хлороформе, практически нерастворим в эфире.

61.2. Свойства кокаина гидрохлорида

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Cocaine Hydrochloride — кокаина гидрохлорид	 <i>l</i>-<i>цис</i>-метилового эфира бензоилэктонина гидрохлорид	Бесцветные игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса, вызывает на языке чувство онемения. Т. пл. не ниже 195°C. Удельное вращение от -71 до -73° (2,5%-ный водный раствор)

Удельный показатель поглощения водного раствора кокаина при длине волны 233 нм равен 363. Это позволяет идентифицировать и количественно определять его спектрофотометрическим методом.

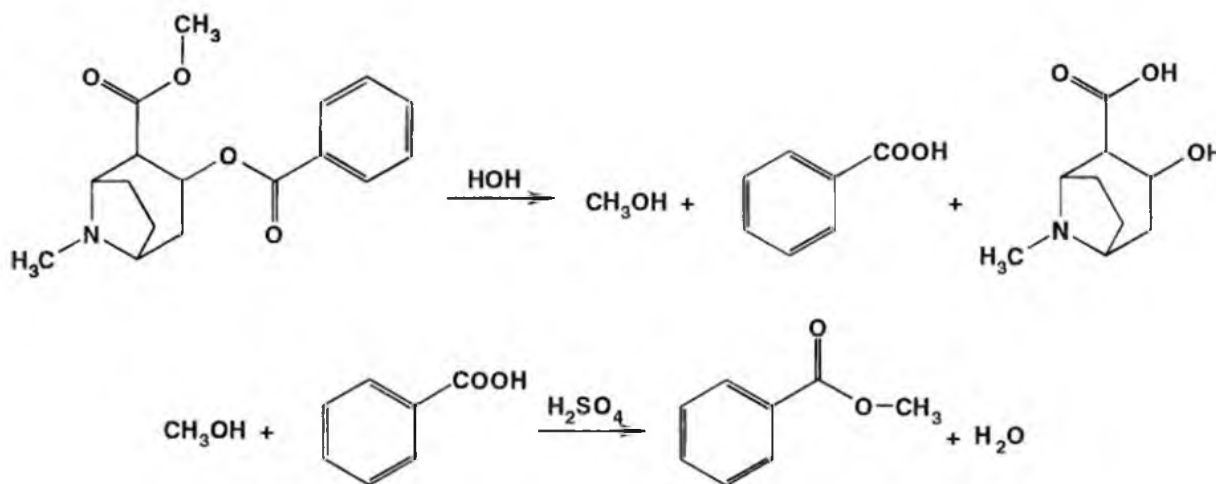
Для испытания кокаина гидрохлорида используют химические реакции, обусловленные наличием тех же функциональных групп, что и у производных тропана.

Для установления подлинности кокаина рекомендуют капельную реакцию с 1%-ным раствором перманганата калия. Образуется кристаллический фиолетовый осадок перманганата кокаина (в отличие от прокаина):



Если к водному раствору кокаина прибавлять по каплям 5%-ный раствор хромовой кислоты, то от каждой капли появляется быстроисчезающее помутнение. При последующем добавлении концентрированной хлороводородной кислоты появляется аморфный оранжево-желтый осадок.

При нагревании с концентрированной серной кислотой происходит кислотный гидролиз кокаина с образованием метилового спирта и бензойной кислоты. Последние взаимодействуют между собой, образуя метиловый эфир бензойной кислоты, имеющий характерный запах. После охлаждения выпадают кристаллы непрореагировавшей бензойной кислоты (растворяющиеся в этаноле):



Кокаина гидрохлорид можно идентифицировать с помощью общесалкоидных реактивов (пикриновой кислоты, раствора йода). Пикрат кокаина имеет температуру плавления 165-166°C. Едкие щелочи осаждают из растворов основание кокаина. Реакцию Витали-Морена (в отличие от атропина, скополамина и тропидифена) кокаин не дает. Хлорид-ион открывают по образованию хлорида серебра.

Количественное определение кокаина гидрохлорида выполняют методом несводного титрования подобно другим гидрохлоридам слабых оснований (например, дифенилтропина). Определить кокаина гидрохлорид можно также нейтрализацией 0,1 М раствором гидроксида натрия спиртовых растворов в присутствии хлороформа (индикатор фенолфталеин) или обратным йодометрическим методом после осаждения полийодида кокаина $C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HI \cdot I_2$.

Описаны способы качественного и количественного определения кокаина гидрохлорида методом ГЖХ с использованием тех же параметров, что и при анализе производных тропана (см. 61.2).

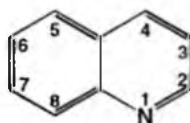
Кокаина гидрохлорид хранят по списку А в хорошо закупоренных склянках оранжевого стекла, в защищенном от света месте. Строго соблюдают правила хранения, установленные для наркотических веществ. Применяют кокаина гидрохлорид в качестве местно-анестезирующего средства для анестезии конъюнктивы и роговицы (1-3%-ные растворы), слизистых оболочек рта, носа, гортани, мочевых путей (2-5%-ные растворы).

Большим недостатком кокаина является его способность вызывать состояние эйфории, обусловленное возбуждающим действием на центральную нервную систему. Вследствие этого развивается кокаинизм — болезненное пристрастие к кокаину.

ГЛАВА 62. ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОЛИНА

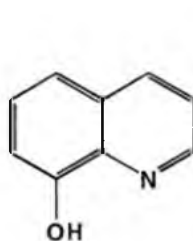
62.1. Общая характеристика

Хинолин представляет собой конденсированную систему, образованную ароматическим бензольным ядром и пиридиновым циклом:

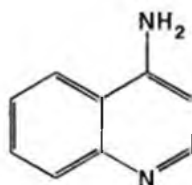


Впервые хинолин выделен в 1834 г. из каменноугольной смолы, а несколько позже А.М. Бутлеровым и А.Н. Вышнеградским было доказано наличие его в молекуле хинина. Это послужило толчком для исследований в области создания противомаларийных средств в ряду производных хинолина.

В этой главе будут рассмотрены алкалоиды хинной корки, в т. ч. применяемые в качестве лекарственных веществ. Молекулы этих природных соединений включают две конденсированные системы: хинолин и хинуклидин. Исследование связи между химическим строением и фармакологическим действием различных соединений привело к получению активных антипротозойных и иммунодепрессивных средств среди производных 4-аминохинолина и эффективных антибактериальных лекарственных веществ производных 8-оксихинолина:

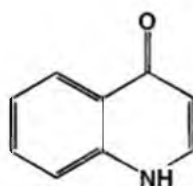


8-оксихинолин

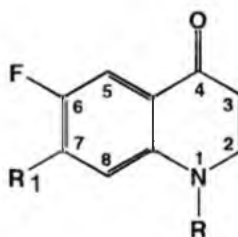


4-аминохинолин

Крупным достижением последних двух десятилетий явилось создание новых эффективных синтетических антибактериальных лекарственных веществ производных хинолона-4 — *фторхинолонов*. Особенность их химической структуры — наличие в положении 4 хинолинового ядра оксогруппы и атома фтора в положении 6:



хинолон-4



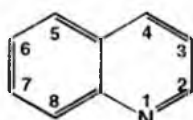
фторхинолоны

В положении 3 они имеют карбоксильную группу, а в положении 7 (R_1) — пиперазиновый цикл.

62.2. Алкалоиды, производные хинолина

Важнейшим природным источником получения производных хинолина является хинная корка, содержащая 24 алкалоида (2-15%). Получают хинную корку от различных видов хинного дерева (*Cinchona*), произрастающих в Южной Америке и культивируемых на острове Ява. Хинная корка известна как противомаларийное средство с начала XVII в. Содержащиеся в ней вещества были исследованы проф. Харьковского университета Ф.И. Гизе в 1814 г. В 1820 г. французскими учеными Пельтье и Кавенту из хинной корки выделен хинин и другие алкалоиды. Химическая структура хинина выяснена в 1907 г., а полный синтез осуществлен в 1945 г. американскими учеными Вудвордом и Дерингом. Крупные исследования в области изучения химической структуры хинина и получения его синтетических аналогов были выполнены во ВНИХФИ в 1929-1950 гг. М.В. Рубцовым, О.Ю. Магидсоном и др.

Структурной основой большинства алкалоидов, содержащихся в хинной корке, служат две гетероциклические системы: хинолин (конденсированное ядро пиридина и бензола) и хинуклидин (конденсированная система, состоящая из двух пиперидиновых циклов):

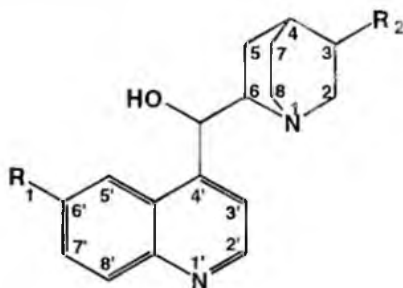


хинолин



хинуклидин

В молекуле хинина эти два цикла связаны между собой карбинольной группой $-\text{CH}(\text{OH})-$.
Общая формула алкалоидов хинной корки:



Алкалоиды отличаются друг от друга радикалами R_1 и R_2 (табл. 62.1).

Фармакологическая активность алкалоидов хинной корки находится в зависимости как от химической структуры, так и от оптической изомерии. Применяемые в медицинской практике алкалоиды хинин и хинидин едины по химическому строению. Оба представляют собой 6'-метоксихинолил-(4')-[5-винилхинуклидил-(2)]-карбинол, но являются оптически-антиподами.

62.1. Радикалы и оптическая изомерия алкалоидов хинной корки

R_1	R_2	Алкалоиды	
		<i>l</i> -изомер	<i>d</i> -изомер
$\text{CH}_3\text{O}-$	$\text{CH}_2=\text{CH}-$	Хинин	Хинидин
$\text{H}-$	$\text{CH}_2=\text{CH}-$	Цинхонидин	Цинхонин
$\text{CH}_3\text{O}-$	CH_3-CH_2-	Гидрохинин	Гидрохинидин
$\text{H}-$	CH_3-CH_2-	Гидроцинхонидин	Гидроцинхонин
$\text{HO}-$	$\text{CH}_2=\text{CH}-$	Купресин	—

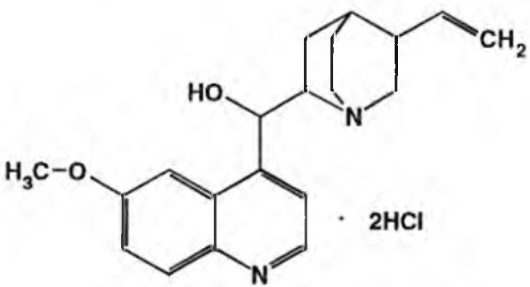
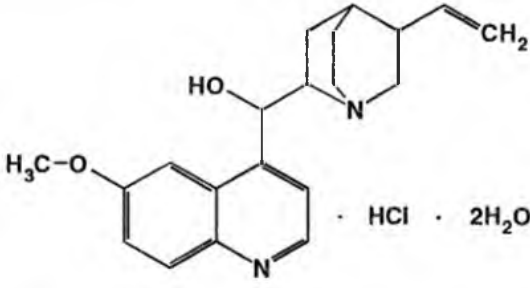
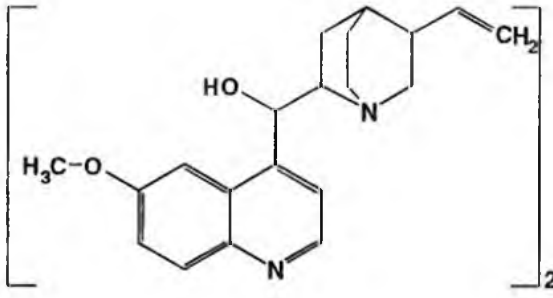
Хинин представляет собой двухкислотное основание. Это обусловлено наличием в его молекуле двух атомов азота (в хинолиновой и хинуклидиновой системах). Более сильные основные свойства проявляет азот, содержащийся в ядре хинуклидина. Являясь двухкислотным основанием, хинин образует два типа солей: основные и нейтральные. Соли, содержащие два эквивалента кислоты, в растворах подвергаются гидролизу и показывают кислую реакцию.

В медицине применяют соли хинина: хинина дигидрохлорид, хинина гидрохлорид и хинина сульфат (табл. 62.2). Источник их получения — хинная корка.

Поскольку в растительном сырье алкалоиды содержатся в виде солей хинной кислоты, измельченную хинную корку обрабатывают известковым молоком в смеси со щелочью. Образовавшиеся основания извлекают бензолом, получая сумму алкалоидов. Хинин отделяют в виде мало растворимого сульфата. Остальные алкалоиды разделяют с помощью ионообменной хроматографии. Хинина сульфат очищают перекристаллизацией и переводят вновь в основание. Из основания получают хинина дигидрохлорид и гидрохлорид.

По физическим свойствам соли хинина представляют собой бесцветные кристаллические вещества, без запаха, отличающиеся очень горьким вкусом. Под действием света постепенно желтеют. Все они являются левовращающими оптическими изомерами (табл. 62.2).

62.2. Свойства солей хинина

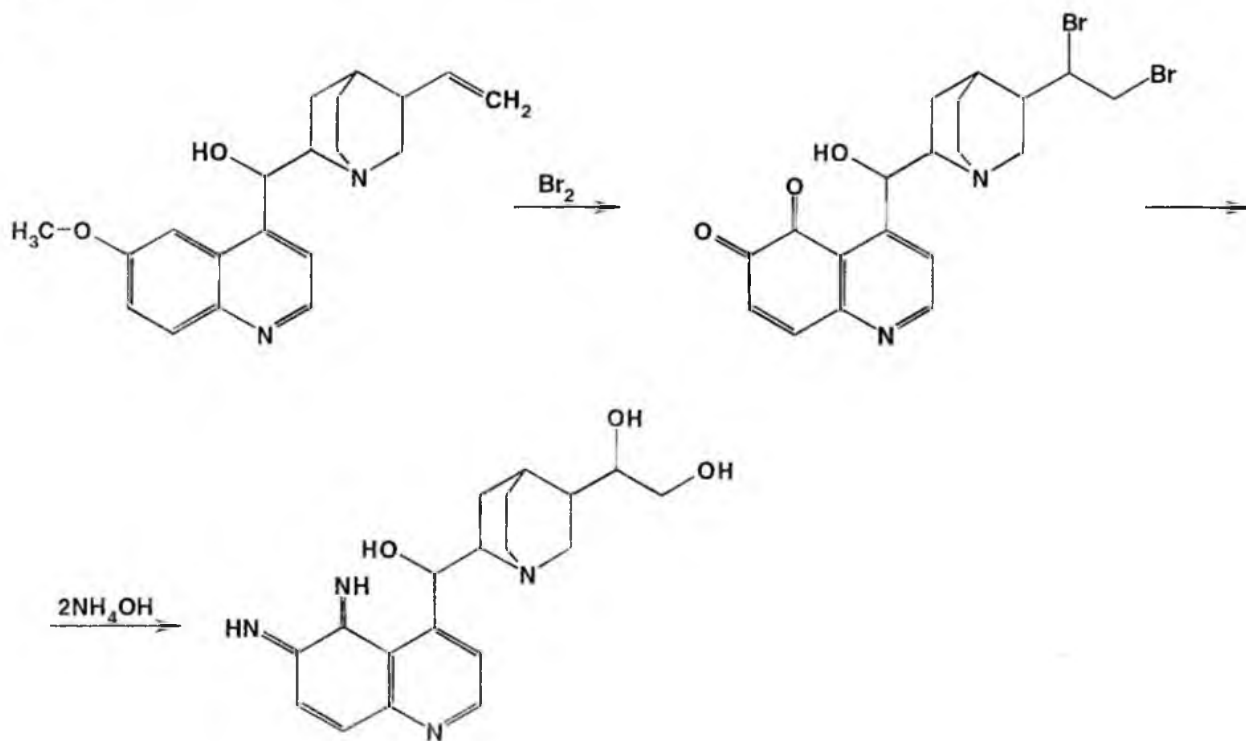
Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Chinine (Quinine) Dihydrochloride — хинина дигидрохлорид	 6'-метоксихинолил-(4')-[5-винилхиноклидил-(2)]-карбинола дигидрохлорид	Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха. Удельное вращение 3%-ного раствора в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты около -225°
Chinine (Quinine) Hydrochloride — хинина гидрохлорид	 6'-метоксихинолил-(4')-[5-винилхиноклидил-(2)]-карбинола гидрохлорид	Бесцветные блестящие шелковистые иголки или белый мелкокристаллический порошок без запаха. Выветривается. Удельное вращение 3%-ного раствора в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты около -245°
Chinine (Quinine) Sulfate — хинина сульфат	 6'-метоксихинолил-(4')-[5-винилхиноклидил-(2)]-карбинола сульфат	Бесцветные блестящие шелковистые игольчатые кристаллы или белый мелкокристаллический порошок без запаха. Удельное вращение 3%-ного раствора в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты около -240°

Соли хинина различаются по растворимости в воде: дигидрохлорид — очень легко растворим, гидрохлорид — растворим, а сульфат — мало растворим в воде. Хинина гидрохлорид лучше, чем сульфат и дигидрохлорид, растворим в этаноле и хлороформе. Хинина сульфат можно отличить от гидрохлорида и дигидрохлорида не только по растворимости в воде, но и с помощью химических реакций на хлорид- и сульфат-ионы.

Для испытания на подлинность используют УФ-спектрофотометрию. Растворы в этаноле хинина гидрохлорида и хинина сульфата имеют максимумы поглощения при 234, 278 и 331 нм, а в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты — при 318 и 347 нм.

Используемые для испытаний солей хинина химические реакции основаны на наличии восстановительных, кислотно-основных свойств, третичных атомов азота в молекулах и связанных с основаниями алкалоидов минеральных кислот.

Общей реакцией на хинин является так называемая *талейохинная проба*. Она заключается в окислении хинина бромной водой до образования бесцветного раствора *орто*-хинона. Последующее действие раствором аммиака приводит к образованию дииминопроизводных *орто*-хиноидной структуры, окрашенных в изумрудно-зеленый цвет:



галеихин

Алкалоиды хинной корки, не содержащие в молекуле метоксильной группы, этой реакции не дают.

Характерной особенностью хинина является наличие голубой флуоресценции в растворах серной кислоты. В присутствии окислителей цвет флуоресценции изменяется. Так, например, при действии насыщенным раствором бромной воды образуется желто-зеленая флуоресценция. Флуоресцентные реакции происходят и при воздействии на соли хинина и хинидина другими окислителями (концентрированными серной и азотной кислотами, пероксидом водорода, периодатом калия) в различных растворителях (воде, этаноле, диоксане, диметилформамиде).

Для идентификации солей хинина можно использовать *осадительные* (общесалкалоидные) реактивы на органические основания: пикриновую кислоту, дихлорид ртути, танин, фосфорновольфрамовую кислоту. Подкисленный серной кислотой раствор хинина в этаноле при взаимодействии со спиртовым раствором йода образует характерные (в виде листочков) зеленые кристаллы *герепатита*:



Наличие метоксильной группы в молекуле хинина можно обнаружить сплавлением с перекисью бензоила. Образуется формальдегид, который под действием хромотроповой кислоты в присутствии концентрированной серной кислоты приобретает фиолетовое окрашивание.

Количественное определение солей хинина выполняют гравиметрическим методом. Он основан на осаждении основания хинина из солей (раствором гидроксида натрия), четырехкратном извлечении его хлороформом и взвешивании остатка, полученного после отгонки хлороформа. Определить содержание солей хинина можно также методом нейтрализации 0,1 М раствором гидроксида натрия в смеси этанола и хлороформа (индикатор фенолфталсин). Оба способа основаны на реакции нейтрализации солей, например хинина сульфата:



МФ рекомендует для определения солей хинина метод неводного титрования в смеси ледяной уксусной кислоты и уксусного ангидрида (50:20). При определении хинина гидрохлорида и дигидрохлорида прибавляют раствор ацетата ртути в ледяной уксусной кислоте и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый).

Известен метод бромид-броматометрического определения хинина гидрохлорида. В присутствии концентрированной хлороводородной кислоты и бромида калия титруют 0,1 М раствором бромата калия до устойчивой желтой окраски.

Соли хинина определяют йодометрическим методом, основанным на образовании полийодида в среде насыщенного раствора хлорида натрия, а хинина гидрохлорид и хинина сульфат — спектрофотометрическим методом (растворитель этанол или 0,1 М раствор хлороводородной кислоты). Выделенное из солей (хлороформом с этанолом 2:1) основание хинина определяют флуориметрическим методом. Для этого растворитель отгоняют, остаток растворяют в 0,1 М серной кислоте и измеряют при 430 нм интенсивность флуоресценции.

Показана возможность использования метода ГЖХ для качественного и количественного анализа хинина гидрохлорида путем прямого хроматографирования. Качественную оценку проводят, устанавливая величину отношения его времени удерживания к внутреннему стандарту (2,22 отн. ед.). Количественное определение выполняют методом внутреннего стандарта.

Соли хинина хранят в хорошо закупоренной таре, предохраняющей от действия света, так как под его влиянием хинин постепенно разлагается, приобретая желтое окрашивание.

Применяют соли хинина в качестве противомалярийных средств. Назначают хинина сульфат и гидрохлорид внутрь по 1,0–2,0 г в сутки, а хинина дигидрохлорид — для парентерального введения по 1–2 мл 25–50%-ного раствора.

Правовращающим оптическим изомером хинина является сопутствующий ему в хинной корке алкалоид хинидин, который в виде сульфата (Quinidine Sulfate) применяют в медицинской практике. По внешнему виду хинидина сульфат и хинина сульфат идентичны. Хинидина сульфат умеренно растворим в воде, растворим в этаноле и хлороформе.

Для испытаний хинидина сульфата используют те же методы и химические реакции, что и для оценки качества хинина сульфата. Небольшое различие имеется в ИК-спектрах. У хинина характерные полосы наблюдаются при 1235 и 1030 см^{-1} , а у хинидина — при 1262 и 1040 см^{-1} . Удельное вращение 2%-ного раствора хинидина в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты в отличие от солей хинина находится в пределах от +275 до +290°.

Соли хинина и хинидина с солями алюминия в водной среде образуют голубую флуоресценцию с максимумом излучения 450 нм. Реакция обусловлена образованием комплексов иона алюминия с хинином или хинидином за счет свободных электронных пар гетероатомов азота и гидроксильной группы.

Известны цветные реакции, позволяющие отличать хинин от хинидина. Так, если одну каплю спиртового подкисленного серной кислотой раствора нанести на фильтровальную бумагу и в течение 30 сек обрабатывать парами йода, то в присутствии хинина появляется серовато-синее пятно с темно-желтым ободком, а в присутствии хинидина — темно-желтое пятно.

Хинин и хинидин могут быть разделены методом ТСХ на пластинках с силикагелем в системе растворителей хлороформ-ацетон-диэтиламин (5:4:1). В качестве проявителя используют разведенную серную кислоту, после чего в УФ-свете обнаруживаются пятна с синей флуоресценцией. Значения R_f хинина и хинидина соответственно равны 0,19 и 0,33.

Известна методика титриметрического определения сульфатов хинина и хинидина в неводной среде. Вначале избытком перхлората бария осаждают сульфат-ионы в среде уксусной кислоты. Затем титруют основания хинина или хинидина в системе диоксан-уксусная кислота (2:1) раствором хлорной кислоты в безводной уксусной кислоте (индикатор кристаллический фиолетовый). Количественное определение хинидина выполняют также методом неводного титрования, растворяя навеску в смеси хлороформа и уксусного ангидрида. Титрантом служит хлорная кислота, а эквивалентную точку устанавливают потенциометрическим методом.

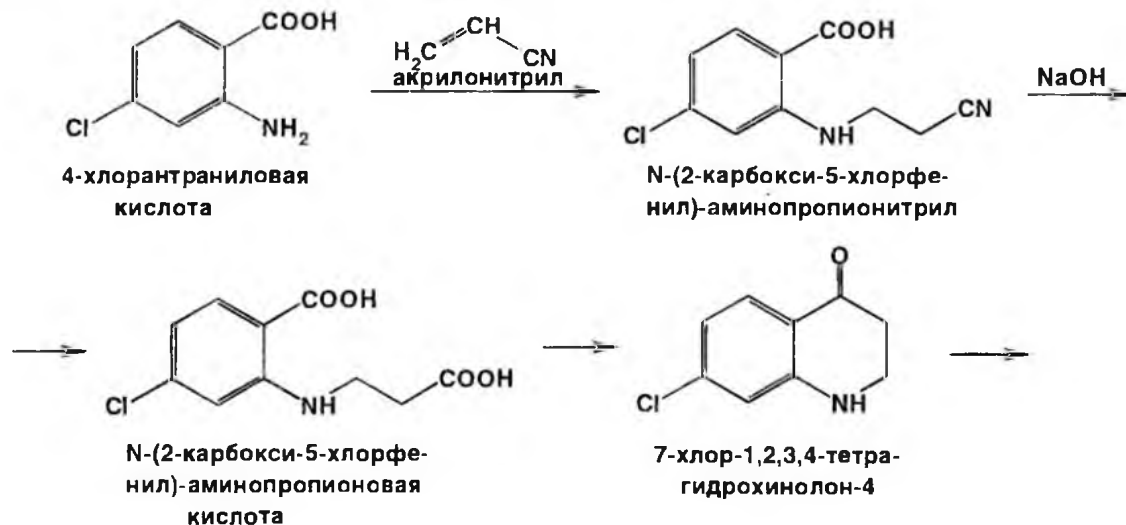
Определить содержание хинидина сульфата можно также методом ВЭЖХ на обращенных фазах с применением флуоресцентного детектора. Время удерживания хинидина составляет 5,6 мин. Оно отличается от времени удерживания дигидрохинина (6,5 мин), примесь которого в хинидине часто встречается и составляет 10–15%. Расчет содержания выполняют с помощью метода абсолютной калибровки.

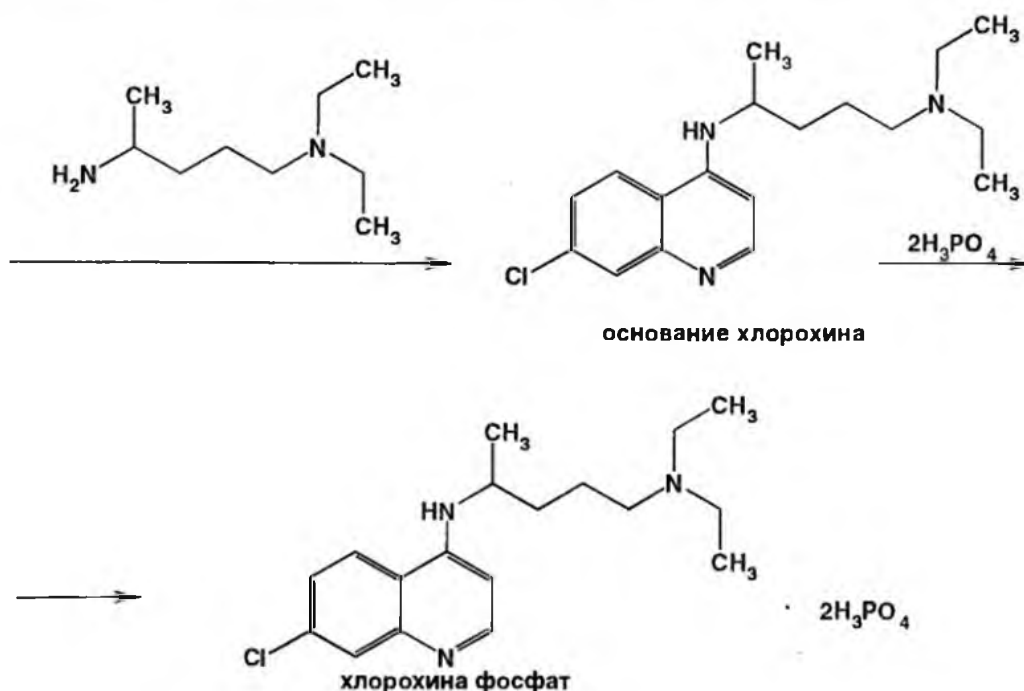
Хранят хинидина сульфат в хорошо закупоренной таре, предохраняющей от действия света. Назначают при различных видах аритмий в виде таблеток по 0,1 и 0,2 г как антиаритмическое средство пролонгированного действия.

62.3. Производные 4-аминохинолина

Из числа производных 4-аминохинолина применяют лекарственные вещества хлорохина фосфат (хингамин) и гидроксихлорохина сульфат (плаквенил) (табл. 62.3). Общий принцип их синтеза основан на предварительном получении ядра хинолина, содержащего метоксигруппу или атом хлора. Затем к этому ядру присоединяют радикал диэтиламиноалкиламина и превращают органическое основание в соль.

Рассмотрим в качестве примера общую схему синтеза хлорохина фосфата:





62.3. Свойства производных 4-аминохинолина

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Chloroquine Phosphate — хлорохина фосфат (Хингамин)	4-[(1'-метил-4'-диэтиламинобутиламино)-7-хлорхинолина дифосфат	Белый или белый с легким кремовым оттенком кристаллический порошок без запаха или почти без запаха. Т. пл. 214,5–218°C (с разложением)
Hydroxychloroquine Sulfate — гидроксихлорохина сульфат (Плаквенил)	4-[1-метил-4-(этил-2-оксипропил)-аминобутиламино]-7-хлорхинолина сульфат	Белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Т. пл. 198 и 240°C

Сходство химической структуры обуславливает общность физических и химических свойств (табл. 62.3) хлорохина фосфата и гидроксихлорохина сульфата. Это белые кристаллические вещества горького вкуса, легко растворимые в воде и очень мало (хлорохина фосфат) или практически нерастворимые (гидроксихлорохина сульфат) в органических растворителях: этаноле, эфире, хлороформе.

Водные растворы имеют кислую реакцию (pH 3,5–4,5). Гидроксихлорохина сульфат от хлорохина фосфата отличается наличием двух полиморфных структур, которые имеют различные температуры плавления: 198 и 240°C.

Хлорохина фосфат имеет в УФ-области (240–360 нм) три максимума поглощения: при 257, 329, 343 нм (0,001%-ный раствор в 0,01 М растворе хлороводородной кислоты) с оптическими плотностями около 0,29, 0,32 и 0,37. Отношения этих значений при 257 и 329 нм к поглощению при 343 нм должно быть в пределах 0,86–0,95.

Известен ряд реакций осаждения, с помощью которых можно подтвердить подлинность хлорохина фосфата и гидроксихлорохина сульфата. Из растворов солей под действием щелочей выпадают осадки оснований. Отличить их друг от друга можно, выполняя соответственно реакции на сульфат- (с растворимой солью бария) и фосфат-ионы (с раствором молибдата аммония). Являясь азотсодержащими органическими основаниями, они дают положительные реакции с *осадительными* (общееалкалоидными) реактивами: Вагнера, Майера, Драгендорфа. С пикриновой кислотой образуют пикраты (осадки желтого цвета). Пикрат хлорохина фосфата имеет температуру плавления 204–207°C. С 5%-ным раствором дихромата калия производные 4-аминохинолина образуют оранжевые осадки.

Испытание на подлинность и количественное определение гидроксихлорохина сульфата выполняют методом ВЭЖХ. Время удерживания основного пика у испытуемого и стандартного растворов должно быть идентичным. Расчет количественного содержания выполняют по площадям пиков.

Количественное определение хлорохина фосфата выполняют методом неводного титрования. МФ рекомендует использовать в качестве растворителя ледяную уксусную кислоту (при нагревании с обратным холодильником) и диоксан. Титрант — 0,1 М раствор хлорной кислоты. Индикатор кристаллический фиолетовый — при визуальном или каломельный электрод — при потенциометрическом установлении конечной точки титрования. По ФС хлорохина фосфат определяют в среде только ледяной уксусной кислоты, используя тот же титрант и индикатор.

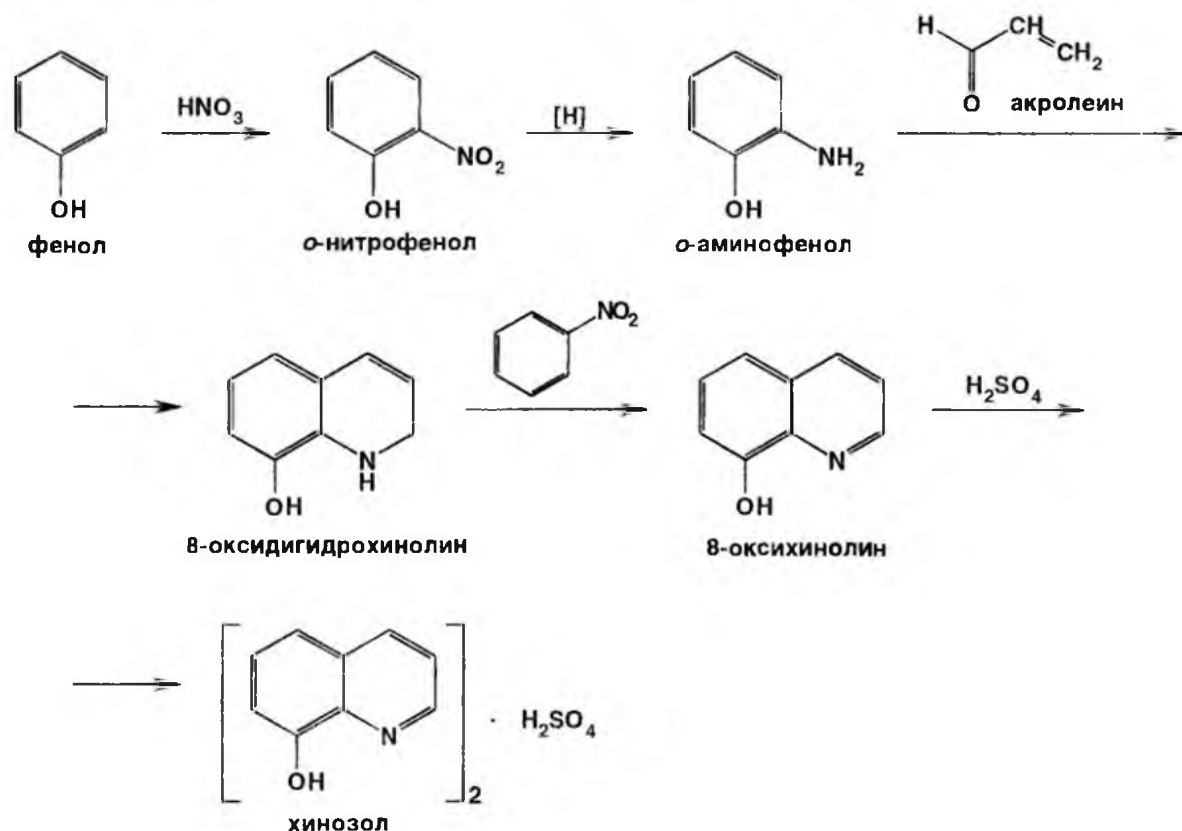
Фармакопея США рекомендует для количественного определения гидроксихлорохина сульфата спектрофотометрию в УФ-области. Измерение выполняют при длине волны 343 нм относительно растворителя — хлороводородной кислоты (1:100). Расчеты проводят по стандартному образцу.

Хранят хлорохина фосфат и гидроксихлорохина сульфат по списку Б в хорошо закупоренной таре оранжевого стекла, предохраняющей от действия света. Они постепенно окрашиваются на свету.

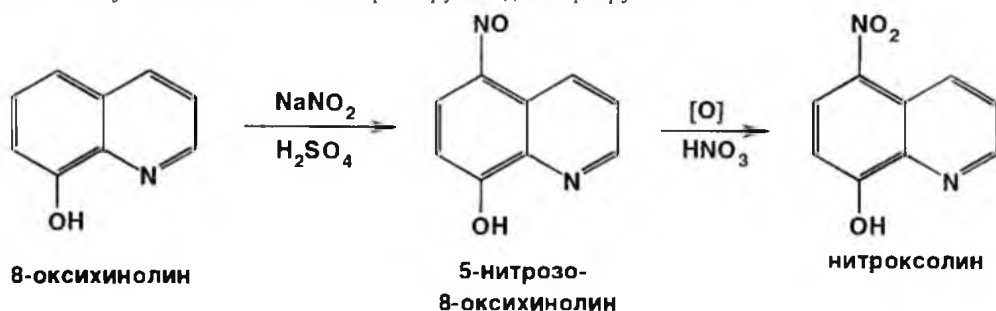
Хлорохина фосфат и гидроксихлорохина сульфат — эффективные антипротозойные и иммунодепрессивные средства. Оказывают лечебное и профилактическое противомаларийное действие как на бесполое, так и на половые формы малярийных плазмодиев. Назначают также при лечении артритов, красной волчанки и др. Выпускают хлорохина фосфат в таблетках по 0,25 г и в виде 5%-ного раствора в ампулах по 5 мл для инъекций, а гидроксихлорохина сульфат — в таблетках по 0,2 г.

62.4. Производные 8-оксихинолина

В качестве антисептических средств применяют хинозол, нитроксолин, хлорхинальдол (табл. 62.4). Для синтеза хинозола в качестве исходного продукта берут фенол, из которого последовательно получают вначале *o*-нитрофенол, а затем *o*-аминофенол. Последний по методу Скраупа сочетают с акролеином. Происходит образование 8-оксидигидрохинолина, который в результате окисления нитробензолом переходит в 8-оксихинолин. Из него получают хинозол, действуя разведенной серной кислотой:



Нитроксолин синтезируют методом, разработанным в филиале ВНИХФИ (пос. Купавна) из 8-оксихинолина путем нитрозирования с последующим окислением нитрозогруппы до нитрогруппы:



62.4. Свойства производных 8-оксихинолина

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Chinosolum — хинозол	8-оксихинолина сульфат	Мелкокристаллический порошок лимонно-желтого цвета, своеобразного запаха. Т. пл. 175-177°C
Nitroxoline — нитроксолин (5-НОК)	5-нитро-8-оксихинолин	Желтый или серовато-желтый мелкокристаллический порошок, допускается легкий зеленоватый оттенок. Т. пл. 178-182°C (с разложением)
Chlorquinaldol — хлорхинальдол	5,7-дихлор-2-метил-8-оксихинолин	Кремоватый или оранжево-кремовый мелкокристаллический порошок со своеобразным запахом. Т. пл. 108-114°C

По физическим свойствам указанные три лекарственных вещества представляют собой мелкокристаллические порошки, имеющие окраску (лимонно-желтую, желтую, оранжево-кремовую) и своеобразный запах (табл. 62.4). Хлорхинальдол может существовать в двух полимерных модификациях, отличающихся температурами плавления. Производные 8-оксихинолина различаются по растворимости. Хинозол легко растворим в воде и этаноле, практически нерастворим в эфире и хлороформе. Нитроксолин и хлорхинальдол практически нерастворимы в воде, мало растворимы в этаноле. Нитроксолин мало растворим в эфире и умеренно растворим в хлороформе. Хлорхинальдол умеренно растворим в ацетоне.

Для подтверждения подлинности хинозола, нитроксолина, хлорхинальдола ФС рекомендует использовать прилагаемые рисунки ИК-спектров, с которыми должны в области 4000-400 см⁻¹ полностью совпадать по положению и относительным интенсивностям полосы ИК-спектры испытуемых веществ.

Для испытания подлинности используют УФ-спектры. Раствор хинозола в 0,1 М хлороводородной кислоте в области 220-270 нм должен иметь максимум поглощения при 252 нм, а в области 270-400 нм — максимумы при 308, 320 и 360 нм. УФ-спектр 0,0005%-ного раствора нитроксолина в смеси этанол-буферный раствор с pH 9,18 (98:2) в области 220-500 нм имеет максимумы поглощения при 249, 341, 452,5 нм и два плеча — от 228 до 238 нм и от 258 до 268 нм. Растворы хлорхинальдола в хлороводородной кислоте (различной концентрации) имеют максимумы поглощения в области 290-450 нм при 330, 357 нм и плечо при 318 нм, а в области 220-290 нм — один максимум при 263 нм.

Используемые для испытаний производных 8-оксихинолина химические реакции основаны на наличии в молекулах фенольных гидроксильных и нитрогруппы (реакции азосочетания, комплексобразования, окисления), третичного атома азота (реакция осаждения), связанной серной кислоты (кислотно-основные свойства).

Поскольку все три лекарственных вещества имеют в молекулах фенольные гидроксилы, для испытания их подлинности ФС рекомендует общую цветную реакцию с раствором хлорида железа (III). Растворы (водные, спиртовые или ацетоновые) приобретают зеленое окрашивание различной интенсивности.

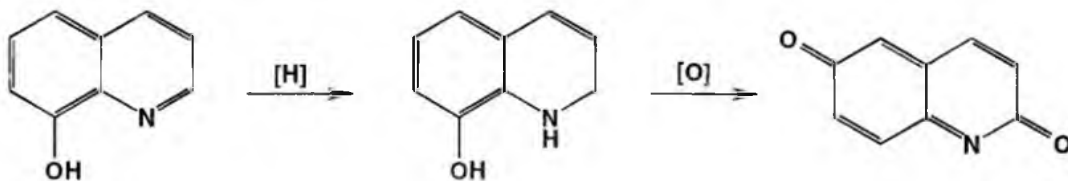
Наличие фенольного гидроксила в молекуле хинозола позволяет получать окрашенные азосоединения с диазореактивом или с диазотированными первичными ароматическими аминами. Эту реакцию используют как для идентификации, так и для фотоколориметрического определения хинозола в лекарственных формах (Н.И. Крикова).

После гидрирования нитрогруппы в молекуле нитроксолина до ароматической аминогруппы выполняют реакцию диазотирования и азосочетания со щелочным раствором β -нафтола. Появляется красно-оранжевое окрашивание. Наличие нитрогруппы в молекуле нитроксолина можно подтвердить реакцией с дифениламином в присутствии концентрированной серной кислоты (синее окрашивание) и по образованию ацисоли с раствором гидроксида натрия (красно-оранжевое окрашивание).

Если нагреть хинозол в растворе лимонной кислоты и уксусном ангидриде, то появляется пурпурно-красное окрашивание (реакция на третичный атом азота).

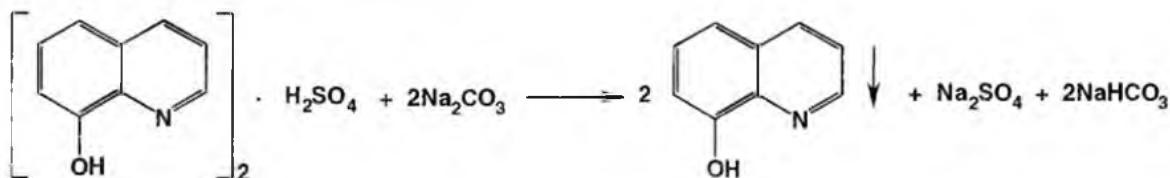
Присутствие третичного азота в хинолиновом ядре обуславливает положительные реакции хинозола с *осадительными* (общесалкалоидными) *реактивами*: Вагнера, Майера, Драгендорфа, раствором пикриновой кислоты, а также с раствором дихромата калия (желтый осадок).

Хинозол и нитроксалин образуют окрашенные внутрикомплексные соединения с катионами металлов: магния, кальция, меди (II), цинка, алюминия. При нагревании хинозола с хлороформом и раствором гидроксида натрия появляется быстроисчезающая зеленая окраска. Хинозол и другие производные 8-оксихинолина в присутствии цинковой пыли и разведенной хлороводородной кислоты гидрируются в дигидропроизводные. Последующее добавление к фильтрату нескольких капель пергидроля или бромной воды приводит к постепенному появлению красно-фиолетового окрашивания вследствие образования соединения хиноидной структуры:



Прибавление одной капли раствора сульфата меди ускоряет эту реакцию. С ее помощью можно отличать производные 8-оксихинолина от производных цинхониновой кислоты и 8-аминохинолина, которые не образуют в этих условиях окрашенных продуктов. Нитроксолин дает эту реакцию сразу, без добавления сульфата меди.

Сульфат-ион в хинозоле открывают с помощью раствора хлорида бария. При действии на раствор хинозола раствором карбоната натрия выпадает в осадок 8-оксихинолин:

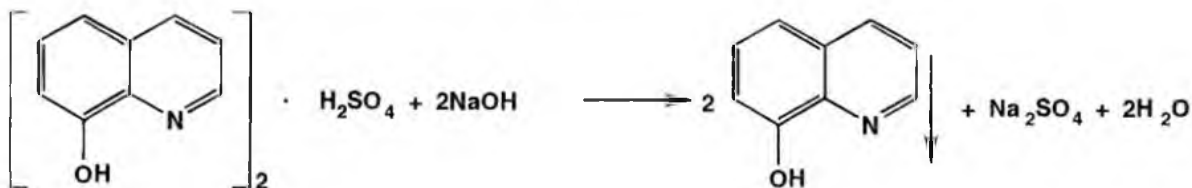


Если карбонат натрия взят в избытке, то он гидролизуется и осадок растворяется вследствие образования растворимого в воде 8-оксихинолината натрия:



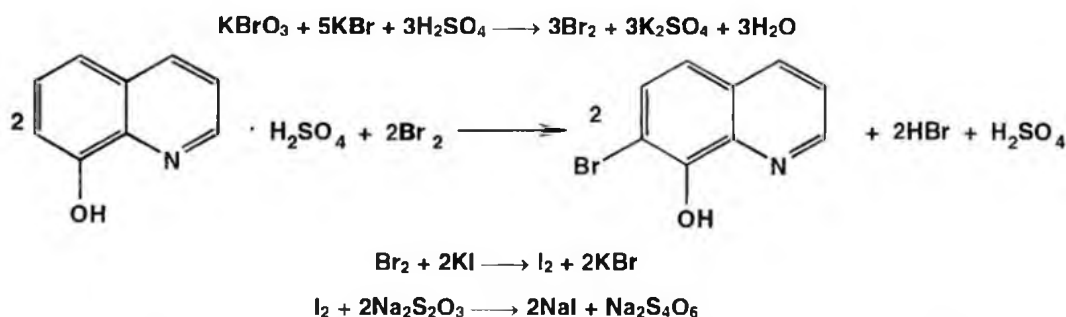
При испытании на чистоту методом ТСХ на пластинках Силуфол УФ-254 устанавливают наличие в нитроксолине примеси промежуточного продукта синтеза — 5-нитрозо-8-оксихинолина. Пластинку предварительно пропитывают насыщенным раствором трилона Б и размечают по методу «клиновидных полос».

Водные растворы хинозола имеют кислую реакцию (рН 5%-ного раствора 2,4–3,4) ввиду наличия связанной серной кислоты. Это позволяет выполнять количественное определение методом нейтрализации связанной серной кислоты 0,1 М раствором гидроксида натрия (индикатор фенолфталеин). Титрование ведут в присутствии хлороформа, который добавляют для извлечения выделяющегося основания хинозола (8-оксихинолина):



Хинозол количественно определяют обратным комплексонометрическим методом (после перевода в основание). Основание растворяют в этаноле при нагревании до 60°C, осаждают избытком 0,1 М раствора сульфата цинка и добавляют буферный раствор (рН 10). Осадок растворяют в хлороформе, прибавляют воду и оттитровывают избыток сульфата цинка 0,1 М раствором трилона Б (индикатор эриохром черный Т).

Обратный броматометрический метод определения хинозола основан на образовании 7-бромпроизводного. Избыток 0,1 М раствора бромата калия в присутствии бромида калия устанавливают йодометрическим методом:



Нитроксолин и хлорхинальдол количественно определяют методом неводного титрования, используя в качестве растворителя уксусный ангидрид и титранта 0,1 М раствор хлорной кислоты. Определение нитроксолина выполняют в присутствии муравьиной кислоты и индикатора малахитового зеленого, а определение хлорхинальдола проводят с индикатором кристаллическим фиолетовым.

Хранят лекарственные вещества в сухом, защищенном от света месте, в хорошо укупоренной таре. Нитроксолин и хлорхинальдол хранят по списку Б.

Производные 8-оксихинолина относятся к числу антибактериальных лекарственных средств. Хинозол обладает антисептическими и сперматоцидными свойствами. В разведении 1:1000–1:2000 его используют для дезинфекции рук, промываний, спринцеваний. Он входит в состав мазей, присыпок. Нитроксолин применяют как противомикробное средство для профилактики и лечения инфекций мочеполовых путей внутрь в виде таблеток по 0,05 г. Хлорхинальдол обладает антибактериальной, противогрибковой и антипротозойной активностью. Применяют его внутрь в виде таблеток по 0,1 г при кишечных инфекционных заболеваниях.

62.5. Фторхинолоны

Высокая антибактериальная активность производных 8-оксихинолина побудила ученых к проведению исследований в ряду хинолона-4. Среди них были найдены соединения с широким спектром антибактериального действия. Особенно активными оказались фторхинолоны — кислоты, содержащие в положении 7 хинолонового ядра свободный или замещенный пиперазиновый цикл, а в положении 6 — атом фтора:

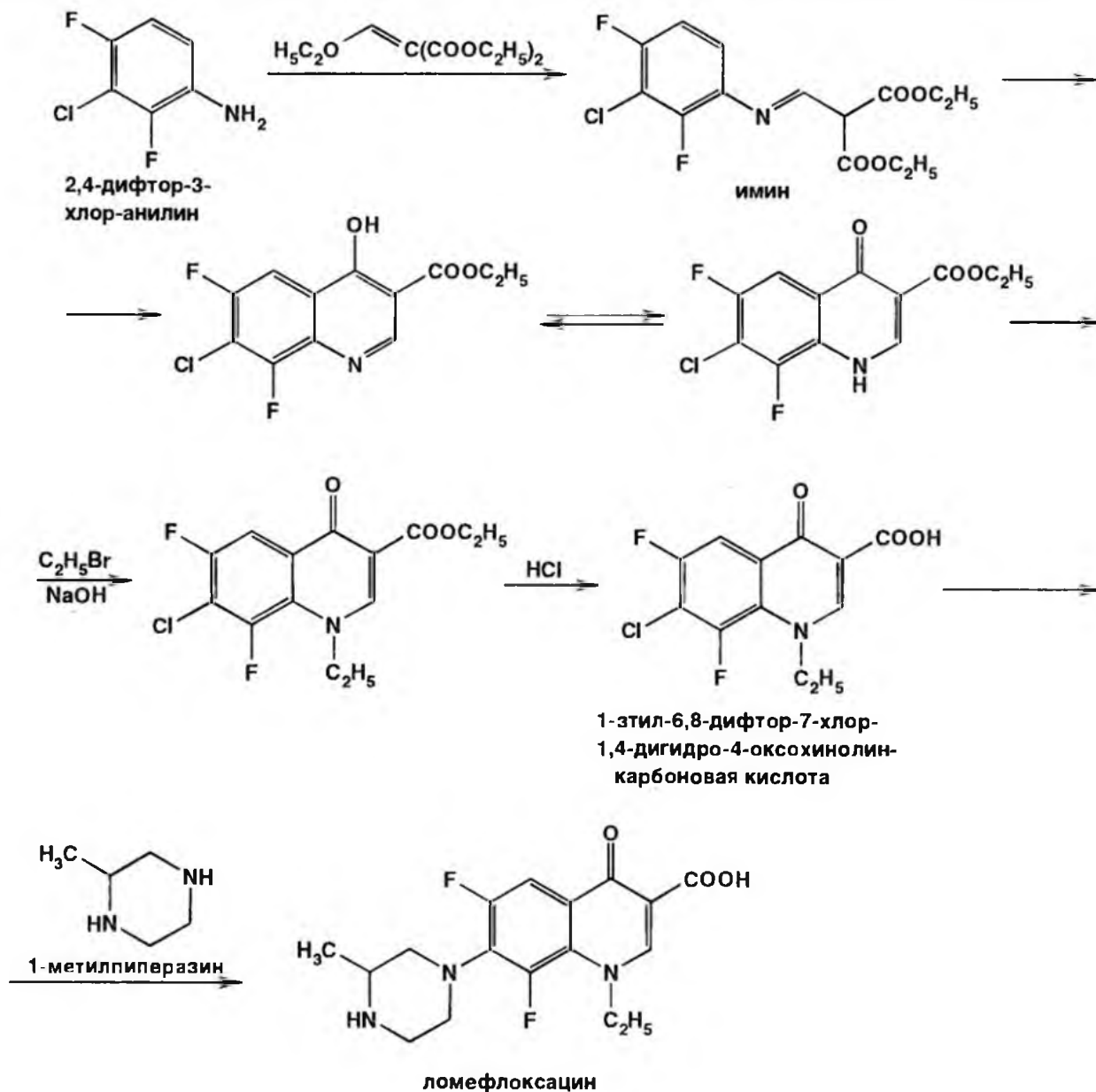


Создание в 80-х гг. XX в. фторхинолонов — высокоэффективных синтетических антибактериальных средств, равных по своей активности современным антибиотикам, — явилось крупным достижением. Равным ему можно считать создание сульфаниламидов. Фторхинолоны обладают особым механизмом действия, они ингибируют содержащийся в бактериальных клетках фермент (ДНК-гиразу) и эффективны в тех случаях, когда возбудители устойчивы к другим антибактериальным лекарственным веществам.

Производные хинолона-4 делят на четыре поколения. К I поколению относят нефторированные хинолоны: налидиксовую, оксолиновую и пипемидиновую кислоты. Они потеряли свое значение после создания имеющих значительные преимущества перед ними фторхинолонов (II поколение): ципрофлоксацина, норфлоксацина, офлоксацина, пефлоксацина, ломефлоксацина, у которых спектр активности значительно шире. К хинолонам III поколения относится левофлоксацин — левовращающий изомер офлоксацина, так называемый «респираторный» хинолон, имеющий более высокую активность в отношении пневмококков, чем у II поколения. Хинолоном IV поколения является моксифлоксацин (респираторный и антианаэробный хинолон). Он превосходит хинолоны II поколения по активности в отношении пневмококков и хорошо действует на неспорообразующие анаэробы.

Из большого числа полученных в последние годы фторхинолонов наиболее широко применяют ломефлоксацина гидрохлорид, ципрофлоксацина гидрохлорид и офлоксацин (табл. 62.5).

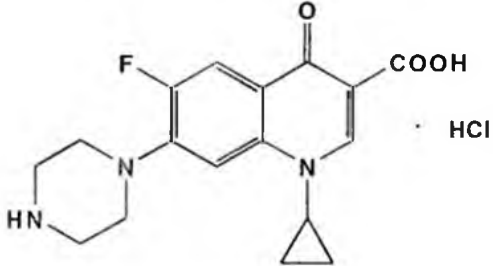
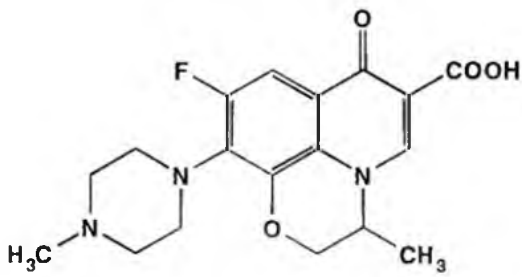
Исходными продуктами синтеза ломефлоксацина являются тригалогенанилин и этоксиметиленмалонат. При их конденсации образуется имин, который циклизует в смеси таутомерных хинолинов. Затем последовательно алкилируют (бромэтилом) хинолин, гидролизуют эфирную группу и замещают атом хлора метилпиперазиновым радикалом:



На эффективность фармакологического действия фторхинолонов оказывают влияние особенности их химической структуры. Наличие в молекуле фторхинолона (лемефлоксацин) двух атомов фтора (в положениях 6 и 8) способствует более активному и длительному действию. Так, ломефлоксацин медленнее выводится из организма и поэтому достаточен однократный прием его в сутки. Циклопентильный радикал в положении 1 хинолинового ядра у ципрофлоксацина привлек к повышению в 3–8 раз его активности. Поэтому он быстро нашел наиболее широкое применение в медицинской практи-

ке многих стран. Офлоксацин по сравнению с другими фторхинолонами имеет дополнительно «встроенное» метилзамещенное оксазиновое ядро. Это изменение в химической структуре расширило спектр его антибактериального действия, в т. ч. преимущественное действие на грамотрицательные бактерии.

62.5. Свойства производных фторхинолонов

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
lomefloxacin Hydrochloride — ломефлоксацина гидрохлорид	 1-этил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-7-(3-метил-1-пиперазинил)-4-оксохинолинкарбоновой кислоты гидрохлорид	Порошок от белого до бледно-желтого цвета
ciprofloxacin Hydrochloride — ципрофлоксацина гидрохлорид	 1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-(1-пиперазинил)-3-хинолинкарбоновой кислоты гидрохлорид	Бело-кремовый кристаллический порошок. Т. пл. 306°C
Ofloxacin — офлоксацин	 9-фтор-2,3-дигидро-3-метил-10-(4-метил-1-пиперазинил)-7-оксо-7Н-пиридо(1,2,3-d,e)-1,4-бензоксазинкарбоновая кислота	Кристаллическое вещество белого или слегка желтоватого цвета, без запаха. Удельное вращение от +1 до -1° (1%-ный раствор в хлороформе)

По физическим свойствам фторхинолоны представляют собой кристаллические вещества белого, кремового, желтого цвета или имеют указанные оттенки (табл. 62.5). Они мало (ломефлоксацина гидрохлорид), умеренно (ципрофлоксацина гидрохлорид) растворимы или практически нерастворимы (офлоксацин) в воде, мало или очень мало — в метаноле, практически нерастворимы в этаноле, уксусной кислоте, ацетонитриле (ломефлоксацина гидрохлорид), хлороформе (ципрофлоксацина гидрохлорид). Умеренно растворим в хлороформе и 0,1 М растворе гидроксида натрия, мало растворим в ДМФА офлоксацин.

Подлинность фторхинолонов подтверждают с помощью ИК- и УФ-спектров, которые должны соответствовать спектрам стандартных образцов. ИК-спектры снимают после прессования в таблетках с бромидом калия. УФ-спектры растворов фторхинолонов в воде, метаноле и этаноле имеют четко выраженные максимумы поглощения в диапазоне от 270 до 300 нм. УФ-спектр водного раствора ципрофлоксацина гидрохлорида имеет максимум при 313 и 279 нм.

Подлинность ципрофлоксацина гидрохлорида подтверждают методом ТСХ на пластинках Сорбфил по идентичности значений R_f основного пятна у испытуемого и стандартного растворов. Используют подвижную фазу, состоящую из метилхлорида-метанола-раствора аммиака-ацетонитрила (4:4:2:1). Пластику просматривают при коротких и длинных волнах УФ-света. Для гидрохлоридов ципрофлоксацина и ломефлоксацина выполняют испытания на наличие хлорид-ионов.

Фармакопея США рекомендует для количественного определения офлоксацина метод неводного титрования. Навеску растворяют в уксусном ангидриде, титрантом служит 0,1 М раствор хлорной кислоты, точку эквивалентности устанавливают потенциометрическим методом. Ципрофлоксацина гидрохлорид количественно определяют методом ВЭЖХ, используя подвижную фазу, включающую 0,025 М раствор фосфорной кислоты-ацетонитрил (87:13). Детектируют при дли-

не волны 278 нм, используют стандартный образец ципрофлоксацина. Этот же метод рекомендован для определения содержания примесей. В таблетках содержание и однородность дозирования ципрофлоксацина гидрохлорида определяют спектрофотометрическим методом при длине волны 279 нм после извлечения водой (с обработкой ультразвуком).

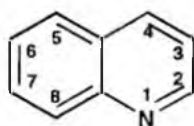
Хранят производные фторхинолонов по списку Б в защищенном от света месте, в плотно закрытых склянках оранжевого стекла при температуре не выше 25°C. Защищать от высоких температур!

Фторхинолоны оказывают активное антибактериальное действие на аэробные бактерии. Назначают их при инфекциях мочевых и дыхательных путей, брюшной полости, кожи, мягких тканей и др. Поскольку фторхинолоны быстро всасываются из желудочно-кишечного тракта, они эффективны при приеме внутрь (в таблетках). Ломефлоксацина гидрохлорид принимают по 0,4 г один раз в день, офлоксацин — по 0,2 г 2 раза в день, ципрофлоксацина гидрохлорид — по 0,125-0,25-0,5 г 2 раза в день или в виде 0,2%-ного раствора для инфузий.

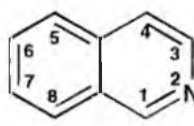
ГЛАВА 63. ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОХИНОЛИНА

63.1. Общая характеристика

Изохинолин отличается от хинолина расположением атома азота в гетероциклической системе:

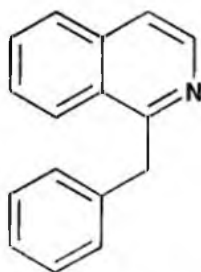


хинолин

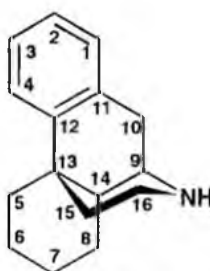


изохинолин

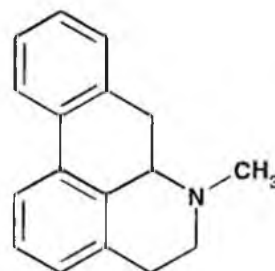
Из многочисленных алкалоидов, производных изохинолина, в медицине применяют в основном производные 1-бензилизохинолина, морфина и апорфина:



1-бензилизохинолин



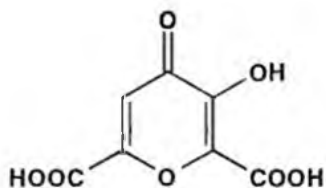
морфин



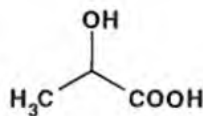
апорфин

Морфин и апорфин представляют собой довольно сложные конденсированные гетероциклические системы. Они включают частично гидрированное ароматическое ядро фенантрена, некоторые из циклов которого одновременно составляют тетрагидроизохинолин (тетрагидрометилизохинолин).

Источником получения алкалоидов, производных 1-бензилизохинолина, апорфина и морфина (фенантренизохинолина), является опий. Опий — млечный сок незрелых плодов мака снотворного (*Papaver somniferum* L.), семейства маковых — *Papaveraceae*, содержит ценнейшие в медицинском отношении алкалоиды, в том числе морфин, наркотин, папаверин, кодеин, тебаин. Эти алкалоиды либо сами применяются в качестве лекарственных средств, либо являются источниками получения их полусинтетических аналогов. В опии содержится около 25 различных видов алкалоидов. Они составляют 20-25% общей массы опия и находятся в основном в виде солей меконовой (β -окси- γ -пирон- α , α' -дикарбоновой), молочной и серной кислот:



меконовая кислота



молочная кислота

Кроме алкалоидов в состав опия входят углеводы, белки, смолы, воски, жиры, пигменты и другие вещества. Разделение такой многокомпонентной смеси представляет очень сложный и трудоемкий процесс. Алкалоиды из опия извлекают

теплой водой (при 50–55°C), затем фильтрат концентрируют в вакууме при 60–70°C. В нерастворившейся части содержится около 2/3 основания наркотина, который извлекают дихлорэтаном. Смесь алкалоидов, содержащихся в концентрированном экстракте (в виде солей), разделяют различными методами.

Для извлечения и разделения алкалоидов, содержащихся не только в маковых головках, но и во всем растении, используют физико-химические методы, главным образом различные виды хроматографии и электрофореза.

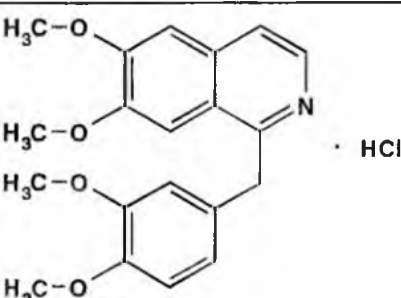
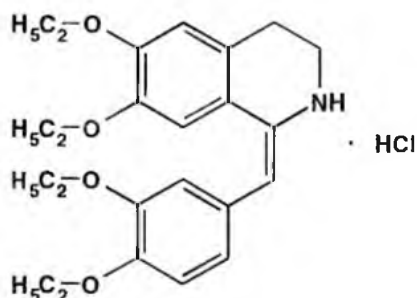
Наряду с алкалоидами, производными 1-бензилизохинолина, морфинана, апорфина, нашли применение в медицине их полусинтетические аналоги. Сравнительно небольшие изменения химической структуры природных веществ в одних случаях не меняли фармакологического действия и нередко усиливали его. В других случаях активность менялась и даже происходило образование антагонистов опиатных алкалоидов.

В этой же главе будут рассмотрены синтетические производные пиперидина и циклогексана, являющиеся структурной основой конденсированных систем морфинана и апорфина. Это явилось предпосылкой для поиска среди более простых органических соединений синтетических аналогов опиатных алкалоидов.

63.2. Производные бензилизохинолина

Папаверин впервые выделен Мерком в 1884 г. из опия, который содержит 0,4–1,5% этого алкалоида. В 1910 г. был осуществлен синтез папаверина. Синтезируют папаверин из вератрового альдегида (3,4-диметоксибензальдегида) и гиппуровой кислоты или другими методами. Природный и синтетический папаверин идентичны в фармакологическом отношении. Применяют папаверина гидрохлорид и его полусинтетический аналог дротаверина гидрохлорид (табл. 63.1). Они различаются по физическим свойствам. Папаверина гидрохлорид — белое, а дротаверина гидрохлорид — окрашенное вещество. Оба умеренно растворимы в воде. Папаверина гидрохлорид мало растворим в этаноле, растворим в хлороформе, практически нерастворим в эфире, дротаверина гидрохлорид растворим в этаноле, легко — в хлороформе, мало — в ацетоне.

63.1. Свойства производных бензилизохинолина

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Papaverine Hydrochloride — папаверина гидрохлорид	 6,7-диметокси-1-(3',4'-диметоксибензил)-изохинолина гидрохлорид	Белый кристаллический порошок без запаха
Drotaverine Hydrochloride — дротаверина гидрохлорид (Но-шпа)	 1-(3,4-диэтоксibenзилден)-6,7-диэтоксi-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина гидрохлорид	Светло-желтый или зеленовато-желтый кристаллический порошок без запаха или почти без запаха. Т. пл. 208–211°C

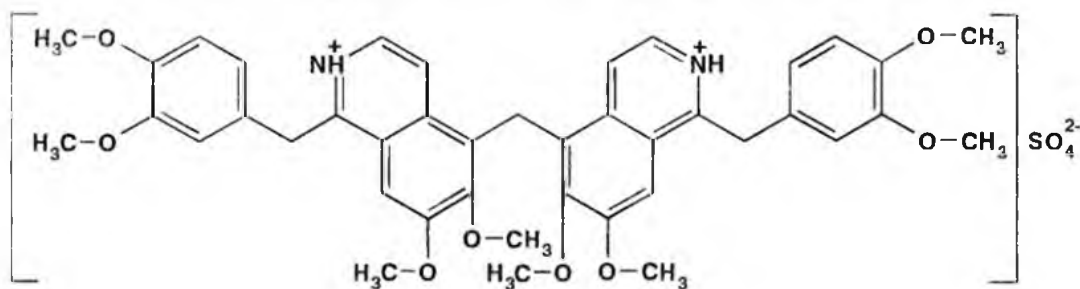
Подлинность папаверина гидрохлорида и дротаверина гидрохлорида устанавливают по ИК-спектру в области 4000–400 см⁻¹, который должен соответствовать спектру сравнения, а также по УФ-спектрам. УФ-спектр в области 270–350 нм раствора папаверина гидрохлорида имеет два максимума в 0,01 М растворе хлороводородной кислоты (285 и 309 нм), а в области 230–270 нм — один максимум при 251 нм (в том же растворителе) и в этаноле — четыре максимума поглощения (238, 280, 315, 325 нм). УФ-спектр дротаверина гидрохлорида в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты, снятый в области 220–420 нм, имеет максимумы поглощения при 241, 302, 353 нм и минимумы — при 223, 262 и 322 нм. Идентифицировать папаверина гидрохлорид (в 0,0025%-ном растворе) можно по второй производной УФ-спектра поглощения, найденной методом численного дифференцирования. Этот метод более объективен, чем анализ по положениям максимумов поглощения.

Испытания производных бензилизохинолина основаны на химических реакциях с общеалкалоидными и специальными реактивами, реакциях замещения галогенами (бром, йод) и окисления с образованием окрашенных и флуоресцирующих веществ, а также на кислотно-основных свойствах.

Для идентификации папаверина и дротаверина гидрохлоридов широко используют *специальные* реактивы на алкалоиды. Применение некоторых из них основано на окислении папаверина. Так, под действием концентрированной азотной кислоты папаверина гидрохлорид приобретает желтое окрашивание, которое переходит в оранжевое при нагревании на водяной бане. При нагревании его с концентрированной серной кислотой появляется фиолетовое окрашивание.

Нагревание дротаверина гидрохлорида с концентрированной серной кислотой в присутствии следов хлорида железа (III) приводит к появлению зеленого окрашивания, которое от добавления азотной кислоты переходит в коричнево-красное.

Окрашенные продукты образуются также при взаимодействии папаверина гидрохлорида с реактивом Марки. При последующем добавлении бромной воды и раствора аммиака появляется фиолетовый осадок, который после растворения в этаноле окрашивает раствор в фиолетово-красный цвет. Реакция является специфичной для папаверина и используется при его фотоколориметрическом определении. Сушность этой реакции заключается в том, что после обработки папаверина реактивом Марки образуется сульфат метиленбиспапаверина, который легко окисляется, приобретая окрашивание. С увеличением концентрации этанола цвет раствора изменяется от фиолетово-красного до фиолетово-синего:



сульфат метиленбиспапаверина

Положительную реакцию (зеленое окрашивание) дает папаверина гидрохлорид с раствором молибдата аммония в концентрированной серной кислоте (реактив Фреде). При его обработке уксусным ангидридом и концентрированной серной кислотой после нагревания на водяной бане появляется желтое окрашивание с зеленой флуоресценцией. Голубым светом флуоресцируют продукты взаимодействия папаверина гидрохлорида и дротаверина гидрохлорида с перманганатом калия в кислой среде.

Папаверина гидрохлорид дает также некоторые осадочные реакции. Бромная вода выделяет из раствора желтый осадок бромпапаверина гидробромид $C_{26}H_{28}O_4NBr \cdot HBr$; спиртовой раствор йода — темно-красные кристаллы гидроиодида дидропапаверина $C_{26}H_{28}O_4N \cdot I_2 \cdot HI$; пикриновая кислота осаждает желтый пикрат (т. пл. $220^\circ C$). Осадки образуются также с реактивами Драгендорфа, Майера. Папаверина и дротаверина гидрохлориды дают положительную реакцию на хлорид-ион. Под действием ацетата натрия происходит выделение осадка основания папаверина, после очистки и высушивания которого т. пл. должна быть $145-147^\circ C$. Из раствора дротаверина гидрохлорида выпадает осадок под действием гидроксида натрия.

Содержание посторонних примесей в дротаверина гидрохлориде (не более 1%) устанавливают методами ТСХ и ВЭЖХ.

Папаверина гидрохлорид количественно определяют методом неводного титрования в смеси муравьиной кислоты и уксусного ангидрида (индикатор кристаллический фиолетовый), а также методом нейтрализации в спиртовой среде (индикатор фенолфталеин) и argentометрическим методом по хлорид-иону. Для количественного определения дротаверина гидрохлорида ФС рекомендует метод неводного титрования в смеси ледяной уксусной кислоты и ацетата ртути (II). Можно использовать также два варианта метода нейтрализации. Один основан на титровании 0,1 М раствором гидроксида натрия с индикатором фенолфталеином в присутствии хлороформа (для извлечения выделяющегося основания дротаверина), а другой выполняют в тех же условиях, но вместо хлороформа растворителем служит этанол. В нем растворимы дротаверина гидрохлорид (при нагревании на водяной бане) и его основание. Дротаверина гидрохлорид можно определить обратным argentометрическим методом.

Фотометрические методы используют для определения производных бензилизохинолина в лекарственных формах. Экстракционно-фотометрическое определение папаверина гидрохлорида основано на измерении светопоглощения комплексного соединения с изотиоцианатом аммония и хлоридом железа (III), а также на избирательном взаимодействии с красителем оранжевым Ж. Определение папаверина гидрохлорида спектрофотометрическим методом выполняют при тех же длинах волн и в тех же растворителях, в которых испытывают на подлинность. Содержание рассчитывают по стандартному образцу. Дротаверина гидрохлорид в таблетках определяют спектрофотометрическим методом при длине волны 353 нм (растворитель 0,1 М раствор хлороводородной кислоты).

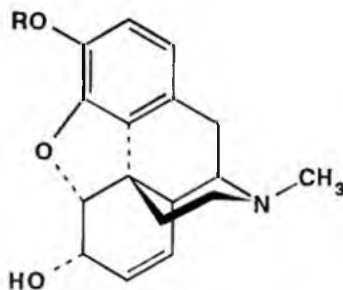
Известны также методики экстракционно-титриметрического определения папаверина и дротаверина гидрохлоридов с использованием в качестве титранта лаурилсульфата натрия.

Хранят папаверина и дротаверина гидрохлориды по списку Б в хорошо закупоренной таре, в защищенном от света месте, чтобы не допустить окисления. Растворы папаверина гидрохлорида при хранении под действием света и кислорода воздуха приобретают желтое окрашивание. Установлено, что это обусловлено образованием продуктов окисления — солянокислых растворов папаверинола и папаверальдина.

Папаверина гидрохлорид и дротаверина гидрохлорид применяют в качестве спазмолитических средств при спазмах кровеносных сосудов и гладкой мускулатуры органов брюшной полости, а также при бронхиальной астме. Назначают папаверина гидрохлорид внутрь по 0,02-0,05 г или подкожно по 1-2 мл 1-2%-ного раствора, дротаверина гидрохлорид при тех же показаниях внутрь по 0,04-0,08 г 2-3 раза в день или внутримышечно по 2-4 мл 2%-ного раствора.

63.3. Алкалоиды, производные морфинана (фенантренизохинолина), и их полусинтетические аналоги

Алкалоиды морфин, кодеин и их полусинтетический аналог — этилморфин являются наркотическими анальгетиками (опиатами). Они сходны по химической структуре (здесь и далее сплошной и пунктирной линией в формулах показано различное положение заместителей у пространственных изомеров). Их общая формула:



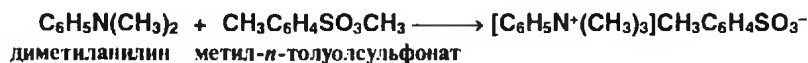
где R = -H, -CH₃, -C₂H₅

Эти алкалоиды представляют собой *N*-метилпроизводные морфинана. Кроме ядра морфинана они имеют фурановый цикл. В молекуле морфина содержится две гидроксильные группы, одна из которых имеет фенольный характер (в ароматическом ядре), а другая — спиртовой. Кодеин представляет собой монометиловый эфир морфина, а этилморфин — нометиловый эфир.

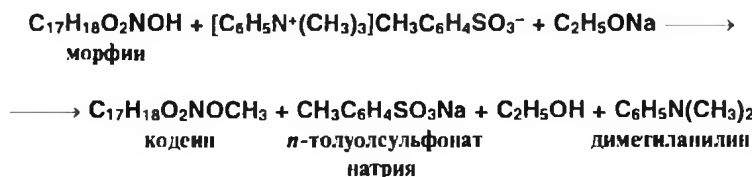
Содержание кодеина в опио невелико (0,2-2%), поэтому его получают методом метилирования морфина. При использовании в качестве реагентов метилгалогенидов или диметилсульфата образуется смесь различных метилпроизводных, в том числе четвертичных аммониевых соединений, последующее разделение которых очень сложно.

В.М. Родионовым и Д.А. Шапошниковым предложен в качестве метилирующего агента для полусинтеза кодеина *n*-толуолсульфонат триметилфениламмония, который дает выход более 90% и практически исключает образование четвертичных аммониевых соединений.

n-Толуолсульфонат триметилфениламмония получают по схеме



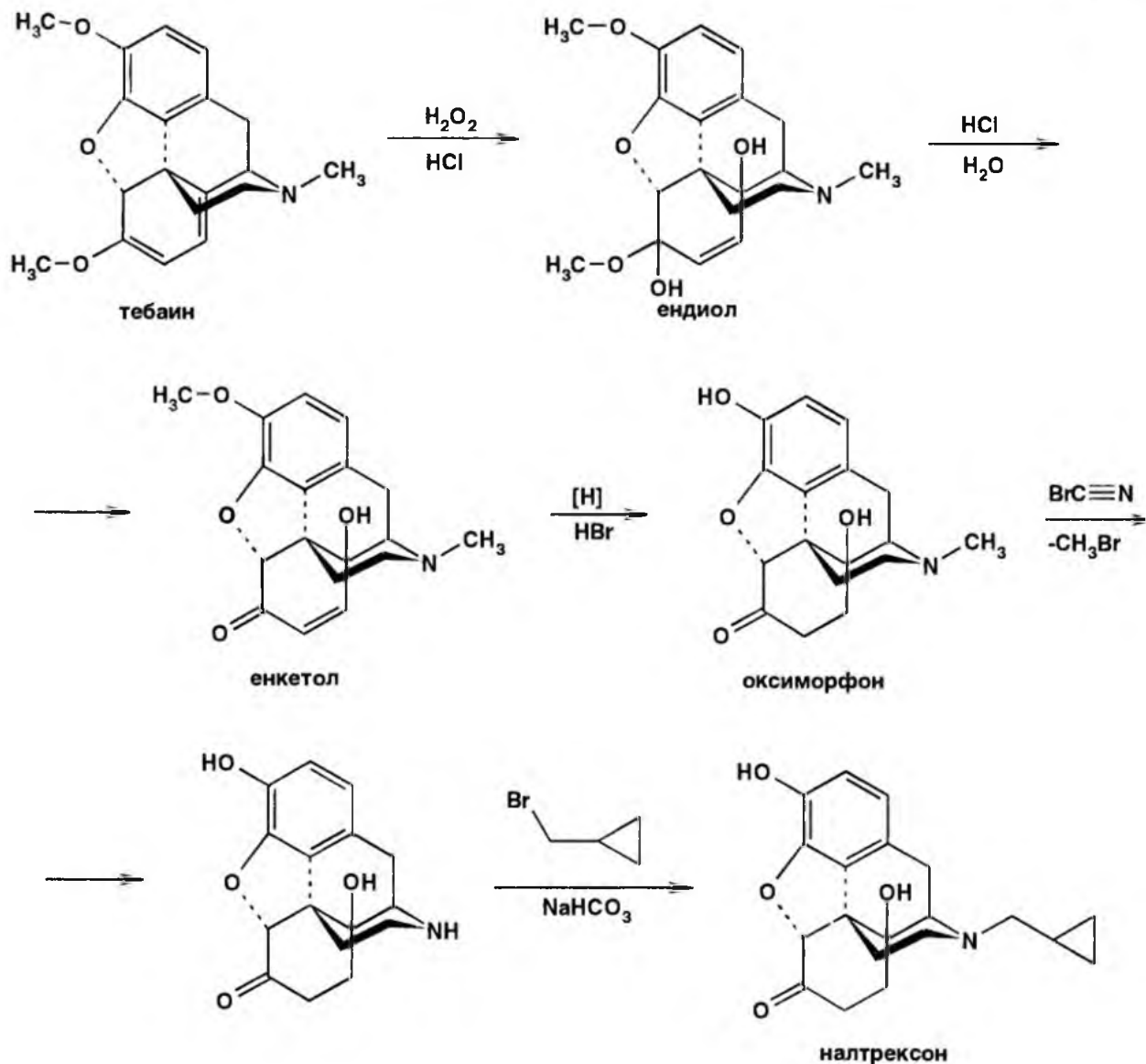
Затем метилируют морфин:



Полусинтетический аналог морфина, обладающий анальгезирующим и противокашлевым действием, этилморфин получают, подобно кодину, из морфина, действуя на него этилирующими агентами (диэтилсульфатом или этилбромидом).

Налтрексон — полусинтетический аналог алкалоидов, производных морфинана, отличается наличием в молекуле метилциклопропильного радикала. Такое изменение химической структуры обусловило его действие как «антагониста» морфина.

Синтез налтрексона осуществляют из опийного алкалоида тебаина. При действии на него пероксидом водорода происходит дигидроксилирование диеновой группы с образованием ендиола. Путем кислотного гидролиза полукетольную группу в ендиоле превращают в кетонную и одновременно гидролизуют метоксильную группу. Гидрированием двойной связи в енкетоле получают оксиморфон. Действием бромциана удаляют метильную группу и проводят *N*-алкилирование галогеналкилом:



Морфин, налтрексон и этилморфин применяют в виде гидрохлоридов, а кодеин — в виде основания и фосфата (табл. 63.2). Образование солей обусловлено наличием третичного атома азота, придающего основные свойства алкалоидам и их аналогам.

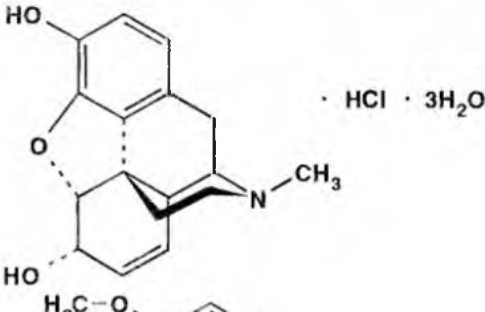
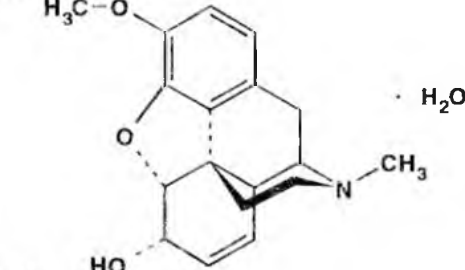
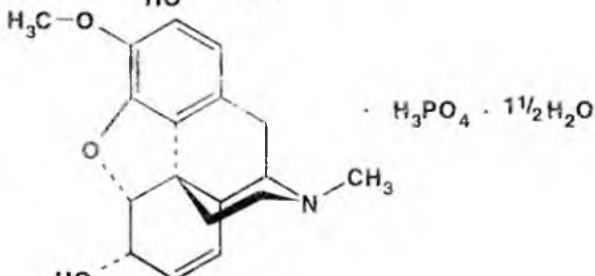
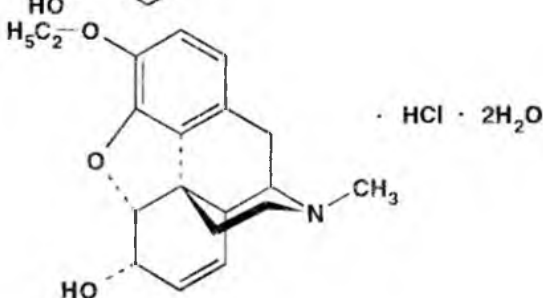
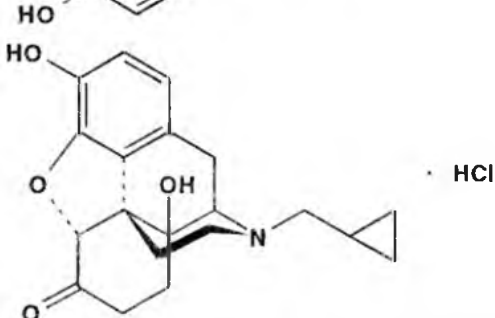
По физическим свойствам производные морфина представляют собой белые кристаллические вещества без запаха. Кодеин и его фосфат на воздухе постепенно выветриваются, теряя кристаллизационную воду. Они могут существовать в виде оптических изомеров и рацематов. В качестве одной из характеристик морфина гидрохлорида ФС рекомендует устанавливать удельное вращение растворов (см. табл. 63.2).

За исключением кодеина (медленно и мало растворимого в воде), производные морфина легко растворимы или растворимы в воде, налтрексон растворим в воде, морфина гидрохлорид медленно растворим. В этаноле и хлороформе легко растворимо только основание кодеина. Остальные трудно или мало растворимы в этаноле, очень мало или практически нерастворимы в эфире и хлороформе (этилморфина гидрохлорид мало растворим в хлороформе).

Для установления подлинности кодеина и налтрексона используют ИК-спектры в области $4000\text{--}400\text{ см}^{-1}$ (ФС).

Морфин и его производные имеют в УФ-области спектр поглощения, характерный для всех веществ данной группы. Поэтому спектрофотометрию широко используют для идентификации и количественного определения в максимумах поглощения морфина гидрохлорида (растворитель вода или 0,1 М раствор хлороводородной кислоты — при 285 нм, растворитель 0,1 М раствор гидроксида натрия — при 297 нм), кодеина (растворитель этанол — при 284 нм или 0,01 М раствор хлороводородной кислоты — при 285 нм), кодеина фосфата (растворитель этанол — при 284 нм и вода — при 285 нм), этилморфина (растворитель вода — при 285 нм и этанол — при 284 нм). УФ-спектр налтрексона гидрохлорида сравнивают со стандартным образцом, максимум поглощения находится при 280 нм.

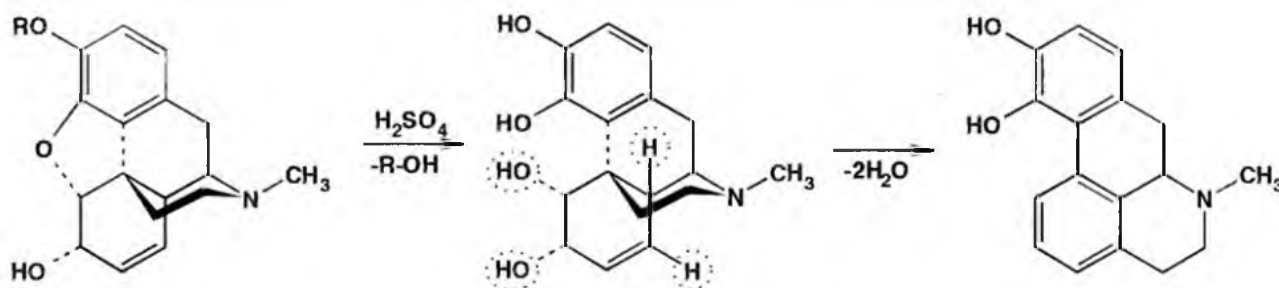
63.2. Алкалоиды, производные морфина, и их полусинтетические аналоги

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Morphine Hydrochloride — морфина гидрохлорид		Белые игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок, слегка желтеющий при хранении. Удельное вращение от -111 до -116° (2%-ный водный раствор)
Codeine — кодеин		Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха. Т. пл 154-157°С. Удельное вращение от -139 до -143° (1%-ный раствор в этаноле)
Codeine Phosphate — кодeина фосфат		Белый кристаллический порошок без запаха
Ethylmorphine Hydrochloride — этилморфина гидрохлорид		Белый кристаллический порошок без запаха
Naltrexone Hydrochloride — налтрексона гидрохлорид		Белый кристаллический порошок без запаха. Удельное вращение от -187 до -197° (водный раствор)
	N-циклометилпропил-14-оксинордигидроморфина гидрохлорид	

Испытания производных морфина основаны на использовании их восстановительных и кислотно-основных свойств, обусловленных наличием в молекулах третичного атома азота, фенольного гидроксила (морфин), метоксигруппы (кодеин), этокси- (этилморфин) групп, а также связанных с органическим основанием кислот (хлороводородной и фосфорной).

Большинство описанных цветных реакций основаны на восстановительных свойствах морфина и кодеина, которые обусловлены наличием частично гидрированных циклов фенантренизохинолинового ядра. У морфина восстановительные свойства выражены в большей степени ввиду присутствия фенольного гидроксила в молекуле, сочетающегося с аллильной системой.

Для идентификации производных морфина используют реакцию образования апоморфина, происходящую в результате воздействия на морфин, кодеин, этилморфин концентрированных серной или хлороводородной кислот:



Смесь концентрированных азотной и серной кислот окисляет морфин до апоморфина, который затем под действием азотной кислоты приобретает интенсивное красное окрашивание. Кодеин образует апоморфин под действием концентрированной серной кислоты; от капли раствора хлорида железа (III) раствор приобретает синее окрашивание за счет фенольного гидроксила в молекуле апоморфина, а при последующем добавлении азотной кислоты появляется красное окрашивание, как и у морфина. Этилморфина гидрохлорид при нагревании с концентрированной серной кислотой в присутствии ионов железа (III) приобретает зеленое окрашивание, переходящее в фиолетово-синее, а затем от добавления капли азотной кислоты — в красное.

Морфин в отличие от кодеина дает положительную реакцию на фенольный гидроксил [синее окрашивание при взаимодействии с раствором хлорида железа (III)]. Морфина гидрохлорид с раствором пероксида водорода в присутствии аммиака и 1 капли сульфата меди приобретает постепенно исчезающее красное окрашивание. Кодеин и его фосфат с раствором сelenистой кислоты в серной кислоте приобретают зеленое окрашивание, переходящее в синее, а затем в темное желто-зеленое.

Восстановительные свойства морфина гидрохлорида проявляются при взаимодействии с раствором йодата калия. После добавления разведенной серной кислоты и хлороформа слой последнего приобретает розово-фиолетовый цвет за счет образовавшегося йода.

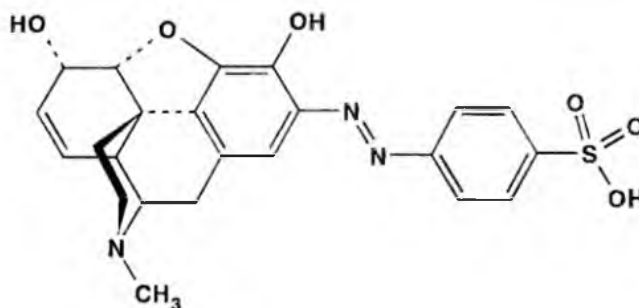
При растирании в фарфоровой чашке равных количеств производного морфина и арсената калия в присутствии нескольких капель концентрированной серной кислоты после осторожного нагревания в присутствии морфина появляется темно-зеленое окрашивание, а кодеина и этилморфина — синее. Папаверин в этих условиях приобретает винно-красную окраску. Если растереть небольшое количество морфина или кодеина с сахарозой и осторожно нагреть в присутствии концентрированной серной кислоты, то появляется красное окрашивание.

Используют для идентификации также специальные реактивы на алкалоиды. Производные морфина дают положительную реакцию с реактивом Марки (раствор формальдегида в концентрированной серной кислоте). Наблюдается пурпурное окрашивание, переходящее в сине-фиолетовое. Однако механизм этой реакции различен. В случае морфина, содержащего в молекуле свободный фенольный гидроксил, возникает вначале пурпурное окрашивание (продукт окисления серной кислотой), которое быстро переходит в сине-фиолетовое, поскольку образуется ауриновый краситель. В случае кодеина и этилморфина вначале происходит гидролиз метоксильной (этоксильной) группы, а затем реакция образования ауринового красителя (фиолетовое окрашивание).

Под действием концентрированной азотной кислоты морфин приобретает оранжевое окрашивание, переходящее в желтое. Кодеин и этилморфина гидрохлорид в этих условиях окрашиваются в неизменяющийся оранжевый цвет. Характерную реакцию морфин дает с раствором молибдата аммония в концентрированной серной кислоте (фиолетовое окрашивание, переходящее в синее, а затем в зеленое).

Идентифицировать рассматриваемую группу алкалоидов и их синтетических аналогов можно и на основе использования осадительных (общеалкалоидных) реактивов.

Общим испытанием на соли алкалоидов и их аналогов является реакция осаждения оснований из растворов при прибавлении аммиака (морфина гидрохлорид) или раствора гидроксида натрия (кодеина фосфат). Выделенные основания имеют характерную температуру плавления. Основание морфина от других лекарственных веществ этой группы отличается тем, что растворяется в избытке гидроксида натрия ввиду наличия в молекуле фенольного гидроксила. Эта особенность химической структуры морфина позволила разработать для него и ряд других отличительных реакций. Так, при взаимодействии с диазосоединениями он образует азокрасители, например с диазотированной сульфаниловой кислотой:

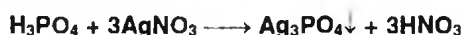


Этилморфина гидрохлорид в отличие от морфина и кодеина дает реакцию образования йодоформа после гидролиза этоксильной группы и взаимодействия образовавшегося этанола с йодом в щелочной среде:



При нагревании до кипения нескольких крупинок этилморфина гидрохлорида и кристаллов йода в 5 каплях 10%-ного раствора гидроксида натрия появляется характерный запах йодоформа.

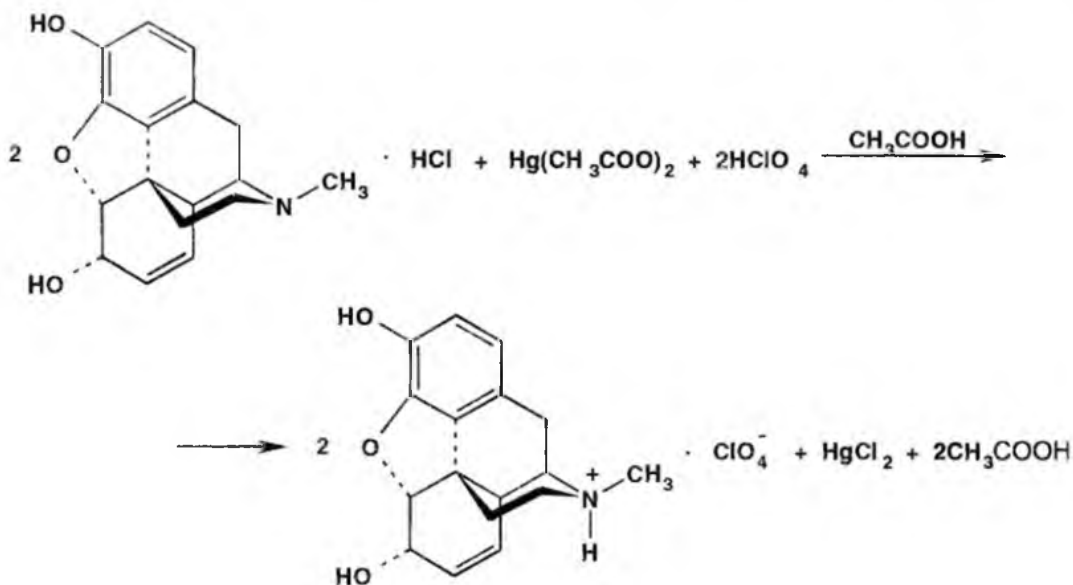
Для установления подлинности ФС рекомендуют выполнять реакции на анионы соответствующих кислот. Хлорид-ион в гидрохлоридах морфина и этилморфина открывают реакцией с раствором нитрата серебра. Фосфат-ион в кодеина фосфате обнаруживают с помощью того же реактива по выделению желтого осадка фосфата серебра:



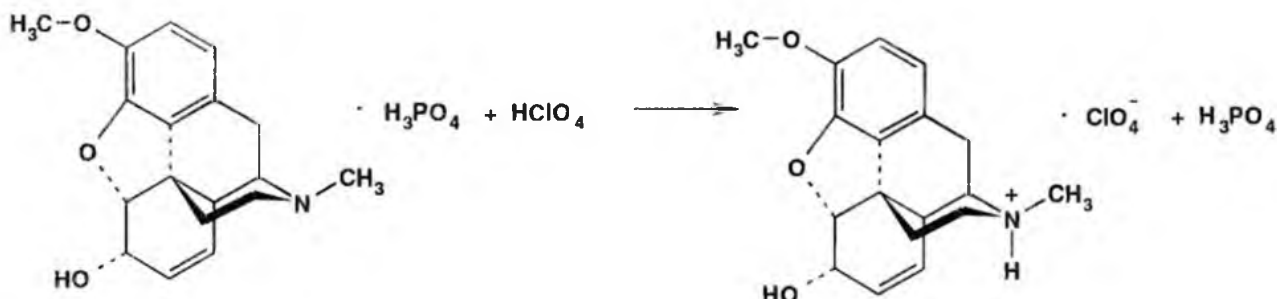
Используют также капельную реакцию на фосфаты, связанные с органическим основанием (кодеина фосфат). Если к капле его раствора, нанесенного на фильтровальную бумагу, прибавить по одной капле раствора молибдата аммония, бензидина и насыщенного раствора ацетата натрия, то пятно приобретает синее окрашивание.

При проведении испытаний на чистоту устанавливают допустимое содержание примесей других опиоидных алкалоидов, используя для этого различные методы. В морфина гидрохлориде примесь посторонних алкалоидов (оснований) определяют в хлороформном извлечении методом нейтрализации и методом ТСХ на пластинках Силуфол или Сорбфил, сравнивая с ГСО морфина и кодеина (не более 0,6%). В этилморфина гидрохлориде определяют примесь морфина и других алкалоидов (наркотин, тебаин, нарцеин) с помощью цветных реакций.

Количественное определение (ФС) морфина гидрохлорида, этилморфина гидрохлорида и кодеина фосфата выполняют методом неводного титрования. Гидрохлориды (морфин и этилморфин) титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты в среде безводной уксусной кислоты после добавления ацетата ртути (II) и индикатора кристаллического фиолетового:



Кодеина фосфат титруют в среде безводной уксусной кислоты 0,1 М раствором хлорной кислоты:



Определять соли алкалоидов и их аналогов можно также методом нейтрализации 0,1 М раствором гидроксида натрия в водно-спиртовой среде (индикатор фенолфталеин) с добавлением хлороформа для извлечения выделяющегося основания. Известны также способы обратного аргентометрического определения морфина гидрохлорида (по хлорид-иону).

Кодеин представляет собой сильное основание (по сравнению с другими алкалоидами). Константа диссоциации водных растворов кодеина равна $9 \cdot 10^{-7}$. Это дает возможность титровать его в водно-спиртовом растворе 0,1 М раствором хлороводородной кислоты до образования гидрохлорида (индикатор метиловый красный):



Для количественного определения налтрексона гидрохлорида фармакопея США рекомендует метод ВЭЖХ с использованием стандартного образца налтрексона. Подвижной фазой служит система растворителей 1-октансульфонат натрия-ацетат натрия-триэтанолламин-метанол-ледяная уксусная кислота (до pH 6,5). Детектируют при длине волны 280 нм.

Морфина гидрохлорид и этилморфина гидрохлорид по списку А, а кодеин и кодеина фосфат — по списку Б. Они относятся к числу наркотических средств, поэтому их следует хранить и отпускать в строгом соответствии с существующими правилами (РД-64-008-87).

Во избежание окисления все указанные лекарственные вещества необходимо хранить в хорошо закупоренной таре, предохраняющей от действия света, в защищенном от света месте. Это тем более необходимо в связи с тем, что все они (за исключением налтрексона) способны терять кристаллизационную воду.

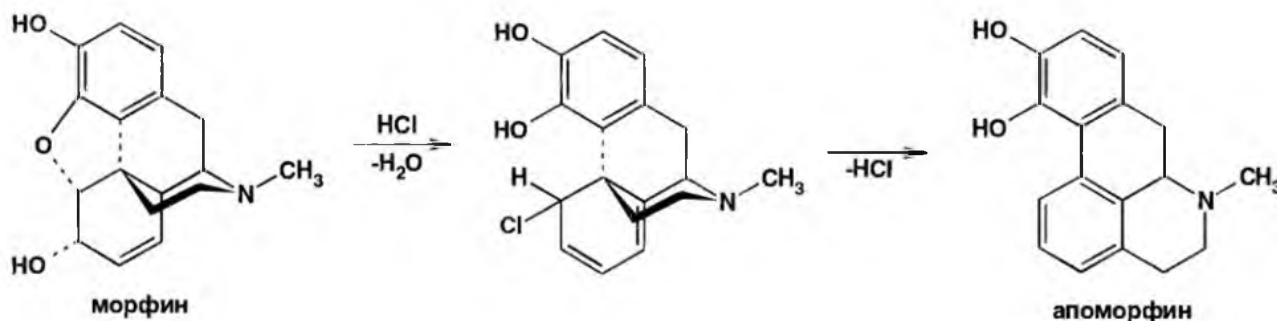
Морфин гидрохлорид назначают внутрь по 0,01-0,02 г или подкожно по 1 мл 1%-ного раствора как болеутоляющее средство при травмах и других заболеваниях, сопровождающихся болевыми ощущениями. Применение морфина вызывает эйфорию, что может привести к болезненному пристрастию и хроническому отравлению — морфинизму. Кодеин в виде основания и фосфата применяют внутрь по 0,01-0,02 г как средство, успокаивающее кашель. Следует учитывать, что нередко случаи кодеинизма от злоупотребления кодеином. Этилморфина гидрохлорид сходен по действию с кодеином. Его назначают внутрь в тех же дозах, что и кодеин.

Налтрексон гидрохлорид, отличающийся по химической структуре от морфина наличием циклопропильной группы, является «чистым» антагонистом опиатных рецепторов. Его назначают для терапии пристрастия к опиатам в виде таблеток и капсул в дозе 0,025-0,05 г 1-2 раза в день.

63.4. Производные апорфина

Из производных апорфина в медицинской практике применяют апоморфина гидрохлорид и глауцина гидрохлорид. Алкалоид глауцин выделяют из травы мачка желтого (*Glaucium flavum* Grantz) семейства маковых — *Papaveraceae*.

Апоморфин (3,4-диоксиапорфин) — полусинтетическое вещество. Его получают, нагревая морфин с концентрированной хлороводородной кислотой в автоклаве при 140-150° С. Происходит расщепление фуранового цикла, образование производного дезоксиморфина и потеря молекулы воды, а затем превращение морфинового цикла в апорфиновый:

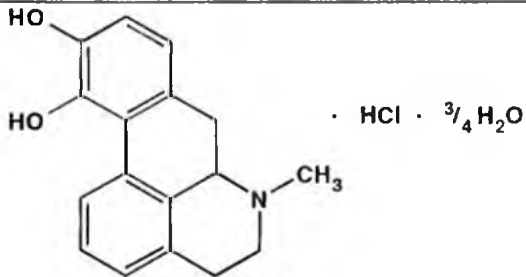
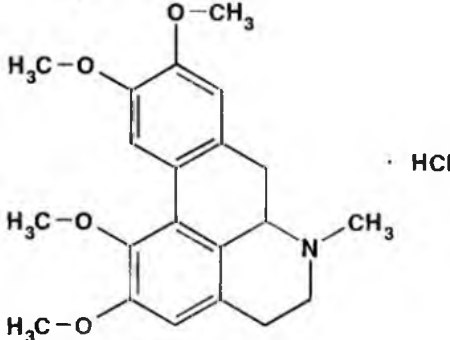


Гидрохлориды апоморфина и глауцина — кристаллические вещества (табл. 63.3). Изменение окраски кристаллов под действием света или кислорода воздуха обусловлено процессом окисления. Более активно окисляется апоморфин.

Апоморфина гидрохлорид трудно растворим в воде, а глауцина гидрохлорид — медленно растворим в ней с образованием слегка мутных растворов. В этаноле апоморфина гидрохлорид трудно растворим, глауцина гидрохлорид умеренно растворим. Оба практически нерастворимы в эфире. В хлороформе апоморфина гидрохлорид практически нерастворим, а глауцина гидрохлорид — растворим.

Установление подлинности основано на использовании реакций окисления и осаждения, обусловленных химическими свойствами производных апорфина. В качестве окислителя используют, например, азотную кислоту, от одной капли которой кристаллы апоморфина гидрохлорида окрашиваются в кроваво-красный цвет. При действии 0.1 М раствором йода в присутствии эфира и 5%-ного раствора гидрокарбоната натрия водный слой раствора апоморфина гидрохлорида приобретает зеленое окрашивание, а эфирный — красно-фиолетовое.

63.3. Свойства производных апорфина

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Апоморфина гидрохлорид — апоморфина гидрохлорид	 <chem>CN1CC[C@]23c4ccc(O)c(O)c4CC[C@]2(CCN3C)CC[C@H]1C</chem>	Белый, слегка сероватый или желтоватый кристаллический порошок без запаха. На воздухе и на свету зеленеет. Удельное вращение от -46 до -52° (1,5%-ный раствор в 0,02 М растворе хлороводородной кислоты)
Глауцина гидрохлорид — глауцина гидрохлорид	 <chem>CN1CC[C@]23c4cc(OC)c(OC)c(OC)c4CC[C@]2(CCN3C)CC[C@H]1C</chem>	Мелкокристаллический порошок белого или светло-кремового цвета с сероватым или розоватым оттенком. Медленно изменяется под воздействием света с усилением окраски. Пирроскопичен

Апоморфин дает положительную реакцию Витали-Морена (см. производные тропана). Его (0,02 мг) можно обнаружить в присутствии морфина (10 мг), если смесь обработать раствором аммиака в присутствии хлороформа. Хлороформный слой окрашивается в фиолетовый цвет.

При действии раствором формальдегида в концентрированной серной кислоте на кристаллы глауцина гидрохлорида появляется интенсивное зеленое окрашивание, которое последовательно переходит в сине-зеленое, сиреневое, а затем в вишневое.

Для подтверждения подлинности глауцина гидрохлорида выполняют реакции с *осадительными* (общесалкоидными) реактивами. При растворении 0,002 г лекарственного препарата на часовом стекле в 3 каплях воды и добавлении 2 капель реактива Драгендорфа образуется оранжево-красный осадок. Водный раствор глауцина гидрохлорида образует с реактивом Майера белый осадок. Выделенное из раствора основание глауцина должно иметь температуру плавления 115-119°C. Оба лекарственных вещества дают положительные реакции на хлориды.

При испытании на чистоту в апоморфина гидрохлориде обнаруживают примесь продуктов окисления (извлекаются эфиром) и примесь источника получения — морфина (по положительной реакции с реактивом Майера).

Для испытания подлинности и количественного определения используют метод УФ-спектрофотометрии. Апоморфина гидрохлорид идентифицируют по максимуму поглощения при 275 нм (растворитель 0,1 М раствор хлороводородной кислоты), а количественно определяют при длине волны 272 нм (растворитель вода или 0,01 М раствор хлороводородной кислоты). Глауцина гидрохлорид определяют при 300 нм (растворитель вода). Фотометрическое определение глауцина выполняют, используя реакции с фосфоромолибденовой и азотной кислотами, а также с реактивом Марки.

Количественно определяют апоморфина гидрохлорид и глауцина гидрохлорид методом неводного титрования (индикатор кристаллический фиолетовый), используя растворитель ледяную уксусную кислоту и титрант 0,1 М раствор хлорной кислоты. Поскольку они оба представляют собой гидрохлориды, титрование выполняют в присутствии ацетата ртути (II). Титровать можно и без добавления ацетата ртути (II), но в таком случае в качестве растворителя используют смесь муравьиной кислоты и уксусного ангидрида (1:10).

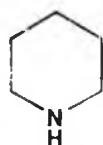
Количественное определение глауцина гидрохлорида может быть выполнено косвенным комплексонометрическим методом, основанным на осаждении глауцина раствором йодида кадмия в йодиде калия (реактив Марме). Избыток реактива оттитровывают раствором трилона Б с использованием индикатора кислотного хром темно-синего. Относительная погрешность определения около 1,5%.

Хранят апоморфина гидрохлорид по списку А, а глауцина гидрохлорид — по списку Б в сухом, защищенном от света месте. Учитывая способность апоморфина легко окисляться, его необходимо хранить в хорошо закупоренных банках оранжевого стекла и использовать только свежеприготовленные растворы.

Применяют апоморфина гидрохлорид по 0,2-0,5 мл 1%-ного раствора подкожно как отхаркивающее и рвотное средство, а глауцина гидрохлорид — в качестве противокашлевого средства в виде таблеток по 0,05 г.

63.5. Синтетические производные пиперидина и циклогексана

Решение проблемы получения синтетических аналогов морфина, не вызывающих побочных эффектов, в частности пристрастия, осуществлялось среди различных групп органических соединений, в том числе производных пиперидина и циклогексана.

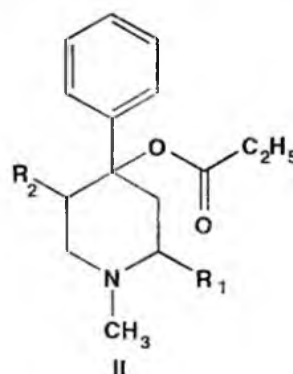
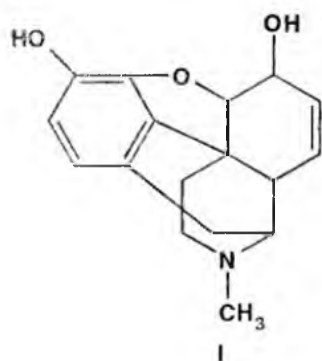


пиперидин



циклогексан

В результате проведения широких химических и фармакологических исследований было установлено, что ряд синтезированных соединений обладает анальгетической активностью, у других она отсутствовала. Весьма перспективными оказались производные пиперидина с общей формулой (II). Идея создания эффективных анальгезирующих средств в этой группе родилась в результате исследования химического строения фенантренизохинолиновой структуры морфина и других алкалоидов, содержащихся в опиум. Общая формула анальгезирующих средств, производных пиперидина (II), может быть рассмотрена как синтетический аналог фенил-N-метилпиперидиновой части молекулы морфина. Это особенно наглядно, если несколько видоизменить написание формулы морфина (I):



Высокоактивным (но не лишенным всех отрицательных эффектов морфина) среди производных (II) оказался тримепиридина гидрохлорид (промедол). Очень близок к нему по химической структуре и действию фентанил, а также трамадол, отличающиеся наличием в молекуле ядра циклогексана вместо пиперидина. Лоперамида гидрохлорид, являющийся производным пиперидина (близким по структуре к тримепиридину), и тригексифенидила гидрохлорид, содержащий в молекуле пиперидиновый цикл и циклогексановое ядро, анальгезирующего действия не проявляют. Лоперамида гидрохлорид — активное антидиарейное средство.

Указанные лекарственные вещества являются производными 4-оксипиперидина (пиперидола) (III), 4-аминопиперидина (IV) и циклогексанола (V). Производные фенилциклогексилпропанола-1 (VI) оказались эффективными средствами для лечения паркинсонизма.



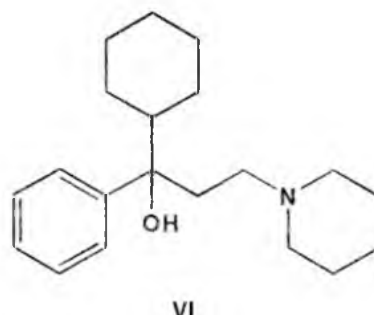
III



IV



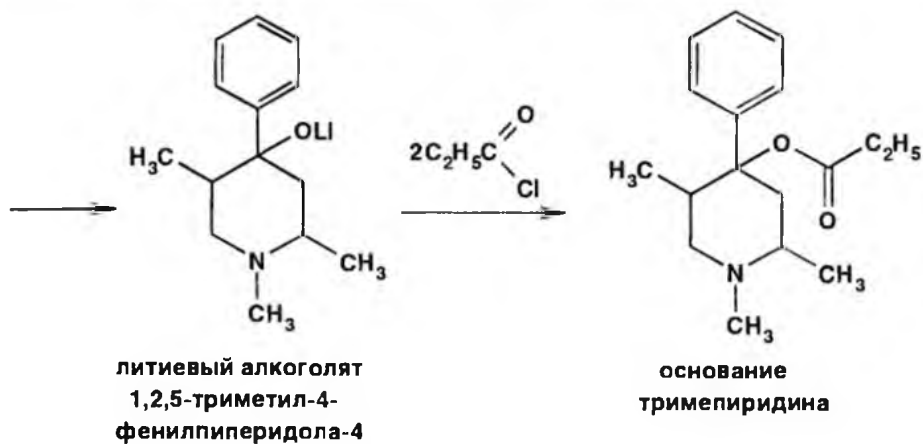
V



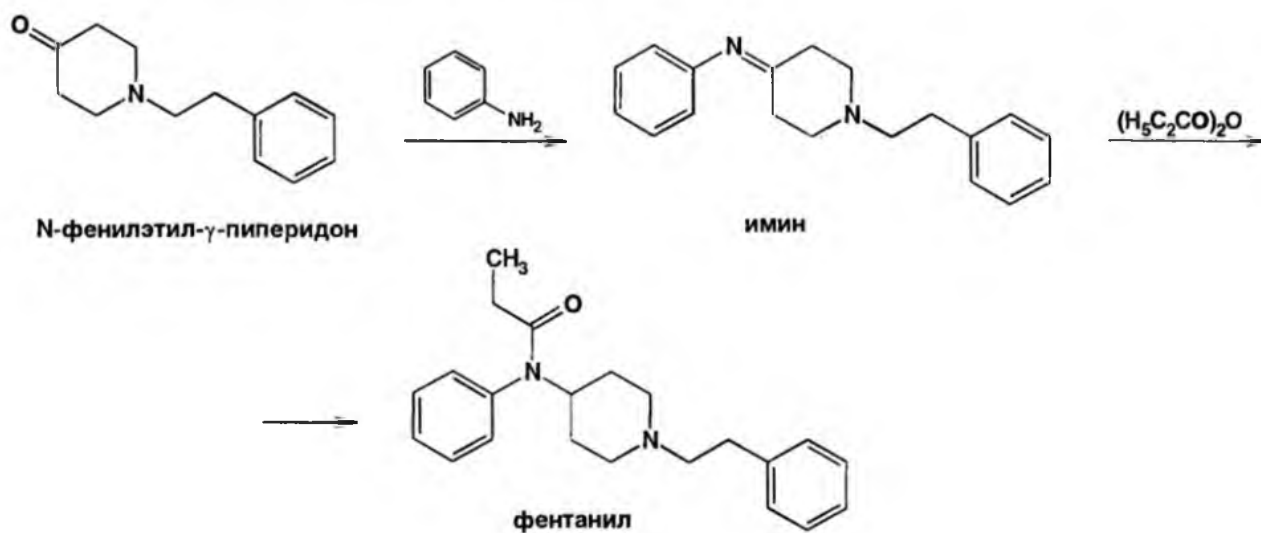
VI

Синтез аналогов морфина в ряду производных пиперидола был осуществлен И.Н. Назаровым с сотр. Тримепиридина гидрохлорид получают из метилвинилаллилкетона по схеме

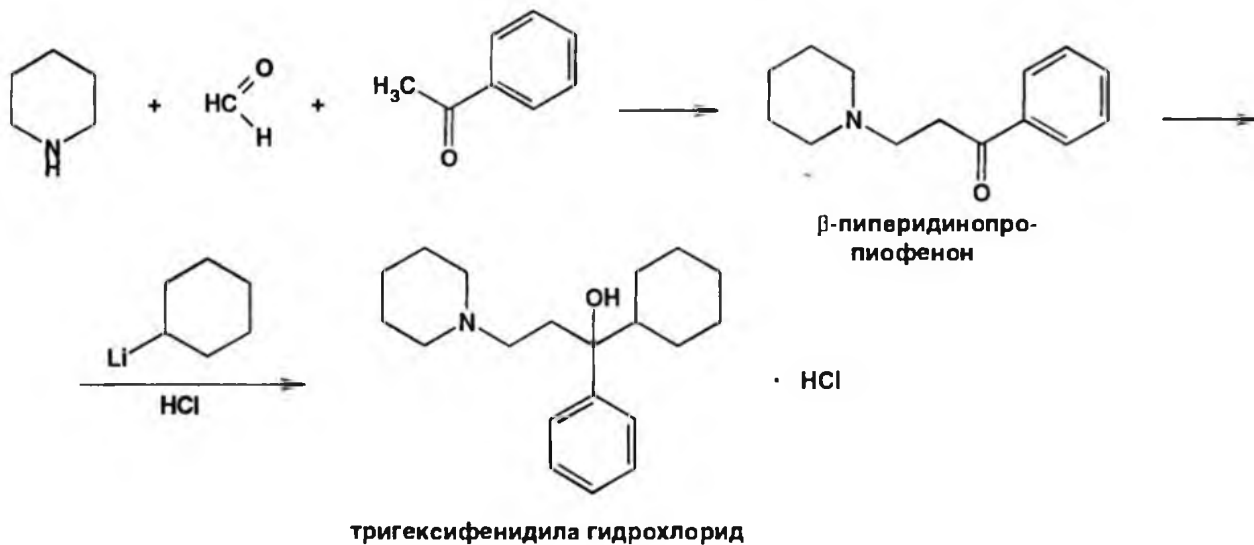




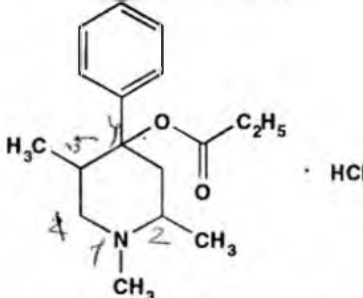
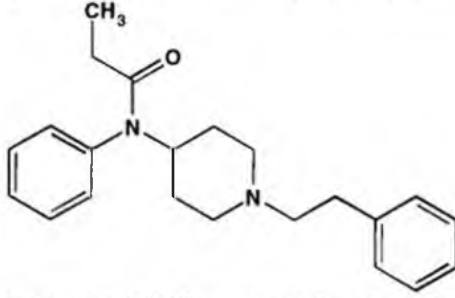
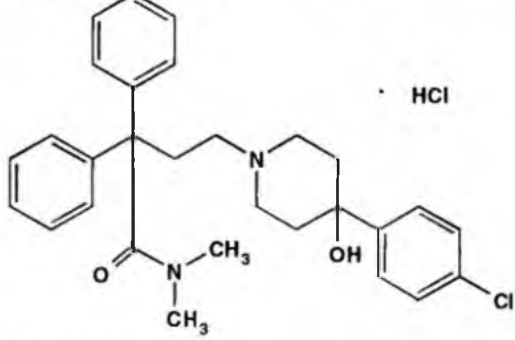
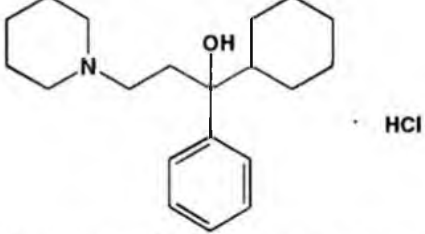
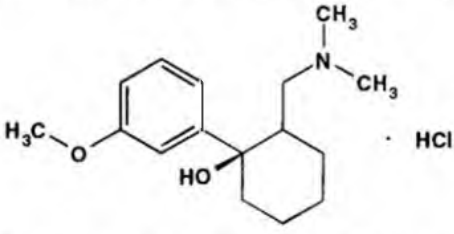
Фентанил синтезируют восстановлением имина, получаемого конденсацией анилина с N-фенилэтил-γ-пиперидоном и последующим действием на него пропионовым ангидридом.



Источником получения тригексифенидила гидрохлорида служит пиперидин, который конденсируют с формальдегидом и ацетофеноном. Затем на полученный β-пиперидинопропиофенон действуют литийциклогексаном (в присутствии хлороводородной кислоты):



63.4. Синтетические производные пиперидина и циклогексана

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Trimeperidine Hydrochloride — тримепиридина гидрохлорид (Промедол)	 1,2,5-триметил-4-пропионилокси-4-фенилпиперидина гидрохлорид	Белый кристаллический порошок без запаха или со слабым запахом
Phentanyl — фентанил	 1-(2-фенилэтил)-4-[(N-пропионил)-фениламино]пиперидин	Белый кристаллический порошок. Т. пл. 82-86°C
Loperamide Hydrochloride — лоперамида гидрохлорид (Имодиум)	 4-(4-хлорфенил)-4-окси-N,N-диметил-α,α-дифенил-1-пиперидин-бутанамида гидрохлорид	Белый или желтоватый порошок. Т. пл. 225°C (с разложением).
Trihexyphenidil Hydrochloride — тригексифенидила гидрохлорид (Циклодол)	 1-фенил-1-циклогексил-3-(N-пиперидино)-пропанола-1 гидрохлорид	Белый мелкокристаллический порошок без запаха. Т. пл. 249,5°C (с разложением).
Tramadol Hydrochloride — трамадола гидрохлорид (Трамал)	 (±)-транс-2-[(диметиламино)метил]-1-(4-метоксифенил)циклогексанола гидрохлорид	Белый или белый со слабым желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок без запаха. Т. пл. 180-183°C

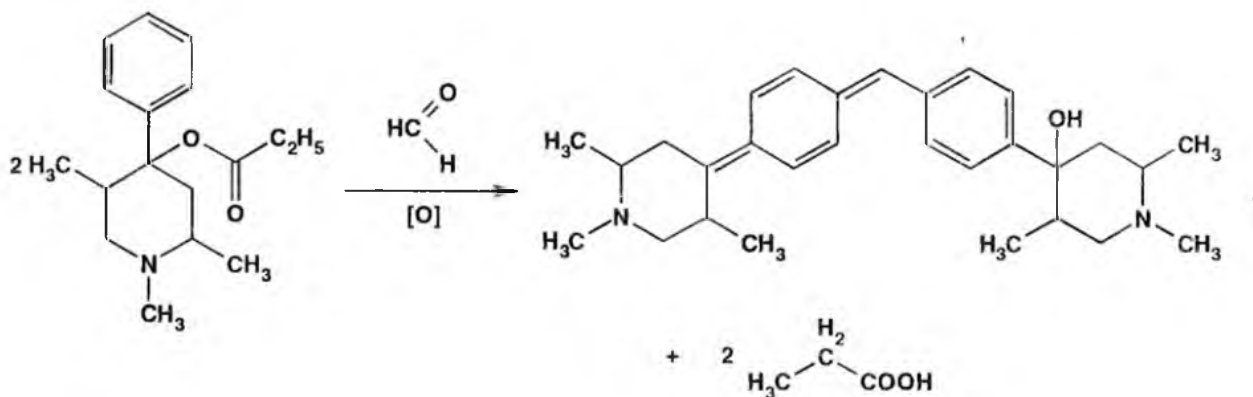
Рассматриваемые лекарственные вещества представляют собой белые или с желтоватым оттенком кристаллические порошки (табл. 63.4). Тримепиридина гидрохлорид и трамадола гидрохлорид легко растворимы в воде. Лоперамида гидрохлорид и тригексифенидила гидрохлорид мало растворимы, а фентанил практически нерастворим в воде. В метаноле, этаноле, хлороформе все они растворимы или легко растворимы. Тримепиридина гидрохлорид и тригексифенидила гидрохлорид практически нерастворимы в эфире.

Подлинность производных пиперидина и циклогексана устанавливают методами ИК- и УФ-спектрофотометрии. ИК-спектры снимают после прессования в таблетках с бромидом калия в области $4000\text{--}400\text{ см}^{-1}$ и сравнивают со спектрами, приложенными к ФС, или со спектром стандартного образца, снятым в тех же условиях.

Водный раствор тримепиридина гидрохлорида характеризуется в области $250\text{--}280\text{ нм}$ наличием максимума поглощения при 255 нм , а раствор в $0,1\text{ М}$ растворе хлороводородной кислоты — трех максимумов при 251 , 257 и 262 нм . Очень сходен с ним УФ-спектр фентанила в $0,03\%$ -ном растворе лимонной кислоты — он должен иметь два максимума поглощения при 251 и 257 нм , перегиб при 262 нм . Водный раствор грамадола имеет максимум поглощения при 272 нм и плечо в области от 276 до 279 нм . Раствор тригексифенидила гидрохлорида в этаноле характеризуется наличием максимума поглощения при 257 нм , а в $0,01\text{ М}$ растворе хлороводородной кислоты в области $240\text{--}280\text{ нм}$ имеет максимумы поглощения при 251 , 257 , 263 нм и минимумы поглощения при 253 и 261 нм . УФ-спектр лоперамида гидрохлорида в области $250\text{--}300\text{ нм}$ должен быть идентичным стандартному образцу. Раствор лоперамида гидрохлорида в смеси изопропанола и хлороводородной кислоты имеет максимумы поглощения при длинах волн 253 , 259 , 265 и 273 нм .

Для испытания подлинности используются также цветные и осадительные реакции, основанные на наличии в молекулах третичного атома азота, хлороводородной кислоты, связанной с органическим основанием, и восстановительных свойств. Гидрохлориды органических оснований должны давать положительную реакцию на хлорид-ионы. Тримепиридина гидрохлорид и другие соли органических оснований могут быть идентифицированы с помощью осадительных (общее алкалоидных) реактивов. Тримепиридина гидрохлорид и тригексифенидила гидрохлорид в водных растворах под действием насыщенного раствора пикриновой кислоты образуют желтые осадки пикратов, с реактивом Майера — белые осадки, а с реактивом Фреде — розово-красные (при нагревании).

Для установления подлинности тримепиридина гидрохлорида используют цветную реакцию с раствором формальдегида в концентрированной серной кислоте. При осторожном добавлении этого реактива к раствору лекарственного вещества в хлороформе на границе слоев жидкостей появляется кольцо красного цвета. Если вместо раствора формальдегида взять 2% -ный раствор гексаметилентетрамина, то он приобретает красное окрашивание. Появление окраски обусловлено окислительной конденсацией:



При добавлении к нескольким крупинкам тримепиридина гидрохлорида 3–4 капли 1% -ного раствора кобальтинитрита натрия в концентрированной серной кислоте появляется вишневое окрашивание. Если в тех же условиях использовать раствор ванадата аммония в концентрированной серной кислоте, то появляется зеленое окрашивание.

Из раствора тригексифенидила гидрохлорида действием гидроксида натрия выделяют основание, извлекают его эфиром, который потом отгоняют. Затем устанавливают температуру плавления основания ($114\text{--}116^\circ\text{C}$). Из водного раствора тригексифенидила гидрохлорида после прибавления 2% -ного раствора рейнеката аммония выпадает светло-розовый осадок рейнеката тригексифенидила.

Фентанил дает цветную реакцию с 1% -ным раствором лимонной кислоты в уксусном ангидриде; при нагревании на водяной бане смесь приобретает красно-фиолетовое окрашивание (наличие третичного атома азота). Хлороформное извлечение из фентанила при pH 5 (в присутствии метилового оранжевого) после добавления $5\text{ мл } 1\text{ М}$ раствора хлороводородной кислоты дает красноватое окрашивание. Установлено, что в интервале pH $1,5\text{--}7,0$ фентанил образует ионный ассоциат фентанил-метилоранжевый, экстрагируемый хлороформом. На этой основе разработана методика экстракционно-фотометрического определения фентанила в $0,005\%$ -ном растворе.

Трамадол при растворении в концентрированной серной кислоте приобретает ярко-желтое окрашивание.

Для идентификации тригексифенидила гидрохлорида использован метод ГЖХ. Качественную оценку проводят по значениям относительных объемов удерживания и логарифмических индексов удерживания Ковача. В качестве стандартных образцов используют анестезин и эфедрина гидрохлорид.

Наличие посторонних примесей устанавливают методом ТСХ на пластинках Силуфол 20 и методом ВЭЖХ, а содержание остаточных растворителей определяют методом ГЖХ. В тримепиридина гидрохлориде допускается присутствие посторонних примесей не более 0,5%, устанавливаемых на пластинках «Сорбфил ПТСХ ВЭУФ» путем сравнения со свидетелем. В трамадоле методом ВЭЖХ устанавливают содержание примеси *цис*-изомера (не более 0,3%). Примесь β -пиперидина пропиофенона (промежуточный продукт синтеза) в тригексифенидила гидрохлориде определяют спектрофотометрическим методом при длине волны 247 нм (растворитель смесь воды и хлороводородной кислоты); оптическая плотность 0,1%-ного раствора не должна превышать 0,5.

Количественное определение производных пиперидина и циклогексана выполняют методом неводного титрования. Тримепиридина и лоперамида гидрохлориды определяют подобно другим гидрохлоридам органических оснований, используя в качестве растворителя ледяную уксусную кислоту в присутствии ацетата ртути (II). Растворителем при определении фентанила служит уксусный ангидрид. Трамадол и тригексифенидила гидрохлорид определяют в смеси муравьиной кислоты и уксусного ангидрида (1:2). Индикатором во всех случаях является кристаллический фиолетовый, титрантом — хлорная кислота (0,1 моль/л). Лоперамида гидрохлорид (по МФ) определяют с индикатором 1-нафтолбензином. Количественное определение лоперамида гидрохлорида выполняют также в водной среде методом нейтрализации с потенциометрическим установлением конечной точки титрования. Обратным argentометрическим и йодометрическим методом, основанным на осаждении полийодида, может быть определен тримепиридина гидрохлорид. Для его определения в лекарственных формах рекомендована спектрофотометрическая (255 нм) и унифицированная экстракционно-фотометрическая методика с использованием реактива метилового оранжевого (С.Н. Степанюк). Тригексифенидила гидрохлорид количественно определяют методом фотометрического титрования, используя в качестве титранта вольфрамат натрия в кислой среде.

Хранят тримепиридина гидрохлорид, тригексифенидила гидрохлорид и фентанил по списку А, по правилам (РД 64-008-87), установленным для наркотических анальгетиков. Лоперамида гидрохлорид и трамадол хранят по списку Б. Все указанные лекарственные вещества сохраняют в хорошо закупоренных банках, в сухом, защищенном от света месте, при комнатной температуре. Работу с фентанилом следует проводить в изолированных помещениях под тягой, в резиновых перчатках. По окончании работы руки следует вымыть сначала подкисленной водой, затем водой.

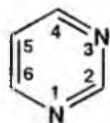
Тримепиридина гидрохлорид применяют в качестве анальгезирующего (наркотического) средства как заменитель морфина внутрь по 0,025–0,05 г или подкожно по 1 мл 1–2%-ного раствора. Он хорошо переносим, но при длительном применении возможно привыкание (подобное морфинизму), поэтому отнесен к списку А. Фентанил оказывает сильное, но короткое анальгезирующее действие. Назначают его для снятия острых болей и для подготовки к наркозу. Вводят внутримышечно и внутривенно по 1–3 мл 0,005%-ного раствора фентанила цитрата. Трамадол дает сильный и быстрый анальгетический эффект (3–5 часов), не угнетает дыхательный центр, оказывает противорвотное и седативное действие. Применяют в виде капсул по 0,05 г, суппозиторий по 0,1 г, а трамадола гидрохлорид — в виде растворов для инъекций по 1 мл (0,05 г) и 2 мл (0,1 г).

Лоперамида гидрохлорид, проявляющий антидиарейный эффект, применяют при острых и хронических поносах различного генеза в виде таблеток и капсул по 0,002 г или 0,002%-ного раствора для приема внутрь. Тригексифенидила гидрохлорид — холинолитическое средство. Его применяют для лечения паркинсонизма, болезни Паркинсона, при спастических параличах в виде таблеток по 0,001 и 0,002 г.

ГЛАВА 64. ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА

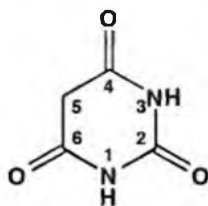
64.1. Общая характеристика

Пиримидин — составная часть структуры молекул синтетических и биологически активных природных лекарственных веществ (алкалоидов, витаминов). Он представляет собой шестичленный гетероцикл с двумя атомами азота в положениях 1 и 3.

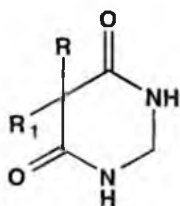
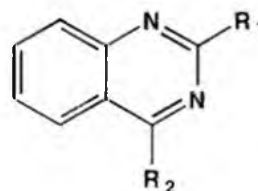


пиримидин

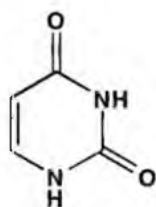
Из синтетических соединений пиримидина в качестве лекарственных веществ наиболее широко применяют производные барбитуровой кислоты (пиримидин-2,4,6-трион). Среди них целый ряд эффективных снотворных, противоспазматических и наркотических средств. Мало отличаются по химическому строению и фармакологическому действию от производных барбитуровой кислоты соединения, структурной основой которых является гексагидропиримидиндион (примидон). Из конденсированных систем в медицине применяют производные бензопиримидина (хиназолина), обладающие гипотензивным действием.



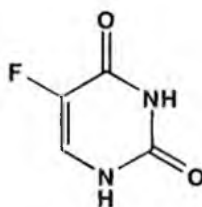
барбитуровая кислота

гексагидропири-
мидиндионбензопиримидин
(хиназолин)

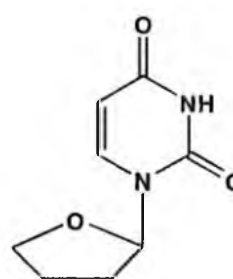
Частично гидрированным производным пириимидина является урацил (1,2,3,4-тетрагидропириимидиндион). Среди соединений урацила, используемых в качестве лекарственных веществ, 6-метилпроизводные, 5-фторпроизводные и *N*'-(2-фуранидил)-производные.



урацил



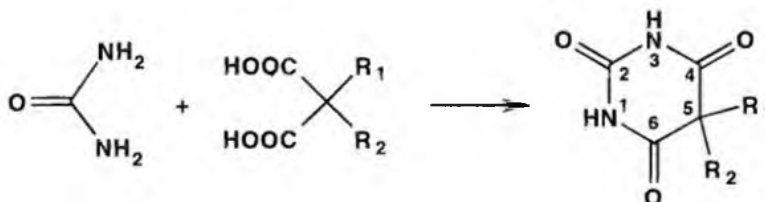
5-фторурацил

*N*'-(2-фуранидил)
урацил

Соединения 5-фторурацила являются антиметаболитами пириимидина и проявляют противоопухолевую активность. Особо важное значение в комплексной терапии СПИДа приобрели созданные в последние годы нуклеозидные противовирусные препараты, производные дезокситимидина.

64.2. Производные барбитуровой кислоты

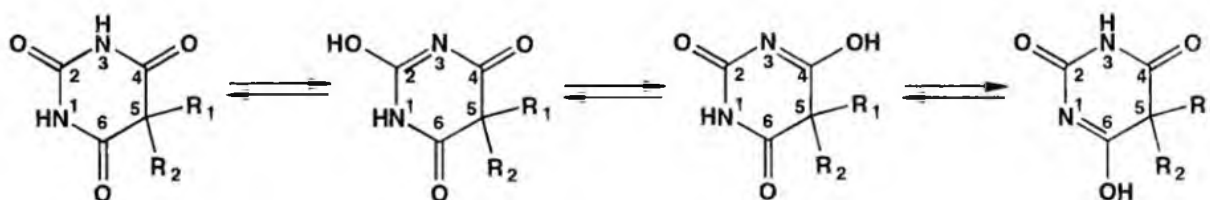
Производные барбитуровой кислоты, или циклические уреиды, в отличие от ациклических уреидов представляют собой продукты взаимодействия полного амида угольной кислоты (мочевины) с производными малоновой кислоты:



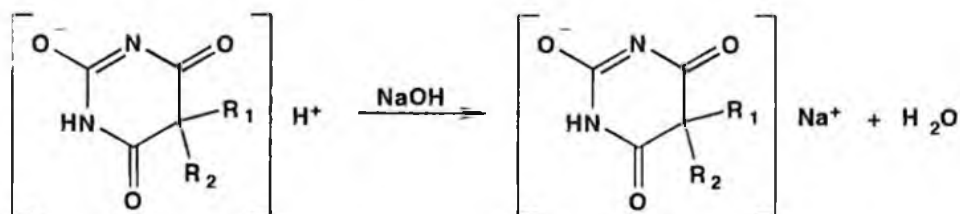
Поскольку в результате конденсации образуется замкнутая циклическая система с двумя атомами азота (в положениях 1 и 3), то барбитураты рассматривают как производные пириимидина.

Снотворное действие барбитуратов впервые обнаружено в начале XX в. Э. Фишером и Ф. Мерингом. В 1904 г. Э. Фишером получен барбитал. В последующие годы было синтезировано большое число барбитуратов и установлен ряд закономерностей между их химической структурой и действием на организм.

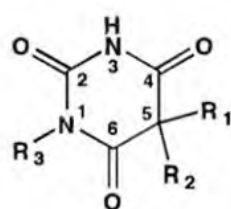
Структура молекул обуславливает особенности химических свойств барбитуратов. Производные барбитуровой кислоты способны проявлять лактим-лактаминую таутомерию (за счет водородов имидных групп):



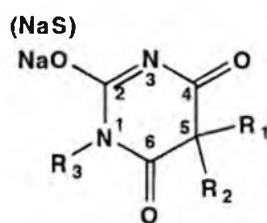
Лактимная или аци-форма обуславливает кислотный характер производных барбитуровой кислоты. В присутствии гидроксид-ионов они диссоциируют как кислоты и образуют соли с металлами:



Применяемые в медицинской практике производные барбитуровой кислоты можно разделить на две группы: барбитураты (лактаманная форма) и натриевые соли барбитуратов (лактимная форма). Общие формулы могут быть представлены следующим образом:



барбитураты


 натриевые соли
барбитуратов

Указанная структура натриевых солей была подтверждена в результате исследований ИК-спектров этих соединений.

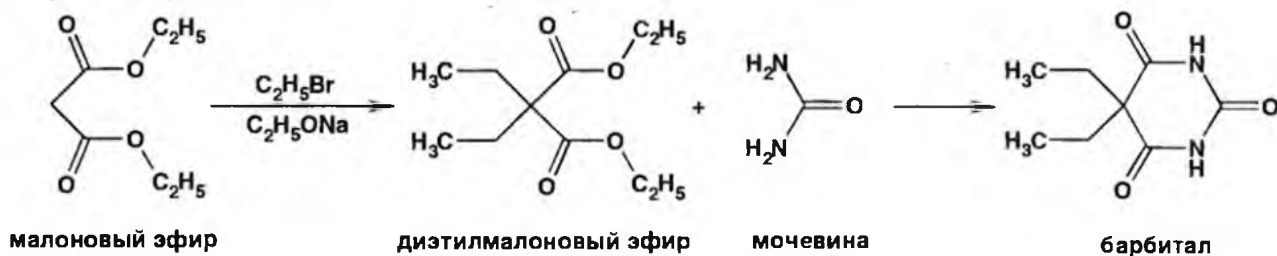
Барбитураты — барбитал, фенобарбитал, бензобарбитал (бензонал) и натриевые соли — барбитал-натрий, гексобарбитал-натрий (гексенал), тиопентал-натрий различаются по характеру радикалов R_1 , R_2 и R_3 (табл. 64.1).

64.1. Химическая структура производных барбитуровой кислоты

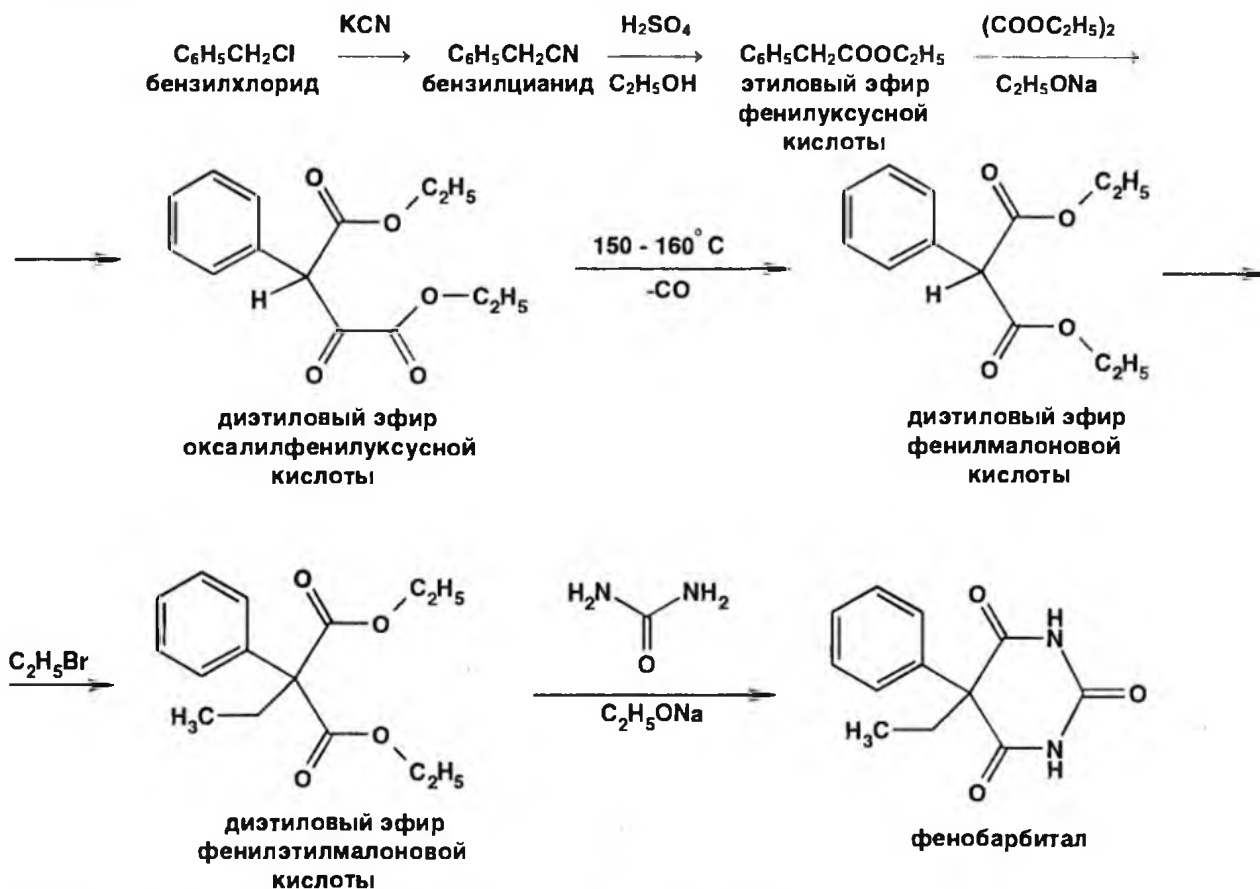
Лекарственное вещество	Заместители		
	R_1	R_2	R_3
Барбитал	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	—
Фенобарбитал	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{C}_6\text{H}_5$	—
Бензобарбитал	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{C}_6\text{H}_5$	—
Гексобарбитал-натрий	$-\text{CH}_3$		 $-\text{CH}_3$
Тиопентал-натрий (производное тиобарбитуровой кислоты)	$-\text{C}_2\text{H}_5$		—

Синтез производных барбитуровой кислоты состоит из двух этапов. Вначале получают соответствующий эфир малоновой кислоты. На втором этапе синтеза осуществляют его конденсацию с мочевиной (в присутствии алкоголята натрия в среде абсолютного спирта).

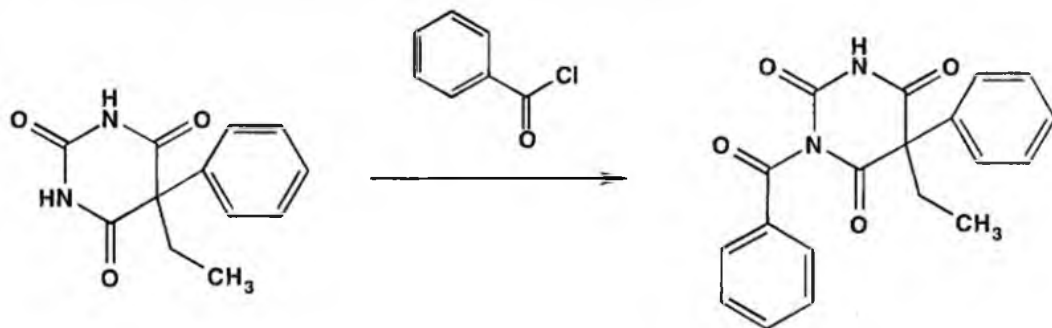
Барбитал получают по схеме:



Для получения фенобарбитала в качестве исходного продукта берут бензилхлорид, из которого синтезируют диэтиловый эфир фенилэтилмалоновой кислоты. Последний затем конденсируют с мочевиной:



Из фенобарбитала получают бензобарбитал, действуя бензоилхлоридом:

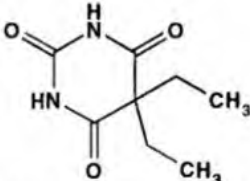
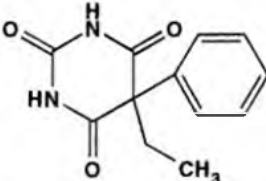
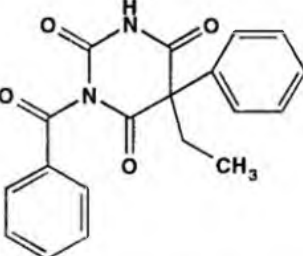
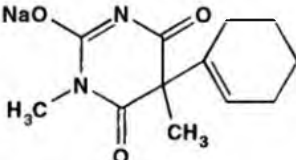
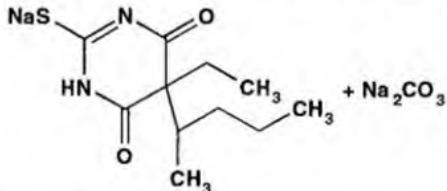


Бензобарбитал является показательным примером наличия зависимости биологической активности от изменения химической структуры. Довольно простое бензоилирование фенобарбитала приводит не просто к изменению уровня снотворной активности, а и к ее полному исчезновению. При этом слабое антиконвульсивное действие фенобарбитала развивается в мощный противосудорожный эффект у бензобарбитала

Для получения натриевых солей соответствующие барбитураты растворяют в эквивалентном количестве гидроксида натрия (спиртовой раствор), а затем натриевую соль осаждают эфиром.

По свойствам барбитураты и их натриевые соли отличаются между собой (табл. 64.2).

64.2. Свойства производных барбитуровой кислоты

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Barbital — барбитал	Барбитураты  5,5-диэтилбарбитуровая кислота	Белый кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 189–192°C
Phenobarbital — фенобарбитал	 5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота	Белый кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 175–179°C
Benzobarbital — бензобарбитал (Бензонал)	 1-бензоил-5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота	Белый кристаллический порошок. Т. пл. 134–137°C
Hexobarbital Sodium — гексобарбитал-натрий (Гексенал)	Натриевые соли барбитуратов  1,5-диметил-5-(циклогексен-1'-ил)-барбитурат натрия	Белая пенообразная масса. На воздухе разлагается под влиянием углекислого газа. Пигроскопичен
Thiopental Sodium — тиопентал-натрий	 смесь 5-этил-5-(2'-амил)-2-тиобарбитурата натрия с безводным карбонатом натрия	Кристаллический порошок желтоватого или желто-зеленоватого цвета со своеобразным запахом. Пигроскопичен

Барбитураты представляют собой белые кристаллические порошки без запаха. Они практически нерастворимы или очень мало растворимы в воде (барбитал — мало растворим), растворимы или умеренно растворимы в этаноле и эфире (фенобарбитал — легко растворим в этаноле). Водные и спиртовые растворы барбитуратов имеют кислую реакцию (константа диссоциации барбитала $1,3 \cdot 10^{-8}$, фенобарбитала $4,8 \cdot 10^{-8}$). Барбитал — мало, фенобарбитал — умеренно, а бензобарбитал легко растворим в хлороформе. Барбитураты легко растворимы в растворах щелочей.

Натриевые соли барбитуратов (гексобарбитала и тиопентала) представляют собой белые мелкокристаллические порошки или сухую пористую массу (тиопентал-натрий желтоватого цвета со своеобразным запахом). Они гигроскопичны, легко растворимы или очень легко растворимы в воде и этаноле, практически нерастворимы в эфире. Водные растворы натриевых солей барбитуратов имеют щелочную реакцию (рН 9,0–11,0).

Подлинность барбитуратов можно установить по ИК-спектрам. ФС рекомендует этот метод для идентификации бензобарбитала, МФ — для фенобарбитала и тиопентала-натрия. ИК-спектры, снятые после прессования в таблетках с бромидом калия в области 4000–400 см⁻¹, должны иметь полное совпадение полос поглощения с прилагаемым к ФС рисунком спектра или со спектром сравнения.

УФ-спектры барбитуратов в области 220–280 нм имеют максимумы и минимумы поглощения, используемые для идентификации. Раствор фенобарбитала в этаноле после добавления буферного раствора с рН 10 имеет максимум поглощения при 240 нм и минимум — при 224 нм. Бензобарбитал (раствор в этаноле и 0,1 М растворе хлороводородной кислоты) в области 220–350 нм имеет максимум при 257 нм и минимум при 230 нм. Отношение оптических плотностей бензобарбитала в максимуме к минимуму составляет 2,2. Барбитал и его натриевая соль имеют максимум при 239–240 нм.

Для испытания барбитуратов и их натриевых солей используют химические реакции, основанные на соле- и комплексообразовании с солями тяжелых металлов, сплавлении со щелочами, окислении, нейтрализации натриевых солей, обнаружении ионов натрия и функциональных групп.

Производные барбитуровой кислоты образуют нерастворимые соли с ионами серебра, ртути (II), меди (II), кобальта (II). Эта реакция происходит только с ионизированной формой, поэтому кислотную форму барбитурата предварительно необходимо перевести в ионную. Однако при этом нельзя допускать избытка щелочи, так как он при последующем выполнении реакции приведет к образованию гидроксидов металлов. Поэтому более целесообразно выполнять эту реакцию в смеси растворов гидрокарбоната и карбоната натрия.

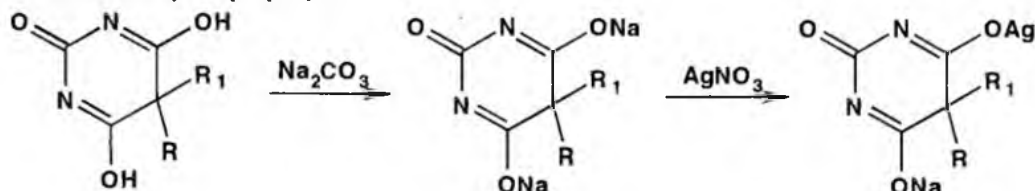
Все барбитураты и их натриевые соли образуют с ионом кобальта комплексные соединения, окрашенные в сине-фиолетовый цвет (в присутствии хлорида кальция). Цветная реакция с раствором сульфата меди (II) позволяет отличать производные барбитуровой кислоты друг от друга (табл. 64.3).

64.3. Реакция барбитуратов и их натриевых солей с раствором сульфата меди (II)

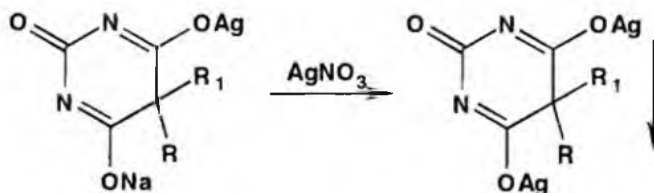
Лекарственное вещество	Результат реакции
Барбитал	Синее окрашивание и осадок красно-сиреневого цвета
Фенобарбитал	Осадок бледно-сиреневого цвета, не изменяющийся при стоянии
Бензобарбитал	Серо-голубое окрашивание, переходящее в сиреневое
Гексобарбитал-натрий	Голубое окрашивание, переходящее в ярко-синее, затем выпадает белый осадок
Тиопентал-натрий	Желто-зеленое окрашивание со взвешенным осадком

Для идентификации барбитуратов могут быть использованы реакции образования моно- и дивалентных комплексов с солями меди (II) в присутствии пиридина. Комплексы имеют лиловую окраску.

При взаимодействии с ионами серебра происходит образование однозамещенных (растворимых в воде) и дивалентных (нерастворимых в воде) солей серебра. В присутствии карбоната натрия барбитураты образуют вначале натриевую соль, затем однозамещенную серебряную:



Однозамещенная серебряная соль при добавлении избытка нитрата серебра превращается в нерастворимую дивалентную серебряную соль:



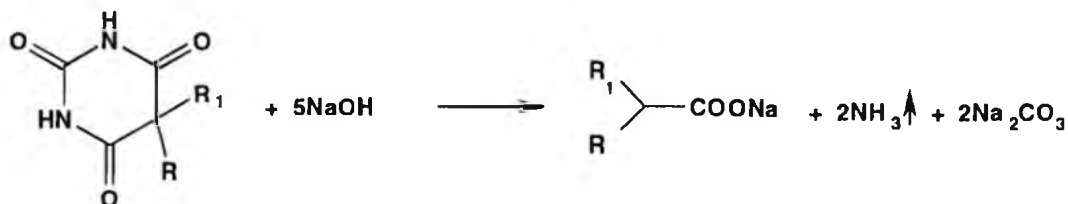
Гексобарбитал-натрий и бензобарбитал, содержащие заместители в положении 1, образуют только однозамещенные соли серебра.

Барбитураты могут быть обнаружены с помощью общих цветных реакций на производные пиримидина, основанных на их окислении. При взаимодействии с концентрированной серной кислотой и 1–2 каплями раствора дихромата калия появляется стойкое зеленое окрашивание. Если вместо дихромата калия взять раствор ванадата аммония, то после нагревания на водяной бане раствор приобретает травянисто-зеленое окрашивание, переходящее в голубое. При сплавлении барбитурата с резорцином и концентрированной серной кислотой, последующем охлаждении и подщелачивании раствором гидроксида натрия возникает зеленая флуоресценция.

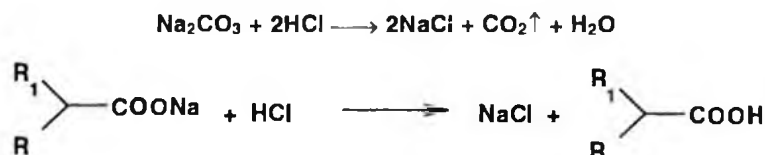
Отличающиеся по окраске продукты конденсации образуют барбитураты и их натриевые соли с альдегидами: формальдегидом в присутствии концентрированной серной кислоты; с раствором *m*-диметиламинобензальдегида в концентрированной серной кислоте. При использовании в качестве реактива ванилина в присутствии концентрированной серной кислоты после кипячения появляется вишневое окрашивание, переходящее в сине-фиолетовое:



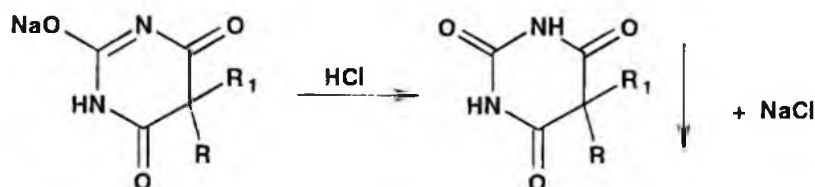
Барбитураты и их натриевые соли можно идентифицировать сплавлением с едкими щелочами, так как они при этом разрушаются с выделением аммиака:



При последующем подкислении хлороводородной кислотой выделяется диоксид углерода и ощущается запах соответствующей жирной кислоты:



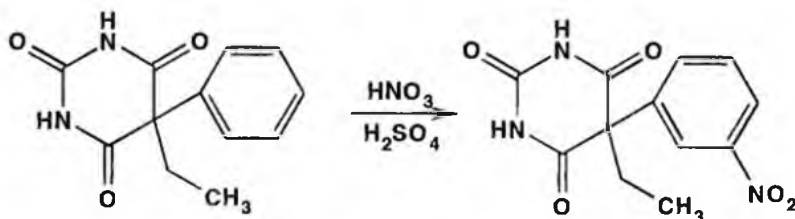
Для натриевых солей барбитуратов выполняют испытание, основанное на нейтрализации растворов разведенной хлороводородной кислотой:



Выпавший осадок барбитурата отфильтровывают, промывают водой, сушат и определяют температуру плавления. В гексобарбитале-натрии устанавливают наличие диметилциклогексилбарбитуровой кислоты (143-147°C), а в тиопентале-натрии — 5-(1-метилбутил-5-этил)-2-тиобарбитуровой кислоты (156-161°C).

Кроме того, обнаруживают ион натрия (по окраске пламени).

Для отличия барбитуратов друг от друга могут быть использованы реакции на функциональные группы, имеющиеся в их молекулах в положениях 1 и 5. Так, фенильный радикал в фенобарбитале обнаруживают по образованию нитросоединений, окрашенных в желтый цвет. Реакция происходит после прибавления концентрированных азотной и серной кислот. Появление желтого окрашивания обусловлено образованием *m*-нитропроизводного фенобарбитала:

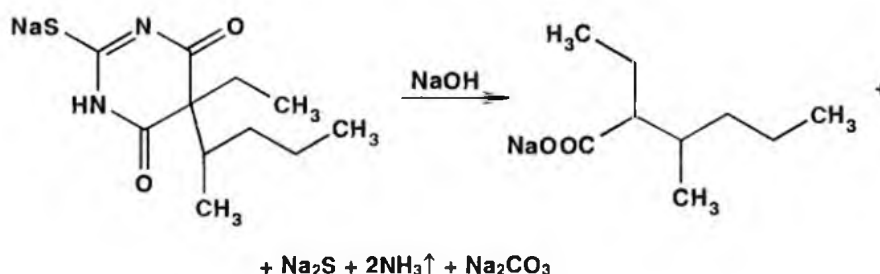


Эту реакцию дает также бензобарбитал.

Подлинность фенобарбитала можно установить по образованию соли с ионом ртути (II) в щелочной среде. Образуется белый осадок, растворимый в избытке раствора аммиака. Фенобарбитал дает цветную реакцию с нитритом натрия в присутствии серной кислоты. При нагревании на водяной бане в течение 10 мин появляется оранжево-желтое с коричневым оттенком окрашивание.

Специфичной для бензобарбитала является реакция с хлоридом железа (III). Предварительно его взбалтывают в течение 1-2 мин с 0,1 М раствором гидроксида натрия и фильтруют. Образующийся при гидролизе бензобарбитала бензоат-ион переходит в фильтрат. Он образует с ионом железа (III) розовато-желтый осадок.

Тиопентал-натрий, содержащий атом серы в молекуле, при нагревании в присутствии гидроксида натрия и ацетата свинца образует черный осадок сульфида свинца:

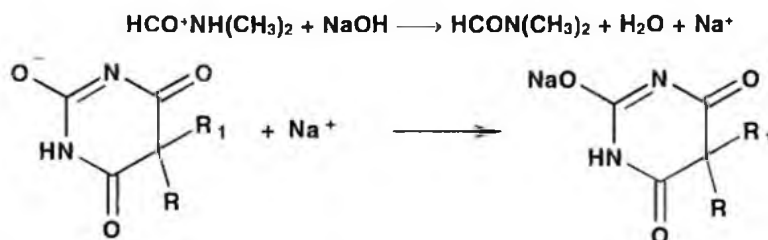


При испытании на чистоту барбитала обнаруживают примесь этилбарбитуровой кислоты, а в фенобарбитале — примесь фенилбарбитуровой кислоты. Поскольку обе эти кислоты проявляют более сильные кислотные свойства ($K \approx 4 \cdot 10^{-5}$), чем соответствующие барбитураты, их примесь легко обнаружить потенциометрически по значению pH суспензии барбитала с водой (5,0-6,0) или иным методом. Посторонние примеси (ФС) в бензобарбитале устанавливают методом ТСХ на пластинках Силуфол УФ-254 в системе растворителей хлороформ-ацетон. В УФ-свете должно появиться только одно пятно. Методом ТСХ выполняют испытание на наличие посторонних примесей в тиопентале-натрии (МФ). При испытании чистоты натриевых солей барбитуровой кислоты устанавливают предельное содержание примеси свободной щелочи, метилового спирта и др.

Барбитураты количественно определяют методом нейтрализации в среде неводных растворителей. Навески растворяют в нейтрализованном диметилформамиде или смеси диметилформамида и бензола (барбитал). Диметилформамид используют в качестве растворителя при титровании более сильных кислот ($\text{p}K_a$ 7,3-7,8), например барбитала, фенобарбитала. Титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия (в смеси метанола и бензола), используя индикатор тимоловый синий. Диметилформамид, являясь основным растворителем, присоединяет протон, усиливая при этом кислотные свойства барбитуратов:



При последующем титровании гидроксидом натрия выделяются диметилформамид, вода и ион натрия. Последний с анионом барбитурата образует натриевую соль:



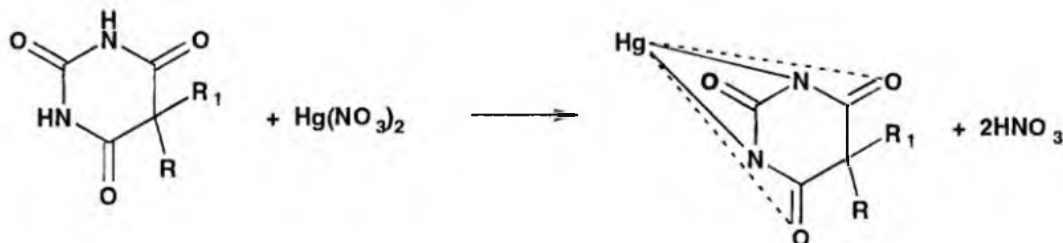
При титровании очень слабых кислот титрантом служит 0,1 М раствор метилата натрия.

Барбитураты можно также титровать в присутствии индикатора тимолфталеина в среде этанола или ацетона. Водно-спиртовые растворы усиливают кислую реакцию. Присутствие спирта (ацетона) улучшает растворимость и предотвращает гидролиз образующихся натриевых солей барбитуратов.

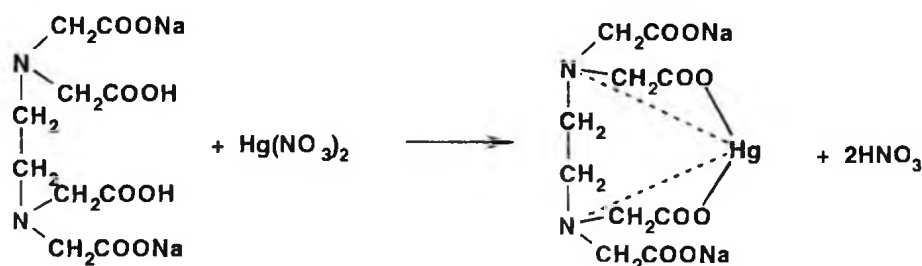
Количественное определение бензобарбитала выполняют в спиртовом растворе, титруя его 0,1 М раствором гидроксида натрия до синего окрашивания (индикатор тимоловый синий).

Реакцию взаимодействия производных барбитуровой кислоты с ионом ртути (II), в результате которой образуются нерастворимые в воде соединения, используют для меркуриметрического определения, сочетая его с комплексометрией. Кислотные формы барбитуратов растворяют в этаноле, натриевые соли — в воде, добавляют 10%-ный раствор ацетата натрия и избыток 0,1 М раствора нитрата ртути (II). Осадок барбитурата ртути (II) отфильтровывают, а в фильтрате комплексонометрическим методом (титрант 0,05 М раствор трилона Б, индикатор ксиленоловый оранжевый) в присутствии гексаметилентетрамина оттитровывают избыток нитрата ртути (II).

В основе меркуриметрического определения лежит реакция между барбитуратом и нитратом ртути (II):



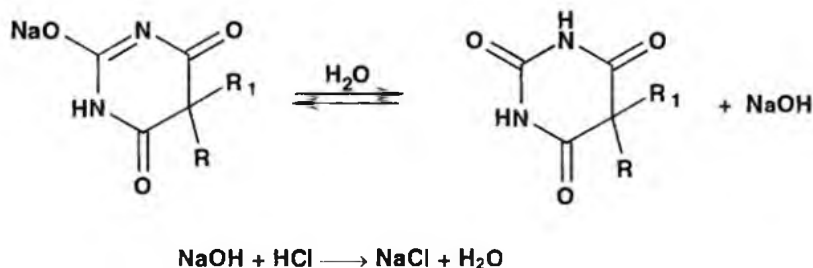
При комплексонометрическом титровании избытка нитрата ртути (II) раствором трилона Б (ЭДТАNa_2) образуется комплексное соединение ртути:



Точку эквивалентности устанавливают по изменению окраски индикатора.

Количественное определение барбитуратов и их натриевых солей можно выполнить и аргентометрическим методом, основанным на образовании одно- и двухзамещенных солей серебра.

Натриевые соли барбитуратов имеют в водных растворах щелочную реакцию (pH 9–11). Их титруют в водной среде 0,1 М раствором хлороводородной кислоты (индикатор метиловый оранжевый). Процесс основан на гидролизе и нейтрализации образовавшегося гидроксида натрия:



Параллельно выполняют контрольный опыт, чтобы учесть возможную примесь свободной щелочи.

Барбитураты и их натриевые соли можно также количественно определить гравиметрическим методом, осаждая или извлекая кислотные формы барбитуратов. Натриевые соли предварительно переводят в кислотные формы. В качестве экстрагентов используют эфир или хлороформ, который затем отгоняют, остаток сушат и взвешивают. Указанный гравиметрический метод рекомендован ФС для количественного определения тиопентала натрия. Он основан на многократном извлечении хлороформом (после подкисления хлороводородной кислотой) 5-(1-метилбутил)-5-этил-2-тиобарбитуровой кислоты. После отгонки хлороформа и высушивания этой кислоты должно быть 84,0–87,0% (в пересчете на сухое вещество). По МФ хлороформные извлечения выпаривают досуха (на водяной бане) и остаток растворяют в диметилформамиде. Затем титруют, используя в качестве титранта 0,1 М раствор метилата лития (индикатор тимоловый синий). Кроме того, в тиопентале-натрии устанавливают содержание карбоната натрия (10,0–11,0%) путем титрования 0,1 М раствором хлороводородной кислоты (индикатор метиловый красный). Тиопентал-натрий можно определить йодхлорометрическим методом, основанным на окислении серы избытком 0,25 М раствора йодмоноклорида при температуре 80–90°C.

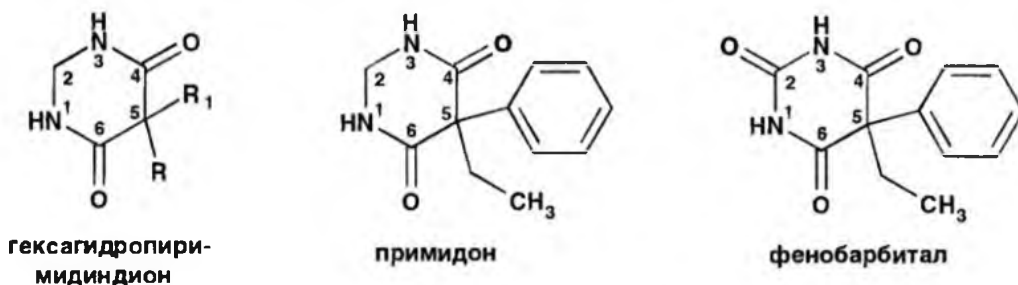
Для количественной оценки барбитуратов и их натриевых солей используют спектрофотометрическое определение в области 239–240 нм. Растворителями при этом служат боратный буферный раствор с pH 10 (барбитал, гексобарбитал-натрий) или 1%-ный раствор аммиака (фенобарбитал). В указанных условиях барбитал имеет максимум поглощения при 240 нм (550), барбитал-натрий при 239 нм (500), фенобарбитал при 240 нм (440), гексобарбитал-натрий при 224 нм (340), тиопентал-натрий при 255 нм (363), 305 нм (825) и 239 нм (488). В скобках указана величина удельного показателя поглощения, по которой рассчитывают содержание барбитурата. Разработана унифицированная методика спектрофотометрического определения фенобарбитала в таблетках при длине волны 240 нм (растворитель боратный буферный раствор с pH 9,6–9,8). В аналогичных условиях, но при 257 нм определяют бензобарбитал. Известны многочисленные методики фотометрического определения барбитуратов в лекарственных формах, основанные на рассмотренных выше цветных реакциях.

Барбитураты и их натриевые соли хранят по списку Б в хорошо укупоренной таре. Фенобарбитал и бензобарбитал следует хранить в банках из темного стекла, в защищенном от света месте. Гексобарбитал-натрий и тиопентал-натрий хранят в стеклянных флаконах по 0,5–1,0 г, герметически закрытых резиновыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками, в сухом, прохладном, защищенном от света месте. Такие условия хранения необходимы, так как эти соли барбитуратов вводят внутривенно, а под влиянием света и кислорода воздуха они постепенно разлагаются.

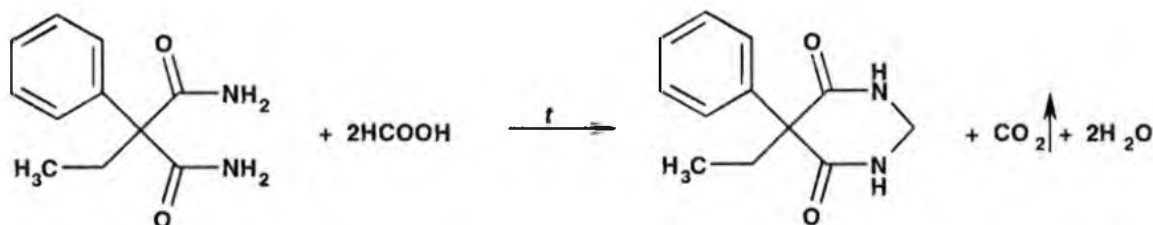
Производные барбитуровой кислоты применяют как успокаивающие и снотворные средства. Бензобарбитал назначают в качестве противоэпилептического средства. Барбитал назначают внутрь перед сном по 0,25–0,5 г; фенобарбитал — с той же целью по 0,1–0,2 г. Гексобарбитал-натрий (в виде 1–2%-ных растворов) и тиопентал-натрий (2,0–2,5%-ные растворы) применяют для вводного наркоза внутривенно.

64.3. Производные гексагидропиримидиндиона (пиримидин-4,6-диона)

Гексагидропиримидиндион отличается от барбитуровой кислоты отсутствием атома кислорода в положении 2. К числу его производных относится примидон (гексамидин), сходный по химической структуре с фенобарбиталом:

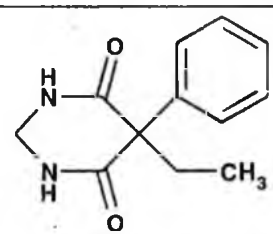


Примидон синтезируют путем взаимодействия диамида фенилэтилмалоновой кислоты с муравьиной кислотой при нагревании:



По физическим свойствам примидон сходен с барбитуратами (табл. 64.4). Он практически нерастворим в воде, мало растворим в этаноле и ацетоне. Также идентичны и способы испытаний барбитуратов и примидона.

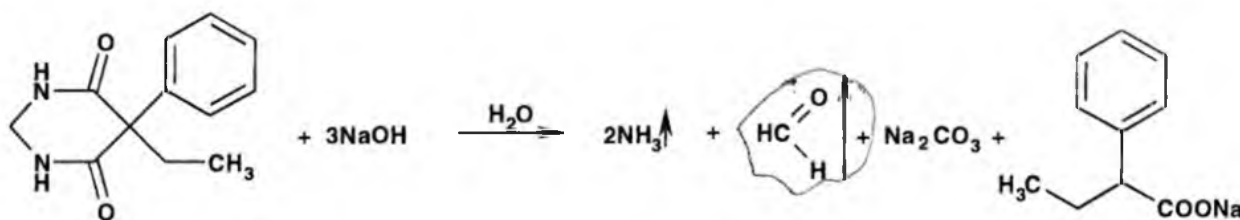
64.4. Свойства примидона

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Primidone — примидон (Гексамидин)	 5-этил-5-фенилгексагидропиримидиндион-4,6	Белый кристаллический порошок, без запаха. Т. пл. 280–284°C

ИК-спектр примидона, снятый после прессования в диске бромида калия в области 4000–400 см⁻¹, должен полностью совпадать по полосам и их относительным интенсивностям с рисунком спектра, прилагаемым к ФС.

Подлинность примидона устанавливают также по УФ-спектру раствора в этаноле (растворяют при нагревании). В области 240–280 нм он имеет три максимума поглощения — при 252, 258 и 264 нм и три минимума — при 250, 255 и 262 нм.

При нагревании примидона в пробирке с кристаллическим гидроксидом натрия образуются аммиак, карбонат натрия, натриевая соль фенилэтилуксусной кислоты и, в отличие от барбитуратов, формальдегид:



Аммиак обнаруживают по посинению красной лакмусовой бумаги.

При кипячении смеси растворов примидона, хлорамина Б и сульфата меди (II) появляется ароматный запах, выпадает синий осадок, а раствор окрашивается в красно-фиолетовый цвет. С хромотроповой кислотой примидон при нагревании на сетке в течение 3 мин в присутствии концентрированной серной кислоты приобретает сиреневое окрашивание. Окраска обусловлена взаимодействием с хромотроповой кислотой формальдегида, выделяющегося при гидролизе примидона.

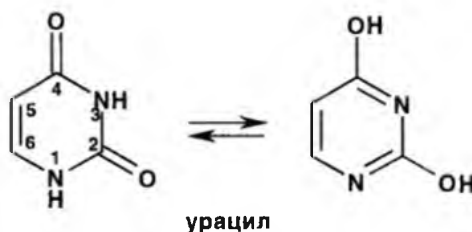
Посторонние примеси (не более 2%) определяют методом ТСХ, а остаточные растворители (изопропиловый спирт) — методом ГЖХ на хроматографе с детектором ионизации в пламени.

Для количественного определения примидона ФС рекомендует УФ-спектрофотометрию растворов в этаноле. Оптическую плотность измеряют при 255, 258 и 262 нм. В тех же условиях измеряют УФ-спектры стандартного образца и рассчитывают содержание примидона. Количественно примидон определяют также методом Кьельдаля.

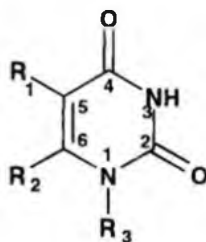
Хранят примидон по списку Б в хорошо закупоренной таре, в сухом месте, при комнатной температуре. Применяют подобно бензоналу в качестве противосудорожного средства. Выраженным снотворным действием не обладает. Выпускают в таблетках по 0,125 и 0,25 г.

64.4. Производные урацила

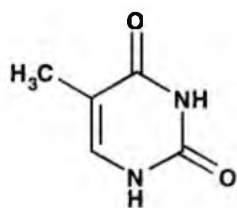
Урацил (1,2,3,4-тетрагидропиримидиндион) подобно барбитуратам может существовать в виде двух таутомерных форм (лактам-лактимная таутомерия):



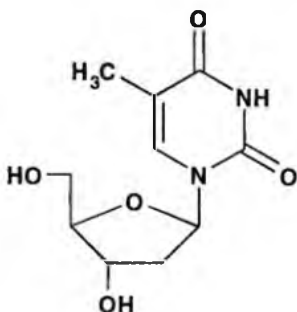
Общая формула производных урацила:



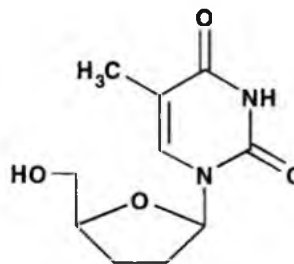
Лекарственные вещества, производные урацила, могут содержать в молекуле атом фтора (R₁), метильный радикал (R₁ или R₂). Некоторые из них представляют собой пиримидиновые нуклеозиды — синтетические аналоги входящих в состав нуклеиновых кислот производных пиримидинового основания — тимина. Они содержат в молекуле остаток моносахаридов (R₃) и являются производными 3-дезокситимидина:



ТИМИН



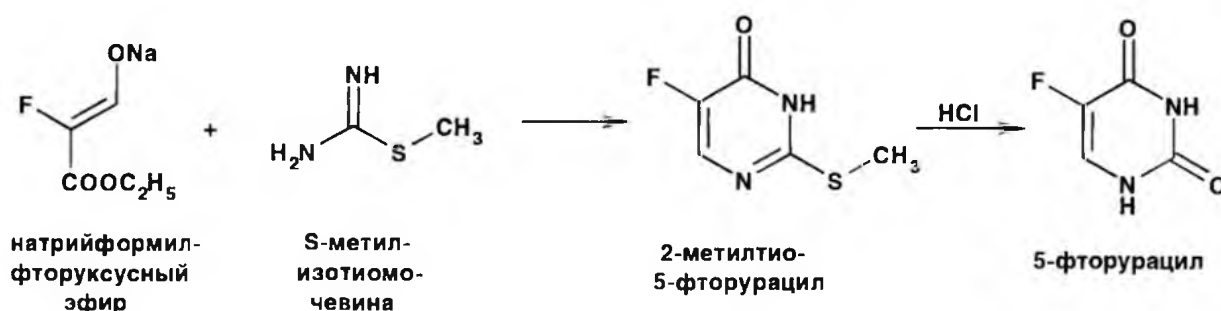
ТИМИДИН



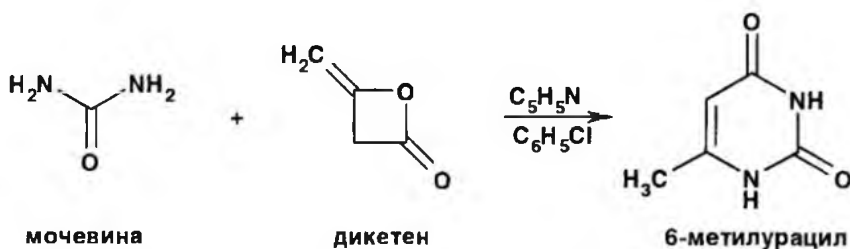
3-дезокситимидин

Наиболее широко применяют в медицине производные урацила: фторурацил, метилурацил и нуклеозиды: тегафур (фторафур), зидовудин (азидотимидин), ставудин.

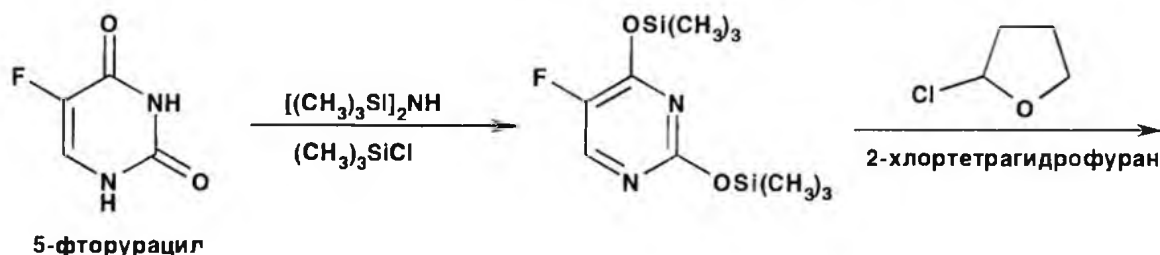
Синтез производных урацила основан на циклизации алифатических соединений. Исходные продукты получения фторурацила — натрийформилфторуксусный эфир и *S*-метилизотиомочевина. Образующийся при их конденсации 2-метилтио-5-фторурацил превращается в 5-фторурацил в результате гидролиза в растворе хлороводородной кислоты:

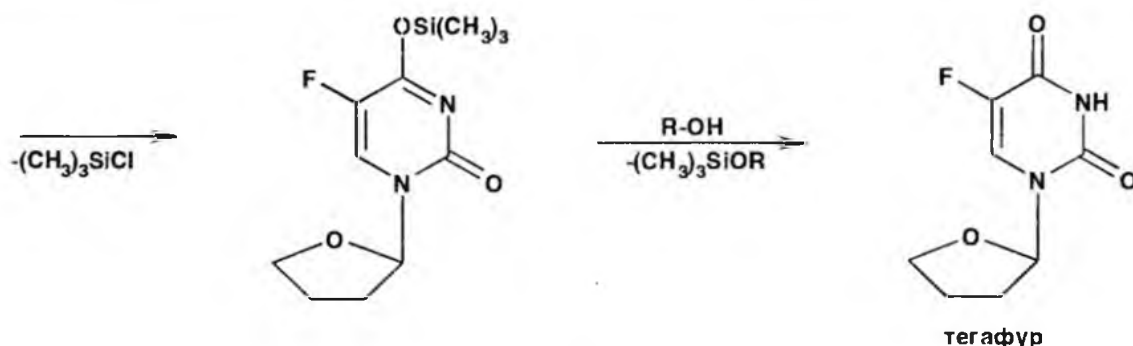


Метилурацил с хорошим выходом (64-65%) можно получить при нагревании смеси эквимолекулярных количеств мочевины и дикетена в хлорбензоле в присутствии пиридина:



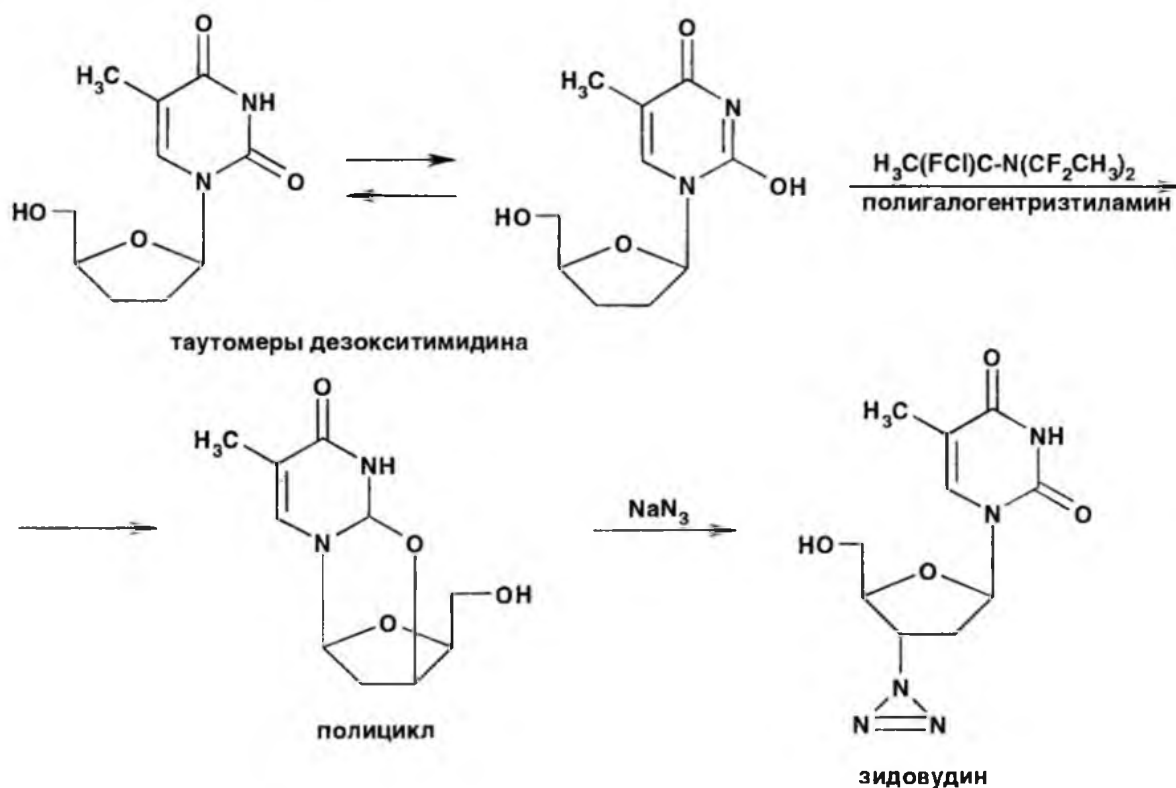
Фторурацил был синтезирован в 1957 г. Г. Хейдельбергером и Р. Душинским. На основе фторурацила были созданы своеобразные аналоги нуклеозидов, один из которых, синтезированный в 1970 г., — тегафур (фторафур), оказался активным противоопухолевым средством (С.А. Гиллер, Р.А. Жук, М.Ю. Лидак, А.А. Зилермане). Исходный продукт получения тегафура — фторурацил подвергают *O*-силилированию гексаметилдисилазаном, затем полученное производное пиридина алкилируют 2-хлортетрагидрофураном и удаляют силильную защиту путем кристаллизации эфира из пропанола (R-OH):





Азидотимидин (зидовудин) — первый противовирусный препарат из группы нуклеозидов. Он был синтезирован в 1964 г. при поиске противоопухолевых средств, но оказался эффективным при лечении СПИДа.

Дезокситимидин в присутствии полигалогенэтиламида подвергают внутримолекулярной этерификации — циклизации. В ней участвует гидроксил иминольного таутомера и гидроксильная группа дезоксирибозы. На образовавшийся полицикл действуют азидом натрия. Внутримолекулярная эфирная группа раскрывается и азидная группа оказывается в прежнем стереохимическом положении:

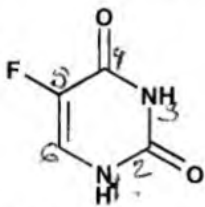
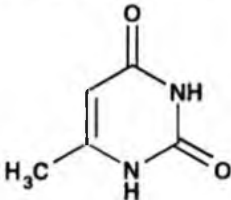
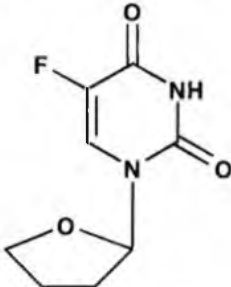
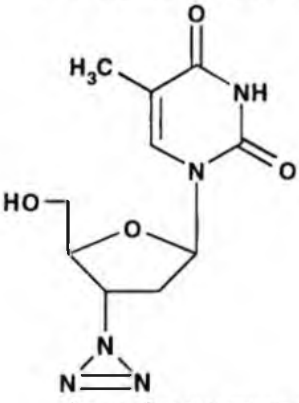
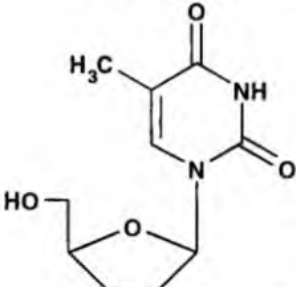


По физическим свойствам производные урацила представляют собой белые кристаллические вещества без запаха. Некоторые из них имеют желтоватый или бледно-розовый оттенок (табл. 64.5). Азидотимидин может существовать в нескольких полиморфных модификациях.

Производные урацила характеризуются малой растворимостью в воде и органических растворителях. Фторурацил и метилурацил мало растворимы в воде и этаноле. Фторурацил умеренно растворим в растворах едких щелочей, мало растворим в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты. Метилурацил практически нерастворим в эфире и хлороформе. Нуклеозиды — тегифур и зидовудин умеренно растворимы в воде. Тегифур умеренно растворим в этаноле и хлороформе, мало — в эфире. Зидовудин растворим в этаноле и метаноле, мало растворим в хлороформе, очень мало — в эфире. Ставудин растворим в воде (1:200) с образованием бесцветного коллоидного раствора.

В химическом отношении фторурацил и тегифур характеризуются свойствами слабых кислот, способностью к лактам-лактимной таутомерии, окислению, гидролизу, реакциям электрофильного замещения, поглощению электромагнитного излучения. Ряд указанных свойств присущ и другим производным урацила (метилурацил). Они лежат в основе их испытаний на подлинность и количественного определения.

64.5. Свойства производных урацила

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Flourouracil — фторурацил	 2,4-диоксо-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидропиримидин (5-фторурацил)	Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок
Methyluracil — метилурацил	 6-метилурацил или 2,4-диоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин	Белый кристаллический порошок без запаха
Tegafur — тегафур (Фторафур)	 N⁺-(2-фуранидил)-5-фторурацил	Белый кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 165–171°C
Zidovudine — зидовудин (Азидотимидин)	 3-азидо-3-дезокситимидин	Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 120–123°C. Удельное вращение от +58 до +62° (1%-ный раствор в метаноле)
Stavudine — ставудин	 3-дезокситимидин	Белый или почти белый с бледно-розовым оттенком порошок без видимых включений

ИК-спектры метилурацила и зидовудина в области $4000\text{--}400\text{ см}^{-1}$ (в дисках с бромидом калия) должны полностью совпадать с прилагаемым к ФС рисунком спектра. ИК-спектр зидовудина позволяет идентифицировать азидогруппу ($2130\text{--}2080\text{ см}^{-1}$).

Объективными константами, подтверждающими подлинность производных урацила, являются максимумы и минимумы светопоглощения в области $220\text{--}300\text{ нм}$ в растворах кислот и щелочей. У фторурацила максимум поглощения при длине волны 265 нм ; у тегафура — минимум при 248 нм , максимум при 270 нм ; у метилурацила — соответственно при 231 и 260 нм . Удельный показатель поглощения фторурацила ($0,001\%$ -ный раствор в $0,1\text{ М}$ растворе хлороводородной кислоты) находится в пределах от 530 до 550 . УФ-спектры раствора зидовудина в воде и метаноле имеют два максимума — при 210 и 266 нм и минимум при 233 нм .

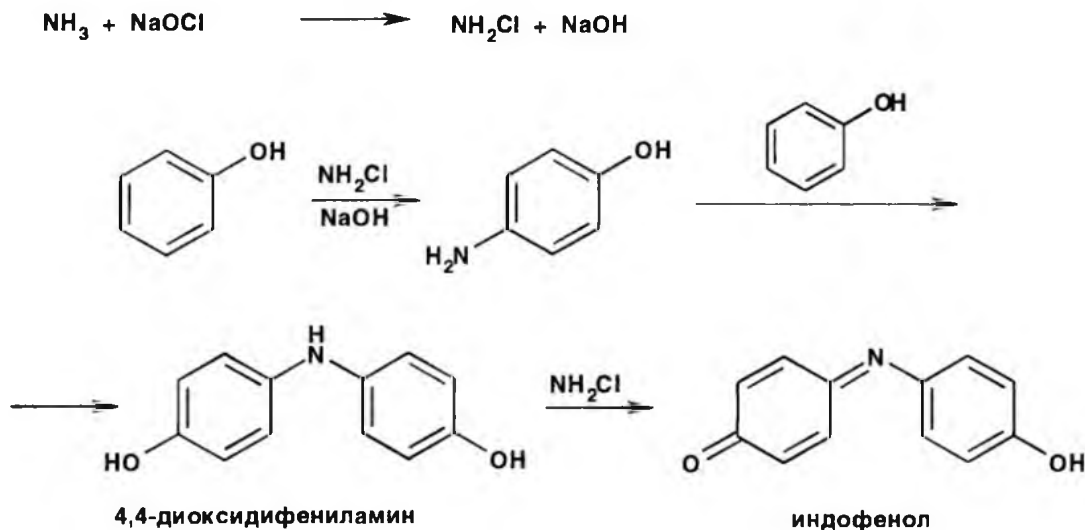
Установлено, что производные урацила имеют характерные УФ-спектры поглощения после растворения в концентрированной серной кислоте. По сравнению с растворами в разбавленных кислотах происходит смещение максимума поглощения до 275 нм (метилурацил). В спектре 5-фторурацила возникают две полосы поглощения (256 и 290 нм), а у тегафура — интенсивная полоса в области 290 нм и небольшое плечо в области $258\text{--}263\text{ нм}$.

В способах испытания производных урацила и барбитуратов много общего. Производные урацила в тех же условиях, что и барбитураты, образуют окрашенные в фиолетовый цвет соединения с солями кобальта, а также белые осадки с растворами нитрата серебра и дихлорида ртути. Эти и другие ионы металлов участвуют в реакциях солеобразования и комплексообразования, основанных на кислотных свойствах производных урацила. Условия выполнения этих испытаний несколько отличаются от методик анализа барбитуратов. Так, например, раствор метилурацила в этаноле после нагревания, последующего охлаждения, добавления спиртового раствора нитрата кобальта и раствора аммиака приобретает фиолетовое окрашивание.

Наличие урацила в молекулах обнаруживают различными химическими реакциями: по обесцвечиванию бромной воды (метилурацил, фторурацил); по образованию красно-оранжевого осадка под действием раствора *л*-нитродиазобензола (метилурацил).

В щелочной среде фторурацил и тегафур подобно урацилу образуют таутомерные енольные формы. При этом они проявляют свойства фенолов и могут давать положительные реакции азосочетания, окисления, замещения и конденсации. Известны реакции азосочетания с использованием в качестве диазосоставляющего амина диазотированной сульфаниловой кислоты. Описана методика идентификации фторурацила, основанная на его окислении перманганатом калия в щелочной среде. Продукт реакции окрашен в зеленый цвет. Для обнаружения фторурацила и тегафура используют процесс взаимодействия при нагревании с хлороформом или хлоралгидратом. Появляется оранжево-красное окрашивание.

Для испытания подлинности тегафура применяют реакцию щелочного гидролиза. При нагревании раствора в 30% -ном растворе гидроксида натрия в присутствии цинковой пыли выделяется аммиак. Если затем внести в реакционную смесь фенол и гипохлорит натрия, то выделившийся аммиак, взаимодействуя с ними, образует монохлорамин, а затем индофенол (при $\text{pH } 11$), имеющий характерную синюю окраску:



Фторурацил и тегафур взаимодействуют также с гидроксиламином при $\text{pH } 8$. Происходит образование мочевины и изоксазолона-5, который, являясь лактоном, образует с гидроксиламином окрашенные продукты. Ряд перечисленных химических реакций лежит в основе испытаний на подлинность и других нуклеозидов.

Фторид-ионы во фторурациле и тегафуре обнаруживают после предварительной минерализации со смесью для спекания. Затем остаток растворяют и при $\text{pH } 4,0\text{--}5,0$ действуют раствором хлорида кальция (появляется белая опалесценция):



Фторид-ионы могут быть также обнаружены после сжигания в колбе с кислородом в присутствии пероксида водорода. Образовавшиеся фторид-ионы обесцвечивают кроваво-красное окрашивание прибавляемого раствора тиоцианата железа, связывая его в прочный комплексный ион:

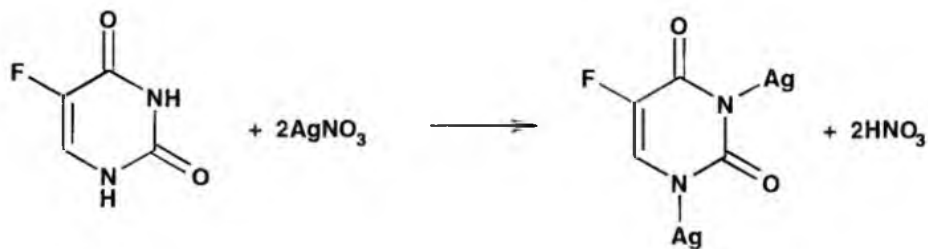


По ФС после выполнения испытания сравнивают окраску испытуемого и контрольного растворов. Наличие фторид-ионов можно также установить реакцией с ализарином циркония, подробно рассмотренной на примере анализа натрия фторида (см. 11.2.3).

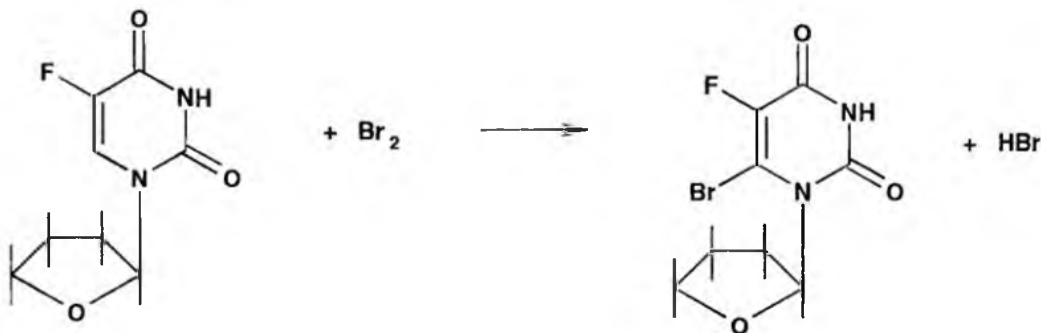
Сложным объектом фармацевтического анализа является зидовудин, так как при его синтезе и в результате разложения при хранении образуются примеси, сходные по химической структуре с основным веществом. Поэтому для испытаний зидовудина рекомендован комплекс методов, включающих не только ИК- и УФ-спектрофотометрию, но и ТСХ, ГЖХ, ВЭЖХ, ЯМР¹H-спектроскопию, дериватографию, рентгеновскую дифрактографию (В.В. Нестеров).

Степень чистоты фторурацила, метилурацила и тегафура проверяют методом ТСХ с помощью хроматографических пластинок Силуфол УФ-254. Фторурацил не должен содержать примесей промежуточных продуктов синтеза: метилтиофторурацила и тиофторурацила, а тегафур должен быть свободным от 5-фторурацила и других посторонних примесей. Методом ВЭЖХ во фторурациле обнаруживают примесь урацила (не более 0,16%), а с помощью фторселективного электрода определяют содержание примеси свободных фторид-ионов (не более 0,005%). Для определения специфических примесей в зидовудине применен метод ТСХ на пластинках Кизельгель 60-УФ-254 в системе растворителей метанол-хлороформ (1:9). Содержание остаточных растворителей определяют методом ГЖХ (метанол, хлороформ, толуол, диэтиламин, диметилформамид). Методом ГЖХ подтверждают подлинность зидовудина, сравнивая времена удерживания испытуемых и стандартных образцов (различие не должно превышать 2%). Методом ВЭЖХ определяют в зидовудине наличие примеси 5-о-бензоил-2,3-ангидротимидина (детектируют при 230 нм) и других примесей (230 и 265 нм). Суммарное содержание всех примесей должно быть не более 2%. В ставудине аналогично определяют наличие тимина, метилпарабена, пропилпарабена. Метод ВЭЖХ дает объективные результаты количественного определения зидовудина и ставудина. Подвижная фаза при определении зидовудина включает смесь метанола и воды (20:80). Детектирование зидовудина осуществляют при 265 нм, а ставудина — при 268 нм. Расчеты выполняют методом простой нормировки по площади пика основного вещества и стандартного образца.

Содержание фторурацила можно установить методом косвенной нейтрализации, действуя на растворенную в свежеперкипяченной и охлажденной воде навеску 20 мл 0,1 М раствора нитрата серебра. Затем титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия (индикатор феноловый красный) выделившееся эквивалентное количество азотной кислоты:



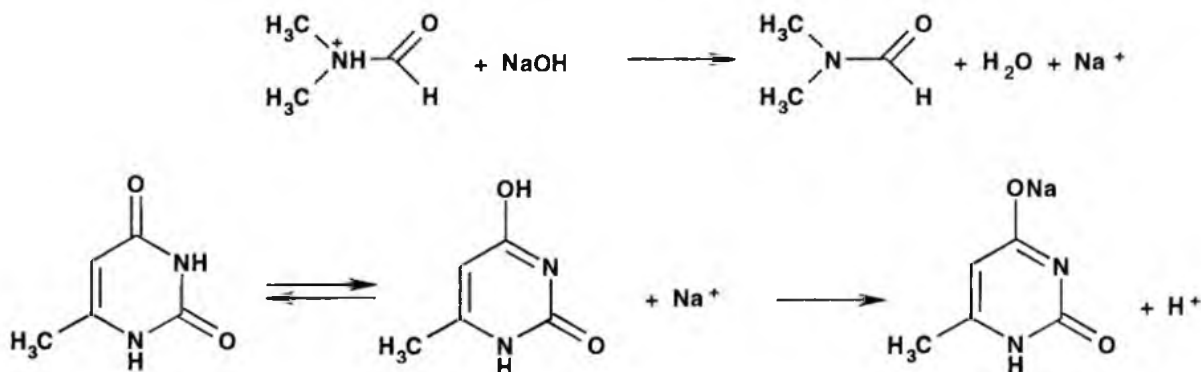
Количественное определение тегафура выполняют бромид-броматометрическим методом, основанным на способности производных урацила вступать в реакции галогенирования:



Избыток титранта определяют йодометрически:



Фторурацил определяют в неводной среде подобно барбитуратам, используя в качестве растворителя диметилформамид. Титрантом служит 0,1 М раствор метилата натрия или гидроксида тетрабутиламмония (индикатор тимоловый синий). Аналогичным образом определяют метилурацил: навеску растворяют в диметилформамиде и титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия в смеси метанола и бензола (индикатор раствор тимолового синего в диметилформамиде).



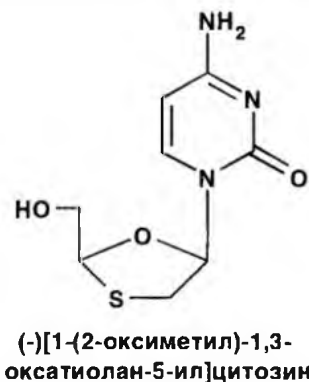
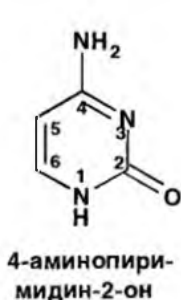
Количественное определение 5-фторурацила и тегафура методами непосредственной и дифференциальной спектрофотометрии может быть выполнено с использованием в качестве растворителя 0,1 М раствора хлороводородной кислоты (соответственно при 265 нм и 270 нм), а метилурацила — в 0,1 М растворе гидроксида натрия (260 нм). Наличие таутомерных форм у производных урацила обуславливает возможность применения ΔE -спектрофотометрии в анализе метилурацила, 5-фторурацила, тегафура. Ряд приведенных цветных реакций используют для фотоколориметрического определения производных урацила. Так, определить фторурацил можно фотометрическим методом по фторид-иону, образующемуся после сжигания в колбе с кислородом.

Фторурацил и тегафур хранят по списку А в сухом, защищенном от света месте. Работу с фторурацилом необходимо проводить под тягой в резиновых перчатках и головном уборе, защищающем от пыли. При необходимости надевают противогаз или респиратор. Метилурацил хранят по списку Б в сухом месте, зидовудин и ставудин — по списку Б в плотно закупоренной таре, в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 20°C. Растворы ставудина при комнатной температуре постепенно разрушаются до образования тимина.

Фторурацил и тегафур — цитостатические (противоопухолевые) средства. Их применяют при злокачественных опухолях желудка и других отделов желудочно-кишечного тракта. Выпускают в ампулах в виде 5%-ного раствора по 5 мл (фторурацил) и 4%-ного раствора по 10 мл (тегафур) в виде натриевых солей. Метилурацил назначают как стимулятор лейкопоза при лейкопениях различной этиологии, лучевых поражениях кожи, вялотекущих ранах, ожогах в виде таблеток по 0,5 г.

Зидовудин (азидотимидин) впервые применен для лечения системных вирусных инфекций, а затем (1985 г.) для комплексной терапии синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИДа). Механизм его действия состоит в подавлении фермента транскриптазы ВИЧ. Назначают обычно внутрь в виде капсул по 0,1 и 0,25 г и 1%-ного сиропа в течение 7-24 недель. Облегчает течение заболевания СПИДом, но не излечивает полностью. Ставудин — один из структурных аналогов зидовудина с идентичным механизмом действия. Назначают для терапии ВИЧ-инфекции внутрь по 0,03-0,04 г 2 раза в сутки.

Сходен с зидовудином и ставудином по химической структуре, свойствам, механизму действия и применению ламивудин (Lamivudin). Он представляет собой производное 4-аминопиридин-2-она и отличается от производных пиридин-2,4-диона наличием вместо оксогруппы аминогруппы в положении 4 и наличием атома серы в молекуле:

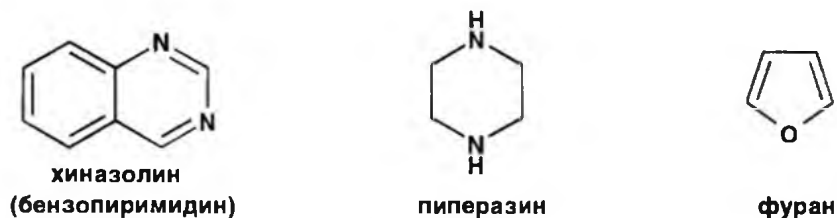


Учитывая указанное сходство, способы испытаний ламивудина мало отличаются от способов испытаний рассмотренных нуклеозидов тимина.

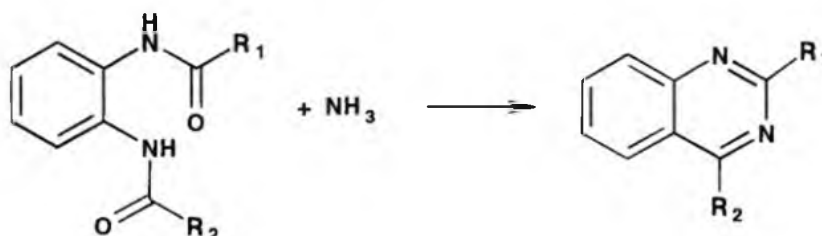
Ламивудин в основном применяют в комплексной терапии ВИЧ-инфекции в комбинации с зидовудином до 0,25 г в сутки. Выпускают в виде таблеток, покрытых оболочкой.

64.5. Производные хиназолина

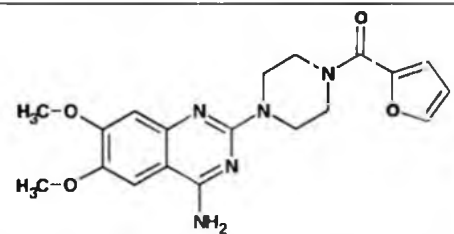
Адреноблокатором, действующим избирательно на постсинаптические α_1 -адренорецепторы, является лекарственное вещество празозин. Его химическая структура включает гетероциклическую систему *хиназолин* и два гетероцикла: *пиперазин* и *фуран*:



Синтезируют производные хиназолина по общей схеме:



64.6. Свойства празозина

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Празозин — празозин	 2-(4-фурилпиперазил)-4-амино-6,7-диметоксихиназолина гидрохлорид	От белого до белого с кремоватым оттенком цвета кристаллический порошок

Празозин — кристаллическое вещество (табл. 64.6) белого или с кремоватым оттенком цвета, практически нерастворимое в воде, ацетоне и хлороформе, очень мало растворимое в этаноле, метаноле и диметилформамиде.

Подлинность празозина подтверждают с помощью ИК- и УФ-спектров, которые измеряют после обработки метанолом, удаления растворителя и высушивания под вакуумом при 130°C. ИК-спектр полученного остатка снимают в области 3700-600 см⁻¹ после прессования в таблетках с бромидом калия. Он должен иметь полное совпадение полос поглощения со спектром, прилагаемым к ФС. УФ-спектры метанольных растворов празозина различной концентрации (после добавления 1 М раствора хлороводородной кислоты) снимают в области 300-360 нм и в области 230-300 нм. Они должны иметь максимум светопоглощения при длинах волн 328, 342 и при 247 нм соответственно.

После отделения основания празозина действием раствора гидроксида натрия в фильтрате обнаруживают хлорид-ионы.

Посторонние примеси определяют методом ТСХ на пластинках Силуфол УФ-254. Хроматографируют, используя систему растворителей этилацетат-диэтиламин (95:5), затем сравнивают с хроматограммой свидетеля.

Количественное определение выполняют методом неводного титрования, используя в качестве растворителя ледяную уксусную кислоту, в присутствии ацетата ртути (II). Титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты с индикатором кристаллическим фиолетовым. По фармакопее США для количественного определения используют метод ВЭЖХ (раствор празозина в метаноле). Подвижной фазой служит система растворителей метанол-вода-ледяная уксусная кислота-диэтиламин (70:30:1:0,02). Детектируют при длине волны 254 нм.

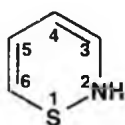
Хранят празозин по списку Б в защищенном от света месте.

Празозин оказывает гипотензивный эффект, а также артерно- и венорасширяющее действие. Назначают его при различных формах артериальной гипертензии и застойной сердечной недостаточности внутрь в виде таблеток по 0,0005-0,001-0,002 г.

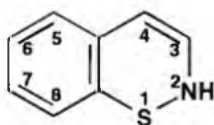
ГЛАВА 65. ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОТИАЗИНА, БЕНЗОТИАДИАЗИНА И АМИДА ХЛОРБЕНЗОЛСУЛЬФОНОВОЙ КИСЛОТЫ

65.1. Производные бензотиазина

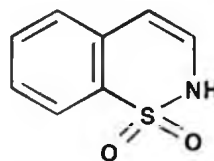
Конденсированная система бензотиазина включает ядро бензола и цикл 1,2-тиазина. Основной химической структуры лекарственных веществ этой группы является 1,2-бензотиазин-1,1-диоксид:



1,2-тиазин

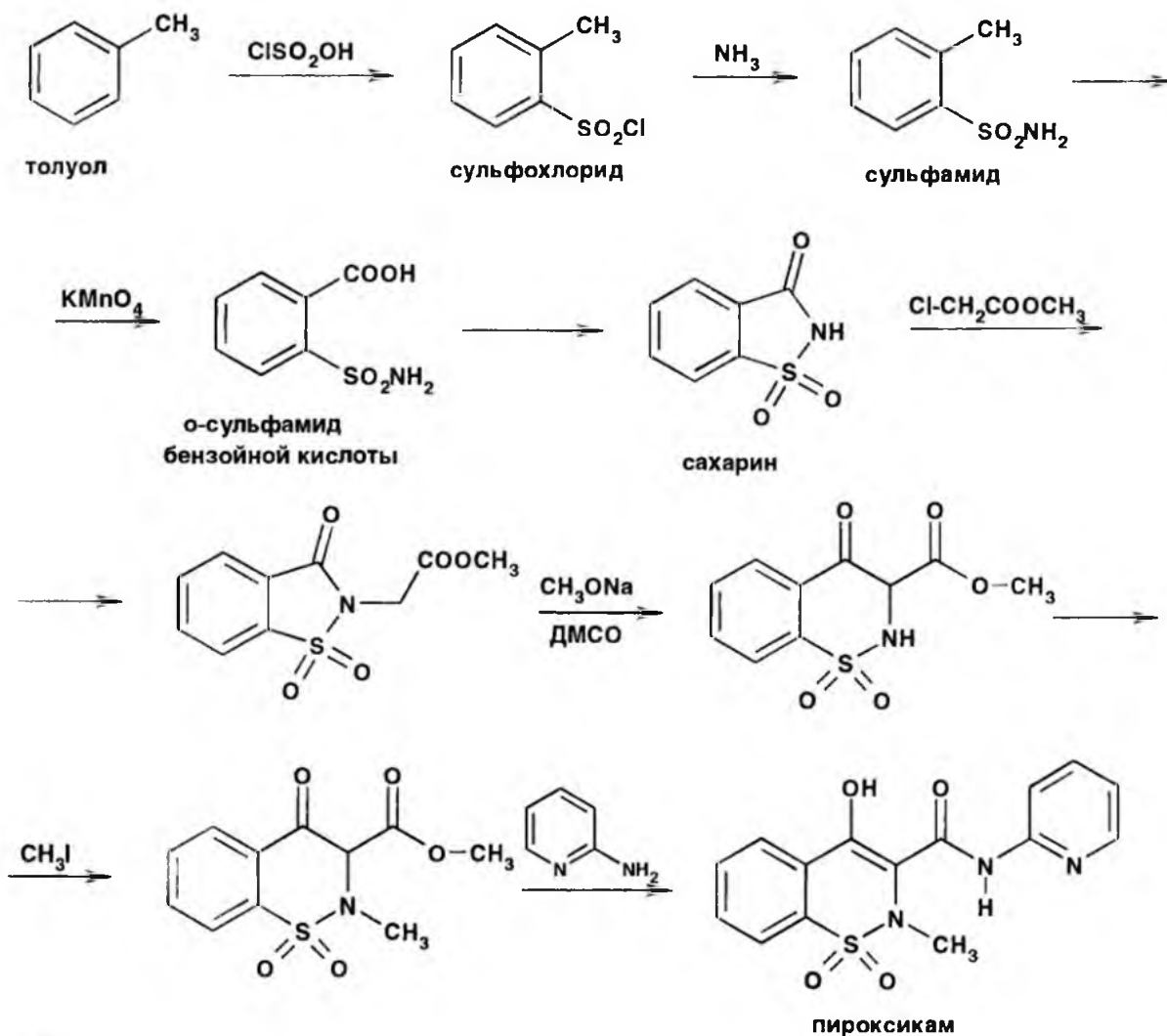


1,2-бензотиазин

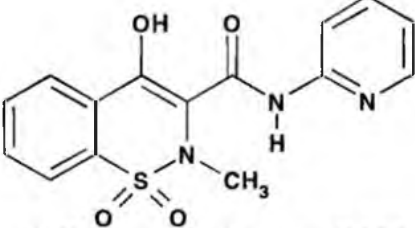
1,2-бензотиазин-
1,1-диоксид

В медицинской практике применяют пироксикам (табл. 65.1).

Синтез пироксикама осуществляют, последовательно получая из толуола сульфамид, затем сахарин, который алкилируют эфиром хлоруксусной кислоты. После этого под действием метилата натрия происходит рециклизация с образованием бензотиазинового кольца. На последних стадиях синтеза проводят *N*-метилирование и превращение сложнэфирной группы в *N*-(2-пиридил)амидную:



65.1. Свойства пироксикама

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Пироксикам — пироксикам	 4-окси-2-метил-3-(N-пиридил-2) карбоксамидо-2H-1,2-бензотиазин-1,1-диоксид	Почти белый или слегка желтоватый кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 198–200°C

Пироксикам — кристаллический порошок, белый или с желтоватым оттенком. Практически нерастворим в воде, мало растворим в этаноле и метаноле (при нагревании 1:1000), в водных растворах щелочей, растворим в хлороформе (1:100), диметилформамиде и диметилсульфоксиде.

Подлинность пироксикама устанавливают по ИК-спектру, снятому в вазелиновом масле, и УФ-спектру раствора в 0,01 М хлороводородной кислоте (сравнивая со стандартом). Используют также метод ТСХ, устанавливая идентичность величины R_f основного пятна растворов испытуемого вещества и свидетеля в смеси хлороформа и метанола (1:1). Этим же методом обнаруживают присутствие примесей 2-аминопиридина (не более 1%) и этилового эфира 1,1-диоксида-4-окси-2-метил-2H-1,2-бензотиазин-3-карбоновой кислоты (не более 1%).

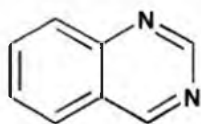
Количественное определение пироксикама выполняют методом ВЭЖХ на жидкостном хроматографе, с УФ-детектором относительно стандартного образца в подвижной фазе, состоящей из буферного раствора с метанолом (55:45). Измеряют отклики для главного пика и рассчитывают содержание (97–103%). Детектируют при длине волны 254 нм.

Хранят в сухом, прохладном месте, в хорошо укупоренной таре.

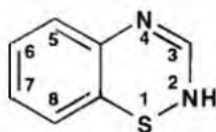
Пироксикам относится к числу нестероидных противовоспалительных средств. Применяют при ревматизме, артритах, артрозах таблетки (капсулы) по 0,01 г один раз в сутки или вводят внутримышечно 2%-ные растворы по 2 мл.

65.2. Производные бензотиадиазина

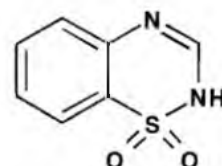
Конденсированная система бензотиадиазина включает ядро бензо-1,3-диазина (бензопиримидина). Основной химической структуры лекарственных веществ этой группы является 1,2,4-бензотиадиазин-1,1-диоксид.



бензо-1,3-диазин
(бензопиримидин)

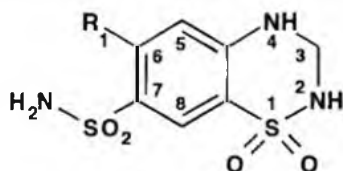


1,2,4-бензотиадиазин



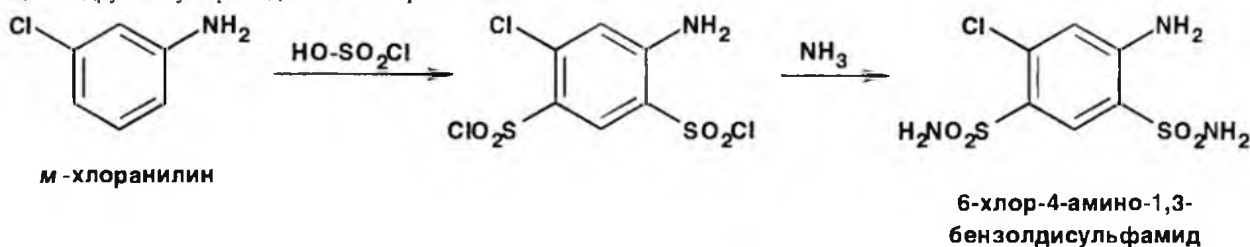
1,2,4-бензотиадиазин-
1,1-диоксид

Производные бензотиадиазина обладают диуретическим (салуретическим) действием. Более выраженный салуретический эффект имеют 3,4-дигидропроизводные бензотиадиазина с общей формулой:

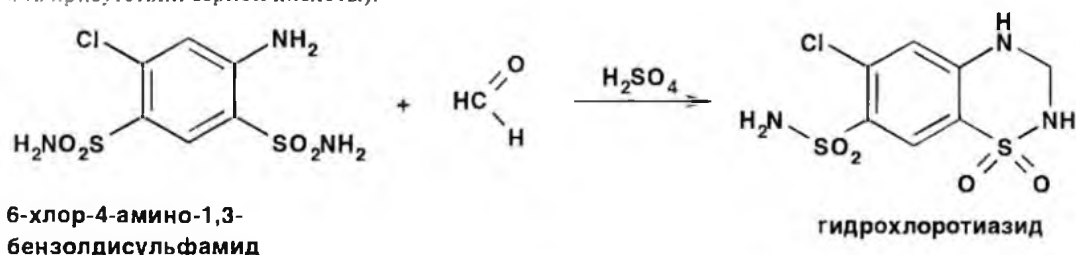


Как и ряд других диуретических средств, они содержат в молекуле сульфамидную группу.

Из полученных многочисленных производных бензотиадиазина в медицине применяют гидрохлортиазид (дихлортиазид) (табл. 65.2). Источником его синтеза является 6-хлор-4-амино-1,3-бензолдисульфамид, который получают подобно другим сульфидам из *m*-хлоранилина:



Гидрохлоротиазид получен в 1958 г. Стивенсом с сотр. конденсацией 6-хлор-4-амино-1,3-бензолдисульфида с формальдегидом (в присутствии серной кислоты):



65.2. Свойства гидрохлоротиазида

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Hydrochlorothiazide — гидрохлоротиазид (Дихлоротиазид)	6-хлор-7-сульфамойл-3,4 дигидро-1,2,4-бензотиазидин-1,1-диоксид	Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок, без запаха. Т. пл. 263-270°C

По физическим и химическим свойствам гидрохлоротиазид сходен с другими сульфамидами. Он очень мало растворим в воде, мало — в этаноле, практически нерастворим в хлороформе и эфире, легко растворим в ацетоне и растворах гидроксида натрия. Растворяясь в растворах щелочей, образует соли. Щелочные растворы легко гидролизуются (особенно при нагревании) с образованием исходного продукта синтеза — 6-хлор-4-амино-1,3-бензолдисульфида.

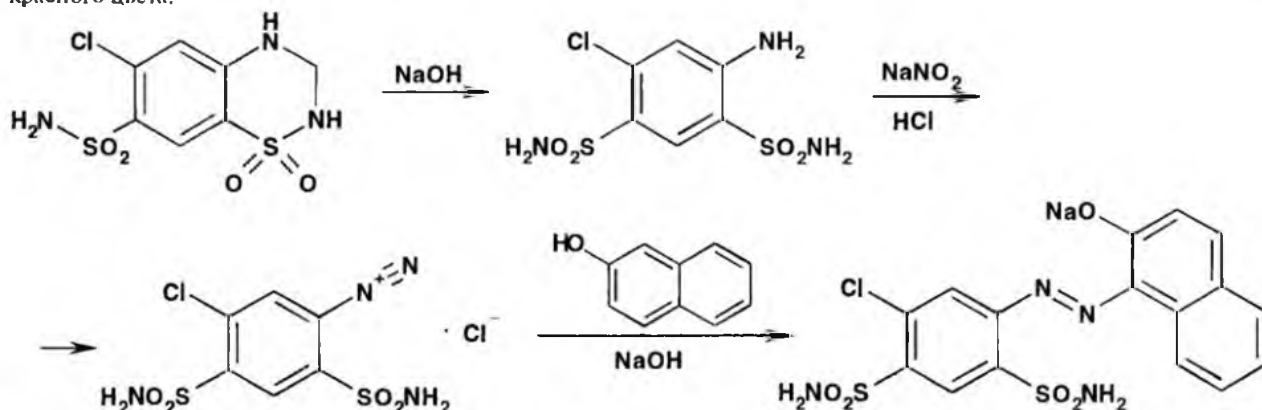
Гидрохлоротиазид имеет характерный ИК-спектр, который позволяет устанавливать его подлинность путем сравнения со стандартным образцом. Идентифицировать его можно по УФ-спектрам поглощения. Раствор гидрохлоротиазида в 0,1 М растворе гидроксида натрия имеет максимумы светопоглощения при 273 нм и 323 нм и минимумы при 250 и 299 нм.

Подлинность гидрохлоротиазида устанавливают, подтверждая наличие тех или иных функциональных групп в молекуле. Сульфамидную группу, как и у сульфаниламидов, обнаруживают по образованию окрашенных солей, которые выпадают в виде осадков при взаимодействии щелочного раствора вещества с растворами солей тяжелых металлов. Так, при взаимодействии гидрохлоротиазида с хлоридом кобальта выпадает зеленовато-голубой осадок.

Амидную группу в гидрохлоротиазиде открывают, сплавляя его с кристаллом гидроксида калия (подобно стрептоциду). Выделяется аммиак, который обнаруживают по изменению окраски красной лакмусовой бумаги. Фильтрат после обработки плава водой дает положительные реакции на хлориды и сульфаты.

Наличие атома серы в молекуле устанавливают также, окисляя гидрохлоротиазид при кипячении с концентрированной азотной кислотой. Образовавшийся сульфат-ион открывают затем с помощью раствора хлорида бария.

Для испытания подлинности можно применить реакцию образования азокрасителя после щелочного гидролиза. Гидрохлоротиазид кипятят с раствором гидроксида натрия, охлаждают, подкисляют хлороводородной кислотой, добавляют нитрит натрия, а затем полученную соль диазония выливают в щелочной раствор β-нафтола. Образуется азокраситель темного-красного цвета:

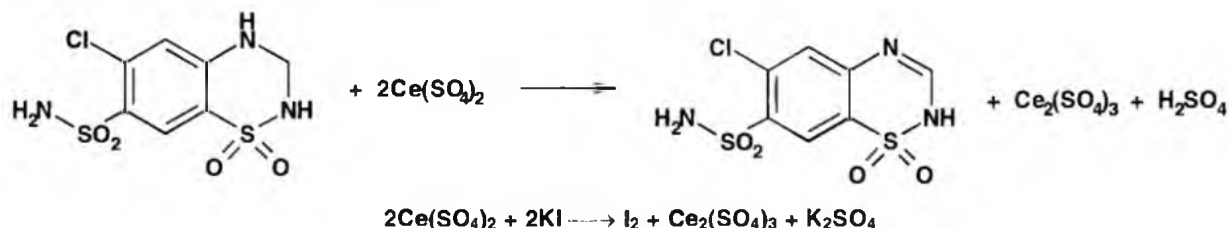


Гидрохлоротиазид под действием концентрированной серной кислоты приобретает пурпурное окрашивание. При нагревании на кипящей водяной бане с 15 М раствором серной кислоты он гидролизует, образуя формальдегид. Если в реакционную смесь перед нагреванием добавить хромотроповую кислоту, появляется фиолетовая окраска за счет образования с формальдегидом соединения п-хиноидной структуры.

При испытании на чистоту обнаруживают методом ТСХ в гидрохлоротиазиде наличие примеси промежуточного продукта синтеза 6-хлор-4-амино-1,3-бензолдисульфида (свидетель). Испытание выполняют на пластинках Силуфол УФ-254 восходящим методом в системе растворителей этилацетат-изопропанол-раствор аммиака концентрированный (84:14:2) после нанесения по 100 мкг (0,01 мл) растворенных в ацетоне испытуемого вещества и свидетеля. При просматривании высушенной пластинки в УФ-свете при 254 нм кроме основного пятна гидрохлоротиазиде допускается наличие дополнительного пятна, которое по совокупности величины и интенсивности не должно превышать пятно свидетеля.

Гидрохлоротиазид количественно определяют титрованием в среде неводных растворителей или периметрическим методом. Наличие в молекуле сульфамидной группы обуславливает слабые кислотные свойства, которые усиливаются в среде диметилформамида. Титруют 0,1 М раствором гидроксида калия в смеси бензол-*n*-пропанол. Индикатор магнезон I. По МФ определение выполняют, используя в качестве растворителя пиридин, титранта — метилат натрия, индикатора — раствор азокислотного.

Периметрическое определение гидрохлоротиазидов основано на окислении сульфата церия до хлоротиазидов. Избыток сульфата церия определяют йодометрически:

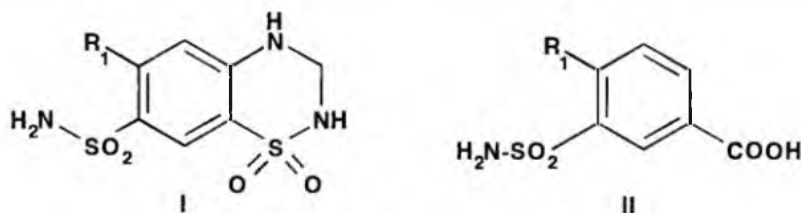


Гидрохлоротиазид хранят по списку Б в хорошо укуренных банках, в сухом, защищенном от света месте (чтобы исключить гидролиз).

Гидрохлоротиазид применяют в качестве активного диуретического и гипотензивного средства. Назначают внутрь в виде таблеток по 0,025-0,05 г при застойных явлениях в системе кровообращения, отеках, гипертензии и др.

65.3. Производные амида хлорбензолсульфоновой кислоты

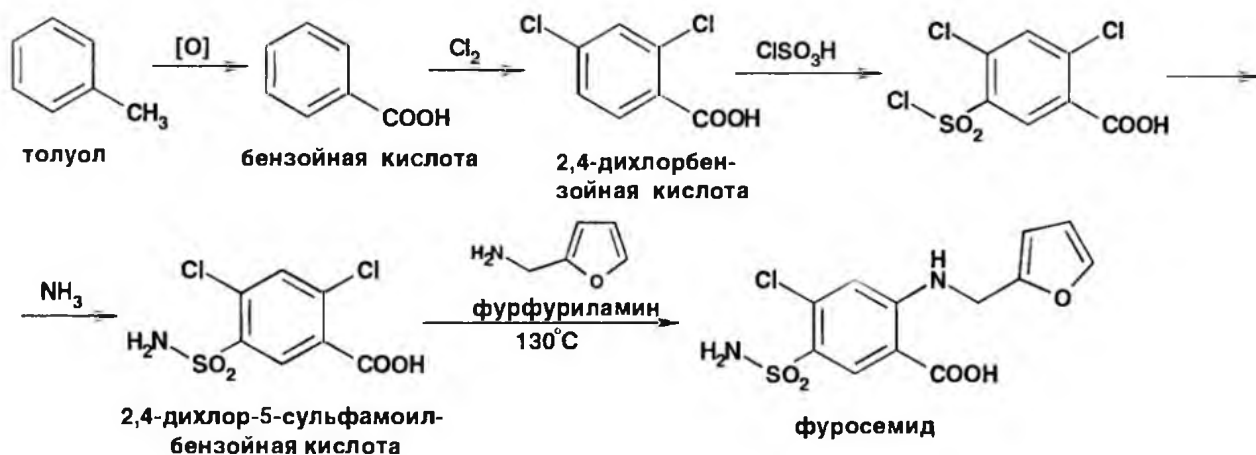
По химической структуре с производными бензотиадиазина (I) сходны ряд лекарственных веществ, в молекулах которых содержатся производные амида *o*-хлорбензолсульфоновой кислоты, имеющие общую формулу (II):



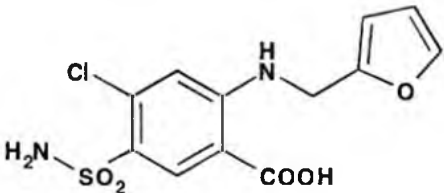
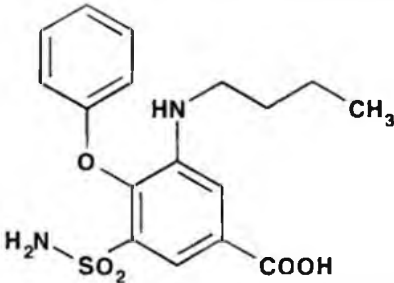
Они проявляют активное диуретическое и антигипертензивное действие. Подобно бензотиадиазинам (табл. 65.2) эти вещества содержат в бензольном ядре расположенные в *орто*-положении друг к другу фенокси-группу или атом хлора (R_1) и сульфамидную группу, которые обуславливают их фармакологическое действие. Сходство в химической структуре определяет общность физических и химических свойств и соответственно способов испытаний.

Наиболее широко применяют из этой группы фуросемид и буметанид (буфенокс) (табл. 65.3).

Фуросемид синтезируют из толуола по схеме:



65.3. Свойства производных хлорбензолсульфоновой кислоты

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Furosemide — фуросемид	 5-сульфамойл-N-(2-фурилметил)-4-хлорантраниловая кислота	От белого до белого с кремовым оттенком кристаллический порошок без запаха Т. пл. 204–209°C
Bumetanide — буметанид (Бумфенокс)	 3-бутиламино-4-фенокси-5-сульфамойлбензойная кислота	Белый аморфный или мелкоиглычатый порошок. Т. пл. 232°C (с разложением)

Фуросемид и буметанид — белые аморфные или кристаллические вещества (табл. 65.3). Они практически нерастворимы в воде, легко растворимы в 0,1 М растворе гидроксида натрия, мало (фуросемид) или умеренно (буметанид) растворимы в этаноле, мало растворимы в эфире. Буметанид очень мало растворим в хлороформе, умеренно растворим в ацетоне.

Подлинность фуросемида и буметанида можно установить по ИК-спектрам путем сравнения со стандартным образцом или со спектром сравнения. УФ-спектр 0,0005%-ного раствора фуросемида в 0,01 М растворе гидроксида натрия в области 220–290 нм имеет два максимума поглощения — при 228 и 271 нм и один минимум — при 249 нм, а 0,005%-ный раствор фуросемида в области 290–390 нм в том же растворителе — один максимум при 333 нм и минимум при 295 нм. УФ-спектр 0,002%-ного раствора буметанида в смеси этанола и 0,1 М раствора хлороводородной кислоты (1:1) в области 250–400 нм должен иметь максимумы поглощения при 267 и 343 нм.

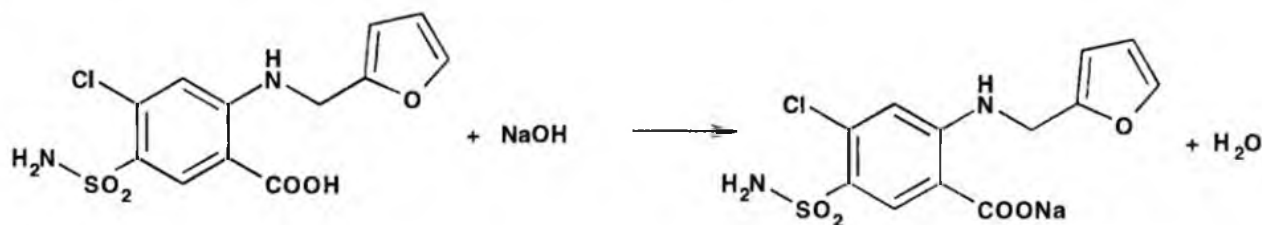
Наличие атома серы в фуросемиде устанавливают путем минерализации и окисления до сульфат-иона, который обнаруживают в фильтрате, осаждая раствором солей бария.

Используют также цветные реакции. Раствор фуросемида в этаноле после добавления *n*-диметиламинобензальдегида приобретает зеленое окрашивание, переходящее в темно-красное. Если раствор фуросемида в метаноле подвергнуть гидролизу при нагревании в кислой среде, то получившийся первичный ароматический амин образует в щелочной среде после добавления нитрита натрия и *N*-(1-нафтил)этилендиамина азокраситель красно-фиолетового цвета (см. гидрохлоротиазид). Буметанид идентифицируют по фиолетовой флуоресценции 0,3%-ного раствора в этаноле и по коричнево-красному окрашиванию, появляющемуся при нагревании на кипящей водяной бане с концентрированной азотной кислотой.

Фармакопея США рекомендует для испытания подлинности буметанида метод ТСХ, основанный на сравнительной оценке хроматограмм с испытуемым и стандартными образцами в системе растворителей хлороформ-циклогексан-ледяная уксусная кислота-метанол (80:10:10:2,5). ФС рекомендует этот метод для определения посторонних органических примесей на пластинках Силуфол УФ-254 путем сравнения со свидетелем в системе *n*-бутанол-раствор аммиака. Детектируют в УФ-свете при 254 нм.

При испытании на чистоту в фуросемиде устанавливают наличие примеси первичных ароматических аминов (промежуточные продукты синтеза). Испытание основано на образовании азокрасителя с *N*-(1-нафтил)этилендиамина гидрохлоридом в среде диметилформамида. Оптическая плотность не должна быть выше 0,15 (при длине волны 530 нм). МФ рекомендует эти методики для определения содержания примеси 4-хлор-5-сульфамойлантраниловой кислоты.

Количественное определение фуросемида основано на кислотно-основном титровании в среде диметилформамида. Поскольку он проявляет в этих условиях кислотные свойства, титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия (индикатор бромтимоловый синий). Фуросемид титруется как одноосновная кислота:



МФ при определении с помощью указанной методики требует выполнения контрольного опыта (без испытуемого вещества).

Буметанид титруют также, используя кислотные свойства его раствора в смеси ацетона с водой (20:10). Титрантом служит 0,1 М раствор гидроксида натрия (индикатор бромтимоловый синий). Определение может быть выполнено с использованием в качестве растворителя этанола и индикатора фенолового красного.

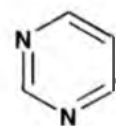
Хранят фуросемид и буметанид по списку Б в сухом, защищенном от света месте, в плотно закупоренной таре.

Фуросемид и буметанид являются активными диуретическими (салуретическими) и гипотензивными средствами. Их применяют при застойных явлениях, обусловленных сердечной недостаточностью, и при различных, в том числе тяжелых формах гипертензии. Буметанид эффективен в меньших дозах. Выпускают фуросемид в таблетках по 0,04 г и в виде 1%-ных растворов для инъекций по 2 мл, буметанид — в таблетках по 0,001 г и в виде 0,025%-ных растворов в ампулах по 2 мл.

ГЛАВА 66. ВИТАМИНЫ ПИРИМИДИНОТИАЗОЛОВОГО РЯДА И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ

66.1. Соли тиамина

Основу химической структуры тиамина составляют два гетероцикла — пиримидин и тиазол:



пиримидин

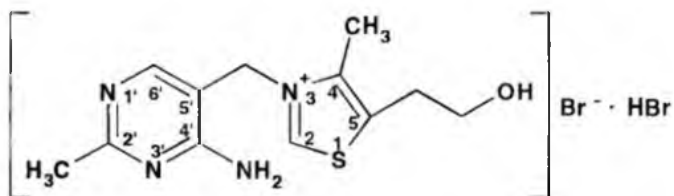


тиазол

Они связаны между собой в молекуле метиленовой группой, поэтому тиамин относят к пиримидинотиазоловым или пиримидилметилтиазолиевым витаминам.

Тиамин содержится в дрожжах, зародышах и оболочках семян злаковых культур (пшеницы, овса, гречихи, кукурузы), а также в орехах, арахисе. Эти продукты могут служить источниками получения тиамина. Однако процесс извлечения сложен, а выход очень мал. Так, из 1 т дрожжей можно получить только 0,25 г тиамина.

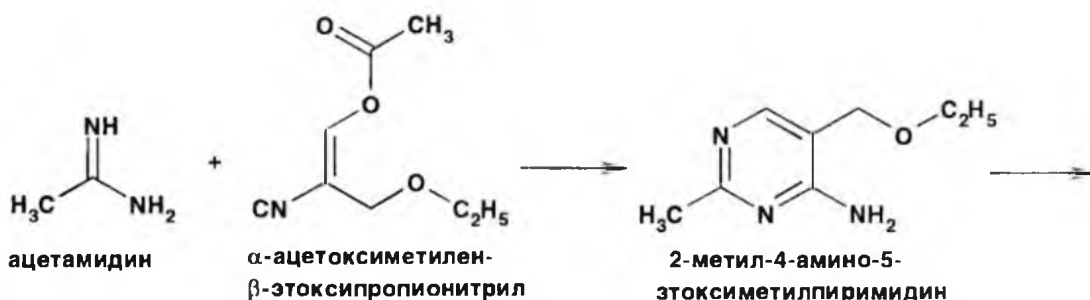
В медицинской практике применяют тиамин в виде солей: тиамин бромид и тиамин хлорид. Первый из них представляет собой 4-метил-5-β-оксиэтил-N-(2'-метил-4'-амино-5'-метилпиримидил)-тиазолий бромид гидробромид:

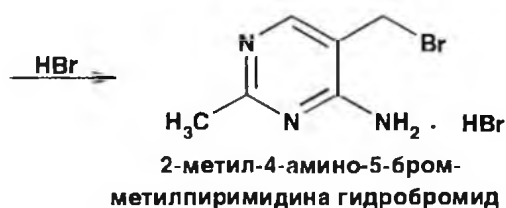


Тиамин хлорид отличается только наличием двух хлорид-ионов вместо бромид-ионов.

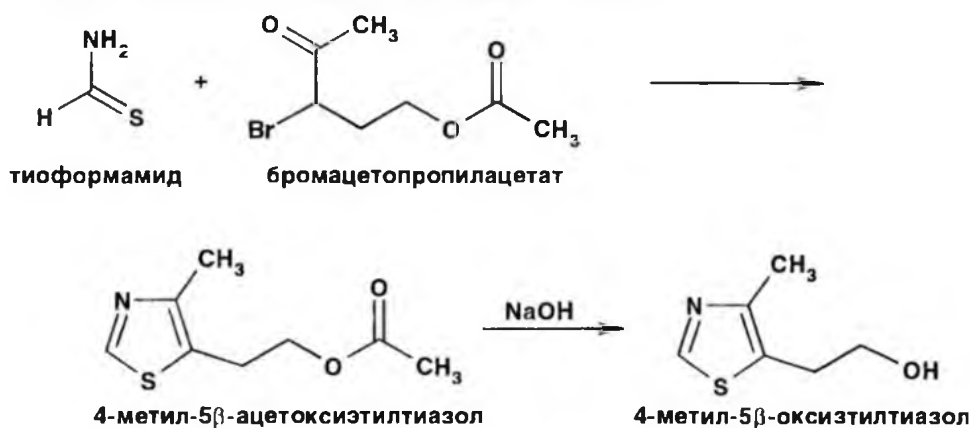
Из многочисленных вариантов синтеза тиамина представляет интерес метод, состоящий из трех этапов: синтеза пиримидиновой части молекулы, синтеза тиазолового цикла и связывания их между собой.

Один из путей синтеза пиримидинового цикла основан на конденсации ацетамида и *цис*-формы α-ацетоксиметилен-β-этоксипропионитрила:

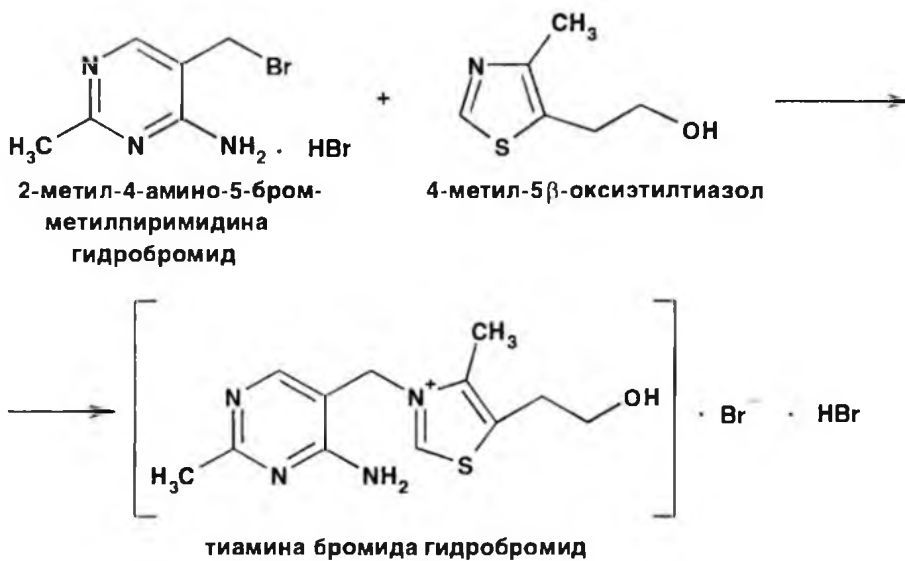




Тиазоловый цикл синтезируют из тиоформамида и бромацетопропилацетата:



Связывают пиримидиновую и тиазоловую части в одну молекулу сплавлением полученных продуктов при 100-120°C либо нагреванием в органическом растворителе, например в бутиловом спирте:



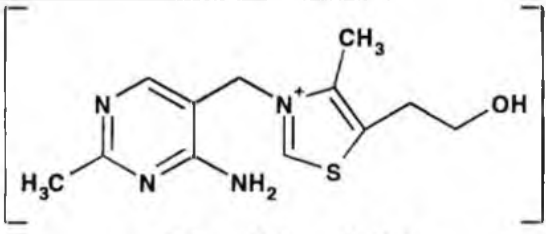
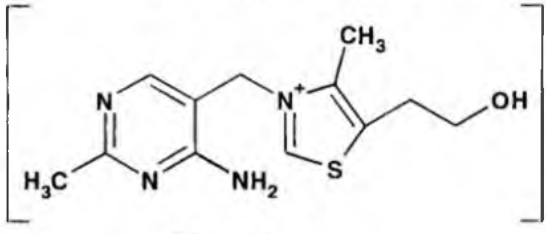
Тиамин бромид и тиамин хлорид практически идентичны по физическим свойствам (табл. 66.1).

Они представляют собой белые или с желтоватым оттенком кристаллические вещества со слабым характерным запахом. Тиамин хлорид отличается несколько более высокой гигроскопичностью. Оба легко растворимы в воде, мало растворимы в этиловом спирте и практически нерастворимы в эфире и хлороформе. Они являются двойными солями, образование которых обусловлено наличием четвертичного азота тиазолового цикла и основными свойствами пиримидинового цикла. Водные растворы (5-6%-ные) имеют pH 2,7-3,4.

Подлинность солей тиамин можно подтвердить по ИК- и УФ-спектрам. ИК-спектр тиамин хлорида, полученный после прессования в таблетке из бромида калия в области 4000-700 см⁻¹, должен полностью совпадать с рисунком спектра, прилагаемым к ФС.

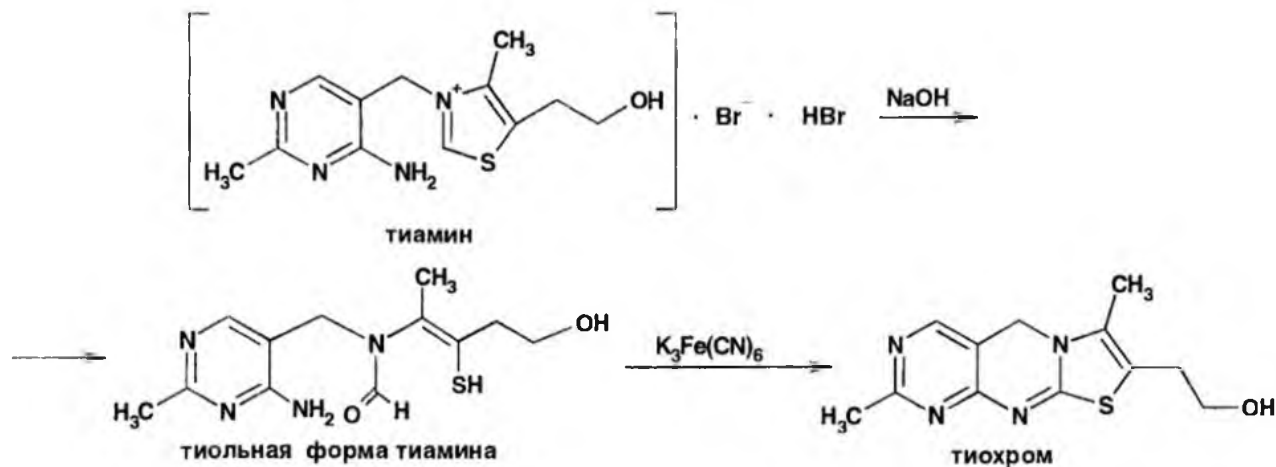
УФ-спектр 0,0015%-ного раствора тиамин бромида в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты в области 220-280 нм имеет один максимум поглощения при 246 нм, а 0,0025%-ного водного раствора тиамин хлорида — два максимума поглощения при 237 и 262 нм.

66.1. Свойства солей тиамина

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Thiamine Bromide — тиамин бромид	 $\text{Br}^- \cdot \text{HBr} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ 4-метил-5β-оксизтил-N-(2'-метил-4'-амино-5'-метилпиримидил)-тиазолий бромид гидробромид полуидрат	Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок со слабым характерным запахом, напоминающим запах дрожжей
Thiamine Chloride — тиамин хлорид	 $\text{Cl}^- \cdot \text{HCl}$ 4-метил-5β-оксизтил-N-(2'-метил-4'-амино-5'-метилпиримидил)-тиазолий хлорид гидрхлорид	Белый кристаллический порошок со слабым характерным запахом, напоминающим запах дрожжей. Гигроскопичен

Кроме измерений ИК- и УФ-спектров для испытания подлинности используют химические реакции: окисления в щелочной среде, деструкции при сплавлении со щелочами (до образования сульфид-ионов), образования азокрасителя за счет подвижного атома водорода в положении 2, нейтрализации связанных кислот, обнаружения бромид- или хлорид-ионов, реакции с «осадительными» реактивами.

Идентифицируют обе соли с помощью реакции, основанной на окислении тиамин в щелочной среде. Эта реакция известна под названием *тиохромной пробы*. Общая ее схема:



Тиохром из водных растворов извлекают бутиловым или изоамиловым спиртом. Полученные спиртовые растворы при ультрафиолетовом облучении (365 нм) имеют характерную синюю флуоресценцию, исчезающую при подкислении и вновь возникающую при подщелачивании. Реакцию образования тиохрома используют для количественного флуориметрического определения тиамин.

Тиамин бромид дает характерные реакции на бромиды, а тиамин хлорид — на хлориды. Реакция образования свободного брома под действием хлорамина в солянокислой среде (желто-бурое окрашивание хлороформного слоя) рекомендована ФС для отличия тиамин бромид от тиамин хлорид. При действии на соли тиамин реактивом Несслера появляется желтое окрашивание, которое вследствие восстановления до металлической ртути переходит в черное. При добавлении двух капель 15%-ного раствора гидроксида натрия к 0,1%-ному раствору соли тиамин появляется желтое окрашивание. При сплавлении с кристаллическими едкими щелочами тиамин разрушается с образованием сульфидов, которые легко обнаружить с помощью раствора нитропруссид натрия (красно-фиолетовое окрашивание).

Как и другие третичные амины, тиамин при нагревании на водяной бане с уксусным ангидридом и кристаллами лимонной кислоты приобретает красное окрашивание. При пиролизе тиамина вследствие наличия в его молекуле первичной аминогруппы происходит конденсация:

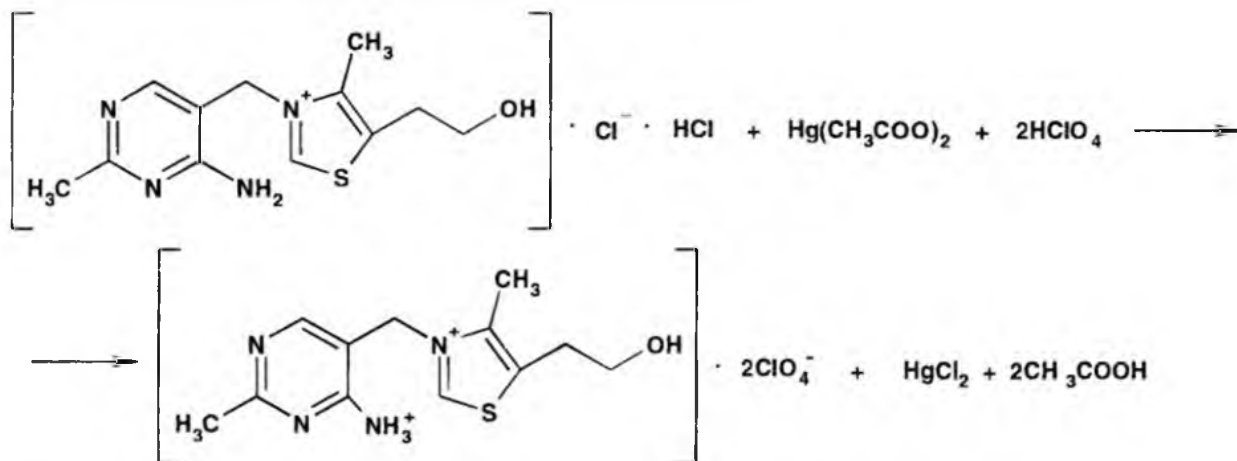


Благодаря этому при нагревании тиамина с диметилосалатом в присутствии тиобарбитуровой кислоты образуется вещество красного цвета.

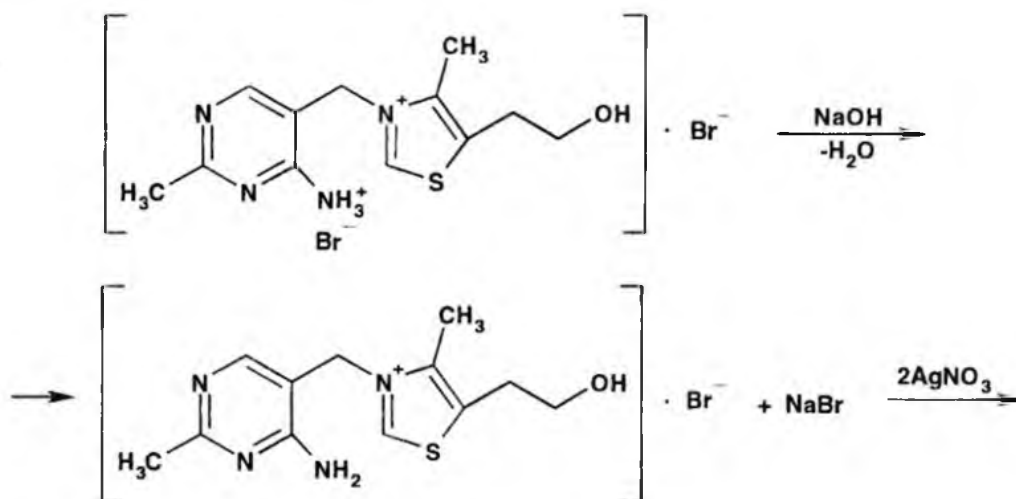
Основание тиамина из растворов количественно осаждается некоторыми *осадительными* (общесалкалоидными) реактивами (кремневольфрамовой, фосфорновольфрамовой, пикриновой, пикролоновой кислотами и др.). Фосфорновольфрамовая кислота осаждает тиамин из растворов солей. В образовавшемся фосфорновольфрамите затем обнаруживают наличие серы и галогена. Тиамин можно обнаружить по образованию белого осадка с насыщенным раствором хлорида ртути (II), красно-коричневого осадка с 0,02 М раствором йода, желтого осадка пикрата (температура плавления 206–208°C) с насыщенным раствором пикриновой кислоты. Реакция осаждения кремневольфрамовой кислотой рекомендуется для гравиметрического и фотонейфелометрического определения солей тиамина. Кремневольфрамат тиамина имеет состав: $2[\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{OS}]\cdot\text{SiO}_2\cdot 12\text{WO}_3$.

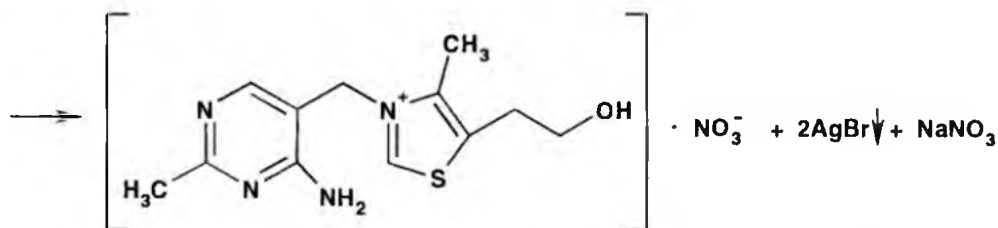
Сущность количественного гравиметрического определения тиамин бромида состоит в нагревании смеси водного раствора навески, концентрированной хлороводородной кислоты и 10%-ного раствора кремневольфрамовой кислоты. Образовавшийся осадок отделяют, промывают на фильтре горячей разбавленной хлороводородной кислотой, затем водой и ацетоном. Все операции выполняют на предварительно высушенной до постоянной массы воронке, которую вместе с осадком сушат, охлаждают в эксикаторе и взвешивают. Масса осадка, умноженная на коэффициент 0,25, соответствует количеству тиамин бромида.

Тиамин хлорид количественно определяют аналогично гравиметрическим методом или методом неводного титрования. В качестве растворителя используют муравьиную кислоту, безводную уксусную кислоту (5:65), титрантом служит 0,1 М раствор хлорной кислоты. Титруют в присутствии ацетата ртути (II), устанавливая эквивалентную точку потенциометрически со стеклянным и каломельным или хлорсеребряным электродами.



Тиамин бромид количественно определяют также в водной среде способом, основанным на нейтрализации гидробромида, и последующим аргентометрическим титрованием суммы бромид-ионов:



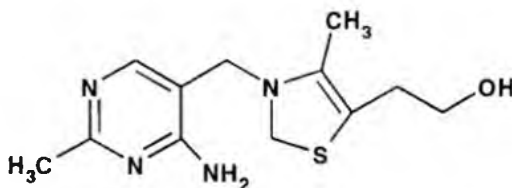


Наиболее широко применяют алкаиметрический метод определения тиамин хлорида и тиамин бромид с использованием индикаторов бромтимолового синего или фенолфталеина (титрант 0,1 М раствор гидроксида натрия). Соли тиамин можно также определить по хлорид- и бромид-иону аргентометрическим методом Фаянса с использованием в качестве индикатора бромфенолового синего в присутствии разведенной уксусной кислоты (для создания необходимого рН среды).

Известен меркуриметрический метод определения солей тиамин в азотнокислой среде с индикатором дифенилкарбазидом или дифенилкарбазоном. Титрантом служит 0,1 М раствор нитрата ртути (II):



Соли тиамин хранят в герметически закрытой таре, предохраняющей от действия света, без контакта с металлами. Недопустимость такого контакта обусловлена возможностью постепенного разложения тиамин до дигидротиамин:



Менее устойчив при хранении тиамин хлорид, который даже в темноте постепенно разлагается, особенно во влажной атмосфере. При повышении температуры разрушение ускоряется. Нейтральные и щелочные растворы разлагаются быстро, особенно при контакте с воздухом. Растворы с рН 4,0 и менее очень медленно теряют активность.

Соли тиамин назначают при нарушениях функции нервной системы. Вводят внутрь по 0,005-0,01-0,02 г или внутримышечно по 0,5-1,0 мл 2,5%- или 5%-ного раствора тиамин хлорида (3%-ные или 6%-ные растворы тиамин бромид).

66.2. Фосфорные эфиры тиамин и его производных

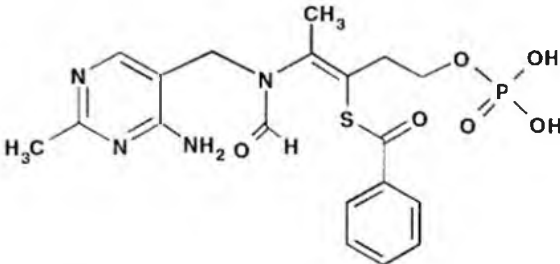
Наличие спиртового гидроксила в молекуле тиамин позволяет синтезировать его моно-, ди- и трифосфорные эфиры, в виде которых он фосфорилируется в печени. Некоторые из этих эфиров, например тиаминдифосфат (кокарбоксилаза), выделены из дрожжей в 1937 г.

В медицинской практике применяют фосфотиамин, кокарбоксилазы гидрохлорид и бенфотиамин (табл. 66.2).

66.2. Свойства фосфорных эфиров тиамин и его производных

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Monophosphothiamine — фосфотиамин	$\left[\text{H}_3\text{C} - \text{N} = \text{C} - \text{N} = \text{C}(\text{NH}_2) - \text{CH}_2 - \text{N}^+ = \text{C}(\text{CH}_3) - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{P}(\text{OH})(\text{O}^-) \right] \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$ монофосфорный эфир 4-метил-5b-оксиэтил-N-(2'-метил-4'-амино-5'-метил-пиримидил)-тиазолия фосфата	Белый кристаллический порошок кислого вкуса со слабым характерным запахом. Пигроскопичен
Coccarboxylase Hydrochloride — кокарбоксилазы гидрохлорид	$\left[\text{H}_3\text{C} - \text{N} = \text{C} - \text{N} = \text{C}(\text{NH}_2) - \text{CH}_2 - \text{N}^+ = \text{C}(\text{CH}_3) - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{P}(\text{OH})(\text{O}^-) - \text{O} - \text{P}(\text{OH})(\text{O}^-) \right] \cdot \text{HCl}$ 3-[(4-амино-2-метил-5-пиримидинил)-метил]-5-(2-гидроксиэтил)-4-метил-тиазолио-О-дифосфоната гидрохлорид	Белый кристаллический порошок со слабым специфическим запахом

Окончание таблицы 66.2.

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Benfotiamine — бенфотиамин	 <i>N</i>-[(4-амино-2-метил-5-пиримидинил)-метил]-<i>N</i>-(2-гидроксн-2-меркапто-1-метил-1-бутилнл)формаидо-<i>S</i>-бензоат-<i>O</i>-фосфат	Белый кристаллический порошок со слабым характерным запахом

Бенфотиамин практически нерастворим в воде и этаноле, но растворим в 1%-ном растворе гидроксида натрия. Фосфотиамин и кокарбоксилазы гидрохлорид, являясь солями неорганических кислот, легко растворимы в воде, но практически нерастворимы в этаноле, а фосфотиамин — и в хлороформе.

Наиболее объективная идентификация, позволяющая не только давать групповую оценку, но и отличить друг от друга тиамин, кокарбоксилазу, фосфотиамин и бенфотиамин, может быть достигнута с помощью ИК-спектроскопии. ИК-спектры этих лекарственных веществ характеризуются наличием семи основных полос в области 3500-2500 см⁻¹, причем у тиамина хлорида и тиамина бромида они существенно различаются по интенсивности, а фосфорные эфиры имеют свои характерные полосы.

Для подтверждения подлинности используют также УФ-спектры. Раствор бенфотиамина в фосфатном буферном растворе (рН 4,9-5,1) в области 210-380 нм имеет максимум поглощения при 244 нм, минимум — при 225 нм и точки перегиба в пределах 262 и 273 нм. Водный 0,002%-ный раствор кокарбоксилазы гидрохлорида должен иметь максимум поглощения при 246 нм и плечо в интервале 255-268 нм.

Подлинность подтверждают также с помощью реакций на органически связанный фосфор, на фосфат- и хлорид-ионы, реакции образования тнохрома.

Общее испытание подлинности основано на обнаружении фосфора, содержащегося в молекулах. Фосфотиамин даст положительную реакцию на фосфат-ионы после растворения в разведенной азотной кислоте. Бенфотиамин и кокарбоксилазы гидрохлорид (сложные эфиры фосфорной кислоты) предварительно гидролизуют кипячением в течение 5 мин в концентрированной азотной кислоте до образования фосфат-ионов. В качестве реактива на фосфат-ионы используют раствор молибдата аммония, с которым образуется желтый кристаллический осадок:

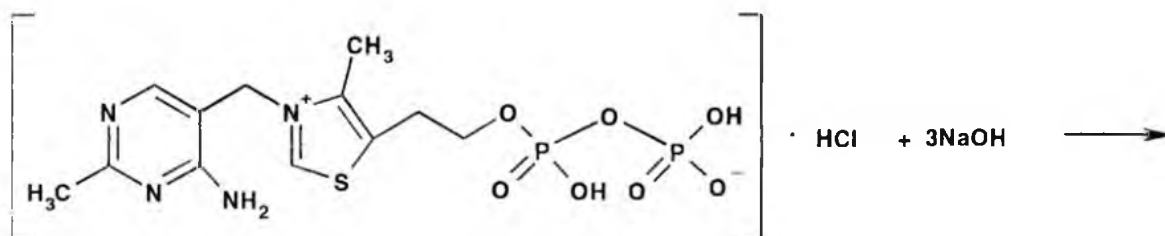


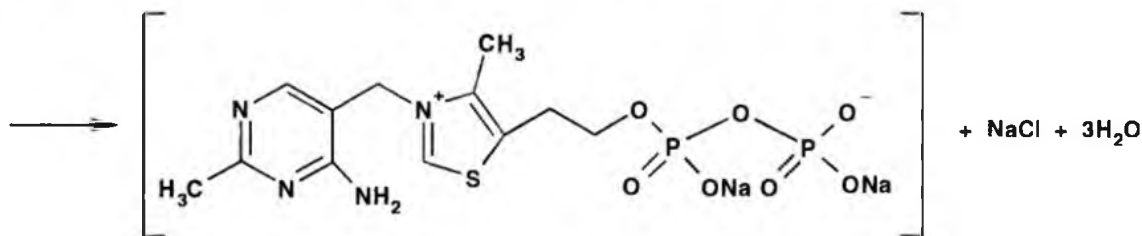
Подлинность кокарбоксилазы гидрохлорида и фосфотиамина подтверждают, обнаруживая тиамин по реакции образования тнохрома. Эта же химическая реакция лежит в основе установления подлинности бенфотиамина, однако ее выполняют после предварительного нагревания раствора в течение 20 мин на кипящей водяной бане. Кокарбоксилазы гидрохлорид дает положительную реакцию на хлориды.

Основными испытаниями на наличие специфических примесей является установление содержания тиамина и дифосфорного эфира тиамина в фосфотиамине (не более 0,5%) и наличия фосфотиамина в кокарбоксилазе и бенфотиамине (соответственно 3 и 1%).

Количественное определение бенфотиамина и фосфотиамина выполняют спектрофотометрическим методом. В качестве растворителя используют фосфатный буферный раствор с рН 4,9-5,1 для определения бенфотиамина (при 244 нм) и тот же буферный раствор с рН 6,95-7,05 для определения фосфотиамина (при 268 нм).

Содержание кокарбоксилазы гидрохлорида устанавливают путем нейтрализации связанной хлороводородной кислоты 0,1 М раствором гидроксида натрия (индикатор тимолфталесин). Процесс титрования основан на химической реакции:





В фосфотиамине определяют содержание связанной фосфорной кислоты, которой в пересчете на сухое вещество должно быть 20,5-23,5%. Аналогичным образом в кокарбоксилазе гидрохлориде определяют содержание фосфат-иона (не более 0,6%). Определение выполняют фотометрическим методом на основе реакции с молибдатом аммония (740 нм).

Хранят бенфотиамин и фосфотиамин в сухом, защищенном от света месте, при комнатной температуре. Кокарбоксилазы гидрохлорид (порошок для инъекций) фасуют по 0,05 г в ампулы, которые запаивают и хранят в защищенном от света месте при температуре не выше +5° С. Предельный срок хранения один год.

Применяют фосфотиамин и бенфотиамин как аналоги тиамина, более стойкие, чем он, к действию тиаминазы. Выпускают в виде таблеток бенфотиамин — по 0,025 г, а фосфотиамин — по 0,01 г. Кокарбоксилазу, являющуюся коферментом тиамина, участвующим в важных процессах метаболизма, назначают внутримышечно и внутривенно по 0,05-0,1 г при нарушениях функции сердечно-сосудистой системы и коронарного кровообращения.

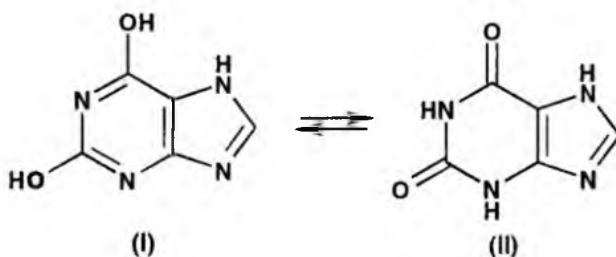
ГЛАВА 67. ПРОИЗВОДНЫЕ ПУРИНА

67.1. Общая характеристика лекарственных веществ, производных пурина

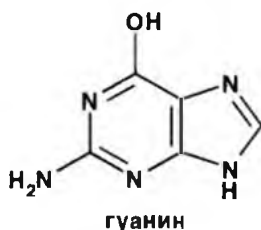
Пурин — конденсированная гетероциклическая система, состоящая из двух циклов: пиримидина и имидазола. Эта система может образовывать два изомера: 9Н-пурин и 7Н-пурин:



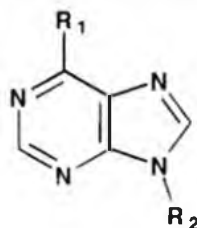
Пуриновые алкалоиды являются производными ксантина (2,6-диоксипурина), который может существовать в виде енольной (I) и кетонной (II) 7Н-формы:



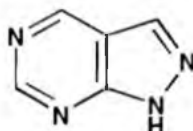
На основе концепции антиметаболитов нуклеиновых кислот, содержащих в молекуле пуриновые основания, в последние годы были созданы мощные противовирусные средства, производные гуанина:



Разносторонним фармакологическим действием обладают 6,9-замещенные пурина, имеющие общую формулу:



Изостером 9Н-пурина является гетероциклическая система 4Н-пиразоло-[3,4-*d*]пиримидина:

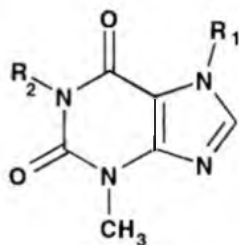


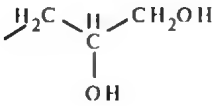
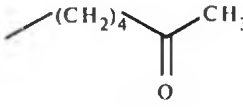
Исследование его производных привело к созданию средств, способствующих выведению уратных конкрементов.

67.2. Производные ксантина

В медицинской практике наиболее широко применяют производные ксантина, алкалоиды кофеин, теобромин, теофиллин и их синтетические аналоги дипрофиллин и пентоксифиллин.

Они имеют общую формулу и заместители:



Лекарственное вещество	Заместители	
	R ₁	R ₂
Кофеин Теобромин Теофиллин Дипрофиллин	-CH ₃ -CH ₃ -H 	-CH ₃ -H -CH ₃ -CH ₃
Пентоксифиллин	-CH ₃	

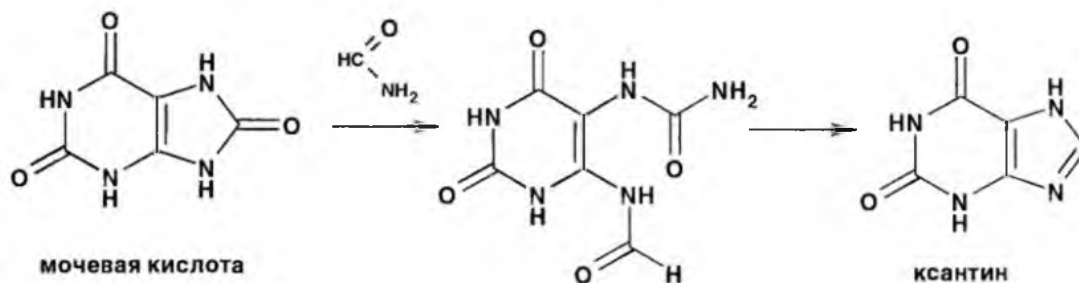
Кофеин открыт впервые Рунге в 1819 г. Он содержится (до 2%) в зернах кофе (*Coffea arabica* L.), семейство мареновых — *Rubiaceae*, листьях чая (*Thea sinensis* L.), семейство чайных — *Theaceae* и в других растениях. В небольших количествах в чае содержится теофиллин, который был открыт Косселем в 1889 г. Теобромин впервые изучен русским ученым А.А. Воскресенским в 1842 г., а в 1889 г. был выделен из зерен кофе и чайных листьев.

Природным источником получения пуриновых алкалоидов служат отходы чайной промышленности (чайная пыль, обрзки листьев и т.д.), содержащие 1-3% кофеина; бобы какао, в которых находится 1,5-2% теобромина.

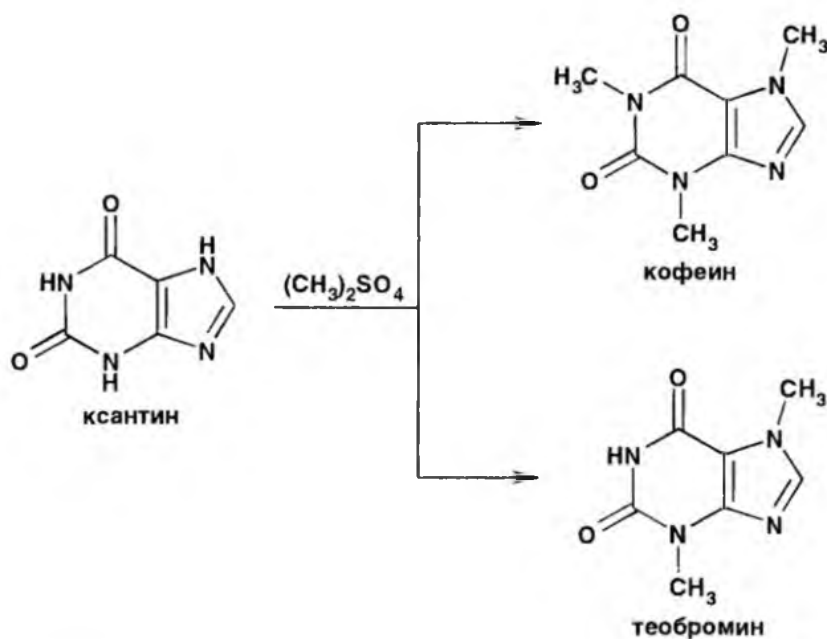
Известно несколько способов получения кофеина. Один из них основан на противоточной экстракции. Водный экстракт очищают от примесей, осаждают балластные вещества с помощью солей свинца, кальция, магния. Фильтрат затем выпаривают. Перекристаллизацию кофеина производят из охлажденных водных растворов. Аналогичным способом выделяют из бобов какао теобромин либо в виде основания, либо в виде кальциевой соли (растворимой в воде).

Значительно больший выход дает способ получения кофеина, разработанный в 1952 г. Н.А. Измайловым, Ю.В. Шостенко, В.Д. Безуглым. Он основан на адсорбции кофеина из водных растворов с последующей десорбцией хлороформом или дихлорэтаном.

Синтез и свойства. Синтетические способы получения пуриновых алкалоидов отличаются более высокой экономичностью и доступностью исходного сырья. Таким сырьем является мочева кислота, которую предварительно синтезируют термической конденсацией двух молекул мочевины с ацеталем (110°C) или извлекают водой из экскрементов птиц (гуано), где ее количество достигает 25%. Кофеин и теобромин синтезируют после предварительного получения ксантина из мочева кислоты действием формамида:



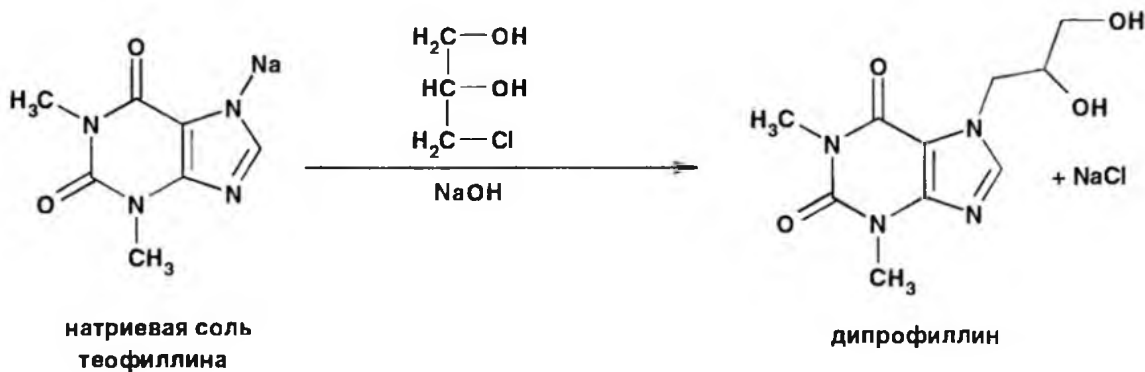
Ксантин затем метилируют диметилсульфатом. В зависимости от условий метилирования получают кофеин или теобромин:



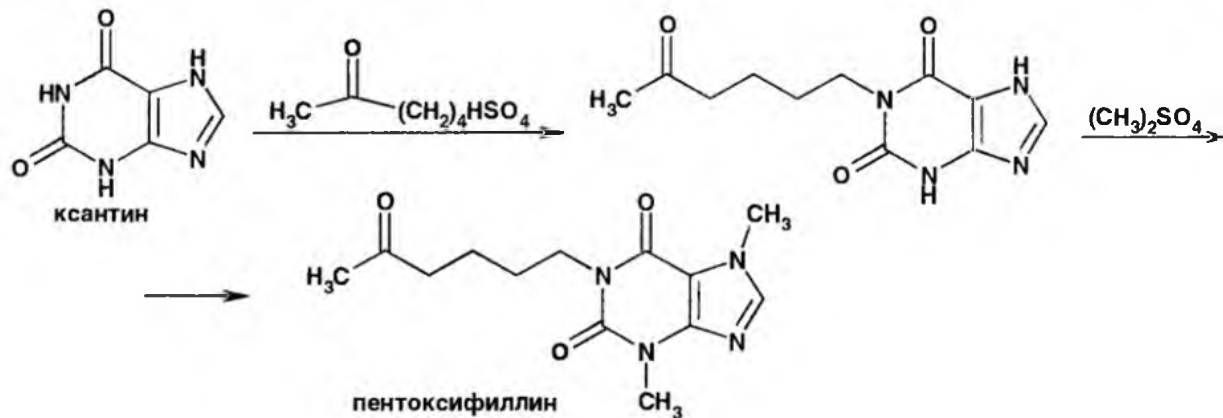
Кофеин получается, если метилирование выполняют при pH 8,0-9,0, а теобромин — в присутствии гидроксида калия и метанола при 60-70° С.

Источниками получения дипрофиллина и пентоксифиллина являются природные алкалоиды теофиллин и теобромин.

Синтез дипрофиллина осуществляют путем взаимодействия натриевой соли теофиллина с α -монохлоргидрином глицерина:



Пентоксифиллин синтезируют из теобромина или ксантина:



67.1. Свойства производных ксантина

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Caffeine — кофеин	1,3,7-триметилксантин	Белые шелковистые игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 235-238° С
Theobromine — теобромин	3,7-диметилксантин	Белый кристаллический порошок без запаха
Theophylline — теофиллин	1,3-диметилксантина моногидрат	Белый или почти белый кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 270-274° С
Diprophylline — дипрофиллин	7-(2,3-диоксипропил)-теофиллин	Белый мелкокристаллический порошок. Т. пл. 158-163° С
Pentoxiphylline — пентоксифиллин	1-(5-оксогексил)-теобромин	Белый или белый со слабым желтоватым оттенком кристаллический порошок, практически без запаха. Т. пл. 103-106° С

Производные ксантина представляют собой белые кристаллические вещества без запаха (табл. 67.1). Отличаются друг от друга по температуре плавления и растворимости. Кофеин на воздухе выветривается, при нагревании возгоняется.

Кофеин в холодной воде умеренно и медленно растворим (1:60), теofilлин мало растворим, теобромин практически нерастворим. В горячей воде кофеин и теofilлин легко растворимы, а теобромин мало растворим. Дипрофиллин медленно растворим в воде (1:10), растворим в этаноле (при кипячении), пентоксифиллин умеренно растворим в воде и этаноле. В этаноле кофеин мало растворим. Теofilлин в этаноле и хлороформе мало растворим, а теобромин практически нерастворим. Кофеин и пентоксифиллин в отличие от теofilлина и теобромина легко растворимы в хлороформе. Дипрофиллин практически нерастворим в хлороформе и ацетоне. В эфире производные ксантина практически нерастворимы или мало растворимы. Теofilлин и теобромин растворимы в разведенных растворах кислот и щелочей. Ввиду наличия незамещенных атомов водорода в положении 1 или 7 при растворении теofilлина и теобромина в щелочах происходит образование солей.

Применяют также лекарственные препараты двойных солей пуриновых алкалоидов: кофеин-бензоат натрия, аминофиллин (эуфиллин), ксантинола никотинат (табл. 67.2).

67.2. Свойства двойных солей производных ксантина

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Caffein-benzoate Sodium — кофеин-бензоат натрия		Белый порошок без запаха
Aminophylline — аминофиллин (Эуфиллин)		Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок со слабым аммиачным запахом
Xantinol Nicotinate — ксантинола никотинат		Белый кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 180-186° С

7-[2-гидрокси-3-(N-метил-β-гидроксиэтиламино)-пропил] теofilлина никотинат

Получение кофеин-бензоата натрия обусловлено способностью кофеина образовывать стойкие двойные соли с солями органических кислот. Кофеин-бензоат натрия получают смешением водных растворов, содержащих 40% кофеина и 60% натрия бензоата. Затем раствор выпаривают досуха. Аналогичный способ лежит в основе получения аминофиллина (соль теofilлина с 1,2-этилендиамином), а также ксантинола никотината.

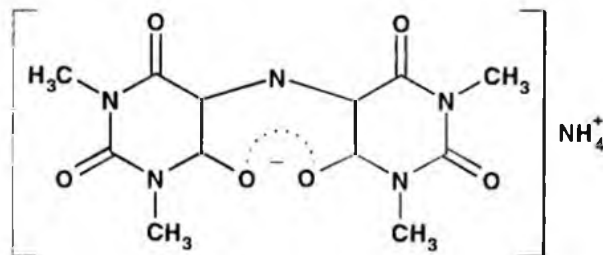
По физическим свойствам двойные соли пуриновых алкалоидов (см. табл. 57.2) — белые кристаллические порошки. Аминофиллин имеет аммиачный запах, обусловленный наличием этилендиамина. На воздухе он поглощает углекислый газ. Растворимость его при этом уменьшается. Двойные соли отличаются лучшей растворимостью в воде, чем соответствующие им алкалоиды. Кофеин-бензоат натрия и ксантинола никотинат легко растворимы, аминофиллин — растворим в воде. Водные растворы двойных солей имеют щелочную реакцию. Кофеин-бензоат натрия умеренно растворим, а аминофиллин и ксантинола никотинат очень мало растворимы в этаноле. Практически нерастворимы в эфире и хлороформе кофеин-бензоат натрия и ксантинола никотинат.

Испытание на подлинность и чистоту. Для испытания на подлинность производных ксантина используют реакции окисления, осаждения, комплексобразования. Общей реакцией, рекомендуемой для испытания подлинности производных ксантина, является *мурексидная проба*. Она основана на разрушении молекулы пурина при нагревании с окислителем (пероксидом водорода, бромной водой, азотной кислотой и т.д.) до образования смеси метилированных производных аллоксана и диалуровой кислоты. Взаимодействуя между собой, они образуют метилированные производные аллоксантина, которые под действием избытка раствора аммиака приобретают пурпурно-красное окрашивание. Окраска обусловлена появлением аммонийной соли тетраметилпурпуровой кислоты.

Кофеин дает мурексидную пробу по схеме:



По данным некоторых авторов (А.П. Арзамасцев), появляющаяся окраска обусловлена образованием мезомерно стабилизированного аниона:

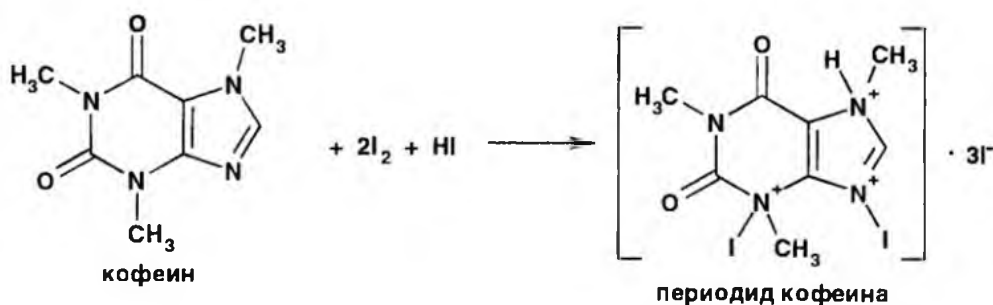


Аналогичная схема лежит в основе мурексидной пробы на теofilлин, теобромин и другие производные пурина. Пурпурно-красное окрашивание исчезает при добавлении нескольких капель гидроксида натрия.

Идентифицировать производные ксантина и двойные соли пуриновых алкалоидов можно по ИК-спектрам поглощения в области $4000\text{--}400\text{ см}^{-1}$. Этот метод ФС рекомендуют для подтверждения подлинности кофеина, теofilлина и пентоксифиллина.

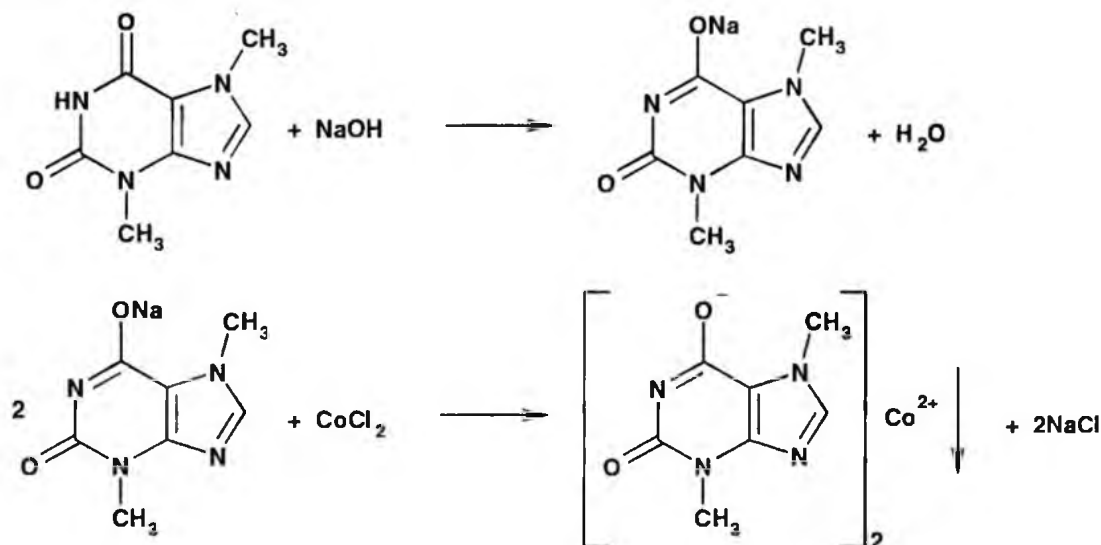
Подлинность производных ксантина устанавливают УФ-спектрофотометрическим методом. УФ-спектр раствора кофеина в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты в области 250–300 нм имеет максимум светопоглощения при 273 нм. В той же области (270–273 нм) находится максимум светопоглощения у водных растворов кофеина-бензоата натрия, теofilлина и теобромин. Водный раствор пентоксифиллина имеет максимум поглощения при 274 нм, минимум при 246 нм и плечо в интервале 226–235 нм. Раствор ксантинола никотината в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты имеет максимум поглощения при 267 нм и плечо в интервале 262–264 нм.

Идентифицировать производные ксантина, являющиеся третичными основаниями, можно с помощью осадительных (обшеалкалоидных) реактивов. Кофеин и пентоксифиллин с 0,1% раствором танина образуют белые осадки танатов, растворимые в избытке реактива. Раствор кофеина в горячей воде при добавлении 0,1 М раствора йода остается прозрачным, но при добавлении нескольких капель хлороводородной кислоты образуется бурый осадок, растворимый в избытке раствора гидроксида натрия:

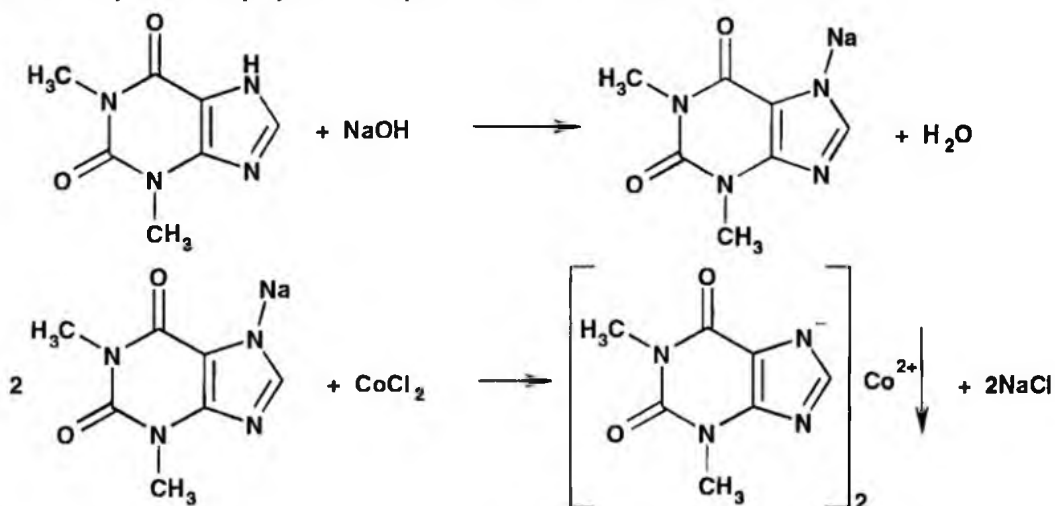


Аналогичные результаты достигаются при получении периодида пентоксифиллина, теофиллин образует в этих условиях темно-коричневый осадок. Водный раствор пентоксифиллина при добавлении реактивов Зонненштейна или Шейблера образует осадки белого цвета, а с реактивом Драгендорфа — желтый осадок.

В отличие от кофеина теобромин и теофиллин обладают кислотными свойствами за счет наличия ионов водорода имидных групп в положении 1 или 7. Поэтому они образуют соли с различными катионами (кобальта, меди, ртути, серебра), что используется для идентификации. Их вначале превращают в натриевые соли, действуя раствором гидроксида натрия. В качестве реактива, позволяющего отличать друг от друга кофеин, теофиллин и теобромин, используют раствор хлорида кобальта. Теобромин образует осадок серовато-голубого цвета, который выпадает после появления быстронисходящего фиолетового окрашивания:

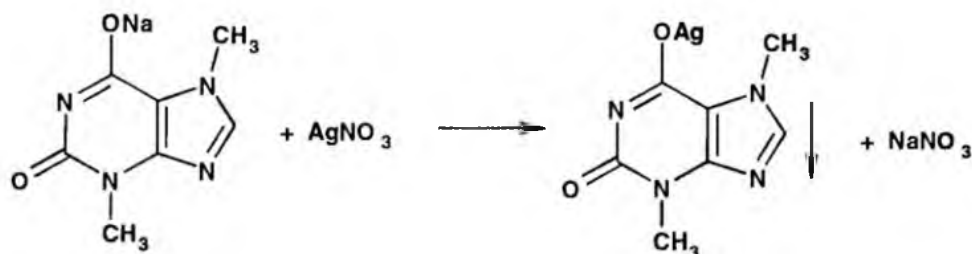


Теофиллин в тех же условиях образует белый с розоватым оттенком осадок:

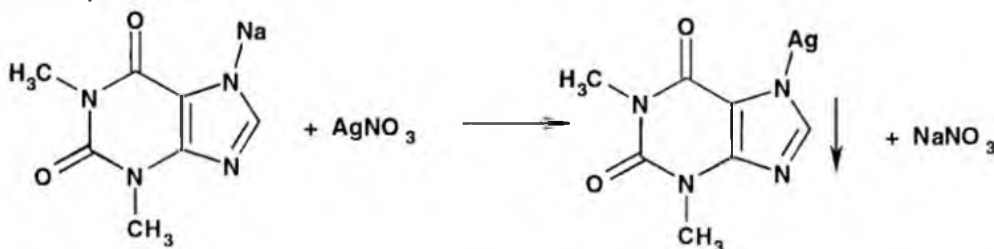


Подлинность теофиллина, теобромина можно также установить по образованию из растворов их натриевых солей характерных осадков солей серебра. Кофеин, не обладающий кислотными свойствами, не дает положительных реакций ни с ионом кобальта, ни с ионом серебра.

Соль теобромината серебра при нагревании на водяной бане до 60°C образует коричневую желатинообразную массу:

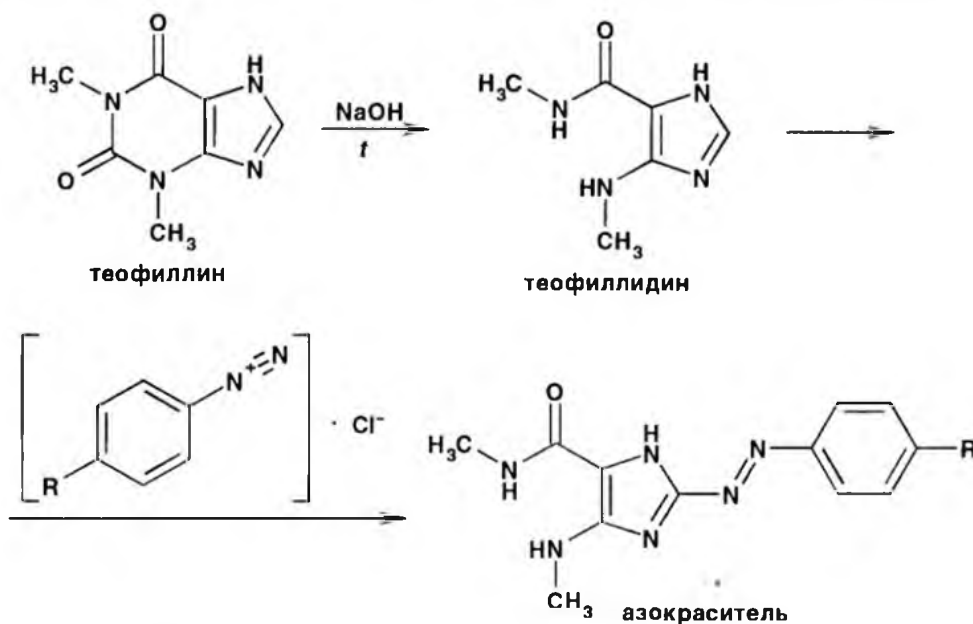


Серебряная соль теофиллина представляет полупрозрачный студенистый осадок, разжижающийся при нагревании и вновь застывающий при охлаждении:



Теофиллин в отличие от других пуриновых алкалоидов под действием щелочного раствора нитропруссид натрия приобретает характерное зеленое окрашивание, исчезающее после добавления избытка кислоты.

Теофиллин после щелочного гидролиза (в 30%-ном растворе гидроксида натрия при нагревании) превращается в теофиллидин, который вступает во взаимодействие с солью диазония, образуя азокраситель красного цвета:



Аналогичный азокраситель образует в тех же условиях пентоксифиллин.

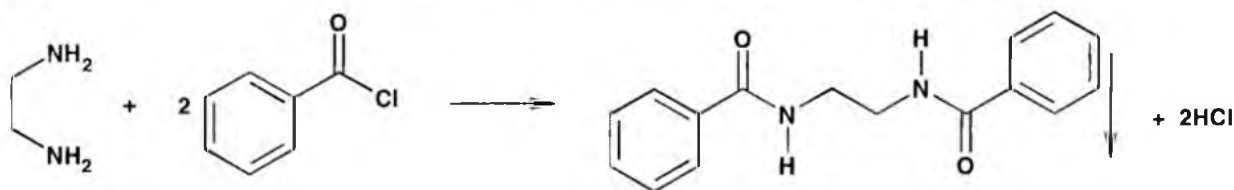
Общей для кофеина, теобромина и теофиллина является реакция с хлоридом ртути (II). Образуется белый кристаллический осадок, представляющий собой комплексное соединение, включающее оба вещества в эквимолекулярном соотношении, например у кофеина $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{HgCl}_2$. Поэтому данная реакция использована и для их косвенного комплексно-метрического определения.

Дипрофиллин при кипячении с раствором гидроксида натрия выделяет аммиак, который обнаруживают по запаху или изменению окраски красной лакмусовой бумаги. При нагревании смеси порошков дипрофиллина и гидросульфата калия в пробирке, накрытой фильтровальной бумагой, смоченной раствором нитропруссид натрия и каплей пиперидина, на бумаге появляется синее пятно, которое переходит в розовое после добавления 2–3 капель 1 М раствора гидроксида натрия. Реакция основана на образовании летучих альдегидов в результате дегидратирующего действия на дипрофиллин гидросульфата калия. Окрашивание возникает при взаимодействии альдегидов с реактивом.

Пентоксифиллин идентифицируют также методом ТСХ на пластинках с силикагелем G восходящим методом в смеси растворителей метанол-этилацетат (3:17). Проявляют хроматограмму, нагревая со смесью анисового альдегида, ледяной уксусной и серной кислот. Пятно окрашивается в желтый цвет, переходящий в темно-фиолетовый.

Пуриновое ядро в молекулах двойных солей обнаруживают с помощью мурексидной пробы. Кофеин из подщелоченного водного раствора кофеина-бензоата натрия извлекают хлороформом. Хлороформ отгоняют, остаток сушат (при 80°C) и устанавливают температуру плавления кофеина (234–237°C). Присутствие кофеина в кофеина-бензоате натрия подтверждают также положительной реакцией с йодом в присутствии хлороводородной кислоты (образование периодида). Для испытания подлинности двойных солей пуриновых алкалоидов ФС рекомендует обнаруживать ион натрия и бензоат-ион в кофеине-бензоате натрия. Этилендиамин в аминофиллине обнаруживают с помощью раствора сульфата меди (фиолетовое окрашивание).

Подлинность аминофиллина можно установить путем осаждения теофиллина из водного раствора (полученного при нагревании) с помощью хлороводородной кислоты. Промытый и высушенный теофиллин должен иметь температуру плавления 269–274°C. Из фильтрата с помощью бензоилхлорида в щелочной среде осаждают дибензоилэтилендиамин:



Осадок отфильтровывают, промывают водой, перекристаллизуют из этанола, промывают, сушат. Его температура плавления должна быть 250–251°C.

Наличие кислоты никотиновой в двойной соли ксантинола никотинате устанавливают методом ТСХ на пластинках Силуфол УФ-254, сравнивая со свидетелем. Пластинку с пробами испытуемого вещества и свидетеля (кислоты никотиновой) хроматографируют в системе *n*-бутанол-метанол-раствор аммиака-хлороформ (8:9:6:14). Высушенную хроматограмму просматривают в УФ-свете. Должно быть одно пятно ксантинола и одно пятно кислоты никотиновой.

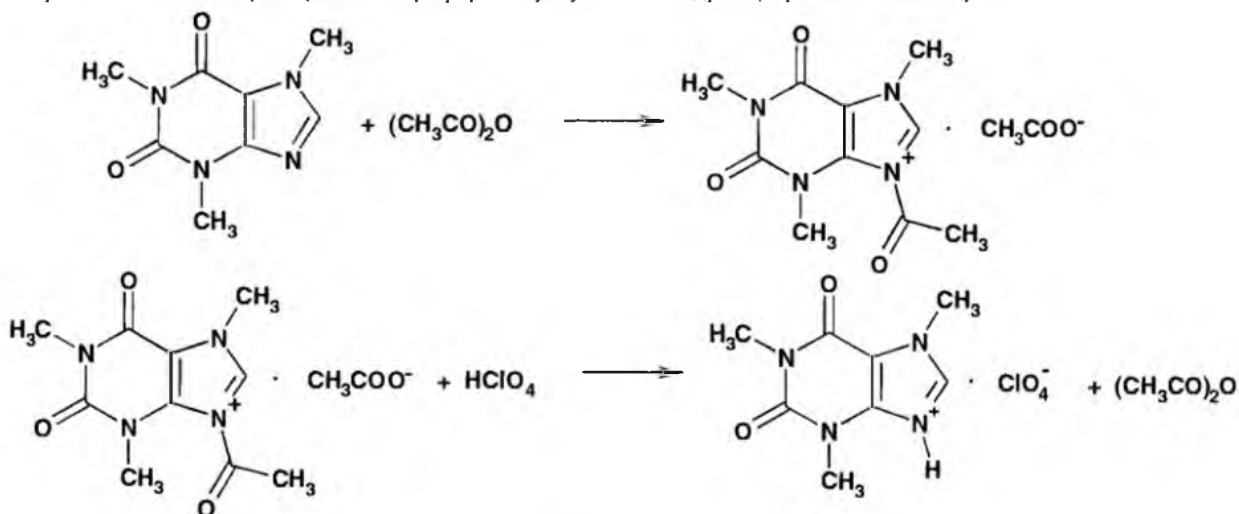
Испытания на чистоту производных ксантина и их двойных солей выполняют, устанавливая допустимые пределы примесей посторонних алкалоидов. При испытании кофеина примеси других алкалоидов обнаруживают с помощью реактива Майера, который не дает положительной реакции с самим кофеином. В теофиллине регламентируется содержание примесей других пуриновых оснований, а в теобромине — примеси кофеина. Обнаружение указанных примесей в теофиллине и теобромине обусловлено некоторым различием кислотных свойств, так как *pK_a* теобромина и теофиллина соответственно равны 9,9 и 8,8. Благодаря этому теофиллин в отличие от теобромина растворяется в растворе аммиака.

Наряду с использованием указанных химических свойств основным методом, применяемым для обнаружения посторонних примесей, в т. ч. иных пуриновых алкалоидов в производных ксантина, является ТСХ. Испытания выполняют на пластинках Силуфол УФ-254 или пластинках, покрытых слоем силикагеля F₂₅₄. Хроматографируют восходящим методом в системах растворителей различного состава. Детектируют, как правило, в УФ-свете при длине волны 254 нм и оценивают содержание примесей по величине и интенсивности пятен на хроматограммах, сравнивая их со свидетелями. Кофеин, согласно требованиям ФС, может содержать примеси теобромина и теофиллина (не более 0,5%). Суммарное содержание примесей в пентоксифиллине не должно превышать 1%, в аминофиллине — не более 0,5%. Наличие примеси теофиллина (не более 0,5%) в ксантинола никотинате устанавливают в той же системе, что и при испытании его на подлинность.

Количественное определение. Для количественного определения производных ксантина и их двойных солей используют особенности кислотно-основных свойств.

Кофеин в водных растворах проявляет очень слабые основные свойства, практически его растворы имеют нейтральную реакцию. С минеральными кислотами кофеин солей не образует (они сразу же гидролизуются). Поэтому метод нейтрализации в водных растворах для кофеина неприменим. В неводной среде (хлороформ, уксусный ангидрид, бензол) кофеин проявляет выраженные основные свойства и его можно оттитровать хлорной кислотой (индикатор кристаллический фиолетовый).

Кофеин и теобромин имеют электронодонорную метильную группу в положении 7, благодаря чему усиливается отрицательный заряд атома азота в положении 9. Кофеин кроме того имеет две метильные группы в пиримидиновом кольце. В связи с этим наблюдается увеличение отрицательных зарядов в циклах молекулы, а следовательно, у атома азота в положении 9 заряд у кофеина наибольший. Вот почему основные свойства у всех трех алкалоидов обусловлены наличием атома азота в положении 9, причем кофеин — наиболее сильное основание, а теофиллин — наиболее слабое. Процесс титрования кофеина в неводной среде (смесь хлороформа и уксусного ангидрида) протекает по следующей схеме:



Пентоксифиллин определяют в смеси уксусного ангидрида и бензола (10:20) с тем же титрантом и индикатором. При количественном определении по ФС теобромина в качестве неводного растворителя используют муравьиную кислоту и уксусный ангидрид (1:10), индикатором служит раствор судана III. Ксантинола никотинат количественно определяют в смеси ледяной уксусной кислоты и уксусного ангидрида (2:18), эквивалентную точку устанавливают потенциометрически со стеклянным индикаторным электродом.

Теofilлин, теобромин обладают амфотерными свойствами. Но ни по кислотным, ни по основным свойствам их титрование в водной среде невозможно, так как эти свойства очень слабы.

Способность кофеина и теобромина образовывать периодиды в кислой среде использована для обратного йодометрического определения. Избыток титрованного раствора йода, содержащего йодид калия, осаждает из раствора кофеин в виде периодида (уравнение реакций см. выше). Йодометрическое определение используют (ФС) для количественного определения кофеина в кофеине-бензоате натрия. Титрантом служит 0,1 М раствор йода. Периодид кофеина осаждают, осадок отделяют, пропуская смесь через вату в сухую колбу. В аликвотной части фильтрата определяют избыток титранта с помощью 0,1 М раствора тиосульфата натрия (индикатор крахмал). Параллельно проводят контрольный опыт.

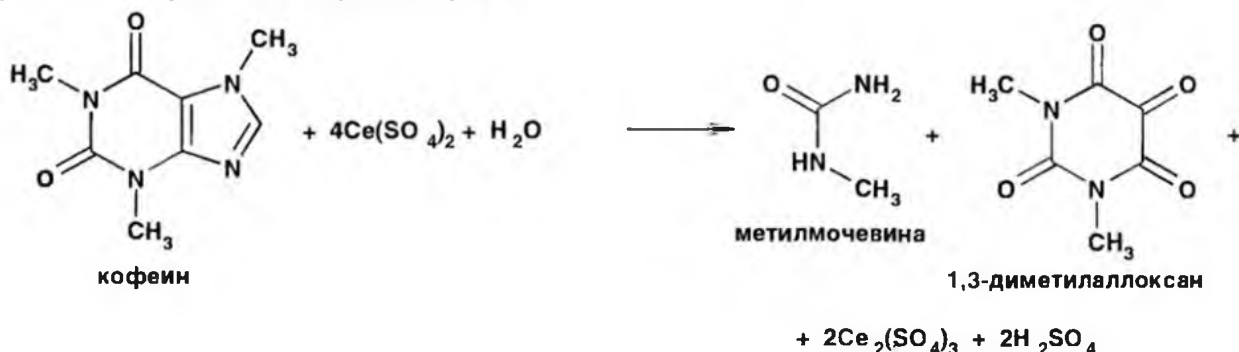
Для количественного определения кофеина в смесях используют гравиметрический метод, основанный на его извлечении с помощью хлороформа.

Бензоат натрия в кофеине-бензоате натрия определяют нейтрализацией 0,5 М раствором хлороводородной кислоты в присутствии смешанного индикатора (растворы метилового оранжевого и метилсиневого синего в соотношении 1:1):



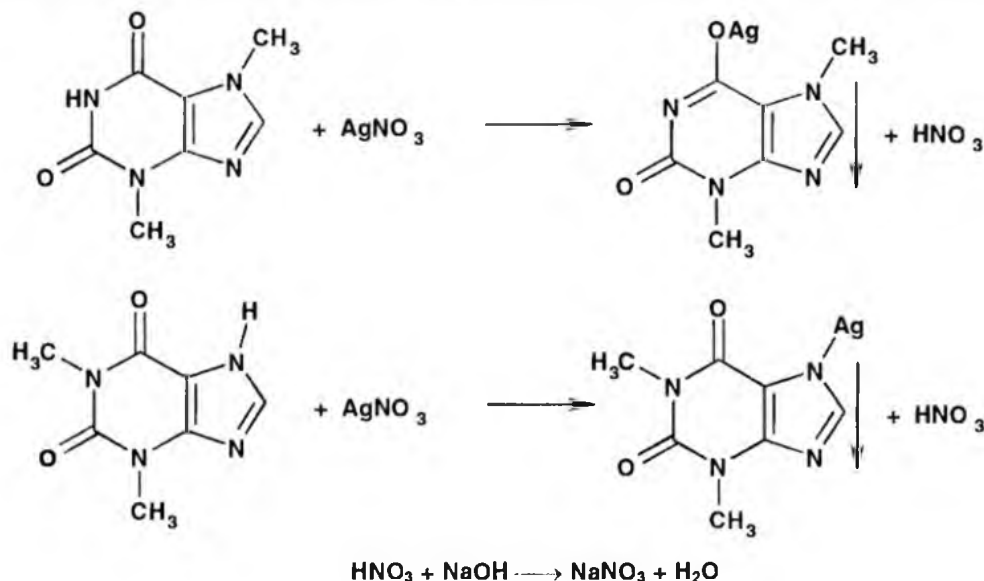
Для извлечения выделяющейся бензойной кислоты определение проводят в присутствии эфира. Кофеин-бензоат натрия должен содержать 38–40% кофеина и 58–62% бензоата натрия.

Кофеин, теобромин и теofilлин можно количественно определить цериметрическим методом. Избыток сульфата церия, используемого в качестве титранта, при нагревании окисляет их в кислой среде до образования аллоксанов (1,3-диметиаллоксан образуется при окислении кофеина, 3-метиаллоксан — при окислении теобромина). На примере кофеина процесс можно представить следующим образом:



Избыток сульфата церия устанавливают йодометрическим методом после добавления 10%-ного раствора йодида калия и хлороформа. В качестве титранта используют тиосульфат натрия.

Для количественного определения теобромина и теofilлина используют сочетание аргентометрии и кислотно-основного титрования (метод косвенной нейтрализации). Метод основан на образовании солей серебра и выделении эквивалентного количества азотной кислоты. Ее титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия (индикатор феноловый красный):



Известны различные варианты такого определения. Один из них (прямой) основан на потенциометрическом титровании выделившейся кислоты, другой (обратный) — на определении избытка титрованного раствора нитрата серебра по Фольгарду.

С целью исключения расхода нитрата серебра разработан способ количественного определения теофиллина, основанный на его взаимодействии с нитратом кадмия. Электронное строение катионов кадмия и серебра сходно. В результате реакции одна молекула нитрата кадмия взаимодействует с двумя молекулами теофиллина, замещая атом водорода в положении 7 имидазольного цикла. Происходит выделение двух молекул азотной кислоты, которую оттитровывают 0,1 М раствором гидроксида натрия (индикатор феноловый красный). Образующийся вблизи точки эквивалентности белый осадок не мешает титрованию.

Количественное определение теофиллина в аминофиллине выполняют после нагревания (для удаления этилендиамина) в течение 2,5 ч при 125–130°C, используя метод косвенной нейтрализации. Этилендиамин в отдельной навеске титруют 0,1 М раствором хлороводородной кислоты в присутствии индикатора метилового оранжевого:



Аминофиллин должен содержать 80–85% теофиллина и 14–18% этилендиамина.

Теофиллин в аминофиллине можно определить аргентометрическим методом с использованием в качестве индикатора амидопирина. Освобождающаяся при титровании азотная кислота нейтрализуется этилендиамином и не мешает титрованию. В эквивалентной точке раствор приобретает синеватое окрашивание.

Предложен экспресс-метод определения теофиллина в аминофиллине в смеси растворителей диметилформамид-вода с помощью титранта 0,1 М водного раствора гидроксида натрия (индикатор тимоловый синий). В этой среде кислотные свойства теофиллина усиливаются настолько, что становится возможным его титрование как кислоты. Содержание воды в точке эквивалентности достигает 20–25% и не оказывает влияния на результаты титрования.

Алкалиметрический метод определения теофиллина и аминофиллина основан на образовании натриевой соли теофиллина. В качестве растворителя используют этанол (при нагревании на водяной бане). Раствор охлаждают и титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия (индикатор тимолфталенин). Количественное определение дипрофиллина может быть выполнено методом Кьельдаля.

Спектрофотометрическое определение кофеина и кофесина-бензоата натрия выполняют, используя в качестве растворителя воду (272 нм), теобромин и теофиллин — 0,1 М раствор гидроксида натрия (272 нм), дипрофиллин определяют в водных растворах (273 нм). Описаны также фотоколориметрические и фототурбидиметрические методики определения пуриновых алкалоидов в лекарственных формах. Содержание теофиллина в аминофиллине определяют фотоколориметрическим методом на основе цветной реакции с нитропруссидом натрия и гексацианоферратом (III) калия. Для фотометрического определения этилендиамина в аминофиллине в качестве реактива используют нингидрин.

Хранение и применение. Производные ксантина и их двойные соли хранят по списку Б в хорошо укушенной таре. Теофиллин предохраняют от действия света. Учитывая способность аминофиллина поглощать углекислый газ из воздуха, его необходимо хранить в заполненной доверху таре, предохраняя от действия света и влаги. Кофеин-бензоат натрия хранят в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше +25°C.

Кофеин и кофеин-бензоат натрия применяют внутрь по 0,05–0,1 г 2–3 раза в день в качестве стимулятора центральной нервной системы, кардиотонического средства, при спазмах сосудов. Последние исследования показали, что кофеин может предохранять организм от вредного воздействия радиации. Кофеин-бензоат натрия лучше растворим в воде, поэтому его можно использовать в виде растворов для инъекций.

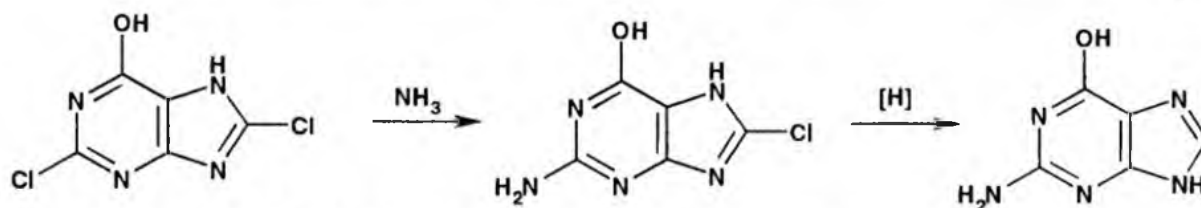
Теобромин и теофиллин применяют в качестве спазмолитических (сосудорасширяющих, бронхорасширяющих) и диуретических средств. Назначают теобромин по 0,25–0,5 г, а теофиллин — по 0,1–0,2 г. Аминофиллин назначают при тех же показаниях, что и теофиллин. Хорошая растворимость в воде позволяет вводить его не только внутрь (0,1–0,15 г), но и внутримышечно (12%-ные и 24%-ные растворы), а также внутривенно (2,4%-ные растворы).

Пентоксифиллин — вазодилатирующее, ангиопротекторное, антиагрегантное, антитромботическое средство. Его назначают при нарушениях периферического кровообращения, цереброваскулярной патологии, в офтальмологии и оториноларингологии в виде таблеток (драже) по 0,1 г и 2%-ных растворов в ампулах по 5 мл для инъекций.

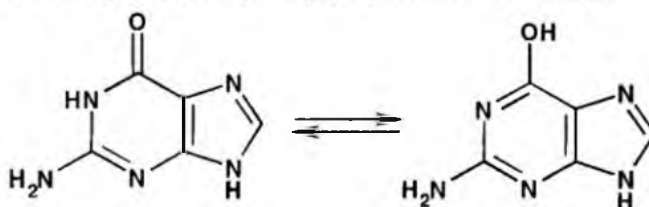
Дипрофиллин назначают при спазмах коронарных сосудов, сердечной и бронхиальной астме, гипертонической болезни. Вводят внутрь (0,2–0,5 г 3–4 раза в день), внутримышечно (3–5 мл 10%-ного раствора), внутривенно (5–10 мл 2,5%-ного раствора). Ксантинола никотинат является средством, улучшающим периферическое и церебральное кровообращение. Он выпускается в виде таблеток «Теоникол», а также 15%-ного раствора ксантинола никогината для инъекций.

67.3. Производные гуанина

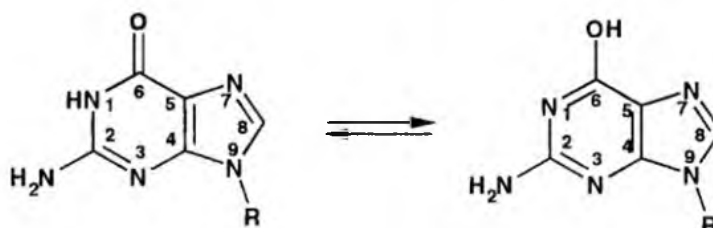
Гуанин (2-амино-6-оксипурин) содержится в экскрементах птиц, чешуе рыб и рептилий. Образуется при гидролизе нуклеиновых кислот или из 2,8-дихлорглюксантина при действии на него аммиаком с последующим гидрированием:



Гуанин может существовать в виде двух таутомерных форм (кетонной и энольной):

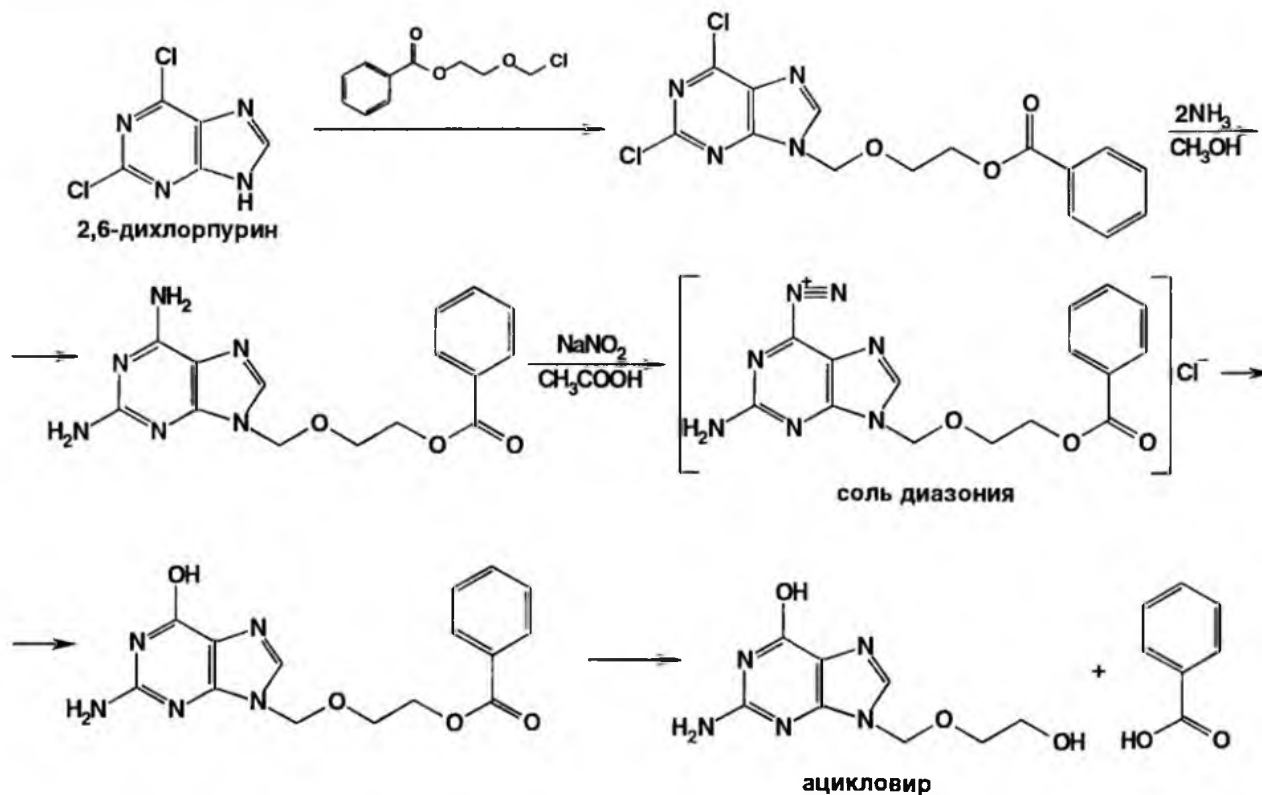


Применяемые в медицинской практике противовирусные средства ацикловир и ганцикловир (табл. 67.3) имеют общую формулу:



Они очень сходны по химической структуре и отличаются только числом оксиметильных групп в алифатической цепи (R). Ганцикловир представляет собой натриевую соль.

Исходными продуктами синтеза ацикловира служат гуанин или 2,6-дихлорпурин. Их подвергают *N*-алкилированию 1-хлорметил-2-бензоилэтиленгликолем. Затем атомы хлора действием спиртового раствора аммиака замещают на аминогруппы, одну из которых через соль диазония превращают в гидроксигруппу. Конечной стадией является снятие бензольной защиты у этиленгликолевого заместителя:

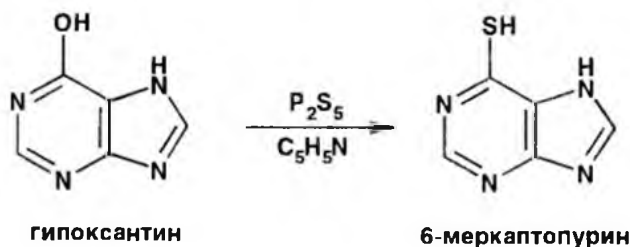


Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Aciclovir — ацикловир (Зовиракс)	9-[(2-гидрокси)-этоксиметил]гуанин	Белый кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 250°C (с разложением)
Ganciclovir — ганцикловир (Цимевен)	9-(1,3-дигидрокси-2-пропоксиметил)гуанин натрий	Белый или почти белый кристаллический порошок

Применяют ацикловир и ганцикловир в качестве противовирусных средств. Ацикловир особенно эффективен в отношении вирусов простого и опоясывающего герпеса, ветряной оспы. Его применяют внутрь в виде таблеток по 0,2 г, внутривенно — до 0,25 г в сутки, наружно — в виде 3%-ной глазной мази и 5%-ного крема для кожи. Ганцикловир назначают при инфекциях, вызванных цитомегаловирусом внутривенно (до 10 мг/кг в сутки), внутрь в капсулах по 0,25 г.

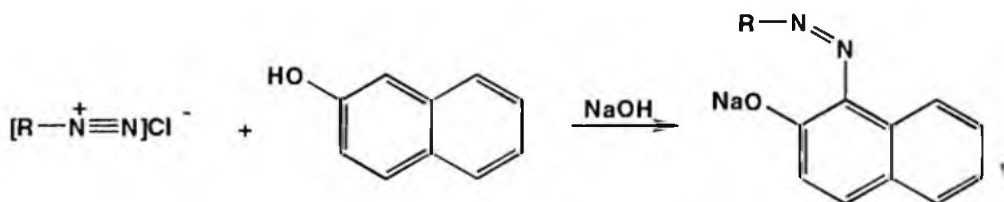
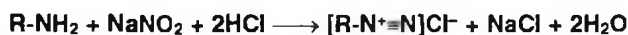
67.4. Синтетические 6,9-замещенные пурина

Синтез меркаптопурина можно осуществить из гипоксантина, действуя на него пентасульфидом дифосфора в среде безводного пиридина:



растворе меркаптопурина появляется желтовато-зеленое окрашивание, переходящее при подкислении в темно-зеленое. Из меркаптопурина, растворенного в растворе аммиака, выпадает под действием хлорида меди (II) и гидроксиламина гидрохлорида оранжево-желтый осадок. Из растворов меркаптопурина в этаноле при добавлении насыщенного спиртового раствора ацетата ртути (II) выпадает белый осадок, а под действием спиртового раствора ацетата свинца — желтый осадок. Идентифицировать меркаптопурин можно также с помощью селенистой кислоты (красный осадок), концентрированной азотной кислоты (желтое окрашивание), концентрированной серной кислоты в присутствии этанола и сахарозы (коричневое окрашивание).

Для подтверждения наличия нитрогруппы в молекуле азатиоприна ($R-NO_2$) выполняют процесс гидрирования цинковой пылью в присутствии хлороводородной кислоты. Через 5 мин раствор желтеет. Затем фильтруют и после добавления мочевины проводят реакции диазотирования и азосочетания в фильтрате с помощью нитрита натрия и щелочного раствора β -нафтола; образуется розовый осадок:



Остаток рибозы в молекуле инозина обнаруживают, добавляя к водному раствору 0,1%-ный раствор хлорида железа (III) в концентрированной хлороводородной кислоте и 10%-ный спиртовый раствор орцина. После нагревания на кипящей водяной бане в течение 20 мин смесь приобретает зеленое окрашивание.

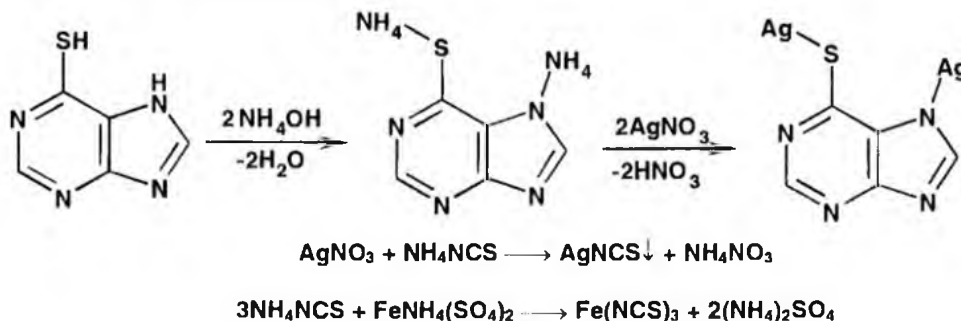
При испытании на чистоту обнаруживают наличие примесей других производных пурина, являющихся источниками получения лекарственных веществ или продуктами разложения.

В меркаптопурине определяют наличие примеси гипоксантина методом УФ-спектрофотометрии, используя раствор меркаптопурина в 0,1 М хлороводородной кислоте. Измеряют оптическую плотность этого раствора при 255 и 325 нм относительно растворителя. Отношение удельных показателей поглощения при 255 нм и 325 нм не должно быть более 0,08. В азатиоприне методом ТСХ на пластинках Силуфол УФ-254 устанавливают наличие примеси 6-меркаптопурина (не более 1%), используя его СОБС. Хроматографируют восходящим методом в системе растворителей *n*-бутанол-этанол-вода (4:1:1). Проявляют парами йода.

В инозине содержание гипоксантина и гуанозина не должно превышать 2,5%, а неидентифицированных примесей — 0,5%. Их содержание определяют методом ВЭЖХ, используя в качестве подвижной фазы 0,02 М раствор гидрофосфата динатрия и детектируя при длине волны 254 нм. Расчеты выполняют по площадям пиков указанных примесей. Этот же метод используют (по ФС) для количественного определения инозина относительно его ГСО (сравнивая площади пиков).

Меркаптопурин количественно определяют (по ФС) йодометрическим методом в смеси воды и 30%-ного раствора гидроксида натрия, устанавливая эквивалентную точку потенциометрическим методом.

Количественное определение меркаптопурина обратным аргентометрическим методом основано на образовании двузамещенной соли серебра. Навеску растворяют в растворе аммиака и выполняют определение обратным аргентометрическим методом, оттитровывая избыток 0,1 М раствора нитрата серебра раствором тиоцианата аммония той же концентрации (индикатор железозаммониевые квасцы):



Определение меркаптопурина может быть выполнено методом обратного меркуриметрического титрования. Действуют избытком 0,05 М раствора нитрата ртути (II). Выпавший осадок фильтруют и избыток титранта оттитровывают, как и в случае аргентометрического определения, раствором тиоцианата аммония (индикатор железозаммониевые квасцы).

Количественное определение азатиоприна может быть выполнено методом неводного титрования, подобно барбитуратам. В качестве растворителя используют диметилформамид, усиливающий кислотные свойства азатиоприна. Титрант — гидроксид трибутиламония. Эквивалентную точку устанавливают потенциометрическим методом. Меркаптопурин также количественно определяют (МФ) в среде диметилформамида, используя в качестве титранта метилат натрия и индикатор тимоловый синий.

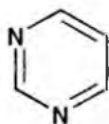
Содержание азатиоприна и инозина (по ФС) определяют спектрофотометрическим методом. В качестве растворителя для определения азатиоприна используют 0,1 М раствор хлороводородной кислоты, оптическую плотность измеряют на спектрофотометре при 280 нм по отношению к растворителю. Расчет выполняют по удельному показателю поглощения (600). Инозин определяют при 249 нм. Берут на анализ навеску инозина и растворитель (вода) в соотношении, соответствующем 0,001%-ной концентрации. Параллельно измеряют оптическую плотность раствора стандартного образца инозина в тех же условиях.

Хранят меркаптопурин и азатиоприн по списку А в хорошо укупоренной таре, а азатиоприн — в защищенном от света, сухом месте. Следует соблюдать осторожность при работе с меркаптопурином, избегая его попадания на кожу и в дыхательные пути. Инозин следует хранить по списку Б в сухом, защищенном от света месте, при комнатной температуре.

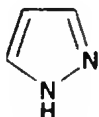
Меркаптопурин — антилейкемическое средство, его назначают внутрь в виде таблеток по 0,05 г при остром лейкозе, хроническом миелолейкозе и других злокачественных заболеваниях. Азатиоприн оказывает иммунодепрессивное действие, он используется для подавления тканевой несовместимости при пересадке органов. Выпускают таблетки по 0,05 г. Инозин применяют для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ишемия, инфаркт миокарда, нарушение ритма и др.) в виде таблеток, покрытых оболочкой, по 0,2 г.

67.5. Производные пиразолопиримидина

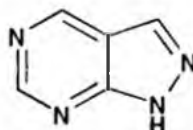
Пиразолопиримидин представляет собой гетероциклическую систему, очень близкую по химическому строению с 9Н-пурином:



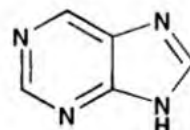
пиримидин



пиразол



4Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин



9Н-пурин

Иными словами, производные 4Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидина являются изостерами 9Н-пурина. Исследования в этом ряду привели к созданию лекарственного вещества аллопуринола (табл. 67.5).

67.5. Свойства аллопуринола

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Allopurinol — аллопуринол	4-гидрокси-4Н-пиразоло[3,4-<i>d</i>]пиримидин	Белый или белый с кремоватым оттенком мелкокристаллический порошок

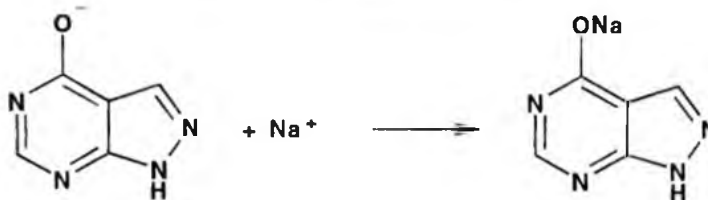
Аллопуринол очень мало растворим в воде и этаноле, практически нерастворим в хлороформе и эфире, умеренно растворим в диметилсульфоксиде, легко растворим в растворах гидроксидов щелочных металлов.

Подлинность аллопуринола устанавливают по ИК-спектру, снятому после прессования в таблетках с бромидом калия, в области 4000–400 см⁻¹, сравнивая его с прилагаемым к ФС рисунком спектра. УФ-спектр поглощения 0,001%-ного раствора в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты должен иметь максимум светопоглощения при 250 нм и минимум — при 231 нм. Отношение оптических плотностей при 231 и 250 нм должно быть в пределах от 0,52 до 0,62. По указанным характеристикам устанавливают наличие светопоглощающих примесей. УФ-спектр 0,001%-ного раствора аллопуринола в 0,1 М растворе гидроксида натрия должен иметь максимум поглощения при 242 нм и плечо от 276 до 280 нм. С реактивом Несслера в щелочной среде аллопуринол после нагревания до кипения образует желтый хлопьевидный осадок.

Наличие посторонних примесей (не более 0,2%) устанавливают методом ТСХ на пластинках со слоем силикагеля F₂₅₄ восходящим методом в системе растворителей вода-*n*-бутанол-уксусная кислота (5:4:1), проявляют в УФ-свете при 254 нм.

Количественное определение выполняют подобно барбитуратам методом неводного титрования, используя в качестве растворителя диметилсульфоксид или диметилформамид. Титрантом служит 0,1 М раствор гидроксида натрия в смеси ме-

танолоа и бензола. Индикатором является тимоловый синий. Конечную точку можно устанавливать потенциометрическим методом. Так же, как при титровании барбитуратов, образуется натриевая соль аллопуринола:



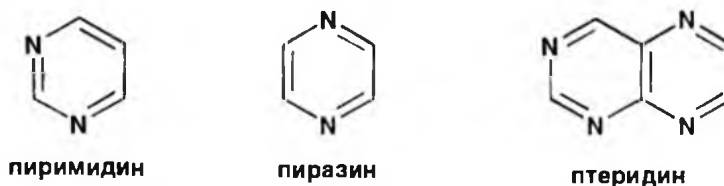
Хранят аллопуринол по списку Б в хорошо укупленной таре, в защищенном от света месте. Назначают в виде таблеток по 0,1 г для профилактики и лечения подагры.

ГЛАВА 68. ПРОИЗВОДНЫЕ ПТЕРИНА

68.1. Витамины, производные птерина

Одним из витаминов комплекса В является кислота фолиевая (витамин В₉). Она широко распространена в растительном мире, содержится во всех свежих овощах, особенно зеленых листьях шпината, салата, в бобах, злаках. Название «кислота фолиевая» произошло от лат. слова *folium* — лист и отображает основную локализацию этого витамина.

Химическая структура кислоты фолиевой установлена в 1946 г. Основу ее составляет гетероциклическая система — птеридин, состоящая из двух конденсированных гетероциклов пиримидина и пиазина:



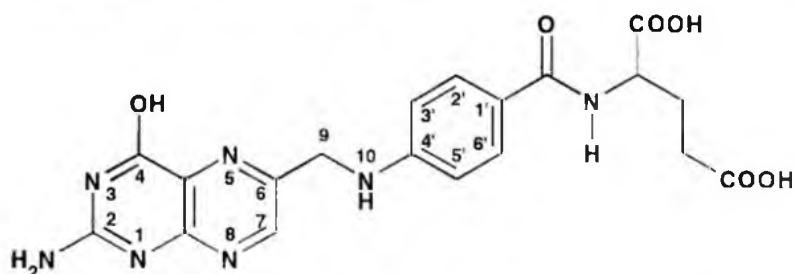
Производное птеридина 2-амино-4-оксиптеридин известно под названием птерина. Он является структурной основой птериновой кислоты:



Птерин — составная часть молекулы кислоты фолиевой, поэтому эта группа витаминов названа *птериновой*. Кроме птерина в состав молекулы кислоты фолиевой входит *п*-аминобензойная кислота и один или несколько остатков глутаминовой кислоты. Птерин, связанный метиленовой группой с *п*-аминобензойной кислотой, образует птероиную кислоту:

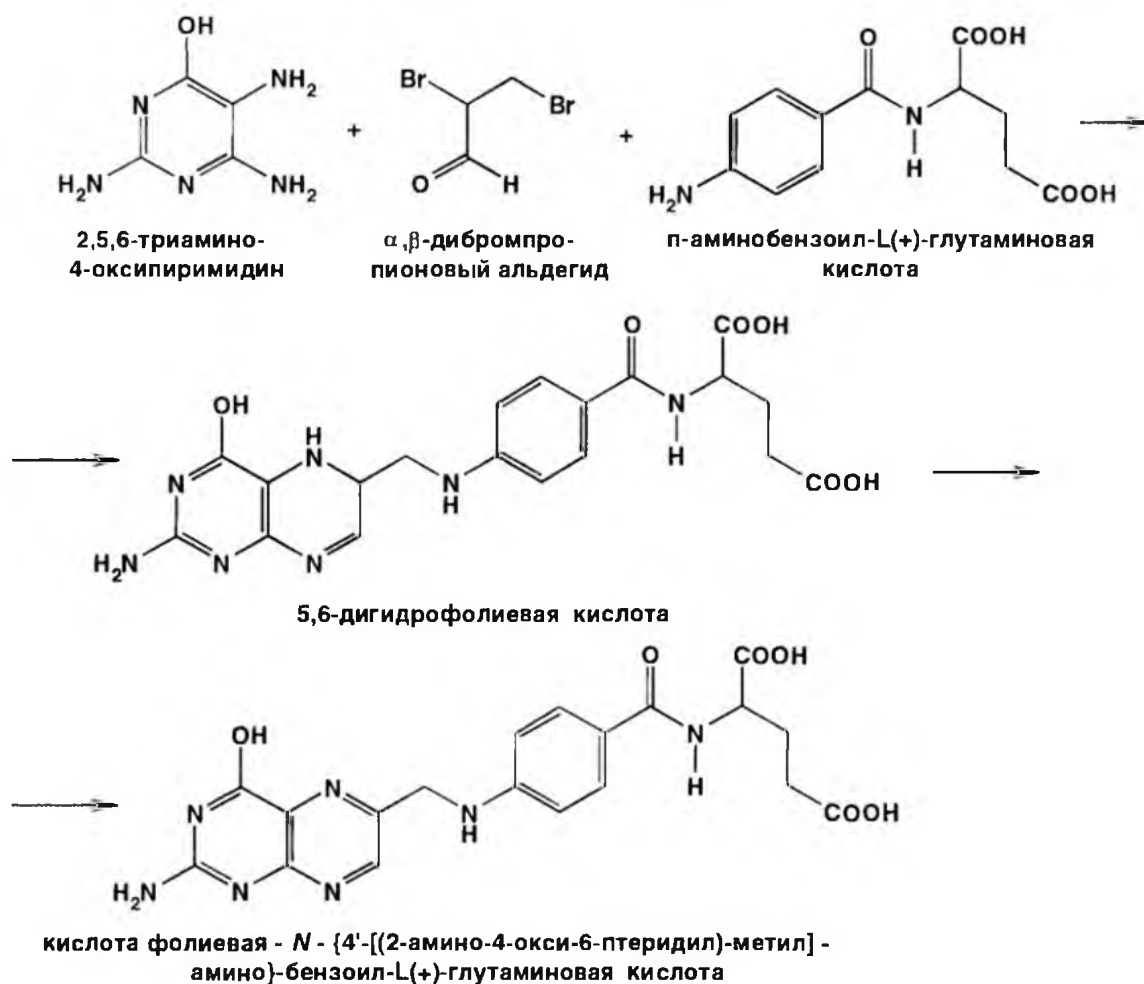


Фолиевая (птероилглутаминовая) кислота, содержащая один остаток глутаминовой кислоты, выделена впервые из листьев шпината. Ее рациональное название *N*-(4'-[(2-амино-4-окси-6-птеридил)-метил]-амино)-бензоил-L-(+)-глутаминовая кислота:



Другие вещества, обладающие аналогичной активностью, представляют собой полипептиды кислоты фолиевой, содержащие различное число (от 3 до 7) остатков глутаминовой кислоты.

Кислоту фолиевую получают конденсацией эквимолекулярных количеств 2,5,6-триамино-4-оксипиримидина; α,β -дибромпропионового альдегида и *p*-аминобензоил-L(+)-глутаминовой кислоты:



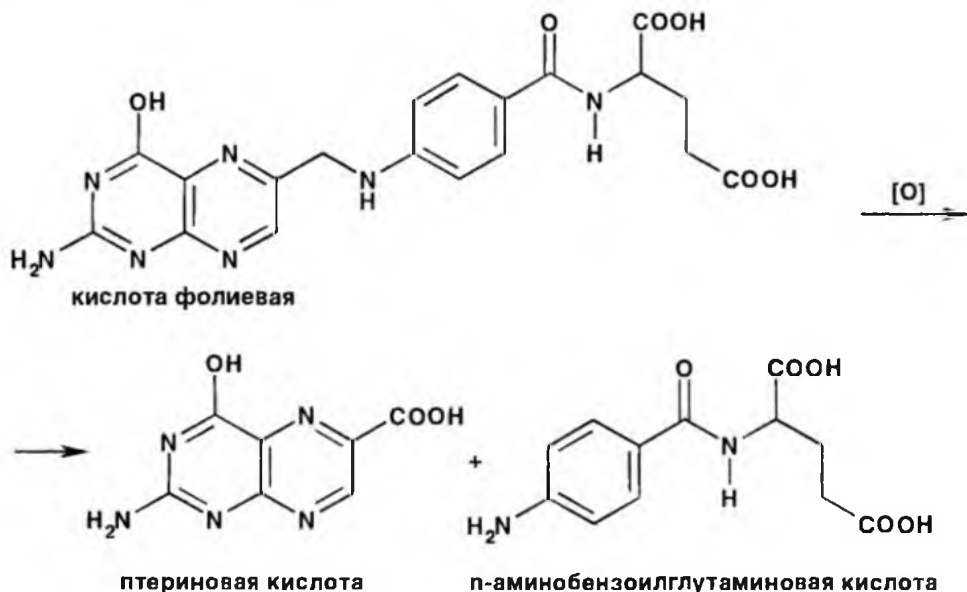
Применяемая в медицине кислота фолиевая (табл. 68.1) представляет собой кристаллическое вещество желтого или желто-оранжевого цвета. Она практически нерастворима в воде, этаноле, ацетоне, умеренно растворима в горячих разведенных минеральных кислотах и легко растворима в растворах гидроксидов щелочных металлов с образованием солей. Растворимость в растворах кислот и щелочей обусловлена амфотерными свойствами кислоты фолиевой. Наличие аминогруппы в птеридиновом цикле обуславливает ее слабые основные свойства, а фенольного гидроксила (при C₄) и карбоксильных групп — кислотные свойства.

68.1. Свойства кислоты фолиевой

Лекарственное вещество	Описание
Folic acid (Acidum folicum) — кислота фолиевая	Желтый или оранжевый кристаллический порошок без запаха и вкуса. На свету неустойчив. Гигроскопичен. Удельное вращение от +19 до +20° (1%-ный раствор в 0,1 М растворе гидроксида натрия)

Подлинность устанавливают по наличию в области 230–380 нм трех характерных максимумов в УФ-спектре поглощения раствора кислоты фолиевой в 0,1 М растворе гидроксида натрия (256, 283, 365 нм) и трех минимумов (235, 265, 332 нм). Отношение оптических плотностей 0,001%-ного раствора при 256 и 365 нм должно быть от 2,8 до 3,0.

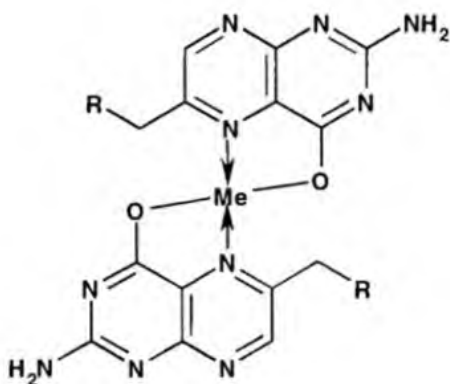
В анализе кислоты фолиевой применяют реакции окисления, комплексообразования, кислотно-основные свойства растворов. При окислении необходимо строгое соблюдение температурного режима. Так, например, для испытания подлинности кислоты фолиевой ФС рекомендует использовать ее свойство легко окисляться перманганатом калия при нагревании до 80–85°C. Избыток реактива удаляют действием раствора пероксида водорода, смесь фильтруют и наблюдают характерную голубую флуоресценцию фильтрата в УФ-свете при 254 нм. Испытание основано на образовании *l*-аминобензоилглутаминовой и птериновой кислот:



Образовавшаяся птериновая кислота обуславливает флуоресценцию. Разработан реактив, позволяющий достигнуть максимальной интенсивности флуоресценции производных птерина. В его состав входят окислитель калия хлорат, соли аммония и серная кислота.

Для установления подлинности используют также метод ТСХ. На пластинку Плазмахром или Армосорб УФ-254 наносят растворы испытуемой кислоты фолиевой и ее ГСО. Хроматографируют восходящим методом в системе растворителей этанол-*n*-пропанол-раствор аммиака (60:20:20). Детектируют в УФ-свете при 365 нм. Положение и размер пятен должны быть идентичны.

Наличие в птериновой части молекулы кислоты фолиевой подвижного атома водорода в гидроксильной группе и трех атомов азота позволяет получать нерастворимые в воде окрашенные внутрикомплексные соли с катионами меди (II), свинца, серебра, кобальта, железа (III). Общая формула этих солей



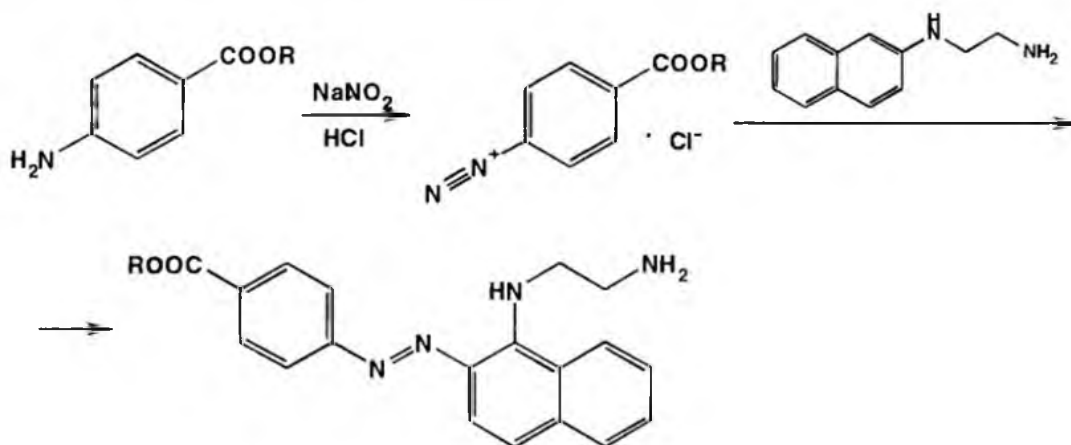
Во избежание образования гидроксидов металлов после добавления щелочи смесь фильтруют и выполняют испытание капельным методом на часовом стекле. При прибавлении раствора ацетата свинца выпадает лимонно-желтый осадок, сульфата меди (II) — зеленый, нитрата серебра — желто-оранжевый, нитрата кобальта — темно-желтый, хлорида железа (III) — красно-желтый.

Описано обратное алкалометрическое определение кислоты фолиевой. Оно основано на образовании натриевых солей за счет незамещенных карбоксильных групп. Растворяют навеску в избытке 0,1 М раствора гидроксида натрия, а затем

медленно титруют несвязавшееся количество щелочи 0,1 М раствором хлороводородной кислоты. Используют либо смешанный индикатор (фенолфталеин с метилновым синим), либо тимолфталеин.

Спектрофотометрическое определение кислоты фолиевой может быть выполнено при длине волны 365 нм (растворитель 0,1 М раствор гидроксида натрия) или 320 нм (растворитель 5 М раствор серной кислоты).

Способ фотоколориметрического определения (по ФС) основан на предварительном окислении перманганатом калия до птериновой и *л*-аминобензоилглутаминовой кислот (химизм см. выше). Последнюю затем диазотируют раствором нитрита натрия и сочетают с *N*-(1-нафтил)-этилендиамин:



Одновременно происходит разложение избытка перманганата калия:



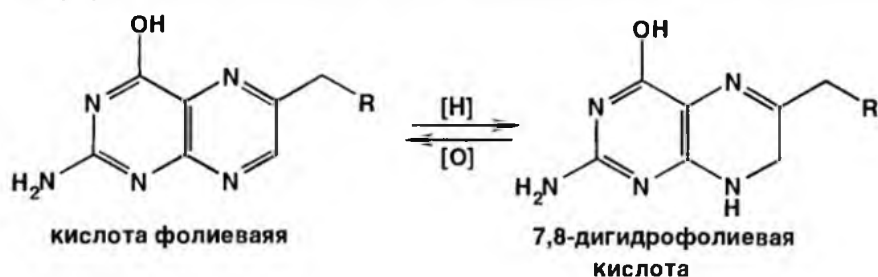
Для удаления избытка азотистой кислоты прибавляют сульфаминовую кислоту или мочевину.

Интенсивность окраски образовавшегося азокрасителя измеряют с помощью фотоэлектроколориметра со светофильтром, имеющим максимум пропускания 550 нм. Содержание кислоты фолиевой вычисляют по сравнению оптических плотностей испытуемого раствора и раствора ГСО.

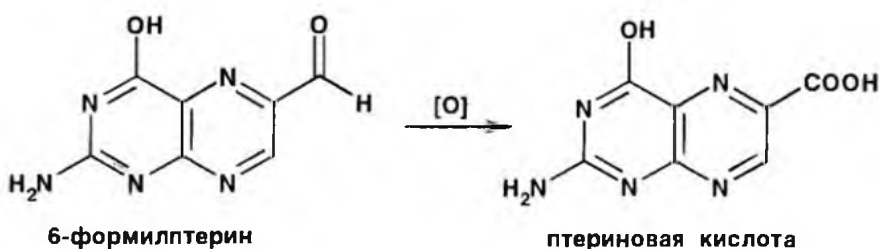
Указанную методику используют для установления допустимого содержания примесей свободных аминов в кислоте фолиевой (без предварительного окисления испытуемого лекарственного вещества). ФС допускает не более 1% примесей свободных аминов. В качестве стандартного образца используют *пара*-аминобензойную кислоту.

Методика фотоколориметрического определения кислоты фолиевой по МФ отличается тем, что гидрирование осуществляют, действуя порошком цинка в присутствии хлороводородной кислоты. Параллельно ставят контрольный опыт.

Полярографическое определение кислоты фолиевой основано на ее способности легко восстанавливаться в среде карбоната натрия до 7,8-дигидрофолиевой кислоты. Обратный процесс легко происходит даже под действием кислорода воздуха:



Кислоту фолиевую хранят в хорошо укупоренной таре, в сухом, темном месте, так как она гигроскопична и разлагается под действием света. Особенно быстро процесс разложения происходит в кислой среде в растворах под воздействием ультрафиолетового излучения с длиной волны 365 нм. Образуется *л*-аминобензоилглутаминовая кислота и 6-формилптерин, окисляющийся кислородом воздуха до птериновой кислоты:



В результате этого процесса кислота фолиевая инактивируется и возникает флуоресценция, обусловленная образованием птериновой кислоты. Более стабильны растворы при pH 5,0-10,0.

Кислота фолиевая составляет часть комплекса витаминов группы В, участвует в синтезе аминокислот и нуклеиновых кислот. Назначают для усиления эритропоэза, при некоторых видах анемий, в том числе при анемиях и лейкопениях, вызванных лекарствами и ионизирующей радиацией. Принимают внутрь, лечебная доза 0,005-0,01 г 1-2 раза в день.

68.2. Производные фолиевой кислоты

Структурным аналогом и антагонистом кислоты фолиевой является метотрексат (табл. 68.2). При создании метотрексата был использован принцип подражания естественным метаболитам для поиска противоопухолевых средств. Метотрексат представляет собой смесь 4-дезоксиде-4-амино-N-10-метилфолиевой кислоты и других птериновых соединений. Синтез основного компонента метотрексата практически идентичен получению кислоты фолиевой (см. 68.1). Отличие состоит в использовании для трехкомпонентной конденсации тетрааминопиримидина, трихлорацетона и N-[4-(N-метиламинобензоил)]глутамата бария:



68.2. Свойства метотрексата

Лекарственное вещество	Описание
Methotrexate — метотрексат	Желтый или оранжево-желтый мелкокристаллический порошок. Удельное вращение от +19 до +24° (1%-ный раствор в растворе карбоната натрия)

Подобно кислоте фолиевой метотрексат практически нерастворим в воде, этаноле, дихлорэтаноле, эфире, но легко растворим в разведенных растворах щелочей и карбонатов.

Подлинность метотрексата устанавливают по ИК- и УФ-спектрам поглощения. ИК-спектр должен соответствовать спектру сравнения, а УФ-спектр 0,001%-ного раствора в 0,1 М растворе гидроксида натрия в области 240-400 нм должен иметь три максимума поглощения при 258, 303 и 370 нм. Отношение оптических плотностей при 303 и 370 нм должно составлять 2,8-3,3. Метотрексат подобно кислоте фолиевой окисляется перманганатом калия, образуя голубую флуоресценцию в УФ-свете. В качестве окислителя используют также калия хлорат.

Для установления подлинности используют бумажную хроматографию (хроматографическая бумага — Ленинградская «С» 6х30). Наносят на линию старта раствор метотрексата и кислоты фолиевой, хроматографируют в защищенной от света камере с фосфатным буфером (pH 5,75-5,85). Затем сушат и просматривают в УФ-свете при 254 нм. По отношению к пятну кислоты фолиевой обнаруживают и устанавливают величину R_f метотрексата и наличие не более трех флуоресцирующих пятен других птериновых соединений.

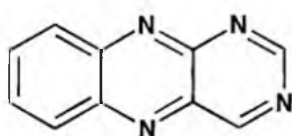
Аналогично, но с точной навеской метотрексата выполняют количественное определение, сочетая бумажную хроматографию с УФ-спектрофотометрией (хроматоспектрофотометрия). После хроматографирования испытуемого вещества и ГСО кислоты фолиевой вырезают зоны с пятнами метотрексата, кислоты фолиевой и из полоски бумаги (для контрольного опыта). Бумагу с зонами измельчают, элюируют 0,1 М раствором гидроксида натрия по 3 раза каждую пробу. Элюаты сливают в мерные колбы, доводят до метки и спектрофотометрируют относительно контрольного раствора (элюат из чистой полосы хроматографической бумаги) элюат метотрексата при 258 нм, а кислоты фолиевой — при 256 нм. Расчет содержания метотрексата (не менее 90%) выполняют по формуле с помощью величин оптических плотностей и коэффициента пересчета.

Количественное определение можно выполнить (МФ) методом ВЭЖХ, используя колонку высотой 10 см, внутренним диаметром 6 мм, заполненную силикагелем с октадецилсилильным покрытием. В качестве подвижной фазы берут смесь ацетонитрила и фосфатно-цитратного буфера (8:92). Детектором служит УФ-спектрофотометр (при длине волны 303 нм). Расчет содержания выполняют по площадям пиков испытуемого и стандартного образцов.

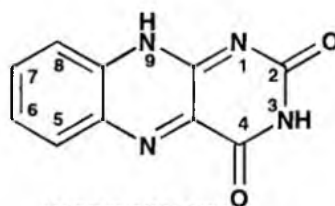
Хранят метотрексат по списку Б в плотно закупоренной таре, предохраняющей от действия света, в сухом месте, при температуре от +5 до +10°C. Необходимо осторожно обращаться с метотрексатом, избегая попадания его на кожу и слизистые. Метотрексат — цитостатическое (противоопухолевое) средство. Применяют его для лечения острых лейкозов, при злокачественных заболеваниях матки, молочной железы, раке легкого и др. Назначают внутрь в таблетках по 0,0025 г, а также внутримышечно и внутривенно.

ГЛАВА 69. ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОАЛЛОКСАЗИНА

Гетероциклическая система изоаллоксазин подобно птеридину включает два гетероцикла: пиазин и пиримидин, но содержит еще бензольный цикл, т. е. является частично гидрированным производным бензоптеридина. Пиримидиновое ядро изоаллоксазина имеет характер лактамного цикла:



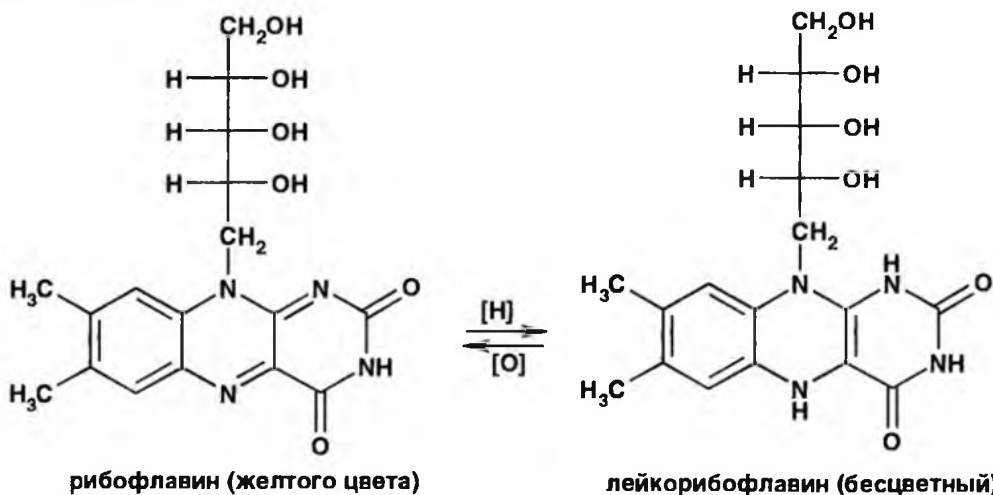
бензоптеридин



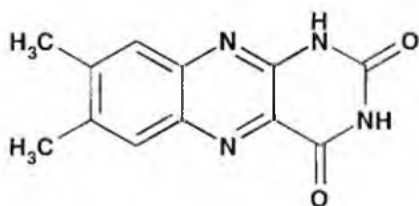
изоаллоксазин

К витаминам комплекса В относятся так называемые флавиновые витамины (от слова *flavum* — желтый). Они содержатся в дрожжах, молочной сыворотке, мясе, рыбе, печени, почках, яичном белке, зародышах и оболочках зерновых культур (ячмене, пшенице), горохе, овощах (шпинате, томатах). Выделенные из молока (*лактофлавин*), яичного белка (*овофлавин*), лимонов (*цитрофлавин*), вещества оказались идентичными по химической структуре. Они содержат в молекуле гетероциклическую систему — изоаллоксазин, остаток рибозы и представляют собой *рибофлавин*. Рибофлавин имеет характерную желто-оранжевую окраску, обусловленную несколькими сопряженными связями в молекуле.

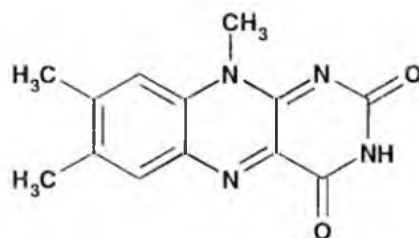
Проявление витаминной активности во флавиновой системе связано с наличием в молекуле чрезвычайно лабильной азидиновой группировки с двумя сопряженными двойными связями (в изоаллоксазиновом ядре). Эта группировка обуславливает окислительно-восстановительные свойства рибофлавина. Благодаря наличию этих свойств флавины выполняют в организме многообразные биологические функции, участвуя в реакциях метаболизма углеводов, липидов и белков. При восстановлении рибофлавин, теряя желтую окраску, переходит в бесцветный *лейкорибофлавин*. Последующее окисление обуславливает обратный процесс:



На витаминную активность оказывает влияние также наличие в молекуле рибитильного радикала. Характерная особенность рибофлавина — его светочувствительность. Под влиянием света происходят изменения в химической структуре рибофлавина. Они зависят как от интенсивности облучения, так и от pH среды. При действии света в нейтральной или слабощелочной среде происходит частичное или полное отщепление остатка рибозы с образованием *люмихрома*, имеющего желтое окрашивание, но не флуоресцирующего. В щелочной среде при облучении раствора рибофлавина образуется в основном *люмифлавин* (и частично *люмихром*):



люмихром
(6,7-диметилаллоксазин)



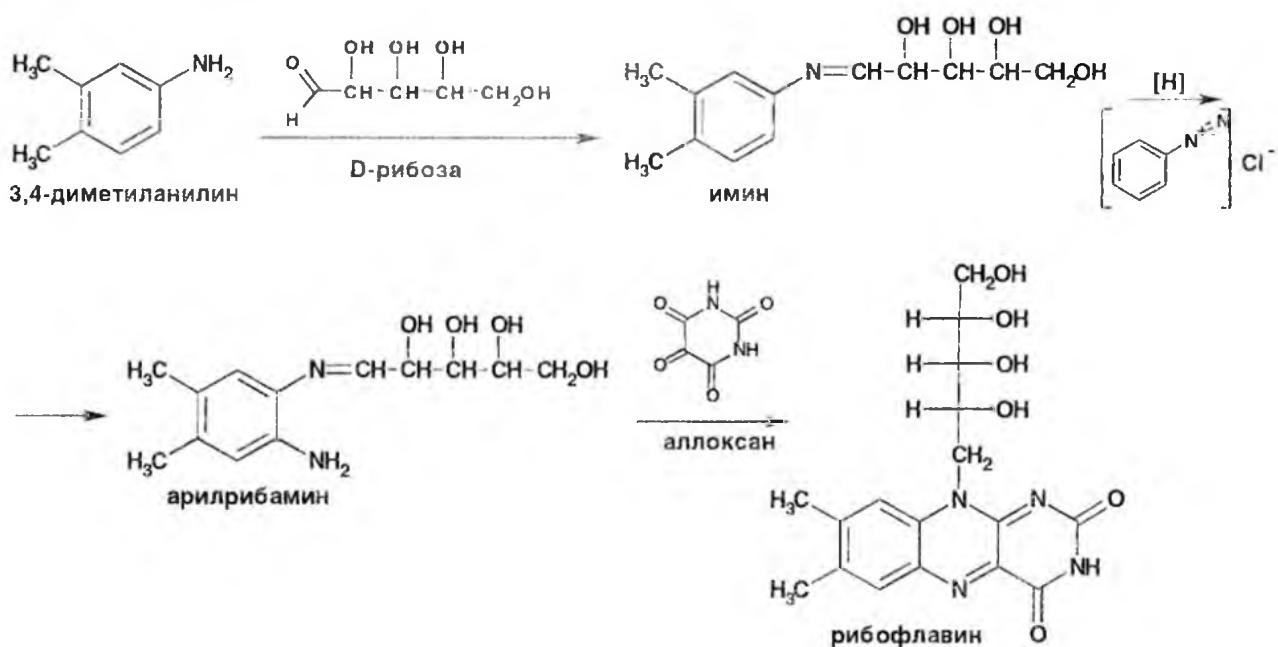
люмифлавин
(6,7,9-триметилизоаллоксазин)

Люмихром и люмифлавин витаминной активности не проявляют.

Люмифлавин в растворах имеет окрашивание и флуоресценцию, аналогичные рибофлавиону, но отличается от него тем, что растворяется в хлороформе. Это свойство используют для обнаружения примеси люмифлавина в рибофлавине и в рибофлавина-моноклеотиде.

Рибофлавин можно получить из животного или растительного сырья. Однако процесс этот трудоемок и даст очень низкий выход. Чтобы выделить 1,0 г рибофлавина, нужно переработать 5,4 т молочной сыворотки.

В промышленности рибофлавин синтезируют путем конденсации 3,4-диметиланилина с D-рибозой. Полученный имин гидрируют, затем через реакцию азосочетания (с восстановлением азогруппы) образуют арилрибамина и конденсируют его с аллоксаном:



В настоящее время рибофлавин получают с помощью микробиологического синтеза. Использование современных достижений в области физиологии микроорганизмов и генной инженерии позволило увеличить выход при биосинтезе рибофлавина в 4–5 тысяч раз.

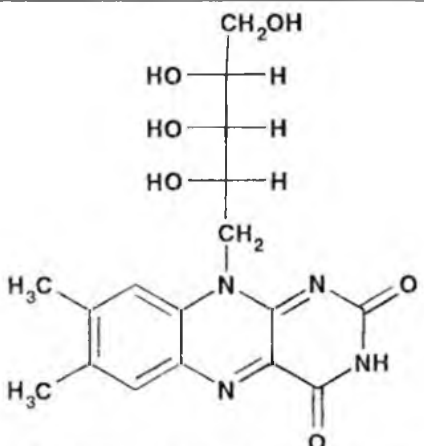
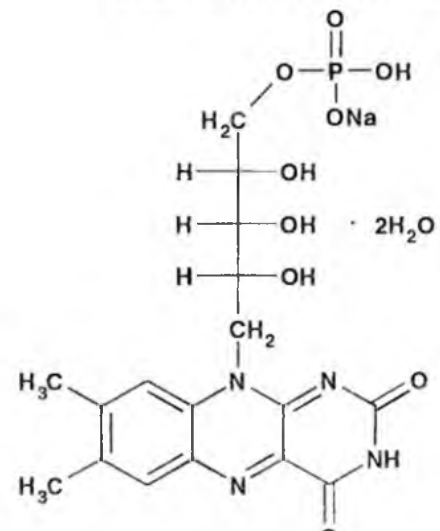
В медицинской практике применяют рибофлавин и рибофлавина моноклеотид. Оба сходны по внешнему виду, но различаются по удельному вращению (табл. 69.1).

Рибофлавин медленно растворим в воде (1 г в 15 000–25 000 мл), а рибофлавина моноклеотид растворим в воде. Оба практически нерастворимы в этаноле и хлороформе. Рибофлавин растворим в растворах кислот и щелочей, т. к. является амфотерным соединением. Его кислотные свойства обусловлены наличием подвижного атома водорода имидной группы, а основные — наличием нескольких гетероциклических атомов азота.

Идентифицировать рибофлавин можно по ИК-спектру, который должен соответствовать спектру, полученному с его стандартным образцом, или спектру сравнения (МФ). Для испытаний производных изоаллоксазина используют химические реакции, основанные на окислительно-восстановительных свойствах сопряженных двойных связей, окислении и этерификации рибитильной части молекулы, комплексообразовании, гидролизе, наличии в молекуле третичного атома азота, иона натрия и связанной фосфорной кислоты.

Подлинность рибофлавина устанавливают по характерной яркой зеленовато-желтой окраске и интенсивной зеленой флуоресценции водного раствора (в ультрафиолетовом излучении). Флуоресценция исчезает при добавлении раствора хлороводородной кислоты или щелочи. Если к водному раствору рибофлавина прибавить гидросульфит натрия (сильный

69.1. Свойства производных изохлорексина

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Riboflavin — рибофлавин	 6,7-диметил-9-(D-1-рибитил)-изоаллоксанин	Желто-оранжевый кристаллический порошок со слабым специфическим запахом. На свету неустойчив. Удельное вращение от -115 до -135° (0,5%-ный раствор в спиртовом растворе гидроксида калия)
Riboflavin mononucleotide — рибофлавина мононуклеотид	 натриевая соль 6,7-диметил-9-(1-D-рибитил)изоаллоксанин-5'-фосфата дигидрата	Желто-оранжевый кристаллический порошок, без запаха. На свету неустойчив. Пигрескопичен. Удельное вращение от $+37$ до $+43^\circ$ (1,5%-ный раствор в 5 М растворе хлороводородной кислоты)

восстановитель), то окраска и флуоресценция исчезают вследствие образования лейкорибофлавина (химизм см. выше). Свойство флуоресцировать используют для флуориметрического определения рибофлавина.

Желто-зеленую флуоресценцию наблюдают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм у водного 0,1%-ного раствора рибофлавина мононуклеотида. Она исчезает при добавлении 1%-ного раствора гидроксида натрия или разведенной хлороводородной кислоты.

Рибофлавина мононуклеотид в отличие от рибофлавина дает положительную реакцию на ион натрия и на фосфаты, которые образуются после кипячения в течение 5 мин раствора в концентрированной азотной кислоте. Кроме того, определяют (без разрушения) содержание примеси фосфорной кислоты (не более 0,7%) спектрофотометрическим методом, используя в качестве реактива молибдат аммония при длине волны 740 нм.

В качестве реактива используют также концентрированную серную кислоту, от которой при смачивании крупинка рибофлавина приобретает вишнево-красное окрашивание. Раствор нингидрина при кипячении в щелочной среде образует в присутствии рибофлавина зеленую окраску. Как азотсодержащее органическое основание, рибофлавин дает положительную реакцию с реактивом Драгендорфа и другими общеалкалоидными (осадительными) реактивами. С солями металлов (серебра, кобальта, меди, ртути и др.) рибофлавин образует нерастворимые окрашенные комплексные соединения. Например, с раствором нитрата серебра — оранжево-красного, переходящего в красный, а с солями ртути (II) — оранжевого цвета. Эти реакции используют для фотоколориметрического определения рибофлавина в лекарственных формах.

В рибофлавине и рибофлавина мононуклеотиде устанавливают допустимое содержание примеси люмифлавина путем излучения его хлороформом. Затем либо измеряют его оптическую плотность относительно хлороформа при длине волны 440 нм (рибофлавин), либо сравнивают окраску хлороформного извлечения относительно раствора дихромата калия определенной концентрации (рибофлавина мононуклеотид).

Для качественного и количественного анализа применяют спектрофотометрию в УФ-области. Все испытания выполняют, защищая испытуемые лекарственные вещества от попадания прямого солнечного света. В водных растворах рибофлавина имеет 4 максимума поглощения (223, 267, 370 и 445 нм). Используя в качестве растворителя воду с добавлением уксусной кислоты и ацетата натрия, выполняют спектрофотометрическое определение рибофлавина при длине волны 267 нм. Тот же растворитель берут для растворения навески рибофлавина мононуклеотида в мерной колбе и последовательного выполнения нескольких испытаний. Подлинность подтверждают по УФ-спектру полученного раствора рибофлавина мононуклеотида, который имеет три максимума светопоглощения при 266, 373 и 445 нм. И в том же растворе спектрофотометрическим методом количественно определяют при длине волны 445 нм содержание рибофлавина мононуклеотида. В аналогичных условиях проводят количественное определение рибофлавина (ФС). Расчет выполняют по удельному показателю поглощения (328) рибофлавина при длине волны 444 нм, а затем умножают на коэффициент пересчета. МФ рекомендует для этой цели использовать стандартный образец.

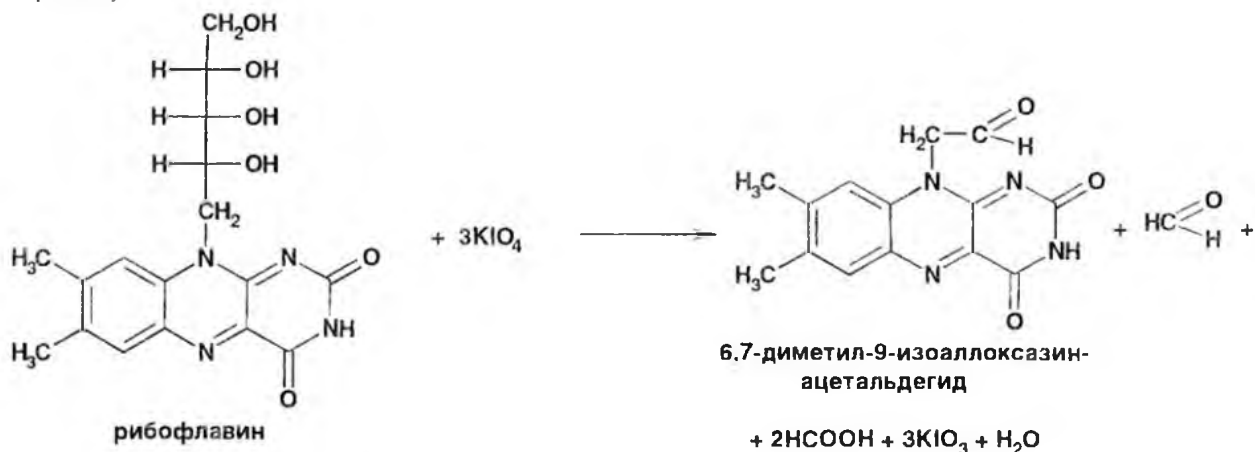
Растворы, приготовленные для количественного спектрофотометрического определения, используют для установления в рибофлавине допустимого содержания светопоглощающих примесей. С этой целью измеряют оптическую плотность указанных растворов рибофлавина в максимумах при длинах волн 267 нм, 373 нм, 444 нм. Отношение оптических плотностей при 373 нм и 267 нм должно быть в пределах от 0,31 до 0,33, а при 444 нм и 267 нм — от 0,36 до 0,39. Допустимое содержание поглощающих примесей в рибофлавине мононуклеотиде устанавливают, измерив оптическую плотность его раствора при длинах волн 373 нм, 266 нм и 445 нм. Отношение этих величин при 373 и 445 нм должно быть от 0,83 до 0,86, а при 266 и 445 нм — от 2,5 до 2,75.

Способы количественного определения титриметрическими методами основаны на использовании кислотно-основных и окислительно-восстановительных свойств.

Для количественного определения применяют алкаиметрическое определение рибофлавина после его реакции с нитратом серебра, а также периметрию с йодометрическим окончанием и метод Кьельдаля (содержание азота 14,5-15,2%). Предполагают, что под действием нитрата серебра происходит замещение подорода иминогруппы ионом серебра с выделением эквивалентного количества азотной кислоты, которую оттитровывают щелочью (индикатор бромтимоловый синий). При периметрическом определении 0,02 М раствором сульфата церия (IV) окисляют рибофлавин при кипячении (в течение 1 минуты). Затем после охлаждения добавляют йодид калия и титруют выделившийся йод.

Селективными, позволяющими количественно определять содержание рибофлавина являются методики, базирующиеся на реакциях по рибитильному радикалу, влияющему на витаминную активность.

Одна из таких методик основана на окислении рибофлавина 0,02 М раствором периодата калия в нейтральной среде при комнатной температуре с образованием муравьиной кислоты. Ее количество эквивалентно взятому на определение рибофлавиону:



Выделяющуюся муравьиную кислоту оттитровывают алкалиметрическим методом:



Второй способ определения рибофлавина по рибитильной части молекулы основан на этерификации концентрированной серной кислотой. При этом за счет гидроксильных групп происходит образование моно-, ди-, три-, тетрасульфокислотных эфиров. Затем потенциометрическим титрованием раствором гидроксида калия устанавливают избыток серной кислоты. Реакция протекает стехиометрически в соотношении 1:3.

Рибофлавин необходимо хранить в хорошо укупороженных банках оранжевого стекла, учитывая его свойство легко окисляться и разлагаться под действием света с образованием биологически неактивных люмихрома и люмифлавина. Рибофлавина мононуклеотид более устойчив, поэтому его хранят в сухом, защищенном от света месте.

Рибофлавин восполняет недостаток витамина В₂ в организме. Особенно он важен для нормальной функции зрения. Назначают внутрь в таблетках и драже по 0,005-0,01 г при гипо- и авитаминозе, различных глазных заболеваниях, длительно незаживающих ранах и язвах, лучевой болезни, болезни Боткина и т. д. Рибофлавина мононуклеотид при тех же заболеваниях вводят внутримышечно по 1 мл 2%-ного раствора, а в офтальмологии применяют 1%-ные растворы.

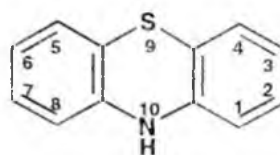
ГЛАВА 70. ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНОТИАЗИНА

70.1. Общая характеристика и синтез

Фенотиазин представляет собой конденсированную гетероцическую систему, состоящую из шестичленного гетероцикла тиазина и двух ядер бензола:



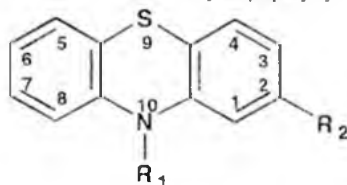
тиазин



фенотиазин

Производные фенотиазина представляют собой одну из самых важных и перспективных групп лекарственных веществ в современной фармации и фармакологии. История создания первого антипсихотического средства — хлорпромазина начинается с 30-х гг. XX в., когда среди производных фенотиазина искали противогистаминные препараты. При этом обнаружилось, что ряд из них проявляет также нейролептическое и антипсихотическое действие, а ацилпроизводные фенотиазина — антиаритмическое действие.

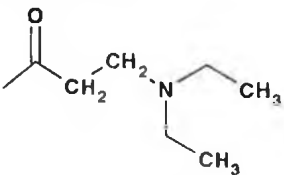
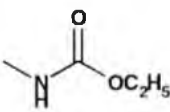
В нашей стране (М.Н. Шукина, А.П. Сколдинов, С.В. Журавлев, Н.В. Савицкая) и за рубежом в 50-х гг. было синтезировано большое число производных фенотиазина, имеющих общую формулу:



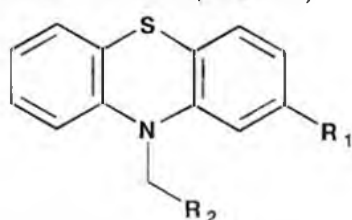
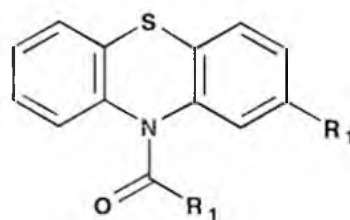
70.1. Зависимость между химической структурой и действием производных фенотиазина

Лекарственное вещество	Заместители		Более выраженное фармакологическое действие
	R ₁	R ₂	
Промазин (Пропазин)		—	Нейролептическое
Прометазин (Дипразин)		—	Противогистаминное (прогноаллергическое)
Хлорпромазин (Аминазин)		-Cl	Нейролептическое
Левомепромазин		OCN ₂	"
Трифлуоперазин (Трифтазин)		-CF ₃	"
Морапизин (Эгмолин)			Антиаритмическое

Окончание таблицы 70.1

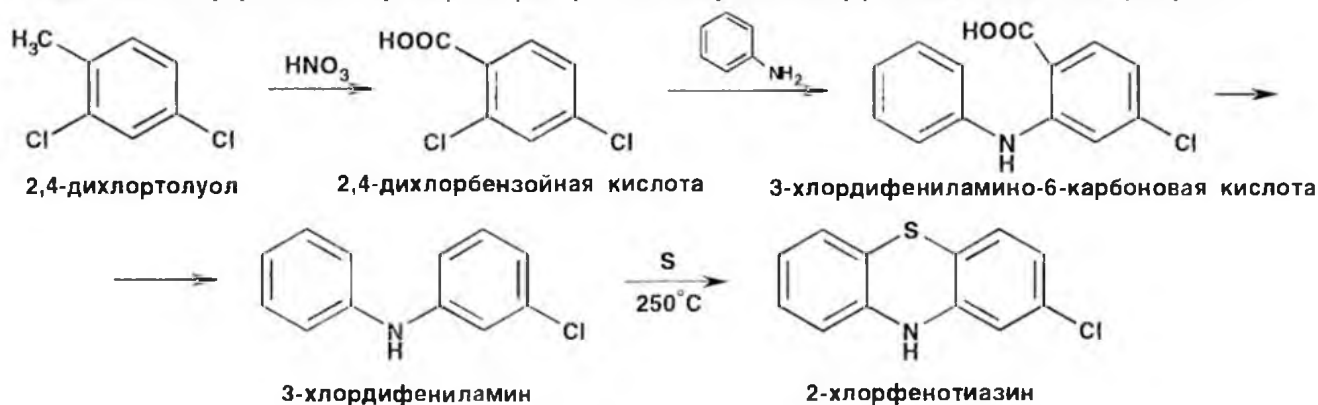
Лекарственное вещество	Заместители		Более выраженное фармакологическое действие
	R ₁	R ₂	
Этализин			Антиаритмическое

По химической структуре и характеру выраженного фармакологического действия производные фенотиазина можно разделить на две группы. К первой из них следует отнести 10-алкилпроизводные фенотиазина: промазин, левомепромазин, прометазин, хлорпромазин, трифлуоперазин, обладающие нейролептическим и противогистаминным действием, а ко второй — 10-ацилпроизводные фенотиазина: мораизин, этализин, которые эффективны при лечении сердечно-сосудистых заболеваний (табл. 70.1).

10-алкилпроизводные
фенотиазина10-ацилпроизводные
фенотиазина

Синтез производных фенотиазина состоит из трех стадий: получения фенотиазинового ядра, синтеза алкильного или ацильного радикала, присоединения этого радикала к фенотиазинному ядру (в положении 10) и получение гидрохлорида органического основания.

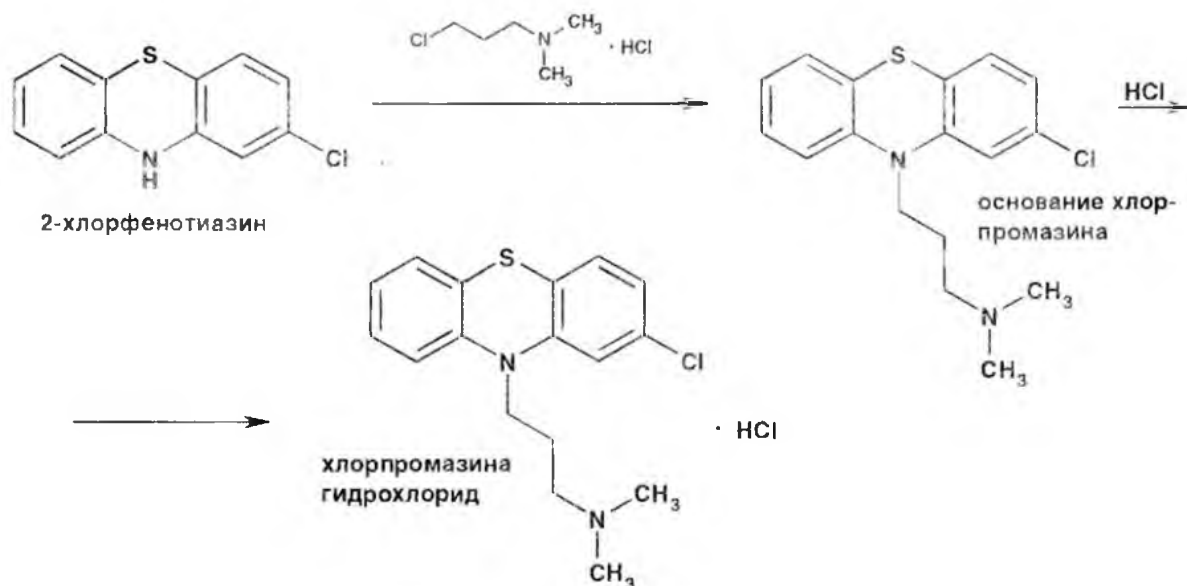
Для синтеза хлорпромазина гидрохлорида предварительно получают 2-хлорфенотиазин из 2,4-дихлортолуола:



Диалкиламиноалкильные соединения предварительно синтезируют из простых органических веществ. Например, 3-диметиламинопропилхлорид получают по схеме

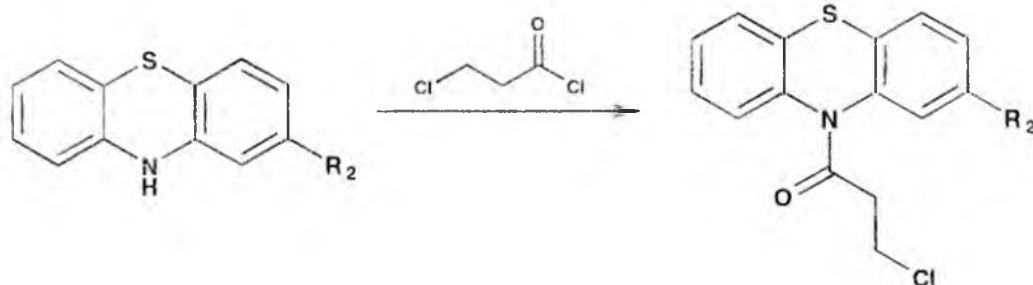


Присоединение диалкиламиноалкилхлоридов к фенотиазиновому ядру осуществляют замещением атома водорода в положении 10. Вначале получают органическое основание, а затем гидрохлорид. Примером может служить третья стадия синтеза хлорпромазина гидрохлорида из 2-хлорфенотиазина и гидрохлорида 3-диметиламинопропилхлорида:



По аналогичным схемам получают и другие 10-алкилпроизводные фенотиазина.

Синтез 10-ацилпроизводных фенотиазина отличается от синтеза 10-алкилпроизводных тем, что на стадии замещения атома водорода в положении 10 действуют не диалкиламиноалкилхлоридом, а хлорангидридом β -хлорпропионовой кислоты:

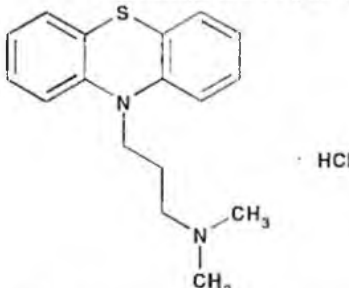
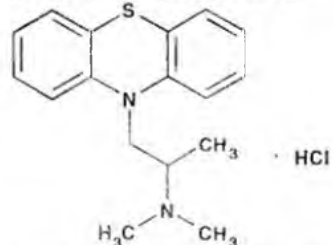
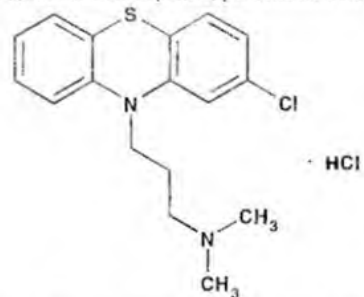
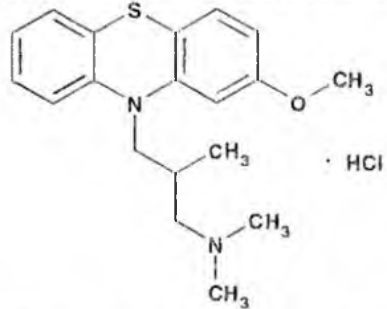
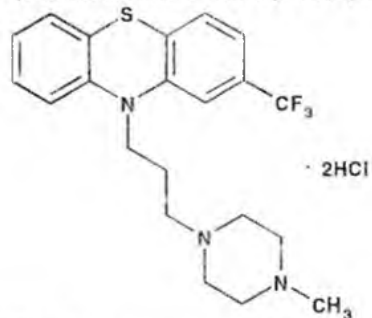


Затем замещают атом хлора соответствующим радикалом. По этой схеме был осуществлен синтез морацизина, этацизина и др.

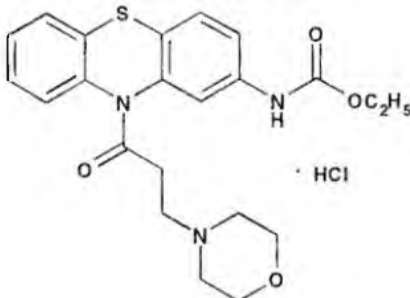
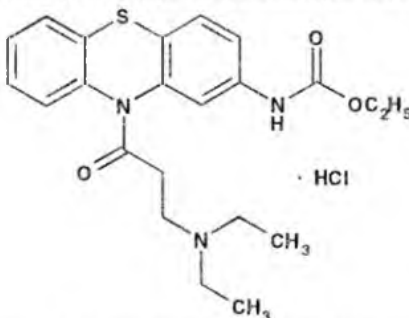
По физическим свойствам производные фенотиазина (табл. 70.2) представляют собой белые (или со слабым желтоватым, сероватым, кремовым оттенком) кристаллические вещества. Производные фенотиазина легко окисляются, в том числе и кислородом воздуха. Поэтому на свету они темнеют.

Производные фенотиазина очень легко или легко растворимы в воде, легко растворимы или растворимы в этаноле, практически нерастворимы в эфире. Морацизина гидрохлорид и этацизин отличаются несколько меньшей растворимостью. Морацизина гидрохлорид растворим в воде, умеренно растворим в этаноле. Этацизин медленно растворим в воде, растворим в этаноле. Промазина, прометазина, хлорпромазина гидрохлориды левомепромазин и этацизин легко растворимы в хлороформе.

70.2. Свойства производных фенотиазина

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Promazine Hydrochloride — промазин гидрохлорид (Пропазин)	10-алкилпроизводные фенотиазина  · HCl	Белый или белый со слабым желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 177-181°C
Promethazine Hydrochloride — прометазин гидрохлорид (Дипразин)	10-(3'-диметиламинопропил)фенотиазина гидрохлорид  · HCl	Белый кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 221-225°C (с разложением)
Chlorpromazine Hydrochloride — хлорпромазин гидрохлорид (Аминазин)	10-(2'-диметиламинопропил)фенотиазина гидрохлорид  · HCl	Белый или белый со слабым кремовым оттенком кристаллический порошок. Пигрескопичен. Т. пл. 195-198°C
Levomepromazine — левомепромазин (Тизергин)	2-хлор-10-(3'-диметиламинопропил)фенотиазина гидрохлорид  · HCl	Желтовато-белый, слегка гигроскопичный порошок. Неустойчив к свету и воздуху
Trifluoperazine Hydrochloride — трифлуоперазин гидрохлорид (Трифтазин)	2-метокси-10-(3'-диметиламинопропил)-2'-метилпропил-фенотиазина гидрохлорид  · 2HCl	Белый или слегка зеленовато-желтоватый кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 232-240°C
2-трифторметил-10-[3'-(1"-метилпиперазинил)-4"-пропил]-фенотиазина дигидрохлорид		

Окончание таблицы 70.2

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Moracizine Hydrochloride — мораци- зина гидрохлорид (Этмо- зин)	10-ацилпроизводные фенотиазина  · HCl	Белый или белый с кре- мовым оттенком крис- таллический порошок
Ethacizine — этацизин	2-карбэтоксиамино-10-(3'-морфолилпропионил)фенотиазина гидрохлорид  · HCl 2-карбэтоксиамино-10-(3'-диэтиламинопропионил)фенотиазина гидрохлорид	Белый кристаллический порошок. Т. пл. 199- 208°С

70.2. Способы испытаний

Для испытания подлинности производных фенотиазина используют спектрофотометрию в УФ-области. ФС рекомендует устанавливать удельный показатель поглощения при испытании трифлуоперазина дигидрохлорида (0.001%-ный раствор в 0.01 М растворе хлороводородной кислоты при длине волны 256 нм). УФ-спектр раствора промазина гидрохлорида в 0.01 М растворе хлороводородной кислоты имеет в области 230–380 нм два максимума поглощения — при 252 и 302 нм. УФ-спектр 0.0005%-ного раствора прометазина гидрохлорида в тех же условиях имеет максимумы светопоглощения при 249 и 300 нм, хлорпромазина гидрохлорида — при 254 и 307 нм. Подлинность левопромазина гидрохлорида устанавливают по идентичности УФ-спектров испытуемого и стандартного растворов.

А. П. Арзамасцевым с сотр. систематизированы сведения о применении УФ- и ИК-спектроскопии для оценки подлинности 12 лекарственных веществ, производных фенотиазина. Установлено, что оптимальный растворитель для УФ-спектроскопии — этанол. УФ-спектры 10-алкилпроизводных фенотиазина имеют по два максимума поглощения в области 290–330 нм; у 10-ацилпроизводных наблюдается гипсохромное смещение обоих максимумов. ИК-спектры, снятые после прессования в таблетках бромида калия на двухлучевом ИК-спектрофотометре в области 4000–250 см⁻¹, насчитывают по 20–25 полос поглощения. Основным отличительным признаком ИК-спектров 10-ацилпроизводных (от 10-алкилпроизводных) служат максимумы поглощения в области 1680–1660 см⁻¹, обусловленные наличием в молекуле амидного карбонилла. Другие полосы поглощения, связанные с особенностями химической структуры, позволяют отличать друг от друга производные фенотиазина (ФС).

ВЭЖХ оказалась перспективной для контроля качества лекарственных веществ 10-алкил- и 10-ацилпроизводных фенотиазина. Разработаны четыре варианта селективного разделения 16 производных данной группы, которые можно использовать для их идентификации, контроля чистоты и количественного определения в лекарственных формах (В. И. Прокофьева).

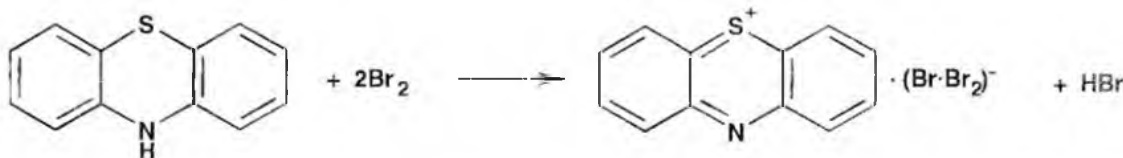
Кроме физико-химических методов для испытания производных фенотиазина применяют химические реакции окисления, соле- и комплексобразования, обнаружения атомов азота, серы, хлорид-иона. В большинстве испытаний подлинности используют способность производных фенотиазина легко окисляться с образованием окрашенных продуктов. Так, при действии 10%-ным раствором хлорамина Т появляется фиолетовая или красно-фиолетовая окраска, переходящая в слой хлороформа. В качестве окислителей могут быть применены бромная вода, азотная кислота, хлорид железа (III), пероксид водорода, концентрированная серная кислота. Реакции эти в большинстве своем малоспецифичны, т. к. образуются смеси продуктов окисления, имеющие красное, вишнево-красное, красно-оранжевое, малиновое окрашивание.

Более специфичным из перечисленных реактивов на фенотиазиновое ядро является бромная вода (табл. 70.3). Этот реактив используют (ФС) для отличия производных фенотиазина друг от друга (растворы лекарственных веществ нагревают до кипения с бромной водой).

70.3. Цветные реакции производных фенотиазина с бромной водой

Лекарственное вещество	Результат реакции
Промазина гидрохлорид	Прозрачный буровато-красный раствор
Прометазина гидрохлорид	Мутный темно-вишневый раствор со взвешенным осадком
Хлорпромазина гидрохлорид	Прозрачный светло-малиновый раствор
Трифлуоперазина гидрохлорид	Вначале коричневый, а затем бледно-розовый раствор
Мораципина гидрохлорид и этазинин	Вначале светло-сиреневый, а затем ярко-фиолетовый раствор

Окрашенные продукты, получающиеся при нагревании производных фенотиазина с бромной водой, обусловлены образованием пербромпроизводных катиона фенотиазония. Фенотиазин при окислении бромом образует окрашенный в красный цвет пербромфенотиазоний:

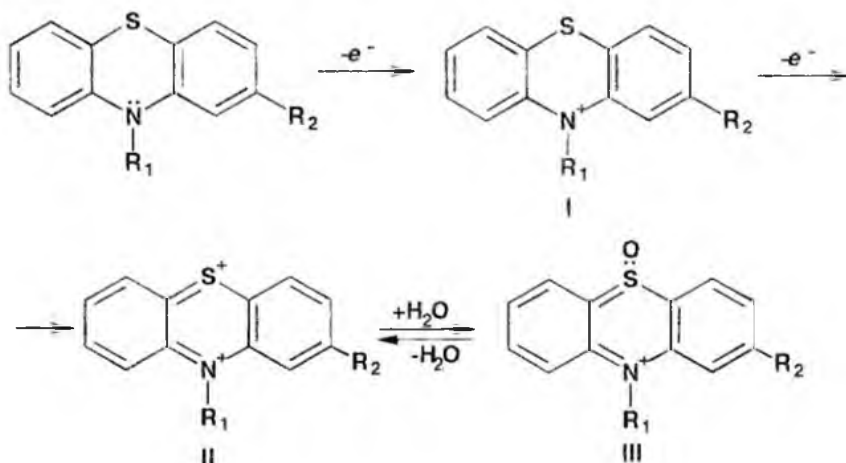


Вместо нестойкого и токсичного реактива — бромной воды был предложен и включен в ФС для испытания подлинности 10-алкилпроизводных фенотиазина (промазина, прометазина, хлорпромазина, трифлуоперазина гидрохлоридов) 1%-ный водный раствор калия бромата в присутствии 0,15 мл разведенной хлороводородной кислоты. Водные или водно-спиртовые 0,1%-ные растворы указанных лекарственных веществ приобретают розовое или розово-оранжевое окрашивание, постепенно переходящее в малиновое или коричневое. В отличие от других из окрашенного раствора прометазина гидрохлорида выпадает осадок вишнево-красного цвета.

Для идентификации 10-алкилпроизводных фенотиазина (мораципина гидрохлорида и этазинина) рекомендовано использовать в качестве реактива 1%-ный раствор калия бромата, но после предварительного гидролиза с разведенной хлороводородной кислотой (при нагревании в течение 15 мин). Последующая методика выполнения такая же, как и для 10-алкилпроизводных фенотиазина. Указанная группа производных фенотиазина образует также окрашенные продукты окисления со щелочным раствором гидроксиламина при pH 4,0. Окраска зависит от характера радикала в положении 2 (В.И. Прокофьева).

Левомепромазин под действием концентрированной серной кислоты приобретает сиреневое окрашивание. Для идентификации производных фенотиазина можно использовать реакцию с концентрированной серной кислотой или с 50-60%-ными растворами этой кислоты в присутствии других окислителей. Для некоторых производных фенотиазина добавляют в реакционную смесь ванадат аммония (реактив Манделлина). При добавлении к водному раствору прометазина гидрохлорида порошка оксида свинца в верхнем слое не должно быть красного окрашивания, но он медленно становится синеватым. Образуются и другие продукты окисления, имеющие максимумы поглощения в УФ- и видимой областях спектра. Положительные результаты дают указанные химические реакции при анализе левомепромазина. При добавлении к раствору левомепромазина 1 мл 37%-ного раствора формальдегида и нескольких капель 0,1 М раствора сульфата церия появляется интенсивная лиловая окраска. В основе этих испытаний лежит процесс окисления производных фенотиазина, который в зависимости от химической структуры протекает при нагревании или при комнатной температуре.

Наибольшей реакционной способностью в молекулах производных фенотиазина отличается атом серы, который способен окисляться с образованием различных веществ. Продуктами окисления 10-замещенных фенотиазинов являются парамагнитные катион-радикалы фенотиазония (I), которые при последующем окислении превращаются в диамагнитные ионы феназтиония (II). Последние при взаимодействии с водой образуют сульфоксиды (III), сульфоны и 3-онисные продукты:





Портал бесплатной медицинской литературы

MedWedi.ru

Уважаемый читатель!

Если вы скопируете данный файл, Вы должны незамедлительно удалить его сразу после ознакомления с содержанием.

Копируя и сохраняя его Вы принимаете на себя всю ответственность, согласно действующему международному законодательству. Все авторские права на данный файл сохраняются за правообладателем. Любое коммерческое и иное использование кроме предварительного ознакомления запрещено.

Публикация данного документа не преследует никакой коммерческой выгоды.

Но такие документы способствуют быстрейшему профессиональному и духовному росту читателей и являются рекламой бумажных изданий таких документов.

Все авторские права сохраняются за правообладателем. Если Вы являетесь автором данного документа и хотите дополнить его или изменить, уточнить реквизиты автора или опубликовать другие документы, пожалуйста свяжитесь с нами - мы будем рады услышать ваши пожелания.

*** Данный файл скачан с портала **MedWedi (<http://medwedi.ru>)** ***

Заходите - будем рады :-)

Таким образом, конечными продуктами окисления могут быть 9-*S*-оксид, 9,9-диоксид (сульфон), 3-окси-, 3,7-диокси-, 3-он-, 3-окси-7-он-фенотиазины.

В отличие от других производных фенотиазина с трифлуоперазина гидрохлоридом концентрированная серная кислота образует не окрашенный продукт, а желеобразный осадок. Под действием азотной кислоты образуются окрашенные в темно-красный цвет продукты взаимодействия с прометазина и хлорпромазина гидрохлоридами. Окраска переходит в желтую, раствор хлорпромазина гидрохлорида при этом мутнеет. Растворы морацизина гидрохлорида и этамина в разведенной хлороводородной кислоте после кипячения окрашиваются в сиреневый цвет, но раствор у этамина мутнеет, а у морацизина гидрохлорида от добавления нитрита натрия окраска переходит в зеленый, а затем в желтый цвет (реакция на морфолиновый цикл).

В качестве реактивов для идентификации используют также красители. Общим реактивом на производные фенотиазина является метиленовый синий, который в виде 0,1%-ного раствора в присутствии концентрированной серной кислоты образует окрашенные продукты реакции. Хлорпромазина гидрохлорид приобретает пурпурное окрашивание, промазина гидрохлорид — светло-коричневое, прометазина гидрохлорид — пурпурно-коричневое, трифлуоперазина гидрохлорид — серовато-зеленое.

Ацетоновый раствор магнезового ангидрида является групповым реактивом на производные фенотиазина. Продукты реакции приобретают желто-оранжевое окрашивание, максимумы поглощения растворов находятся в области 336–360 нм.

Окрашенные в красный цвет комплексные соединения с производными фенотиазина образуют ионы железа (III), ртути (II), кобальта, палладия, платины. Раствор прометазина гидрохлорида после добавления нитрата серебра в 0,002 М растворе серной кислоты после нагревания на водяной бане приобретает вишнево-красное окрашивание. Осадки белого цвета образуют с растворами некоторых производных фенотиазина тиоцианат калия, оксалат аммония, гексацианоферрат (III) калия, а нитропруссид натрия дает красный осадок (прометазина и хлорпромазина гидрохлориды). Производные фенотиазина образуют окрашенные осадки при взаимодействии с тиоцианатоацетидокомплексами железа, кобальта и никеля и белые осадки — с тиоцианатоацетидокомплексами цинка и кадмия. Осадки растворяются в бензоле, хлороформе, дихлорэтане.

Кобальтинитрит (гексанитрокобальтат) натрия в присутствии уксусного ангидрида образует с производными фенотиазина при нагревании вещества, имеющие красное окрашивание. Трифлуоперазина гидрохлорид в этих условиях окрашивается в зеленый цвет. Раствор йодмоноклорида с прометазина, хлорпромазина гидрохлоридами и трифлуоперазина гидрохлоридом образует бурого цвета осадки. При последующем добавлении насыщенного водного раствора сульфаниловой кислоты и этанола прометазина гидрохлорид приобретает зеленое, а хлорпромазина гидрохлорид и трифлуоперазина гидрохлорид — фиолетовое окрашивание (А.И. Сичко).

Наличие атома серы в молекулах производных фенотиазина устанавливают после прокаливании с карбонатом натрия и нитратом калия. Образовавшийся сульфат-ион обнаруживают в фильтрате, используя в качестве реактива раствор хлорида бария. Атом азота подтверждают с помощью общекатионных реактивов, в частности раствора йода в йодиде калия (реактив Вагнера-Буншарда).

Трифлуоперазина гидрохлорид с раствором пикриновой кислоты выделяет пикрат, имеющий стабильную температуру разложения (240–243°C). Пикраты могут образовывать и другие производные фенотиазина, в т. ч. прометазина гидрохлорид (160°C), хлорпромазина гидрохлорид (177°C) и др. Карбоксигруппу в молекулах морацизина гидрохлорида и этамина обнаруживают по образованию йодоформа после действия раствором йода в щелочной среде:



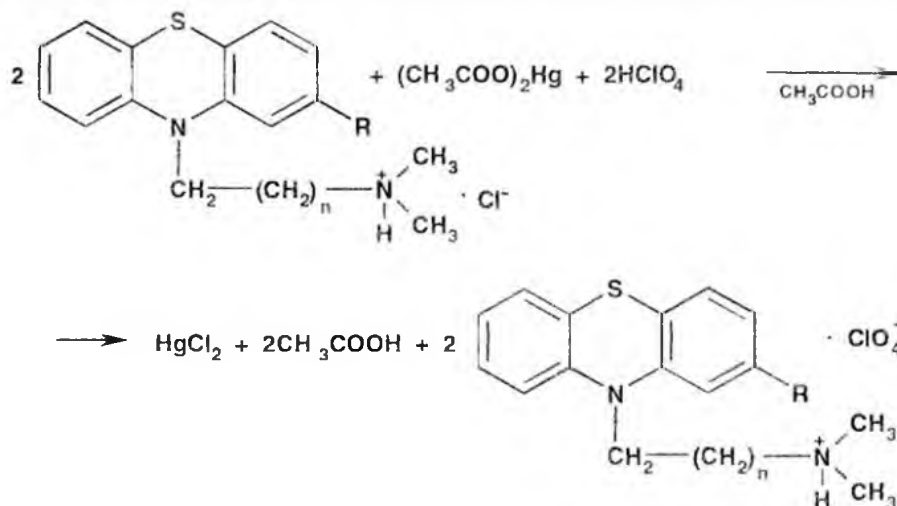
Общим испытанием на производные фенотиазина является реакция осаждения оснований из их водных растворов при действии раствором гидроксида натрия (основание выпадает в виде белого осадка). Осадок отфильтровывают и в фильтрате обнаруживают хлориды по реакции с раствором нитрата серебра.

Атом фтора в молекулах фторсодержащих производных фенотиазина (трифлуоперазина гидрохлорид) обнаруживают после сжигания в кислороде до образования фторид-иона. Его затем открывают цветной реакцией с ализариновым красным С в присутствии нитрата циркония. Смесь этих реактивов (ализаринат циркония) имеет красно-фиолетовое окрашивание. При добавлении фторид-иона оно переходит в желтое (окраска свободного ализарина) (химизм см. ч. 2, 11.2.3).

Дифференцировать производные фенотиазина можно с помощью метода ТСХ на пластинках Силуфол УФ-254 в системе растворителей этилацетат-этанол-диэтиламин (17:2:0,5). После хроматографирования и проявления парами йода в зависимости от характера заместителя в положении 2 зоны адсорбции приобретают сине-зеленое (промазина, прометазина, хлорпромазина гидрохлориды) или розово-оранжевое окрашивание (трифлуоперазина гидрохлорид, фторфеназин). Кроме того, идентифицировать можно по различающимся средним значениям R_f . Метод ТСХ использован в НД для установления подлинности левомепромазина в таблетках. Основные пятна хроматограмм испытуемого и стандартного растворов должны быть идентичными по размерам, окраске и величине R_f (около 0,7). Этим же методом обнаруживают посторонние примеси при испытании на чистоту производных фенотиазина. Для установления примесей используют, как правило, пластинки Силуфол УФ-254. Хроматографируют восходящим методом параллельно с растворами свидетелей в системе растворителей гексан-ацетон-диэтиламин (50:30:2) или хлороформ-диэтиламин (9:1). Детектируют хроматограммы в УФ-свете при 254 нм. Допустимое содержание примесей устанавливают по количеству, расположению, размеру и интенсивности пятен на хроматограмме в сравнении со свидетелями. Суммарное содержание примесей (ФС) не должно превышать у прометазина гидрохлорида 1,5%, хлорпромазина гидрохлорида 2%, морацизина гидрохлорида 1%.

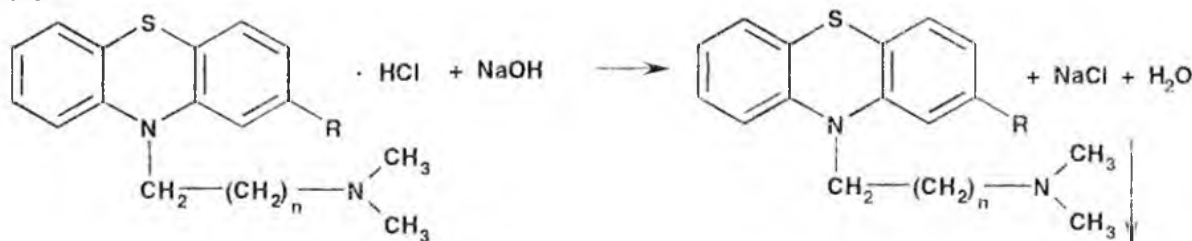
Количественное определение производных фенотиазина выполняют различными вариантами метода титрования в неводных средах. Титрантом во всех случаях является раствор хлорной кислоты. Используя в качестве растворителя ацетон и индикатора раствор метилового оранжевого (в ацетоне), титруют промазина, прометазина, хлорпромазина гидрохлориды. В других случаях растворителем служит ледяная уксусная кислота (трифлуоперазина гидрохлорид), а индикатором — кристаллический фиолетовый. Указанные условия титрования возможны в присутствии ацетата ртути (II).

Для гидрохлоридов 10-алкилпроизводных фенотиазина процесс неводного титрования происходит по следующей схеме:



Используют также (ФС) варианты титрования в неводной среде без добавления ацетата ртути (II). Например, гидрохлориды 10-алкилпроизводных фенотиазина (промазина гидрохлорид, этализин) можно оттитровать в смеси муравьиной кислоты, уксусного ангидрида и бензола (1:30:20) с индикатором кристаллическим фиолетовым. Химизм этого процесса рассмотрен на примере определения эфедрина гидрохлорида. Не требуется добавления ацетата ртути (II) при определении хлорпромазина гидрохлорида в среде уксусного ангидрида при условии использования в качестве индикатора малахитового зеленого, при титровании прометазина гидрохлорида с индикатором кристаллическим фиолетовым, но в смеси муравьиной кислоты и уксусного ангидрида (1:20), а также промазина гидрохлорида с тем же индикатором в смеси ледяной уксусной кислоты, уксусного ангидрида и бензола (1,5:20:5).

Определить содержание производных фенотиазина можно алкалиметрическим методом, титруя 0,1 М водным раствором гидроксида натрия (индикатор фенолфталеин). Для извлечения выделяющегося органического основания добавляют хлороформ:



Восстановительные свойства производных фенотиазина положены в основу цериметрического определения. Сущность методик заключается в растворении навески (0,02–0,03 г) в 10 мл метанола, нагревании до кипения, охлаждении, прибавлении 10 мл разведенной серной кислоты и титровании 0,1 М раствором сульфата церия (IV) до исчезновения появляющегося после добавления первых капель титранта окрашивания. Таким образом, титрование выполняют без использования индикатора.

Иодометрическое определение хлорпромазина гидрохлорида основано на образовании полийодида. Описано его броматометрическое определение, суть которого состоит в титровании 0,1 М раствором бромата калия раствора навески в 2 М растворе хлороводородной кислоты в присутствии бромида калия до обесцвечивания появляющейся красной окраски. Йодхлорометрическое определение промазина и хлорпромазина гидрохлоридов заключается в выделении эквивалентного количества йода после отделения и разложения образовавшегося продукта присоединения $(\text{RN})_2\text{·ICl}$:



Количественное определение левомепромазина выполняют методом двухфазного титрования с использованием титранта 0,01 М раствора лаурилсульфата натрия и индикатора диметилвого желтого в присутствии хлороформа.

Известны также способы косвенного комплексонометрического титрования производных фенотиазина. Количественное определение производных фенотиазина в лекарственных формах выполняют спектрофотометрическим методом (промазина, хлорпромазина гидрохлориды, левомепромазин и др.) в указанных выше максимумах поглощения. Широко используют

для фотоколориметрического определения цветные реакции, основанные на окислении и комплексообразовании. Точность, сопоставимую с титриметрическими методами, позволяет достигнуть дифференциальное спектрофотометрическое и экстракционно-фотометрическое определение с тиоцианатоацидокомплексом кобальта (А.И. Сичко, В.Е. Гудыкин).

70.3. Хранение и применение

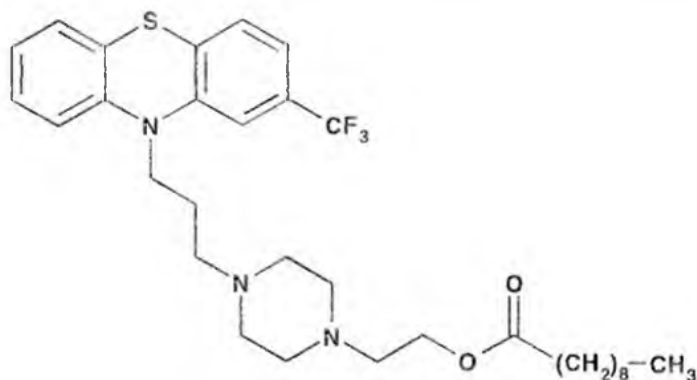
Все производные фенотиазина хранят по списку Б с учетом их гигроскопичности и способности легко окисляться, в банках темного стекла, плотно закрытых пробками, залитых парафином, в сухом, защищенном от света месте.

При длительном пребывании на воздухе прометазина гидрохлорид медленно окисляется и приобретает синее окрашивание. Он постепенно разлагается во влажной атмосфере даже в темноте, особенно при повышенной температуре. На примере прометазина гидрохлорида показано, что при хранении его раствора в лучу света происходит разложение с образованием осадка и летучих веществ, имеющих характерный запах. Осадок представляет собой хлорид фенотиазина. Запах обусловлен изменениями в алифатической части молекулы, которая разлагается до формальдегида, ацетальдегида и диметиламина. Установлено, что 10-ацилфенотиазины под влиянием внешних факторов (свет, кислород, влага) разлагаются с образованием фенотиазина и продуктов его окисления. Хлорпромазина гидрохлорид темнеет при длительном поддействии света. Он разрушается даже в темноте при влажной атмосфере.

Производные фенотиазина, обладают способностью проникать в организм через дыхательные пути, кожу и слизистую оболочку. При этом они вызывают аллергические реакции (зуд и отечность слизистых оболочек, кожных рук, снижение артериального давления, состояние депрессии и т. д.). Поэтому следует строго соблюдать технику безопасности в работе, исключая возможность попадания лекарственных веществ на кожу и слизистые оболочки. Работать необходимо под тягой в резиновых перчатках. По окончании работы руки нужно вымыть холодной водой (без мыла), слегка подкисленной, чтобы не допустить выделения на коже оснований фенотиазиновых производных.

Нейролептические и седативные средства, производные фенотиазина — промазина гидрохлорид, хлорпромазина гидрохлорид, трифлуоперазина гидрохлорид назначают при психических заболеваниях. Промазина гидрохлорид и хлорпромазина гидрохлорид применяют внутрь в дозах 0,025–0,05 г (парентерально — в виде 2,5%-ных растворов). Трифлуоперазина гидрохлорид более активен, поэтому его применяют внутрь по 0,005 г. У прометазина гидрохлорида более выражена противогистаминная активность. Поэтому его используют при аллергических заболеваниях внутрь по 0,025 г, а внутримышечно или внутривенно — в виде 2,5%-ного раствора. Левомепромазин — нейролептическое и противорвотное средство, обладающее также седативной и противогистаминной активностью. Назначают его при психозах, неврозах, невритах различной этиологии внутрь в таблетках по 0,025 г и внутримышечно 2,5%-ные растворы по 1 мл. Морацизина гидрохлорид и этиацизин применяют при нарушениях сердечного ритма внутрь в таблетках по 0,05–0,1 г или внутривенно в виде 2,5%-ного раствора по 2 мл.

Производным фенотиазина является также сложный эфир флуфеназина деканоат (Fluphenazine Decanoate), представляющий собой 2-трифторметил-10-[3-[1-(β-каприноил-оксиэтил)-пиперазинил-4]-пропил]-фенотиазин:



Флуфеназина деканоат отличается от других нейролептиков этого ряда тем, что обладает пролонгированным эффектом за счет этерификации спиртовой группы каприновой кислотой. Этерификация увеличивает относительную молекулярную массу и придает высокую липофильность. В виде 2,5%-ного раствора в масле в зависимости от дозы он действует до 1–2 недель и более.

ГЛАВА 71.

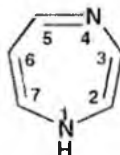
КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ АЗЕПИНА И ДИАЗЕПИНА

71.1. Общая характеристика

Азепин — семичленный гетероцикл с одним атомом азота, диазепин — с двумя атомами азота, тиазепин включает атом азота и атом серы. Расположены в молекуле диазепина и тиазепина атомы азота и серы по отношению друг к другу, как правило, в положениях 1, 4 или 1, 5:



азепин



дiazепин

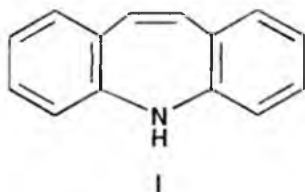


thiazепин

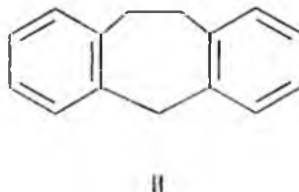
Азепин и diaзепин являются структурной основой многих созданных в последние десятилетия лекарственных веществ.

Производные азепина, diaзепина и thiazепина по химической структуре представляют собой конденсированные системы с одним или двумя бензольными циклами. По химической структуре и характеру фармакологического действия они могут быть разделены на несколько групп.

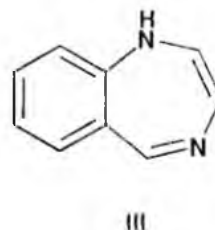
Первые нормотимические (противоэпилептические) средства были обнаружены среди производных дибензоазепина (I). Сходство в химической структуре и фармакологическом действии с антидепрессантами дибензоазепинового ряда имеют производные 10,11-дигидродибензоциклопента (II). Высокоэффективные транквилизаторы найдены в ряду производных бензодiazепина (III).



I

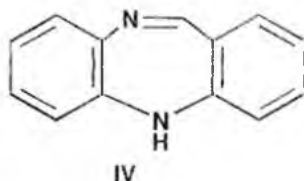


II

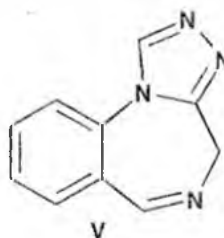


III

Аналогичной фармакологической активностью обладают производные дибензодiazепина (IV), обладающие сильным нейролептическим и седативным действием, и триазолобензодiazепина (V) — высокоэффективные транквилизаторы.

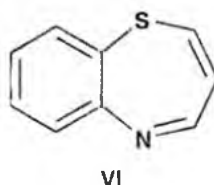


IV



V

Присутствие в молекулах производных бензотиазепина атома серы вместо азота (в отличие от производных бензодiazепина) меняет характер фармакологического действия. Бензотиазепины (VI), созданные в 1977 г., представляют собой одну из групп антагонистов ионов кальция, а также гипотензивных и антиаритмических средств.



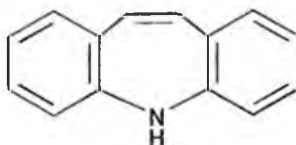
VI

71.2. Производные дибензоазепина

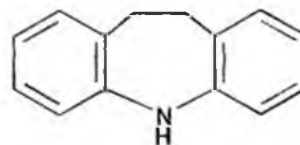
Азепин способен образовывать конденсированные системы с ароматическими циклами:



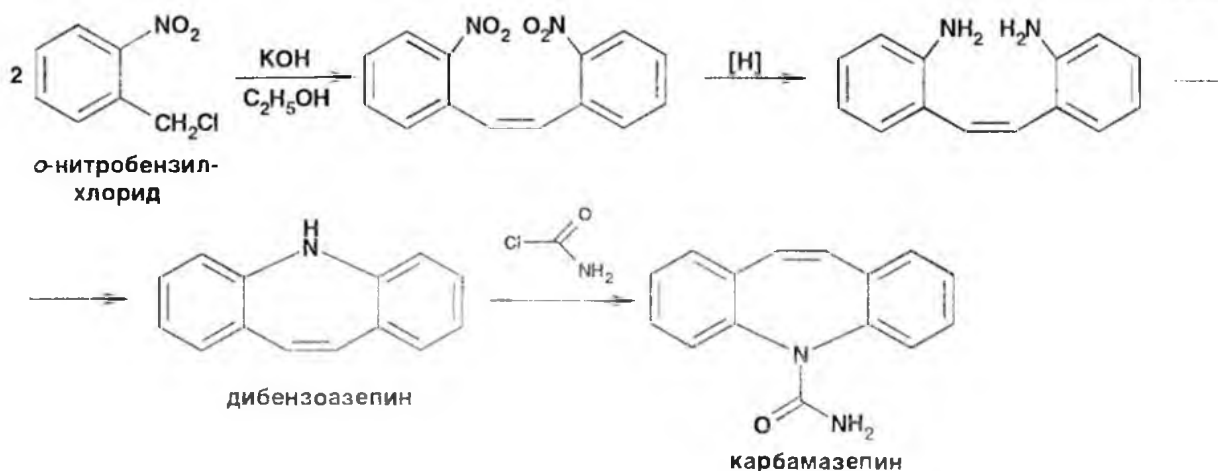
азепин



дибензоазепин

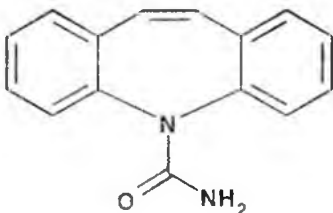
дигидродибензоазепин
(иминодобензил)

Одним из представителей производных дибензоазепина является карбамазепин. Его синтез осуществляют из *o*-нитробензилхлорида. На полученный дибензоазепин действуют хлорангидридом карбаминовой кислоты:



По физическим свойствам карбамазепин представляет собой кристаллическое вещество, практически нерастворимое в воде и эфире, умеренно растворимое в этаноле, легко растворимое в пропиленгликоле и хлороформе (табл. 71.1).

71.1. Свойства карбамазепина

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Carbamazepine — карбамазепин	 5-карбамоил-5Н-дибензо(Ь,Ь)азепин	Белый или желтовато-белый кристаллический порошок без запаха Т пл 183-193°C

Для установления подлинности карбамазепина используют ИК-спектр, снятый в вазелиновом масле в области 4000-400 см⁻¹, который должен полностью совпадать с положением и интенсивностью полос поглощения на рисунке спектра, прилагаемого к ФС. УФ-спектр раствора карбамазепина в этаноле в области 220-350 нм должен иметь максимумы поглощения при 238 и 285 нм и минимум поглощения при 257 нм.

Подлинность карбамазепина устанавливают также по цветной реакции с азотной кислотой; нагревание раствора на водяной бане приводит к появлению оранжево-красной окраски. Воздействие ультрафиолетового излучения (с длиной волны 365 нм) на кристаллы карбамазепина вызывает интенсивное синее свечение. Раствор карбамазепина в концентрированной серной кислоте после нагревания на водяной бане окрашивается в оранжево-красный цвет.

При испытании на чистоту устанавливают методом ТСХ наличие примеси иминодибензила. Испытание выполняют на пластинках Силуфол УФ-254, свидетель — СОВС примеси, проявитель — 0.5%-ный раствор дихромата калия.

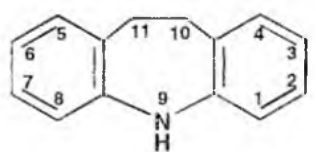
Количественное содержание карбамазепина определяют методом УФ-спектрофотометрии в максимуме поглощения (285 нм), используя в качестве растворителя этанол. Расчеты ведут по предварительно установленному удельному показателю поглощения (490).

Хранят карбамазепин по списку Б в плотно закупоренной таре, в сухом, защищенном от света месте.

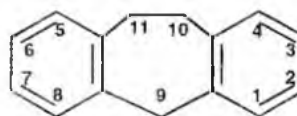
Применяют как противосудорожное и противозипсептическое средство внутрь в виде таблеток по 0,2 г.

71.3. Производные 10,11-дигидродибензоциклогептена

Сходными по химической структуре с производными дигидробензоазепина являются лекарственные вещества, производные 10,11-дигидродибензоциклогептена, отличающиеся только отсутствием атома азота в семичленном цикле (в положении 9):

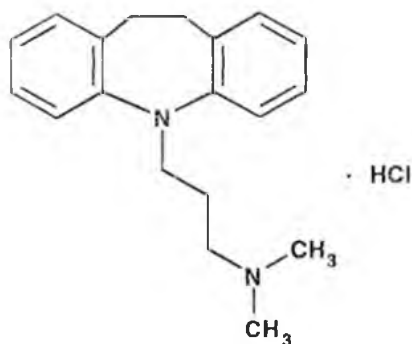


дигидродибензо-азепин (иминодибензил)

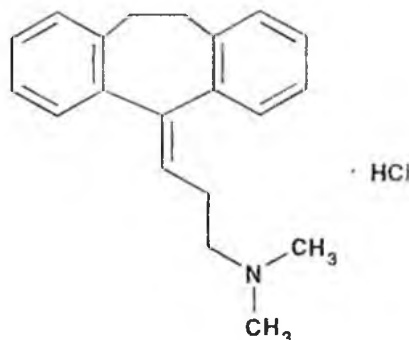


10,11-дигидродибензо-циклогептен

В 1957 г. была обнаружена антидепрессивная активность у *N*-(3-диметиламинопропил)-иминодобензила гидрохлорида, получившего вначале название *имизин*. Затем был синтезирован ряд близких к нему по химической структуре соединений аналогичного действия производных дибензоазепина, дигидродибензоазепина, дибензоциклопентена, диазафеноксана. Учитывая наличие в молекулах трех циклов, они получили название *трициклических антидепрессантов*. К числу последних относятся, в частности, имипрамин (имизин) и амитриптилин — производное 10,11-дигидродибензоциклопентена:



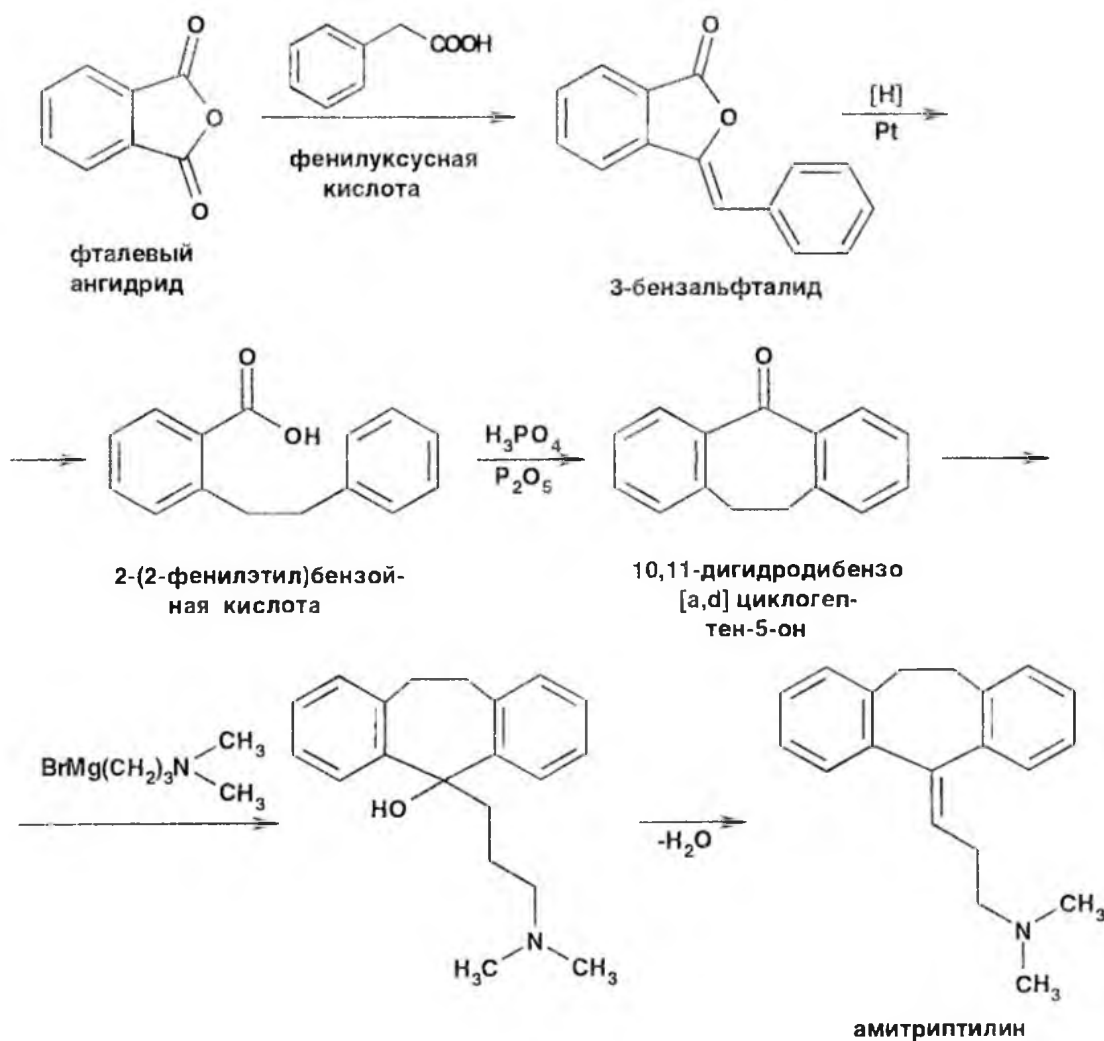
имипрамин (имизин)



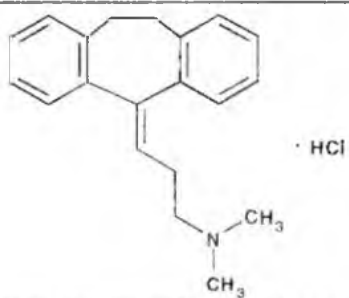
амитриптилина гидрохлорид

Широкое применение в медицине нашел амитриптилина гидрохлорид (табл. 71.2).

Синтез амитриптилина осуществляют из фталевого ангидрида и фенилуксусной кислоты по схеме:



71.2. Свойства амитриптилина гидрохлорида

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Amitriptyline Hydrochloride — амитриптилина гидрохлорид	 <chem>CN(C)CC/C=C1C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3N1</chem> · HCl	Белого или почти белого цвета кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 195-199°C

Амитриптилина гидрохлорид — белое кристаллическое вещество, легко растворимое в воде, этаноле, хлороформе и практически нерастворимое в эфире. Применяют также амитриптилина малеинат (дамилена малеинат).

Подлинность амитриптилина гидрохлорида устанавливают по ИК- и УФ-спектрам. Полосы поглощения и их интенсивность должны быть при тех же длинах волн, что и у стандартных образцов. УФ-спектр должен иметь максимум поглощения при длине волны 239 нм (раствор в метаноле) и не отличаться по интенсивности у испытуемого и стандартного образцов более чем на 3%. Амитриптилина гидрохлорид должен давать положительную реакцию на хлориды.

Испытания на чистоту выполняют методом ТСХ на силикагеле G в системе растворителей циклогексан-этилацетат-диэтиламин (85:12:3). Детектируют в УФ-свете после обработки раствором формальдегида и серной кислоты (4:96). С помощью стандартов устанавливают наличие примеси дибензосуберона и циклобензоприна (не более 0,25%).

Количественное определение амитриптилина гидрохлорида проводят алкалиметрическим методом, используя в качестве растворителя этанол. Титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия, определяя конечную точку потенциометрически.

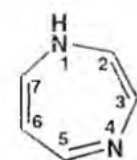
Фармакопей США рекомендует для количественного определения неводное титрование в среде ледяной уксусной кислоты в присутствии ацетата ртути (II). Титрант — 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор — кристаллический фиолетовый.

Хранят амитриптилина гидрохлорид по списку Б в сухом месте, при температуре не выше 25°C, в хорошо закупоренной таре.

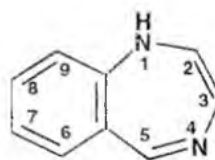
Амитриптилин относится к числу антидепрессантов, обладает холинолитической, тимолептической и седативной активностью. Назначают при эндогенных и других формах депрессии, энурезе, эмоциональных расстройствах. Выпускают в виде таблеток по 0,025 г и 1%-ных растворов в ампулах по 2 мл.

71.4. Производные бензодиазепина

Бензодиазепин — гетероциклическая система, включающая ядро бензола и семичленный гетероцикл — 1,4-дiazepин, содержащий два атома азота (в положениях 1 и 4):



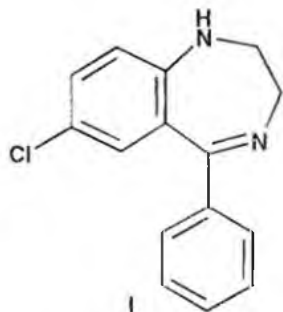
дiazепин



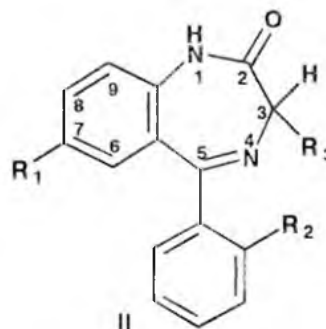
бензодиазепин

Высокая транквилизирующая активность производных этого ряда была установлена в 60-х гг., когда впервые был получен хлордiazепоксид (1962 г.).

В последующие годы осуществлен синтез целого ряда производных бензодиазепина, имеющих в основе химической структуры общую формулу I или II:



I

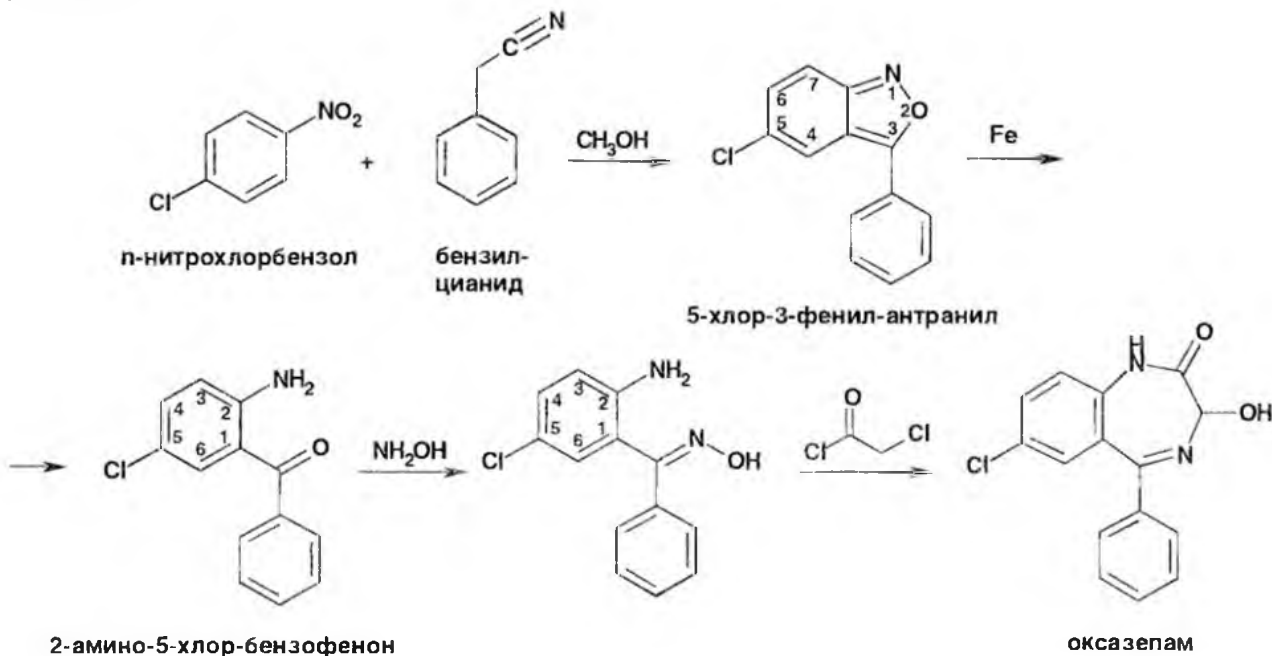


II

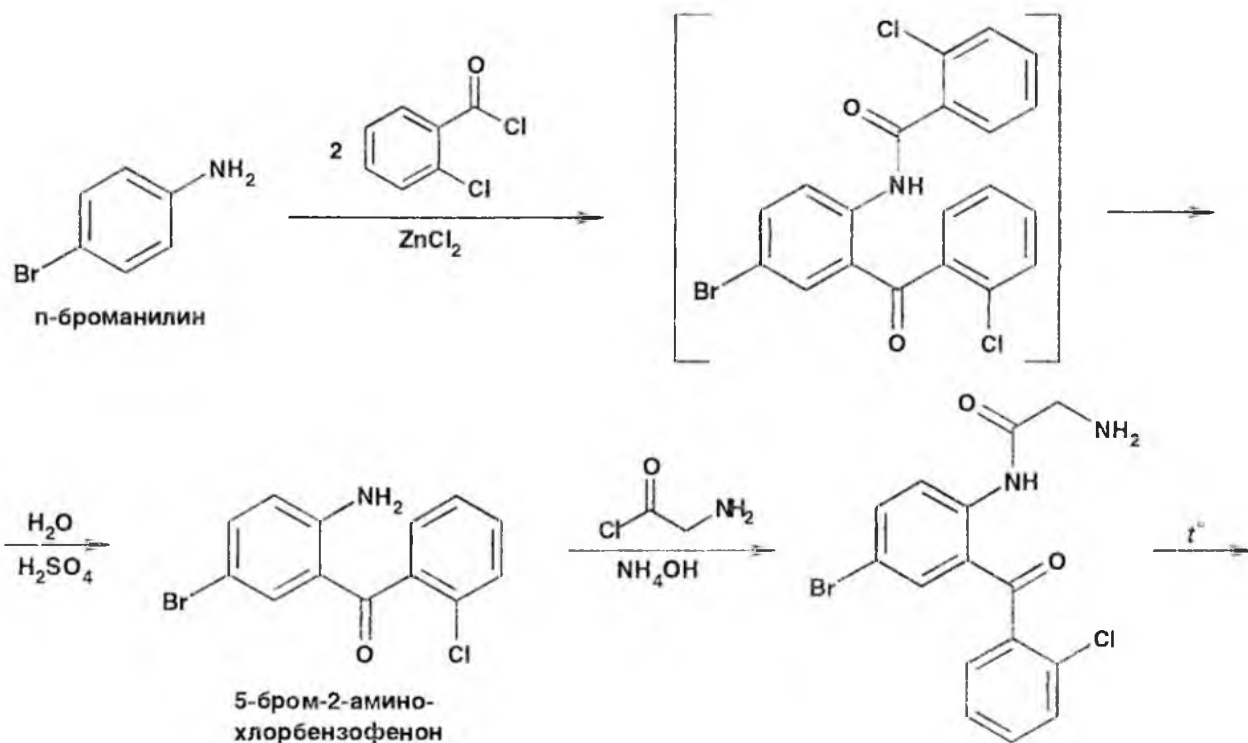
R_1 — Cl, Br, NO_2 ; R_2 — Cl; R_3 — H, OH и др.

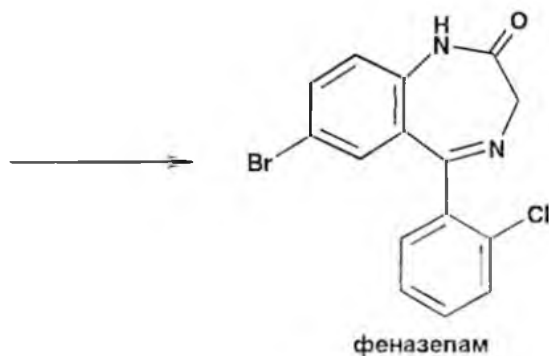
К имеющим структуру I можно отнести хлордiazепоксид (хлорзепид) и мезазепам (мезепам). Соединения с общей формулой II являются производными бензодиазепина, т.к. имеют в положении 2 кетогруппу. Хлордiazепоксид является производным 3Н-1,4-бензодиазепина, остальные — 1Н- или 2Н-производными. Из многочисленных производных бензодиазепина будут рассмотрены оксазепам (нозепам), феназепам, нитразепам, diaзепам (сибазон) (табл. 71.3).

В Новокузнецком НИХФИ осуществлен синтез оксазепама (нозепам), а в Институте физической и органической химии Украины получено оригинальное лекарственное вещество феназепам. Промышленный синтез оксазепама осуществляют по схеме:

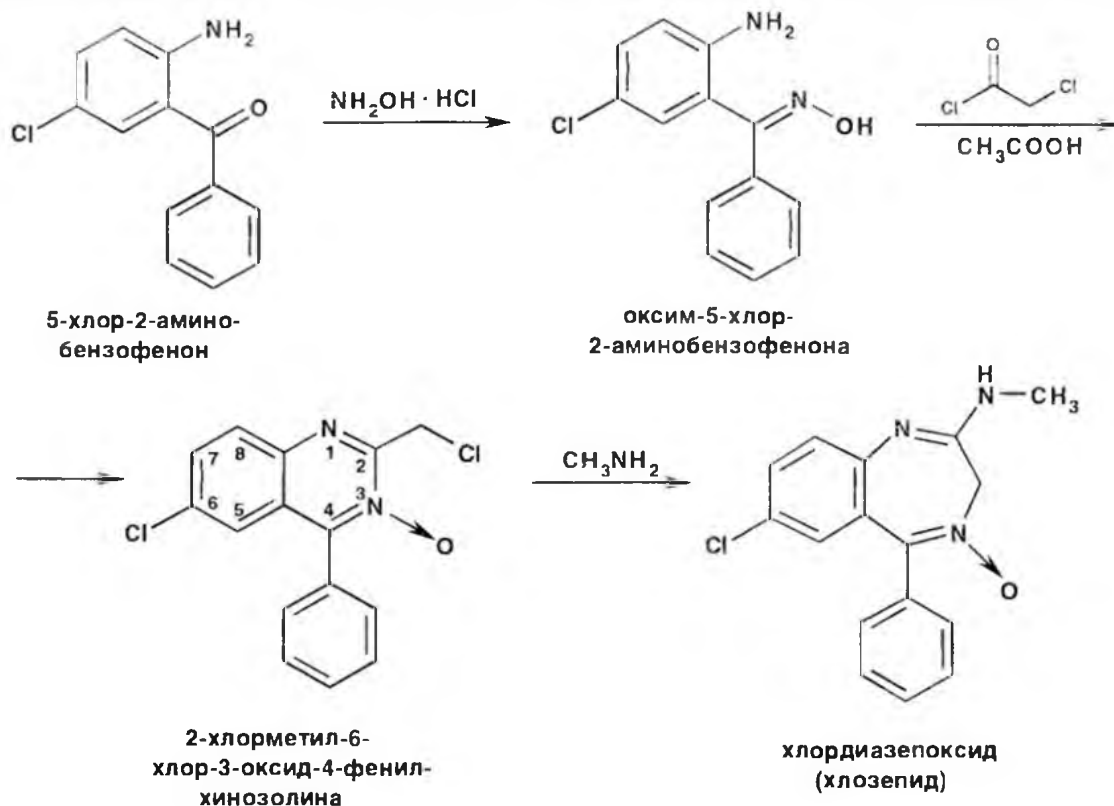


Синтез феназепама основан на реакции С-ацилирования *p*-броманилина бензоилхлоридом и *N*-ацилирования хлорангидридом аминокусусной кислоты. Завершающей стадией синтеза является внутримолекулярная термическая циклоконденсация диарилкетона:





Синтез хлордiazепоксида несколько отличается от других производных бензодиазепина. Используя те же исходные продукты, его осуществляют, последовательно получая вначале производное хинозолина, а затем из него хлордiazепоксид:



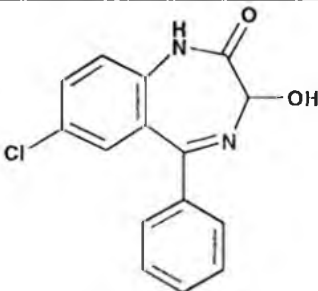
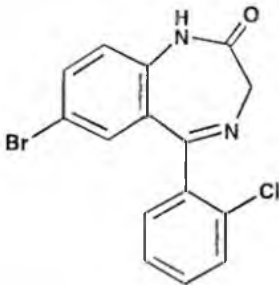
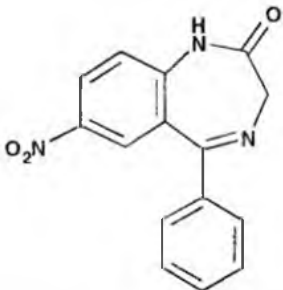
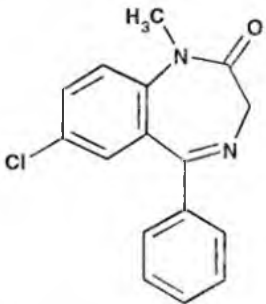
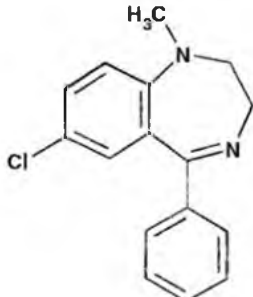
В физических свойствах и способах испытаний производных бензодиазепина много общего. Оксазепам, diaзепам, ме-дазепам, феназепам — белые кристаллические вещества. Допускается наличие желтоватого, зеленовато-желтого или кремоватого оттенков. Нитразепам, отличающийся наличием в молекуле нитрогруппы, имеет светло-желтую окраску с зеленоватым оттенком (табл. 71.3).

Производные бензодиазепина практически нерастворимы в воде, мало или умеренно растворимы в этаноле. Медазепам легко растворим в этаноле. Они различаются по растворимости в других органических растворителях — легко (дiazепам), мало (оксазепам) или умеренно (нитразепам, феназепам) растворимы в хлороформе, практически нерастворимы (феназепам) или очень мало растворимы в эфире. Diazепам умеренно растворим в эфире, оксазепам растворим в диметилформамиде.

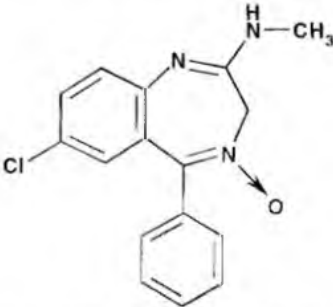
Производные бензодиазепина являются амфотерными соединениями. Слабые основные свойства они проявляют за счет гетероатома азота в положении 4, а слабые кислотные — за счет лактамной связи в положениях 1-2. При нагревании в растворах минеральных кислот гидролизуются.

Для испытаний на подлинность и количественного определения используют электронные спектры поглощения. Производные бензодиазепина имеют, как правило, три полосы поглощения. Две из них (при 200-215 нм и 220-260 нм) соответствуют возбуждению ароматических хромофоров, а третья (280-360 нм) относится к азометиновой связи ($>\text{C}=\text{N}-$), сопряженной с бензольным ядром.

71.3. Свойства производных бензодиазепина

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Охазерам — оксазепам (Нозепам)	 7-хлор-1,3-дигидро-3-оксн-5-фенил-2Н-1,4-бензодиазепинон-2	Белый или белый со слегка желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок без запаха
Phenazepam — феназепам	 7-бром-1,3-дигидро-5-(о-хлор)-фенил-2Н-1,4-бензодиазепинон-2	Белый кристаллический порошок. Т. пл. 225-230°C
Nitrazepam — нитразепам	 7-нитро-1,3-дигидро-5-фенил-2Н-1,4-бензодиазепинон-2	Светло-желтый или светло-желтый с зеленоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 226-230°C
Diazepam — диазепам (Сибазон)	 7-хлор-1,3-дигидро-1-метил-5-фенил-2Н-1,4-бензодиазепинон-2	Белый или белый со слегка желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок без запаха
Medazepam — медазепам (Меzapам)	 7-хлор-2,3-дигидро-1-метил-5-фенил-1Н-1,4-бензодиазепин	Белый с зеленовато-желтым оттенком мелкокристаллический порошок

Окончание таблицы 71.3

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Chlordiazepoxide — хлордиазепоксид (Хлорзепид)	 7-хлор-2-метиламино-5-фенил-3Н-1,4-бензодиазепин-4-оксид	Белый или светло-желтый мелкокристаллический порошок без запаха. Т. пл. 239-243°С

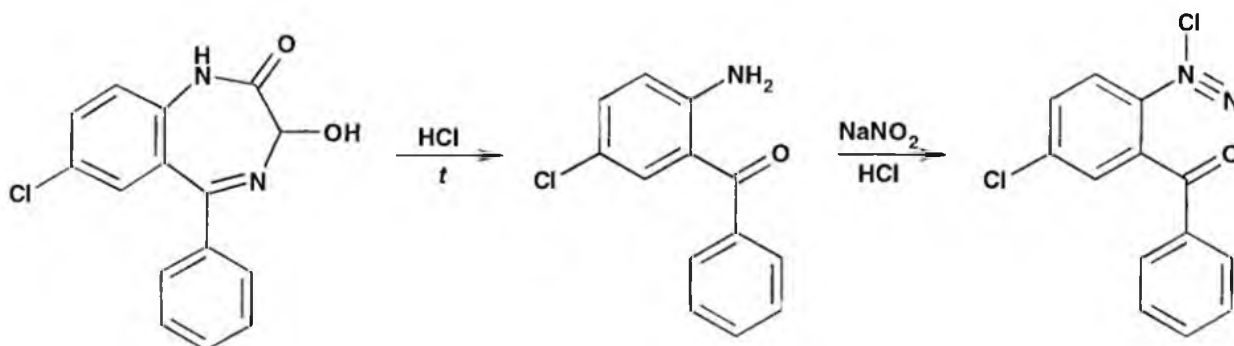
Подлинность производных бензодиазепина устанавливают по характерным особенностям УФ-спектров поглощения. Растворы (0,005 и 0,0005%-ные) в этаноле имеют максимумы поглощения у оксазепам при 229 и 318 нм, у феназепам — при 231 и 320 нм. УФ-спектр поглощения 0,0005%-ного раствора хлордиазепоксида в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты должен иметь максимумы поглощения при 246 и 308 нм и минимум — при 290 нм.

УФ-спектр той же концентрации раствора нитразепам в смеси 1 М раствора хлороводородной кислоты и метанола (1:9) имеет максимум поглощения при 280 нм, минимум поглощения при 240 нм и плечо в области 343-347 нм. В УФ-спектре диазепам три максимума поглощения — при 240, 284 и 360 нм и минимумы поглощения при 262 и 330 нм (растворитель смесь этанола и 0,1 М раствора хлороводородной кислоты). У медазепам максимум поглощения при 254 нм. Указанные различия в УФ-спектрах поглощения позволяют отличать производные бензодиазепина друг от друга. Для отличия феназепам, оксазепам и диазепам можно использовать также значения отношений оптических плотностей в максимумах и минимумах спектров поглощения.

Подлинность хлордиазепоксида, оксазепам и нитразепам можно подтвердить методом ИК-спектроскопии по совпадению полос поглощения с прилагаемым к ФС рисунком спектра. В ИК-спектре оксазепам, снятом в диске из калия бромида, проявляются интенсивные полосы поглощения при 3278 и 3125 см^{-1} (валентные колебания ОН-, NH-групп), 1727 и 1706 см^{-1} (С-О-группы), 1575 и 1490 см^{-1} (С-С-группы). Характерные ИК-спектры имеют и другие производные бензодиазепина.

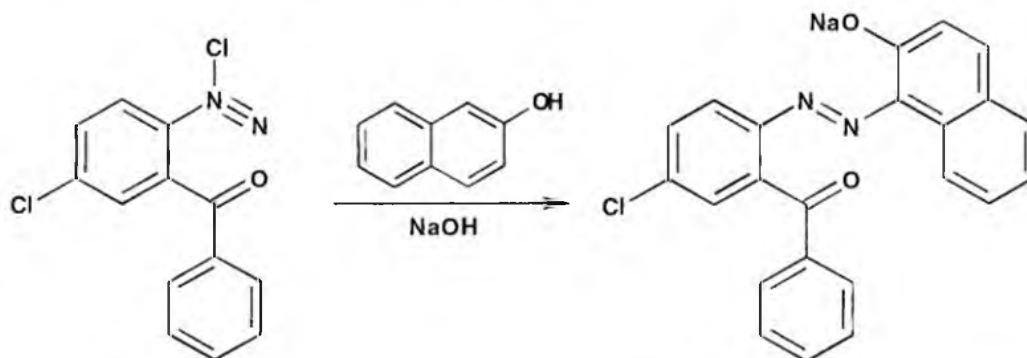
Другие испытания на подлинность производных бензодиазепина основаны на использовании химических реакций гидролиза, обнаружения третичного азота, деструкции молекул, обнаружения галогенов.

Общей на производные бензодиазепина, в т. ч. хлордиазепоксид, является реакция диазотирования и азосочетания первичной ароматической аминогруппы, образующейся после предварительного гидролиза при кипячении в растворе хлороводородной кислоты. При этом в результате кислотного гидролиза, например оксазепам, образуется 2-амино-5-хлорбензофенон, который затем диазотируют:

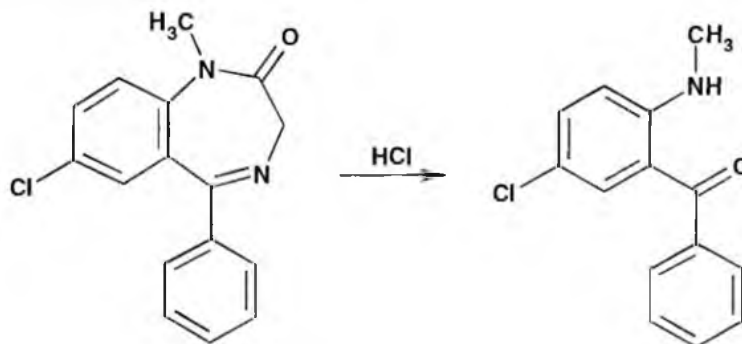


Реакция диазотирования лежит в основе нитритометрического определения производных бензодиазепина.

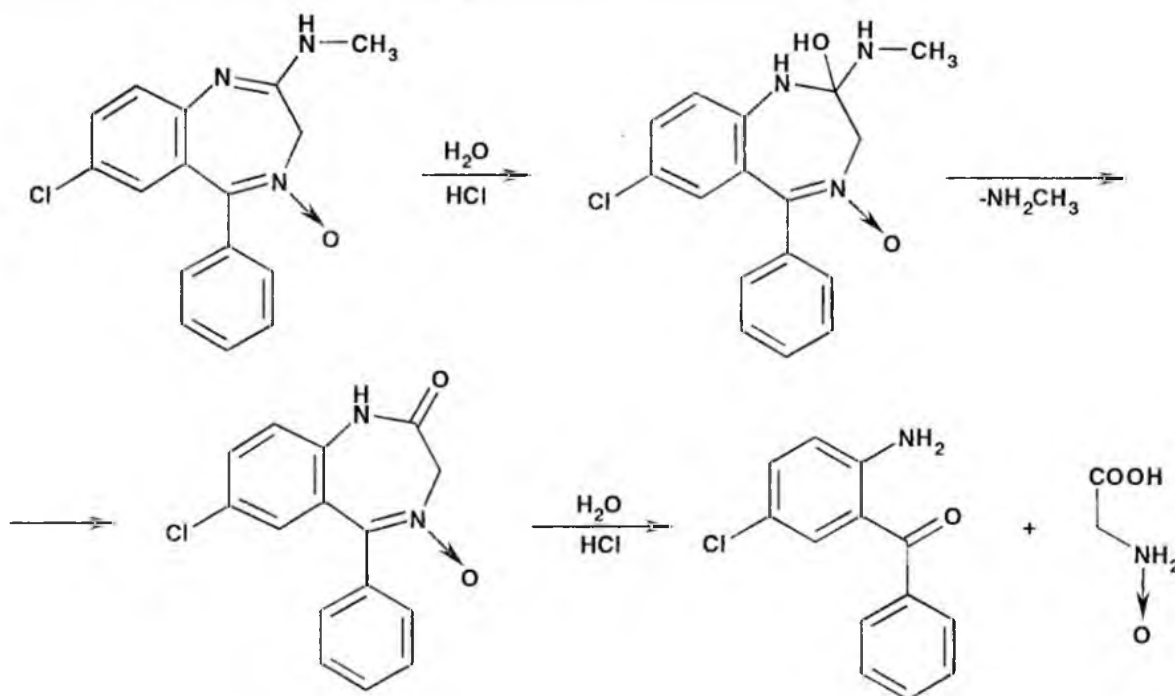
В качестве азосоставляющих при получении азокрасителей используют β -нафтол (оксазепам), резорцин (феназепам), *N*-(1-нафтил)-этилендиамин дигидрохлорид, *N*-фенил-1-нафтиламин (оксазепам, феназепам). При использовании β -нафтола реакция идет по схеме:



Реакцию диазотирования и азосочетания после гидролиза дают только производные бензодиазепина, не содержащие заместителей в положении 1 (оксазепам, нитразепам, феназепам). Имеющие заместитель в этом положении (дiazepam) после гидролиза превращаются в окрашенные производные бензофенона. Diazepam образует 2-метиламино-5-хлорбензофенон, имеющий желтую окраску:



Гидролиз хлордiazепоксида при нагревании до кипения в хлороводородной кислоте протекает несколько иначе. Вначале происходит присоединение молекулы воды по двойной связи 1-2, затем отщепляется метиламин и образуется амидная связь. Последняя гидролизруется с выделением 2-амино-5-хлорбензофенона:



После охлаждения раствора выполняют реакцию диазотирования и азосочетания. При использовании в качестве реактива дигидрохлорида α -нафтилэтилендиамина возникает интенсивное красно-фиолетовое окрашивание (максимум поглощения при 514 нм).

Идентифицировать производные бензодиазепина можно с помощью реакции пиролиза. При нагревании около 0,01 г лекарственного вещества в сухой пробирке над пламенем горелки образуются окрашенные в зеленый цвет плавы, сохраняющие окраску после добавления этанола вне зависимости от pH среды. Исключение представляет феназепам, образующий плаву фиолетового или красно-фиолетового цвета, который меняется в зависимости от pH среды. После добавления этанола и раствора гидроксида натрия плава приобретает сине-фиолетовую окраску, а при добавлении разведенной серной кислоты — сине-зеленую, переходящую в желтую. Это позволяет отличать феназепам от других производных бензодиазепина.

Воздействие щелочами в жестких условиях (сплавление с гидроксидом натрия) приводит к разрушению молекул производных бензодиазепина и выделению из амидной группы аммиака или метиламина (дiazepam), обнаруживаемых с помощью лакмусовой бумаги. Оксазепам в этих условиях образует на стенках пробирки налет изумрудно-зеленого цвета.

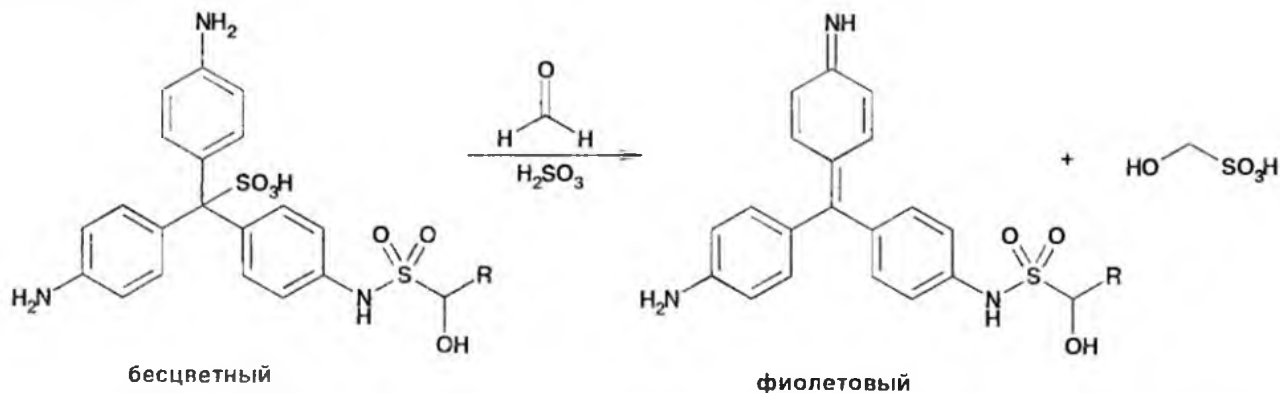
Органически связанные атомы хлора (оксазепам, diazepam) и брома (феназепам) обнаруживают с помощью пробы Бейльштейна. Сущность этой пробы заключается в том, что крупинка вещества, внесенная на медной проволоке в бесцветное пламя горелки, окрашивает его в зеленый цвет. Окраска обусловлена образованием летучих галогенидов меди.

Атомы галогенов можно обнаруживать также путем сжигания в колбе с кислородом, используя в качестве поглощающей жидкости раствор гидроксида натрия. Затем подкисляют полученный раствор серной кислотой и выполняют реакцию на хлориды или бромиды.

Идентифицировать производные бензодиазепина можно по образованию окрашенных флуоресцирующих продуктов в результате воздействия хлорной, серной и другими кислотами. Так, феназепам можно обнаружить по зеленовато-желтой окраске и флуоресценции в УФ-свете (при длине волны 254 нм) его раствора в смеси хлороформа, этанола и 2-х капель раствора хлорной кислоты.

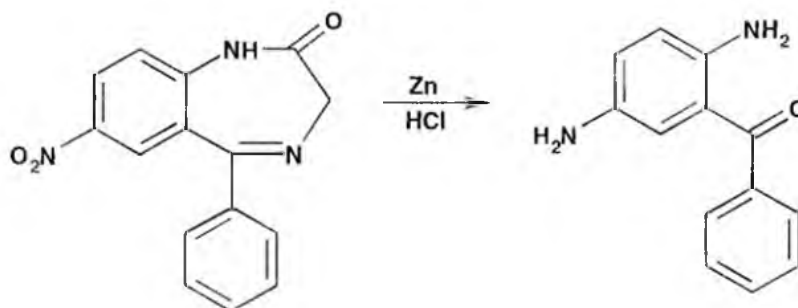
Ввиду наличия в молекулах третичных атомов азота производные бензодиазепина дают положительные реакции с *осадительными* (общееалкалоидными) реактивами (Драгендорфа, Бушарда, пикриновой кислотой), а также с солью Рейнске. Так, например, из раствора diazepam в разведенной хлороводородной кислоте при добавлении рейнкеата аммония выпадает розовый осадок, растворимый в ацетоне.

Для идентификации оксазепам выполняют реакцию на амидокарбинольную часть молекулы. После нагревания спиртового раствора оксазепам с концентрированной фосфорной кислотой и добавления фуксинсернистой кислоты появляется фиолетовое окрашивание. Реакция основана на гидролизе амидокарбинольной группы с образованием формальдегида, который связывается фуксинсернистой кислотой, восстанавливая при этом хиноидную структуру красителя (в присутствии сернистой кислоты):



При кипячении феназепам в растворе гидроксида натрия выделяется аммиак, который обнаруживают по посинению влажной красной лакмусовой бумаги, а раствор после подкисления хлороводородной кислотой и фильтрования дает положительную реакцию на бромиды.

Насыщенный раствор нитразепам в метаноле после добавления раствора гидроксида натрия и нагревания приобретает интенсивное желтое окрашивание. Нитрогруппу в нитразепаме можно обнаружить по реакции его спиртового раствора с раствором гидроксида натрия. Появляется желтое окрашивание, вызванное образованием ацисоли. Нитразепам можно также гидрировать цинковой пылью в присутствии хлороводородной кислоты. Происходит гидролиз и гидрирование ароматической нитрогруппы до аминогруппы с образованием 2,5-диаминобензофенона:

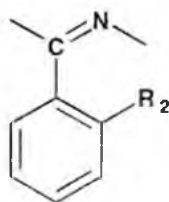


Обе аминогруппы с диазореактивом образуют *бис*-азосоединение (темно-красное окрашивание).

Подлинность диазепама можно установить по цветной реакции с нингидрином. При кипячении смеси этого реактива с диазепамом и этанолом появляется светло-синее окрашивание, переходящее в красное или оранжево-красное после добавления раствора сульфата меди. Хлордиазепоксид в этих условиях дает коричневую, а нитразепам — желто-коричневую окраску.

Наличие посторонних примесей (производных 2-аминобензофенона) устанавливают методом ТСХ на пластинках Силуфол УФ-254. Хроматографируют восходящим методом вместе со свидетелем в различных системах растворителей. Содержание примесей оценивают по величине и интенсивности окраски пятен, сравнивая со свидетелями в УФ-свете при длине волны 254 нм. Этот метод используют для испытания подлинности медазепама в таблетках. Методом ГЖХ определяют в диазепаме содержание остаточных растворителей (изопропилового спирта — не более 0,2%), используя раствор внутреннего стандарта (бутанола-2).

Титрование производных бензодиазепина ацидиметрическим методом в водных или спиртовых растворах невозможно, так как основность атома азота в положении 4 сильно понижена за счет сопряжения с ароматическим ядром:

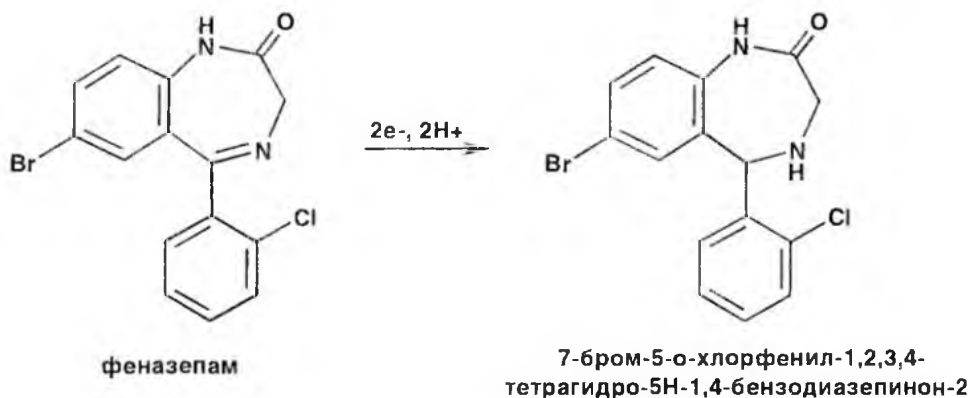


Количественное определение производных бензодиазепина выполняют методом неводного титрования, используя в качестве растворителей муравьиную кислоту (феназепам и оксазепам) в сочетании с уксусным ангидридом. Нитразепам и диазепам растворяют в уксусном ангидриде, а хлордиазепоксид — в ледяной уксусной кислоте. Титрантом во всех случаях служит 0,1 М раствор хлорной кислоты. Эквивалентную точку устанавливают с помощью индикатора кристаллического фиолетового или потенциометрическим методом.

Количественное содержание производных бензодиазепина в лекарственных формах можно определить спектрофотометрическим методом по собственному поглощению растворов в указанных максимумах поглощения (медазепам, феназепам, оксазепам и др.), а также фотоколориметрическим методом с использованием реакции азосочетания (после предварительного гидролиза и диазотирования) или других цветных реакций.

Фармакопея США для количественного определения хлордиазепоксида рекомендует метод ВЭЖХ со стандартным образцом в подвижной фазе, включающей метанол и воду (60:40).

Для аналитических целей может быть использована способность феназепама восстанавливаться:



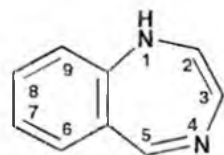
Этот процесс лежит в основе полярографического анализа феназепама.

Хранят лекарственные вещества по списку Б в сухом, защищенном от света месте. Они постепенно гидролизуются до аминобензофенона.

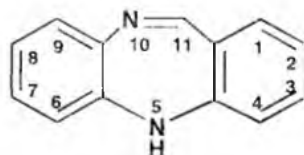
Производные бензодиазепина применяют в качестве транквилизаторов в виде таблеток, содержащих по 0,005–0,010 г. Феназепам более активен, поэтому его назначают в меньших дозах — по 0,0005–0,0025 г. Медазепам используют как «дневной» транквилизатор.

71.5. Производные дибензодиазепина

Наряду с производными бензодиазепина применяют также клозапин, являющийся метилпиперазинилзамещенным производным дибензо-1,4-диазепина (табл. 71.4).



1,4-бензодиазепин



5H-добензо-1,4-диазепин

71.4. Свойства клозапина

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Clozapine — клозапин (Азалептин)	8-хлор-11-(4-метил-1-пиперазинил)-5H-добензо-[b,e][1,4]-диазепин	Зеленовато-желтый мелкокристаллический порошок без запаха. Т. пл. 183-187°C

Клозапин — кристаллическое вещество, характеризуется наличием зеленовато-желтого окрашивания. Практически нерастворим в воде, умеренно растворим в этаноле, мало — в эфире, легко растворим в хлороформе.

По ФС подлинность клозапина подтверждают с помощью ИК- и УФ-спектров. ИК-спектр снимают в дисках из бромида калия в области 4000-400 см⁻¹. Он должен полностью совпадать с прилагаемым к ФС рисунком спектра. УФ-спектр 0,001%-ного раствора клозапина в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты имеет максимумы поглощения при 246 и 294 нм и минимум — при 225 нм.

Посторонние примеси (не более 1%) определяют методом ТСХ на пластинках со слоем силикагеля. Свидетелями служат сам клозапин и оксазепам. Хроматографируют восходящим методом в системе растворителей бензол-этанол-раствор аммиака (50:10:0,5). Остаточные растворители определяют методом ГЖХ (допустимо содержание изопропанола не более 0,1%).

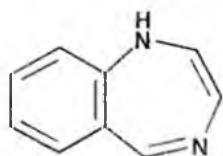
Количественное определение клозапина выполняют методом неводного титрования, используя в качестве растворителя уксусный ангидрид. Титрант — 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор — кристаллический фиолетовый.

Хранят клозапин по списку Б в сухом, защищенном от света месте.

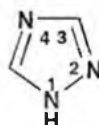
Клозапин проявляет сильное нейролептическое (антипсихотическое) и седативное действие. Назначают его при острых и хронических формах шизофрении, психозах, агрессивности, ухудшении настроения, расстройствах сна и других психопатических состояниях. Выпускают в таблетках по 0,025 и 0,1 г и 2%-ных растворах в ампулах по 2 мл для инъекций.

71.6. Производные триазолобензодиазеина

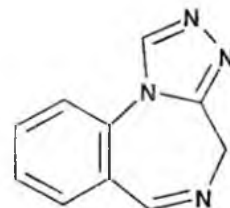
Триазоло[4,3a][1,4]бензодиазепин представляет собой конденсированную систему, включающую 1,4-бензодиазепин и 1,2,4-триазол. Введение триазолового цикла не только сохраняет, но и расширяет спектр фармакологического действия.



1,4-бензодиазепин



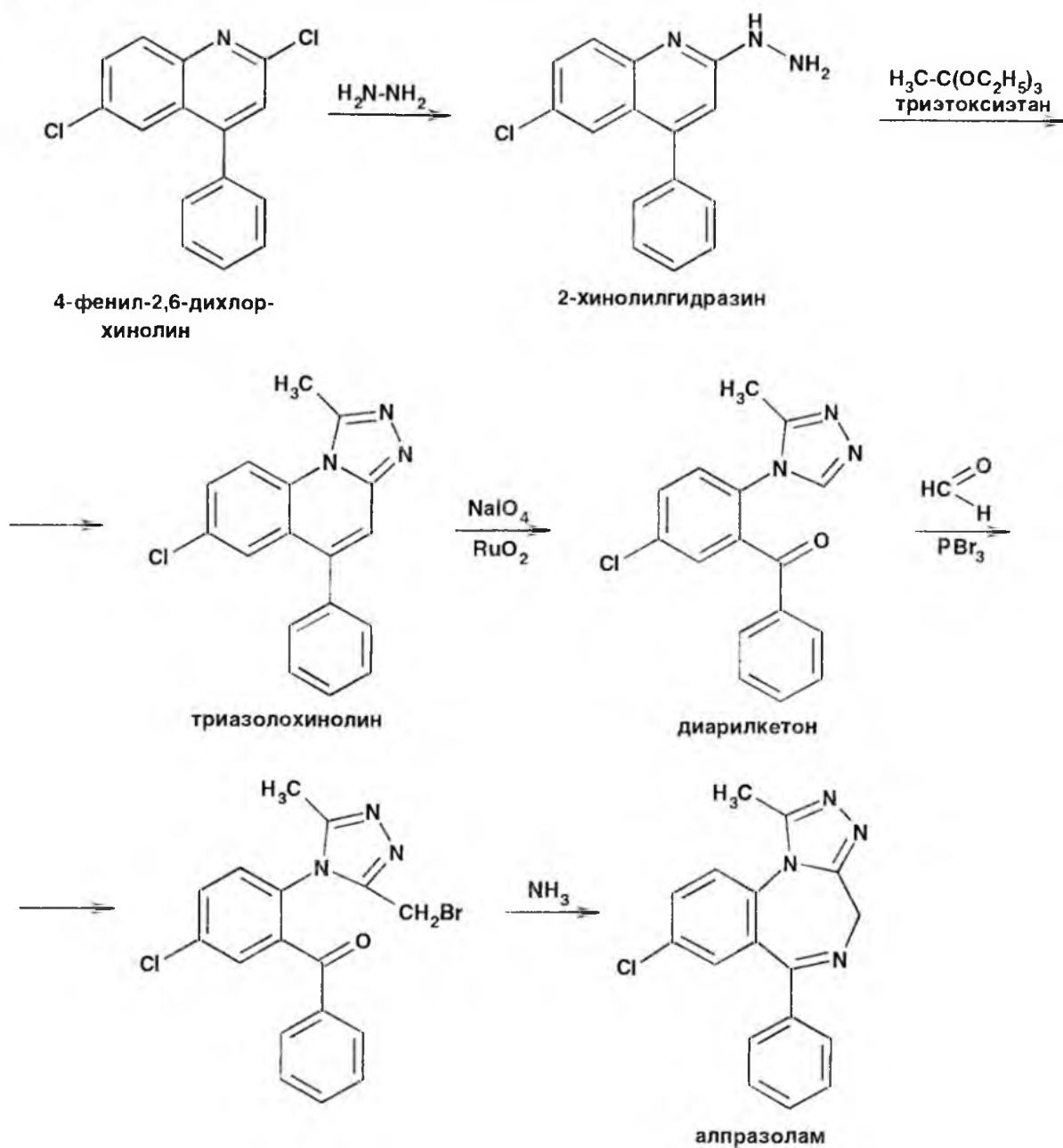
1,2,4-триазол



триазоло[4,3a]
[1,4]бензодиазепин

Указанная конденсированная система является структурной основой транквилизатора алпразолама (табл. 71.5).

Синтез алпразолама основан на введении гидразина в дихлорпроизводное хинолина, последующем формировании триазолового цикла и получении диарилкетона путем конденсации с триэтокситаном. Затем в триазольный фрагмент вводят бромметильную группу и завершают синтез конденсацией диарилкетона с аммиаком.



71.5. Свойства алпразолама

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Alprazolam — алпразолам (Алзолам)	8-хлор-1-метил-6-фенил-4H-[1,2,4]-триазоло[4,3a][1,4]бензодиазепин	Белый или белый со слабым желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок без запаха. Т. пл. 225-230°C

Алпразолам — кристаллическое вещество, практически нерастворимое в воде и эфире, умеренно растворимое в этаноле и легко растворимое в хлороформе, мало растворимое в ацетоне и этилацетате.

Подлинность алпразолама устанавливают по ИК-спектру, снятому в вазелиновом масле в области $4000\text{--}700\text{ см}^{-1}$. Его полосы и интенсивность поглощения должны соответствовать рисунку спектра, прилагаемому к ФС. УФ-спектр 0,0004%-ного раствора алпразолама в этаноле в области $220\text{--}350\text{ нм}$ должен иметь максимум поглощения при 223 нм и плечо в области $240\text{--}250\text{ нм}$.

Посторонние органические примеси устанавливают методом ТСХ, используя хлороформные растворы испытуемого вещества и свидетеля. Хроматографируют восходящим методом на пластинках в системе растворителей этилацетат-метанол-раствор аммиака концентрированный (40:10:15). После высушивания детектируют в УФ-свете при 254 нм и сравнивают совокупность величины и окраски пятен. Индивидуальной примеси должно быть не более 0,3%, сумма примесей не должна превышать 1%.

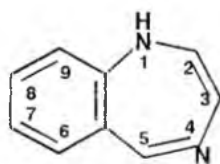
Количественное определение алпразолама выполняют методом неводного титрования, используя в качестве растворителя уксусный ангидрид, титранта — 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор кристаллический фиолетовый. Фармакопея США рекомендует для количественного определения метод ВЭЖХ с внутренним стандартом (триаолом) в подвижной фазе ацетонитрил-хлороформ-бутанол-вода-ледяная уксусная кислота (850:80:50:20:0,5), детектируют спектрофотометрически при 254 нм .

Хранят алпразолам по списку Б в сухом, прохладном, защищенном от света месте.

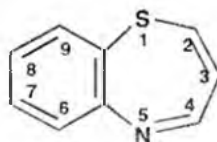
Алпразолам — высокоэффективный транквилизатор, снотворное, анксиолитическое, миорелаксирующее средство. Назначают при депрессиях и реактивно-депрессивных состояниях для снятия чувства тревоги, беспокойства, страха внутрь в таблетках по 0,25 или 0,5 мг.

71.7. Производные 1,5-бензотиазепина

Бензотиазепин отличается от 1,4-бензодиазепина наличием в положении 1 атома серы вместо азота и расположением гетероатомов:



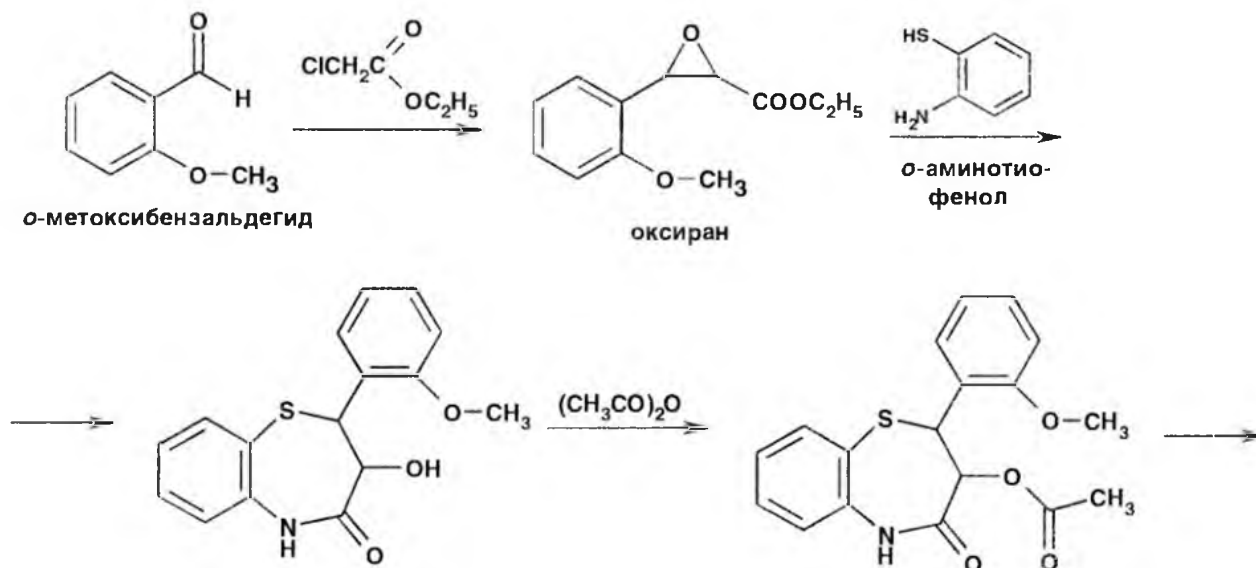
1,4-бензодиазепин



1,5-бензотиазепин

Применяют лекарственное вещество дилтиазема гидрохлорид, имеющее ряд заместителей (метоксифенил-, ацетокси- и диметиламиноэтил-) в структуре 1,5-бензотиазепина (табл. 71.6).

Для формирования тиазепинового цикла синтезируют оксиран из *o*-метоксибензальдегида и этилового эфира хлоруксусной кислоты. Затем проводят циклоконденсацию оксирана с *o*-аминотиофенолом. В полученном бензотиазеписине ацетилируют гидроксил и алкилируют амидный атом азота *N,N*-диметиламиноэтилхлоридом:





71.6. Свойства дилтиазема гидрохлорида

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Diltiazem Hydrochloride — дилтиазема гидрохлорид (Дилзем)	D-цис-3-ацетоксн-2,3-дигидро-5-[2-(диметиламино)-этил]-2-(2-метоксифенил)-1,5-бензотиазепин-4(5H)-она гидрохлорид	Белый кристаллический порошок или тонкие кристаллы без запаха. Т. пл. 210°C (с разложением). Удельное вращение от +110 до +116° (1%-ный водный раствор)

Дилтиазема гидрохлорид (табл. 71.6) — белое кристаллическое вещество, растворимое в воде, метаноле, хлороформе, муравьиной кислоте, нерастворимое в эфире.

Фармакопея США рекомендует при испытании на подлинность подтверждать наличие хлорид-иона и измерять ИК-спектр, сравнивая его со стандартным образцом. Для испытания подлинности и количественного определения дилтиазема гидрохлорида рекомендован метод ВЭЖХ.

Количественное определение выполняют, используя стандартный раствор дилтиазема и подвижную фазу, содержащую буферный раствор (смесь камфоросульфоновой кислоты, ацетата натрия и гидроксида натрия до pH 6,2)-ацетонитрил-метанол (50:25:25). Детектируют в УФ-области при 240 нм.

Подлинность дилтиазема в капсулах устанавливают методом ТСХ по значению R_f , которое должно соответствовать стандартному образцу по расположению и значению. Количественное определение выполняют методом УФ-спектрофотометрии.

Хранят дилтиазема гидрохлорид по списку Б в сухом, защищенном от света месте, в плотно укупоренной таре при температуре 15–25°C.

Он является антагонистом ионов кальция, обладает гипотензивным, коронарорасширяющим и антиаритмическим действием. Назначают при различных формах стенокардии, гипертонии, аритмии, ишемической болезни сердца внутрь в виде таблеток по 0,03 или 0,06 г или капсул по 0,09 или 0,12 г.

ГЛАВА 72.

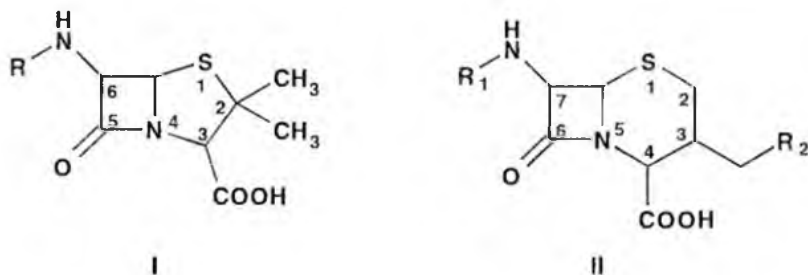
КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ β-ЛАКТАМИДОВ ТИАЗОЛИДИНА И ДИГИДРОТИАЗИНА (ПЕНИЦИЛЛИНЫ И ЦЕФАЛОСПОРИНЫ)

72.1. Общая характеристика

β-Лактамные антибиотики (β-лактамы) содержат в молекуле лактамный цикл. Среди них различают моноциклические и бициклические β-лактамы. К числу моноциклических β-лактамов относятся природные антибиотики *нокардицины* и *монобактамы*, а также синтетические *азетидиноны*, в т. ч. *моносультыфактамы*. К бициклическим от-

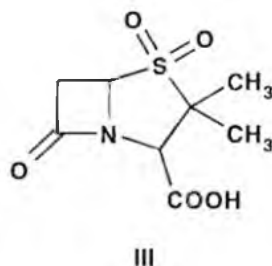
носятся соединения, в которых четырехчленный лактамный цикл сконденсирован с другим циклом по атому азота и соседнему с ним атому углерода. Вторым циклом в системе является пятичленный тиазolidиновый (*пенамы*), пирролидиновый (*карбопенамы*) или оксазолидиновый (*оксапенамы*) цикл либо шестичленный дигидротиаиновый цикл (*цефалоспорины* и *цефамицины*).

К бициклическим β -лактамидам относятся пенициллины (I) и сходные с ними по химической структуре цефалоспорины (II):

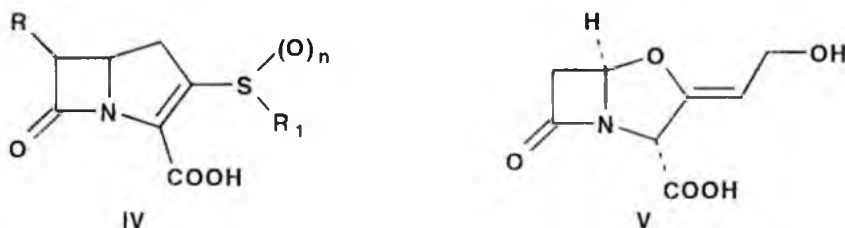


Механизм антибактериального действия β -лактамов состоит в блокировании конечной стадии образования стенки бактерий, которое вызывает лизис клетки. Под влиянием ферментов — лактамаз происходит процесс инактивации антибиотиков. Действие этих ингибиторов основано на конкурентном антагонизме с пенициллинами, поскольку и те и другие содержат β -лактамоное ядро.

При окислении атома серы тиазolidинового цикла у производных пенициллановой кислоты образуются соединения, способные подавлять β -лактамазы. Примером могут служить производные 1,1-диоксида пенициллановой кислоты (III):

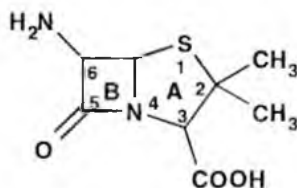


Широким спектром антимикробного действия и способностью ингибировать β -лактамазы обладают *карбапенамы* (IV), продуцируемые микроорганизмами рода *Streptomyces*. Из *оксипенамов* слабой антимикробной активностью, но активной способностью подавлять многие β -лактамазы обладает клавулановая кислота (V), продуцируемая *Streptomyces clavuligerus*.



72.2. Пенициллины

Структурной основой лекарственных веществ природных и полусинтетических пенициллинов является 6-аминопенициллановая кислота, которая включает конденсированные тиазolidиновый (A) и лактамный (B) циклы:

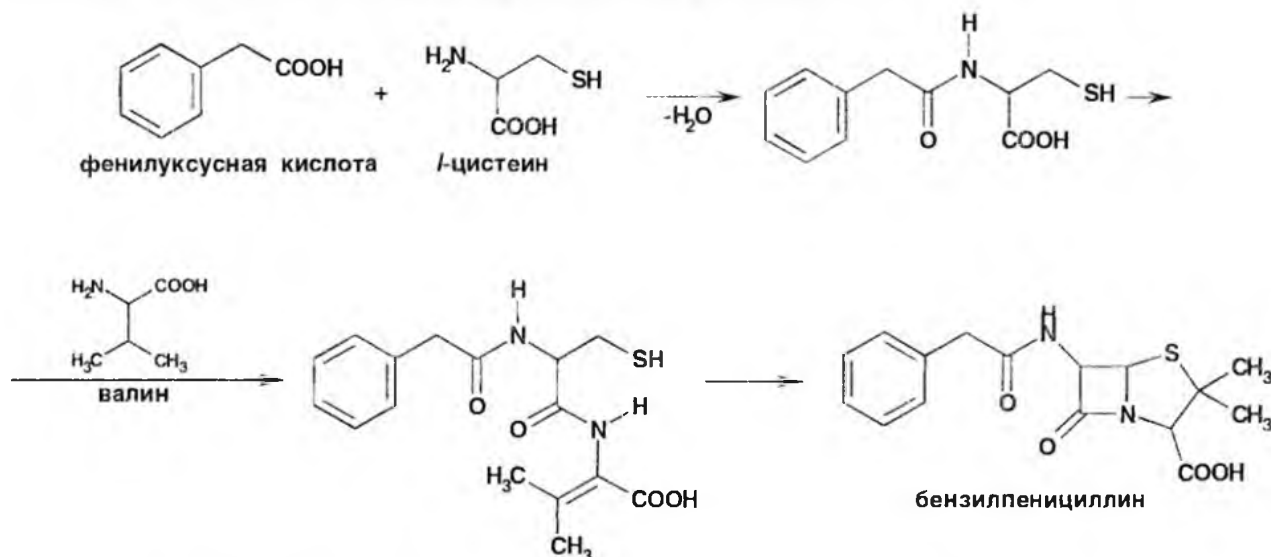


Лактамный цикл впервые обнаружен в природных пенициллинах и отличается большой лабильностью к воздействию различных факторов.

Специфичность биологической активности пенициллинов прежде всего обусловлена наличием в молекуле тиазolidинового и β -лактамного циклов. Расщепление одного из них приводит к полной потере активности. Важная роль в сохранении антибактериальной активности принадлежит также пространственной конфигурации молекул пенициллинов. Характер группировок, присоединенных к гетероциклической системе в положениях 2 и 3, не оказывает заметного влияния на биологическую активность. Различную химическую структуру может иметь радикал, замещающий атом водорода в аминогруппе, которая присоединена к лактамному циклу в положении 6. Это позволило получить ряд высокоактивных полусинтетических аналогов более устойчивых, чем природный пенициллин.

Пенициллин получают путем микробиологического синтеза. Отобранные для этой цели в результате селекции промышленные штаммы плесени выделяют более 3 мг/мл бензилпенициллина за 90–120 ч ферментации, что в сотни раз больше, чем удавалось получать пенициллина из природных штаммов. В состав питательной среды обычно входит 1–4% кукурузного экстракта, 3–5% лактозы, 1–2% глюкозы, 0,2–0,5% животного или растительного жира, небольшие количества минеральных солей. Обязательным компонентом является *предшественник*, химическая структура которого сходна с соответствующим данному антибиотику радикалу в положении 6. В частности, при производстве бензилпенициллина предшественником служит фенилуксусная кислота или ее производные; для биосинтеза феноксиметилпенициллина — феноксиуксусная кислота и т. д.

Исследование биосинтеза пенициллина с помощью меченых соединений позволило установить, что формирование молекулы осуществляется за счет содержащихся в питательной среде аминокислот (цистеина, валина) и соответствующих предшественников. Схема биосинтеза молекулы бензилпенициллина заключается в следующем:



Процесс биосинтеза пенициллинов происходит в асептических условиях при непрерывной аэрации воздухом, температуре около 24°С, pH 6,0–6,5 и должен сопровождаться постоянным перемешиванием. Наличие жира в питательной среде оказывает неогасающее действие и одновременно стимулирует процесс биосинтеза пенициллинов.

Выделение пенициллина из культуральной жидкости осуществляют фильтрованием или центрифугированием. Вначале мицелий и нерастворимые минеральные соли отделяют от культуральной жидкости. Очистку культуральной жидкости и выделение из нее пенициллина последовательно проводят способом *замены растворителя* (табл. 72.1).

72.1. Схема очистки способом замены растворителя

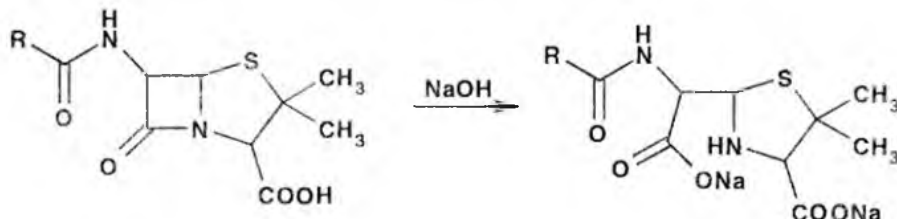
Растворитель	pH	Форма пенициллина
Культуральная жидкость (растворитель — вода)	6,0–6,5	Пенициллин-кислота и балластные вещества
Амиллацетат или бутилацетат	6,0–6,5	Экстракт пенициллина-кислоты и балластные вещества
Буферный раствор (гидрокарбоната натрия)	7,0	Водный раствор натриевой соли пенициллина с примесью балластных веществ
Хлороформ и раствор хлороводородной кислоты	2,0	Экстракт пенициллина-кислоты
Буферный раствор (гидрокарбоната натрия)	7,0	Водный раствор натриевой соли пенициллина, свободный от балластных веществ

Отделяют пенициллины друг от друга различными способами: адсорбционной хроматографией (на активированном угле или оксиде алюминия); распределительной хроматографией (на силикагеле) или противоточным распределением. Воду из растворов удаляют при температуре от –20 до –30°С и глубоком вакууме (лиофильная сушка) или пользуясь распылительной сушилкой, что позволяет предотвратить разложение. Кристаллические соли высокой степени чистоты получают перекристаллизацией из органических растворителей.

Особенно широко для очистки пенициллинов применяют ионообменную сорбцию. Суть метода состоит в том, что водные растворы антибиотиков пропускают через колонки с ионообменными смолами (катионитами или анионитами). В зависимости от химических свойств антибиотика и вида ионита на нем будут сорбироваться либо антибиотик, либо содержащиеся в растворе примеси. Подбирая соответствующие условия сорбции, достигают высокой степени очистки.

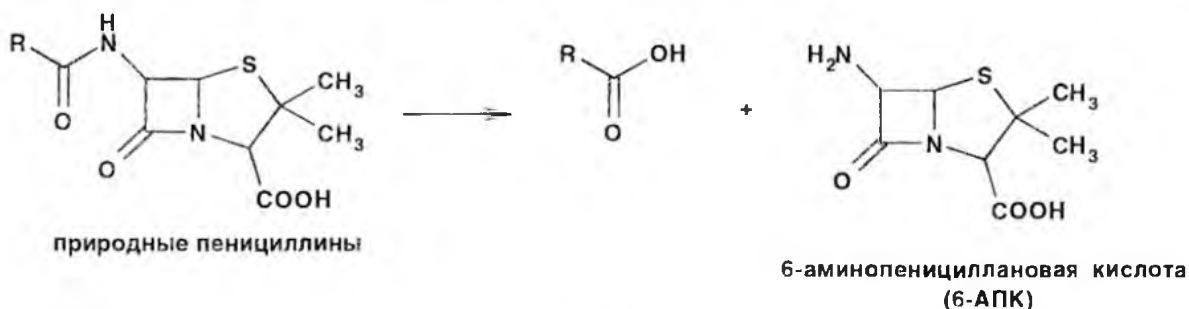
Применяемые в настоящее время природные пенициллины продуцируют *Penicillium chrysogenum*, *P. notatum* или родственные микроорганизмы. Этими же микроорганизмами продуцируется феноксиметилпенициллин, представляющий собой (6*R*)-6(2-феноксикарбамидо)-пенициллановую кислоту.

Пенициллины за счет наличия в молекуле карбоксильной группы являются кислотами, представляющими собой кристаллические вещества, очень гигроскопичные и легко инактивирующиеся. Инактивация происходит под действием кислот, щелочей и других факторов вследствие гидролиза очень лабильного β-лактамного цикла с потерей биологической активности в результате образования неактивной пенициллоиновой кислоты:



Природный бензилпенициллин применяют в виде натриевой, калиевой и других солей. Созданные на его основе многочисленные лекарственные формы отличаются наиболее высокой химиотерапевтической эффективностью и наименьшей токсичностью. Однако β-лактамный цикл бензилпенициллина легко разрушается под действием фермента *пенициллиназы* (β-лактамазы), продуцируемой многими микроорганизмами. Кроме того, многолетнее его применение привело к широкому распространению резистентных микробов. Эти обстоятельства послужили предпосылкой создания *полусинтетических пенициллинов*.

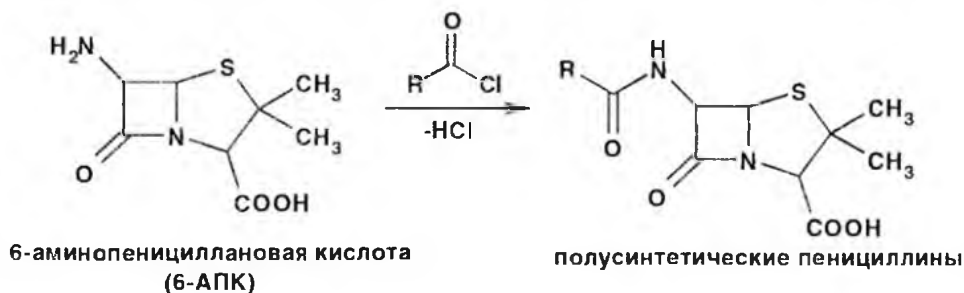
Решение такой сложной проблемы стало возможным после выделения в 1957 г. 6-аминопенициллановой кислоты (6-АПК), являющейся «ядром» пенициллина. Получают 6-АПК из бензилпенициллина (или других пенициллинов), воздействуя ферментом пенициллинацилазой, продуцируемым бактериями. Реже используют химические методы расщепления пенициллинов до 6-АПК. Процесс происходит по схеме:



Извлекают 6-АПК из водного гидролизата экстракцией или с помощью ионообменной хроматографии.

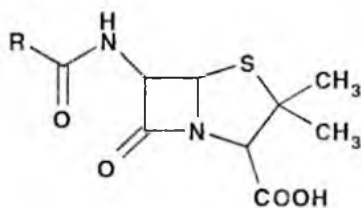
Таким образом, первая стадия производства полусинтетических пенициллинов состоит из биосинтеза 6-АПК. На второй стадии осуществляется ацилирование амина в молекуле 6-АПК соответствующей кислотой или ее хлорангидридом.

На основе 6-АПК синтезировано большое количество (более 20 тысяч) полусинтетических пенициллинов, представляющих собой ацильные производные. В качестве ацилирующих агентов используют хлорангидриды карбоновых кислот:



Биологические свойства полусинтетических пенициллинов зависят от характера заместителя в положении 6. Некоторые из синтезированных полусинтетических пенициллинов, сохраняя высокую эффективность и низкую токсичность бензилпенициллина, приобрели новые качества, например повышение устойчивости и расширение спектра действия. Устойчивость к β-лактамазам обеспечивают заместители, создающие стерические препятствия разрыву β-лактамного цикла. Поэтому синтетические пенициллины с аминогруппой и карбоксилатом в боковой цепи (в положении 6), как правило, обладают более широким спектром антибактериального действия, чем природные пенициллины. В результате разработаны и внедрены в производство такие полусинтетические пенициллины, как оксациллин, ампициллин, карбенициллин, амоксициллин, диклоксациллин, карфенциллин и др.

Общая формула природных и полусинтетических пенициллинов:



В настоящее время из многочисленных известных природных пенициллинов медицинское применение имеют натриевая, калиевая, новокаиновая соли бензилпенициллина, бензатинбензилпенициллин (*N,N*-дибензилэтилендиаминовая соль бензилпенициллина) и феноксиметилпенициллин. Полусинтетические пенициллины характеризуются наличием в молекуле ароматического или гетероциклического радикала. Из них наиболее широко применяют ампициллин, оксациллин, карбенициллина динатриевую соль, амоксициллин (табл. 72.2).

72.2. Химическая структура пенициллинов

Радикал R	Пенициллин	Радикал R	Пенициллин
Природные			
	Бензилпенициллин		Феноксиметилпенициллин
Полусинтетические			
	Ампициллин		Оксациллин
	Карбенициллин		Амоксициллин

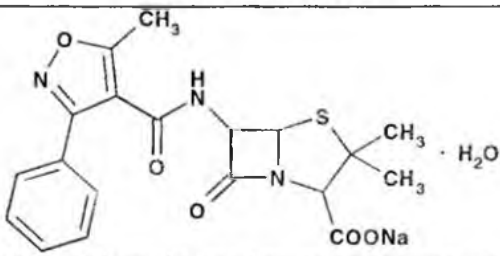
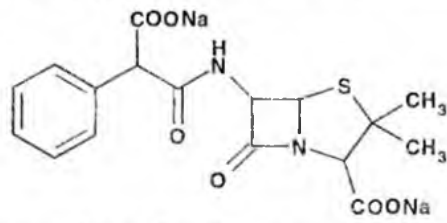
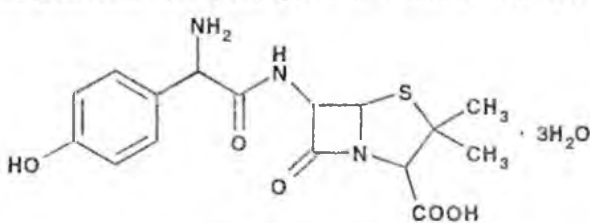
По физическим свойствам природные пенициллины и их синтетические аналоги представляют собой белые или почти белые кристаллические порошки без запаха. Натриевая и калиевая соли бензилпенициллина слегка гигроскопичны. Карбенициллина динатриевая соль гигроскопична, а феноксиметилпенициллин негигроскопичен (табл. 72.3).

Натриевая и калиевая соли бензилпенициллина, натриевая соль оксациллина, динатриевая соль карбенициллина очень легко или легко растворимы в воде. Новокаиновая соль бензилпенициллина, бензатинбензилпенициллин, феноксиметилпенициллин, амоксициллин и ампициллин мало или очень мало растворимы в воде. Натриевая и калиевая соли бензилпенициллина, феноксиметилпенициллин растворимы в этиловом и метиловом спиртах, новокаиновая соль бензилпенициллина мало в них растворима. В этаноле ампициллин практически нерастворим, натриевая соль оксациллина трудно растворима, а динатриевая соль карбенициллина медленно растворима. Натриевые и калиевые соли пенициллинов, а также ампициллин, амоксициллин, бензатинбензилпенициллин практически нерастворимы в хлороформе и эфире. Феноксиметилпенициллин умеренно растворим в хлороформе, новокаиновая соль бензилпенициллина трудно в нем растворима, бензатинбензилпенициллин легко растворим в диметилформамиде. Амоксициллин нерастворим в бензоле и тетрагидрометане.

72.3. Свойства пенициллинов

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Benzylpenicillin Sodium — бензилпенициллина натриевая соль		Белый мелкокристаллический порошок, слегка гигроскопичен. Удельное вращение от +285 до +310° (2%-ный водный раствор)
Benzylpenicillin Potassium — бензилпенициллина калиевая соль		Белый мелкокристаллический порошок, слегка гигроскопичен. Удельное вращение от +285 до +310° (2%-ный водный раствор)
Benzylpenicillin-Procaine — бензилпенициллина новокаиновая соль		Белый кристаллический порошок без запаха. Удельное вращение от +165 до +180° (1%-ный раствор в смеси 3 ч этанола и 2 ч воды)
Benzathine Benzylpenicillin — бензатинбензилпенициллин (Бициллин-1)		Белый порошок без запаха или почти без запаха
Phenoxymethylpenicillin — феноксиметилпенициллин		Белый кристаллический порошок. Удельное вращение от +190 до +200° (1%-ный раствор в этаноле)
Ampicillin — ампициллин		Белый мелкокристаллический порошок без запаха. Удельное вращение от +280 до +305° (0,25%-ный водный раствор)

Окончание таблицы 72.3

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Oxacillin Sodium — оксациллина натриевая соль	 натриевой соли 3-фенил-5-метил-4-изоксазолилпенициллина моногидрат	Белый мелкокристаллический порошок. Удельное вращение от +200 до +221° (1%-ный водный раствор)
Carbenicillin Disodium — карбенициллина динатриевая соль	 динатриевая соль 6-(α-карбоксифенилacetамидо) пенициллановой кислоты	Порошок белого или почти белого цвета. Гигроскопичен. Удельное вращение от +182 до +196° (1%-ный водный раствор)
Amoxicillin — амоксициллин	 α-амино-β-оксибензилпенициллин	Белого или почти белого цвета кристаллический порошок. Удельное вращение от +290 до +315° (0,2%-ный водный раствор)

Подлинность природных и синтетических пенициллинов подтверждают с помощью УФ- и ИК-спектрофотометрии. Устанавливают значения оптических плотностей растворов солей бензилпенициллина при длинах волн 280 и 263 нм, разность между которыми должна быть не менее 0,72. У феноксиметилпенициллина при 268 и 274 нм имеются максимумы поглощения, а при 272 нм — минимум, причем отношение оптических плотностей при длинах волн 268 и 274 нм должно быть в пределах 1,21–1,24. Для растворов ампициллина устанавливают значения оптических плотностей в максимумах (256, 261, 267 нм) и минимумах (255, 260, 266 нм) поглощения.

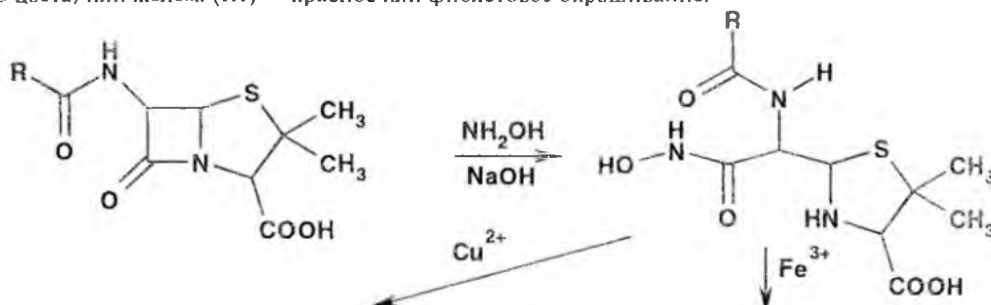
ИК-спектры природных и полусинтетических пенициллинов идентифицируют по совпадению с полосами поглощения соответствующих стандартных образцов в области 4000–400 см⁻¹. Подлинность бензилпенициллина натриевой, калиевой, новокаиновой солей и амоксициллина устанавливают также методом ТСХ на силикагеле Н или пластинках Сорбфил с последующим проявлением в парах йода.

Важная физическая константа пенициллинов — удельное вращение водных или спиртовых растворов. Все они вращают плоскость поляризованного света вправо (см. табл. 72.3).

Для установления подлинности ампициллина и бензатинбензилпенициллина, а также определения содержания в нем бензилпенициллина используют метод ВЭЖХ. Подлинность подтверждают, сравнивая время удерживания пика со стандартным образцом.

Химические реакции, используемые для испытаний подлинности пенициллинов, основаны на обнаружении в их молекулах различных функциональных групп, продуктов деструкции, атома серы, связанных аминов, катионов калия и натрия.

Для испытания подлинности пенициллинов и их полусинтетических аналогов используют цветную реакцию, основанную на разрыве β-лактамного цикла с образованием внутрикомплексной соли меди (II) с гидроксамовой кислотой (осадок зеленого цвета) или железа (III) — красное или фиолетовое окрашивание:



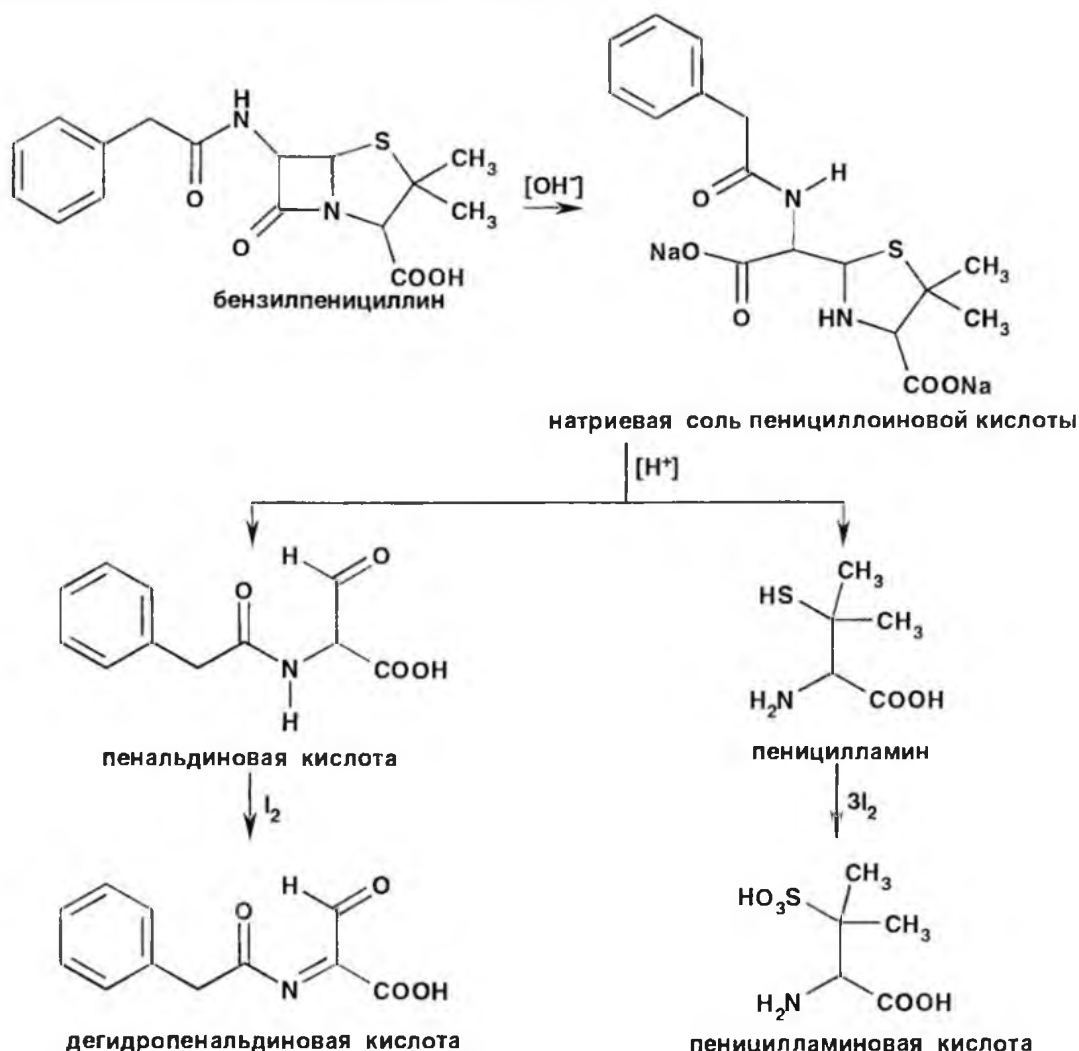
Ряд испытаний выполняют для установления степени чистоты природных и синтетических пенициллинов. По величине оптической плотности растворов определяют светопоглощающие примеси. Выбор длины волны и допустимые значения оптической плотности зависят от химической структуры испытуемого пенициллина. В некоторых пенициллинах устанавливают допустимое ФС содержание йодсорбирующих примесей (0,5-6%) методом обратного йодометрического определения в фосфатном или ацетатном буфере.

Природные и синтетические пенициллины испытывают на наличие воды (по методу К. Фишера) и устанавливают pH растворов или водных суспензий (потенциометрически). В соответствии с требованиями ФС пенициллины и их полусинтетические аналоги подвергают испытаниям на прозрачность и цветность растворов, микробиологическую чистоту, токсичность, пирогенность, стерильность (ГФ XI, вып. 2, с. 182, 183, 187).

Методом ГЖХ в пенициллинах определяют содержание остаточных растворителей (аcetона, метилхлорида, изопропилового спирта, *n*-пропанола, изоамилацетата), которые используются в процессе получения и очистки. Такие испытания предусматривают ФС на бензатинбензилпенициллин, амоксициллин, ампициллин и оксациллина натриевую соль. В ампициллине тем же методом определяют примеси триметиламина (до 0,05%) и диметиланилина (до 0,002%). В бензилпенициллина новокаиновой соли и карбенициллина динатриевой соли методом ВЭЖХ определяют содержание бензилпенициллина натриевой соли, а в феноксиметилпенициллине тем же методом — содержание примеси феноксиуксусной кислоты (до 0,5%). Метод ВЭЖХ используют также для количественного определения амоксициллина по стандартному образцу с использованием в качестве подвижной фазы ацетонитрила и спектрофотометрического детектора (230 нм).

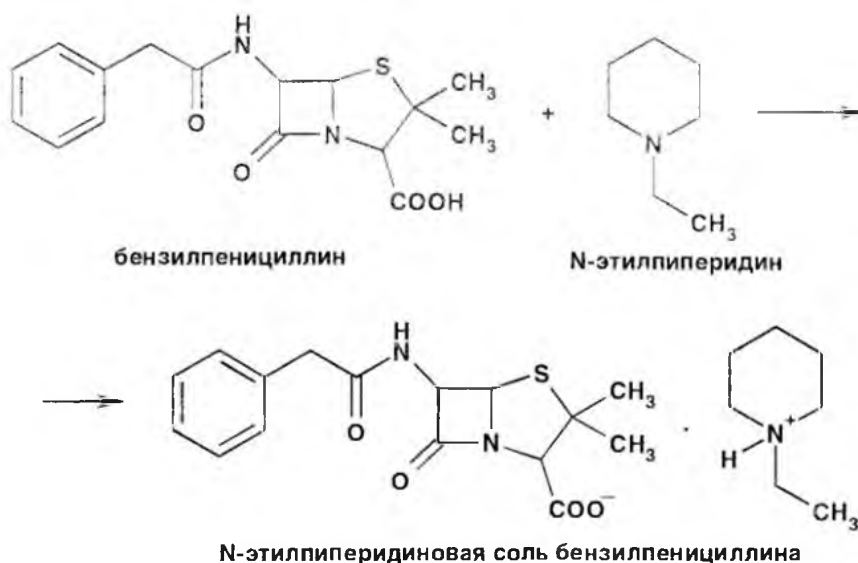
Количественное определение пенициллинов выполняют химическими методами. В некоторых из них (натриевой, калиевой, новокаиновой солях бензилпенициллина, феноксиметилпенициллине и амоксициллине) сумму пенициллинов определяют йодометрическим методом. Сущность способа заключается в том, что продукт инактивации пенициллина (1 М раствором гидроксида натрия при комнатной температуре) — натриевую соль пенициллоиновой кислоты окисляют йодом. Процесс окисления необходимо проводить при pH 4,5 (ацетатный буфер).

Схема инактивации и окисления на примере бензилпенициллина:



Определение суммы пенициллинов выполняют обратным йодометрическим методом. Избыток 0,01 М раствора йода оттитровывают раствором тиосульфата натрия той же концентрации после 20 мин пребывания ее в темном месте (индикатор крахмал). Одновременно проводят контрольный опыт с тем же количеством пенициллина, не подвергнутого щелочному гидролизу, а также йодометрическое определение соответствующего ГСО.

Количественное определение натриевой, калиевой и новокаиновой солей бензилпенициллина выполняют гравиметрическим методом. Бензилпенициллин извлекают амилацетатом и количественно осаждают в виде N-этилпиперидиновой соли:

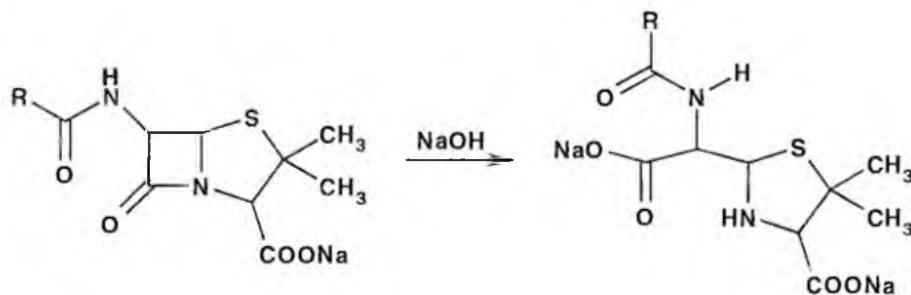


Осадок N-этилпиперидиновой соли бензилпенициллина промывают, высушивают до постоянной массы и взвешивают. Затем делают пересчет на соответствующую соль.

В новокаиновой соли бензилпенициллина определяют содержание новокаина (прокаина) спектрофотометрическим методом в водно-метанольном растворе при длине волны 290 нм. Содержание новокаина (прокаина) должно быть не менее 39 и не более 42%. Определение (по МФ) можно выполнить нейтрализацией извлеченного хлороформом основания прокаина 0,1 М раствором серной кислоты.

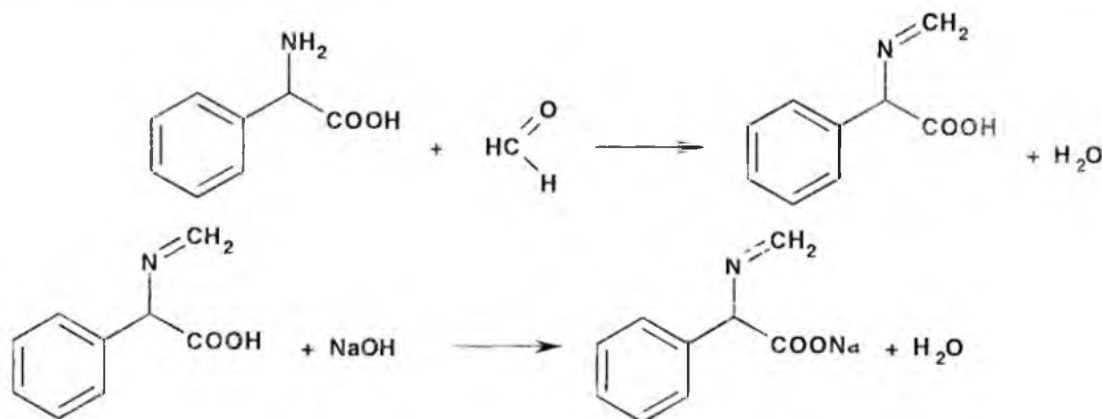
В бензатинбензилпенициллине определяют содержание N,N'-дибензилэтилендиамина. Его предварительно количественно извлекают эфиром, эфир отгоняют до сухого остатка, который растворяют в ледяной уксусной кислоте и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый или 1-нафтолбензсин).

Сумму полусинтетических пенициллинов в натриевой соли оксациллина и динатриевой соли карбенициллина определяют методом обратной нейтрализации. В его основе лежит количественно происходящий при нагревании на водяной бане процесс гидролиза 0,1 М раствором гидроксида натрия до образования производных пенициллоиновой кислоты:



Избыток гидроксида натрия оттитровывают 0,1 М раствором хлороводородной кислоты (индикатор фенолфталеин).

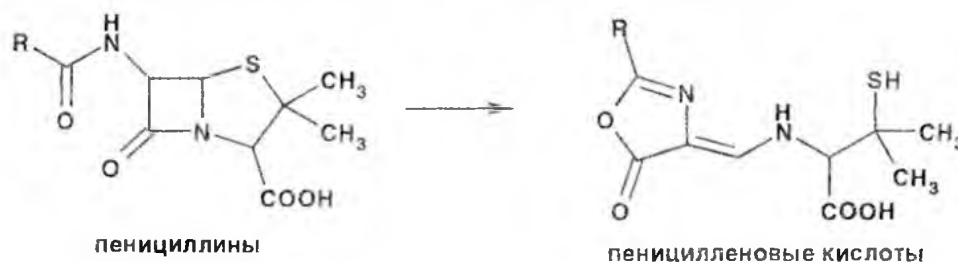
Ампициллин количественно определяют методом формального титрования, подобно аминокислотам. Навеску растворяют в воде, добавляют разбавленный нейтрализованный раствор формальдегида и через 2 мин титруют раствором гидроксида натрия (индикатор фенолфталеин).



Известен меркуриметрический метод определения ампициллина с использованием в качестве титранта нитрата ртути (II) или хлорида ртути (II). Меркуриметрический метод (с потенциометрическим окончанием) рекомендован НД для количественного определения амоксициллина, содержание которого рассчитывают по разнице между общим количеством пенициллинов и содержанием продуктов разложения. Сумму пенициллинов определяют после щелочного гидролиза амоксициллина до образования производных пенициллоиновой кислоты.

Активность пенициллинов устанавливают микробиологическим методом по антибактериальному действию на определенный штамм золотистого стафилококка. Одна единица действия соответствует активности 0,5988 мкг химически чистой натриевой соли бензилпенициллина (1670 ЕД и 1 мг). Микробиологический метод определения пенициллинов дает воспроизводимость результатов 5–10%. Этот метод приведен в ряде ФС как альтернативный вместе с химическим или спектрофотометрическим методом. Алкаиметрический метод определения суммы пенициллинов имеет удовлетворительную воспроизводимость, но дает завышенные результаты, так как одновременно титруются все примеси, взаимодействующие со щелочью.

Наиболее точные, сопоставимые с микробиологическим методом результаты дает спектрофотометрическое определение пенициллинов, основанное на их гидролизе до пенициллоиновых кислот. Они имеют максимум светопоглощения при 320–324 или 335 нм. Присутствие ионов меди (II) повышает чувствительность реакции и воспроизводимость результатов определения. Этот способ определения рекомендован для количественной оценки полусинтетических пенициллинов: ампициллина, оксациллина, карбенициллина, диклоксациллина и др. Общая схема гидролиза пенициллинов в кислой среде с образованием пенициллоиновых кислот может быть представлена следующим образом:



Феноксиметилпенициллин определяют спектрофотометрическим методом при длине волны 268 нм, используя в качестве растворителя раствор гидроксида натрия (4 мл 0,1 моль/л раствора на 500 мл воды). Параллельно в тех же условиях определяют ГСО феноксиметилпенициллина.

Для определения бензилпенициллина натриевой и калиевой соли, феноксиметилпенициллина, ампициллина и его натриевой соли МФ также рекомендовано спектрофотометрическое определение. Оно основано на взаимодействии раствора указанных пенициллинов при нагревании на водяной бане с имидазолом и хлоридом ртути (II). Светопоглощение полученного раствора измеряют при 325 нм относительно смеси реактивов. Фотоколориметрические методы определения природных пенициллинов основаны на реакциях образования окрашенных гидроксаматов железа или меди.

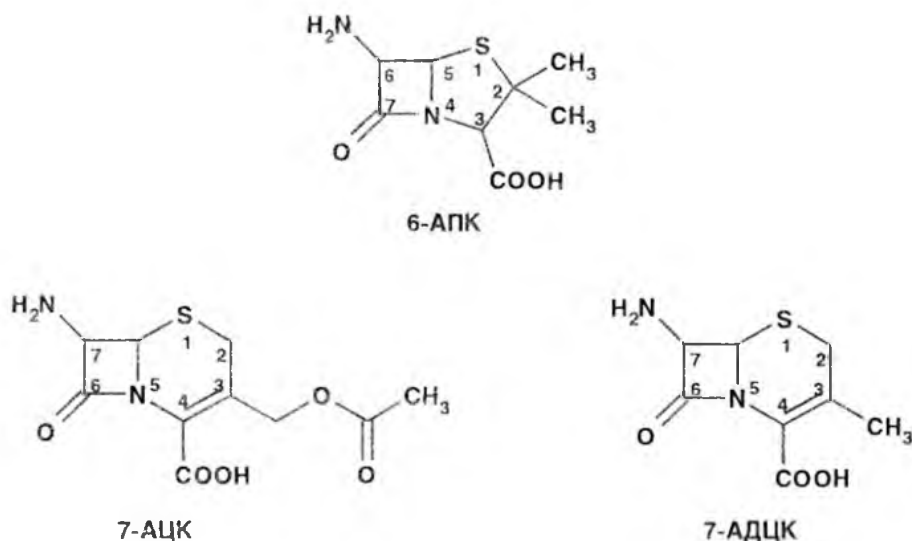
Пенициллины хранят по списку Б в сухом месте, при комнатной температуре. Упаковывают соли бензилпенициллина во флаконы, герметически закрытые резиновыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками. На воздухе, при повышении температуры, в присутствии влаги, тяжелых металлов они быстро разлагаются. Калиевая и натриевая соли бензилпенициллина содержат в каждом флаконе по 125 000, 250 000, 500 000 и 1 000 000 ЕД; новокаиновая соль бензилпенициллина и бензатинбензилпенициллин — по 300 000, 600 000, 1 200 000 ЕД. Ампициллин хранят в банках оранжевого стекла вместимостью по 0,5 кг. а феноксиметилпенициллин, амоксициллин и оксациллина натриевую соль — в стеклянных банках или полиэтиленовых пакетах. Карбенициллина динатриевую соль хранят при температуре не выше +5°C, бензатинбензилпенициллин — не выше +10°C, амоксициллин — при комнатной температуре, предохраняя от действия света.

Природные пенициллины применяют для лечения пневмонии, гонорей, сифилиса, раневых и гнойных инфекций, перитонита, дифтерии, скарлатины, ангины различной этиологии и инфекционных заболеваний, вызванных чувствительными к пенициллину микроорганизмами. Полусинтетические аналоги имеют более широкий спектр антибактериального действия.

Лекарственные препараты пенициллинов отличаются друг от друга по продолжительности действия и по эффективности при различных путях введения. Натриевую и калиевую соли бензилпенициллина вводят главным образом внутримышечно и подкожно по 200 000–1 500 000 ЕД в сутки в 3–6 приемов. Новокаиновая соль бензилпенициллина при внутримышечном введении обеспечивает пролонгированное действие в течение 12–18 ч, а бензатинбензилпенициллин — 1–2 недели. Устойчивость феноксиметилпенициллина, ампициллина, оксациллина и амоксициллина в кислой среде желудочного сока позволяет применять их перорально. Феноксиметилпенициллин назначают внутрь по 0,2 г, ампициллин — по 0,25–0,5 г 4–6 раз в сутки, амоксициллин — по 0,5–1,0 г 3 раза в сутки. Оксациллина натриевую соль вводят внутрь по 0,25–0,5 г (суточная доза 3,0 г) или внутримышечно до 2,0–4,0 г в сутки. Карбенициллина динатриевую соль вводят внутримышечно по 4,0–8,0 г, а внутривенно (капельно) — до 20–30 г в сутки.

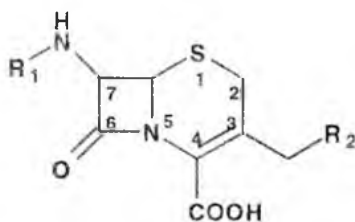
72.3. Цефалоспорины

Цефалоспорины — один из наиболее обширных и широко применяемых классов антибиотиков. Они сходны по химической структуре с пенициллинами. Пенициллины представляют собой производные 6-аминопенициллановой кислоты (6-АПК), а цефалоспорины — 7-аминоцефалоспороановой кислоты (7-АЦК) и 7-аминодезацетоксицефалоспороановой кислоты (7-АДЦК):



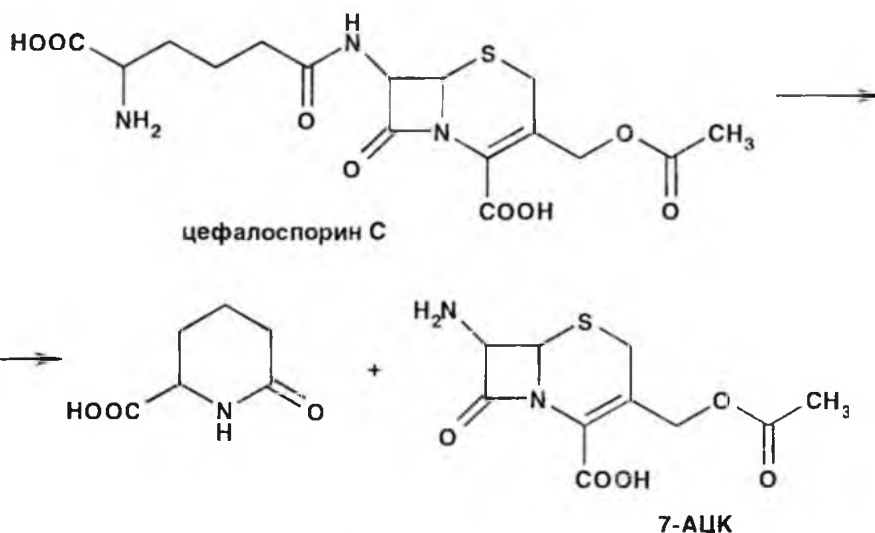
Биосинтез цефалоспоринов и пенициллинов, механизм их антибактериального действия сходны между собой.

Структурную основу цефалоспоринов составляет конденсированная система, включающая дигидротиазиновый и β -лактамный циклы:

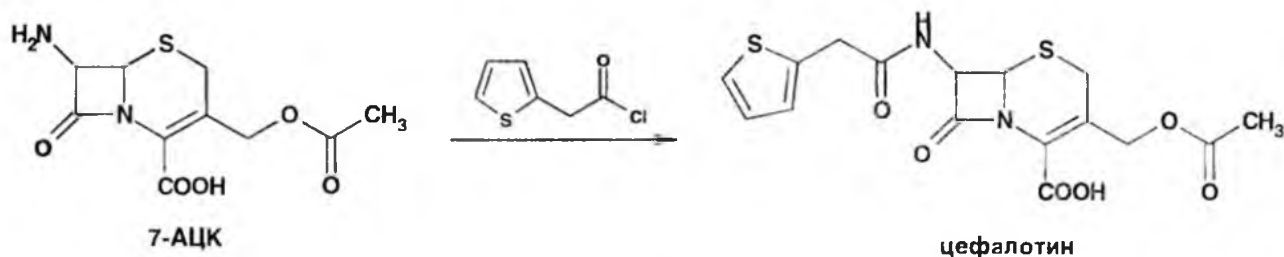


Синтезировано большое число полусинтетических цефалоспоринов, полученных в результате модификаций радикалов в положениях 3 и 7. Некоторые из них приведены в табл. 62.4. Предполагают, что антибиотическая активность цефалоспоринов обусловлена наличием β -лактамного цикла, индуктивным эффектом ацильного заместителя и стереическим эффектом молекулы.

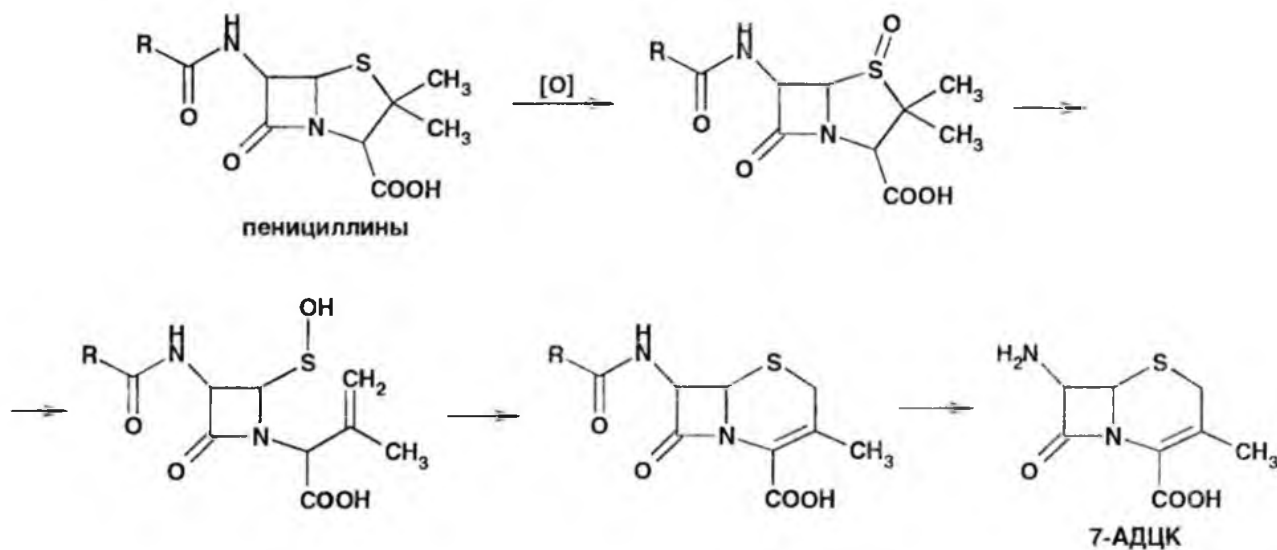
Источник получения полусинтетических цефалоспоринов — природный цефалоспорин С. Цефалоспорин С выделен в 1945 г. из продуктов жизнедеятельности плесневого гриба *Cephalosporium salmosynnetatum*. Учитывая сравнительно невысокую активность, цефалоспорин С применения не нашел, но он представляет интерес как источник получения 7-АЦК на основе внутримолекулярного аминолиза:



В отличие от 6-аминопенициллановой кислоты 7-аминоцефалоспоровая кислота не может быть получена ферментативным путем. Однако она является источником получения полусинтетических цефалоспоринов, например цефалотина:



По аналогичной схеме получают цефотаксим и др. производные 7-АДК. Получить 7-АДК можно химической трансформацией пенициллинов:



Цефалотин является исходным продуктом синтеза как производных 7-АДК, так и 7-АДК, в частности цефаклора, цефалоридина и др. Сведения о химической структуре некоторых антибиотиков группы цефалоспоринов приведены в табл. 72.4.

72.4. Химическая структура цефалоспоринов

Производные 7-АДЦК			Производные 7-АЦК		
Лек. п-во	Радикалы		Лек. в-во	Радикалы	
	R ₁	R ₂		R ₁	R ₂
Цефалексин		H	Цефалотин		
Цефалоридин			Цефепим		
Цефазолин			Цефуроксим		
Цефтриаксон			Цефотаксим		

В зависимости от особенностей антибактериального действия и степени активности полусинтетические цефалоспорины делят на 4 «поколения»: *первое* поколение включает цефалексин, цефазолин, цефалотин, цефепим и др., эффективные в отношении грамположительных бактерий; *второе* поколение включает цефаклор, цефметазол, цефамандол, цефуроксим, цефокситин, цефамидил, активно действующие на грамотрицательные бактерии (кишечная палочка, протей); к *третьему* поколению относят цефиксим, цефоперазон, цефотаксим, цефтриаксон, цефтибутен, цефтазидим, обладающие широким спектром действия, в т. ч. против грамотрицательных бактерий и микроорганизмов, продуцирующих β-лактамазы (пенициллиназы, цефалоспорины). Созданные в последние годы цефалоспорины *четвертого* поколения (цефепим, цефепим) обладают высокой эффективностью в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий и устойчивы к действию β-лактамаз.

Химические свойства цефалоспоринов обусловлены наличием в молекулах различных атомов и радикалов, в т. ч. карбоксильной группы, поэтому они могут образовывать соли, в виде которых некоторые из них применяют в медицинской практике.

В медицинской практике применяют все указанные цефалоспорины, в т. ч. отечественного производства: цефалексин и цефалотина натриевую соль (табл. 72.5).

72.5. Свойства цефалоспоринов

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Cefalexin — цефалексин		Белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок, с характерным запахом. Удельное вращение от +149 до +158° (0,5%-ный раствор в буферном растворе с pH 4,4)
Cefalotin Sodium — цефалотина натриевая соль		Белый или почти белый кристаллический порошок. Чувствителен к действию света. Удельное вращение от +124 до +134° (5%-ный водный раствор)

По физическим свойствам они представляют собой белые порошки, практически нерастворимые в хлороформе и эфире. Цефалотина натриевая соль легко растворима в воде, мало и медленно растворима в этаноле, цефалексин мало растворим в воде и практически нерастворим в этаноле. Оба они являются оптически активными веществами (табл. 72.5).

Наличие сопряженных двойных связей в молекулах цефалоспоринов обуславливает характерную полосу поглощения в УФ-спектрах с максимумом поглощения в области 260 нм. У цефалексина кроме этого имеется еще один хромофор — фенильный радикал. Для испытания подлинности цефалотина натриевой соли устанавливают наличие в УФ-спектре водного раствора максимума поглощения при 237 нм, а также «плеча» при 265 нм, наличие которого связано с циклической системой 7-аминоцефалоспоровой кислоты. Методом УФ-спектрофотометрии устанавливают наличие светопоглощающих примесей. Согласно требованиям ФС 0,002%-ный раствор цефалотина натриевой соли при длине волны 237 нм в кювете с рабочей длиной 10 мм должен иметь оптическую плотность не менее 0,65 и не более 0,72 (раствор сравнения вода), а водный 0,05%-ный раствор цефалексина при длине волны 330 нм — не более 0,05.

Объективное заключение о подлинности цефалоспориновых антибиотиков позволяют сделать ИК-спектры в области 4000–400 см^{-1} (это испытание предусмотрено ФС). С помощью ИК-спектров можно установить наличие или отсутствие ацетоксигруппы в боковой цепи по C_3 дигидротиазинового цикла и подтвердить отнесение испытуемого лекарственного вещества к числу производных 7-АДЦК (цефалексин, цефалоридин, цефазолин, цефтриаксон) или 7-АЦК (цефалотин, цефепим, цефтаксим, цефуроксим). Для всех цефалоспоринов общими являются полосы в области колебаний карбоксильных групп (1800–1500 см^{-1}) и карбоксильной группы (1620–1600 см^{-1}). В другой области более высоких частот (3500–2500 см^{-1}), обусловленной валентными колебаниями амино- и амидогрупп, ИК-спектры имеют существенные различия. Наиболее специфические спектральные кривые цефалоспориновых антибиотиков расположены в области «отпечатков пальцев» (1500–650 см^{-1}).

Для подтверждения подлинности цефалексина и цефалотина натриевой соли используют также метод ВЭЖХ на приборе с ультрафиолетовым детектором. Идентификацию проводят по временам удерживания основных пиков стандартных образцов лекарственных веществ. Перспективным для идентификации оказался метод спектроскопии ЯМР ^1H с использованием в качестве растворителя диметилсульфоксида. Выделены сигналы протонов β -лактамных и дигидротиазиновых циклов, по которым проведено отнесение анализируемых соединений к цефалоспориновым антибиотикам. Кроме того, метод позволяет по характерным сигналам протонов ацильных остатков в боковой цепи β -лактамного фрагмента и радикалов в положении 3 дигидротиазинового цикла провести надежную идентификацию каждого из цефалоспориновых антибиотиков.

Подлинность цефалоспоринов можно установить реакциями, основанными на окислении смесью 80%-ного раствора серной кислоты и 1%-ного раствора азотной кислоты. Цефалексин приобретает желтое окрашивание, а цефалотина нагревая соль — оливково-зеленое, переходящее в красно-коричневое. Открывают также ион натрия в натриевой соли цефалотина.

Наличие β -лактамного цикла у цефалоспоринов, а у цефалотина еще и сложноэфирной группы обуславливает протекание гидроксамовой реакции. Методика выполнения такая же, как и в случае анализа пенициллинов. Образуются окрашенные гидроксаматы меди (II) и железа (III).

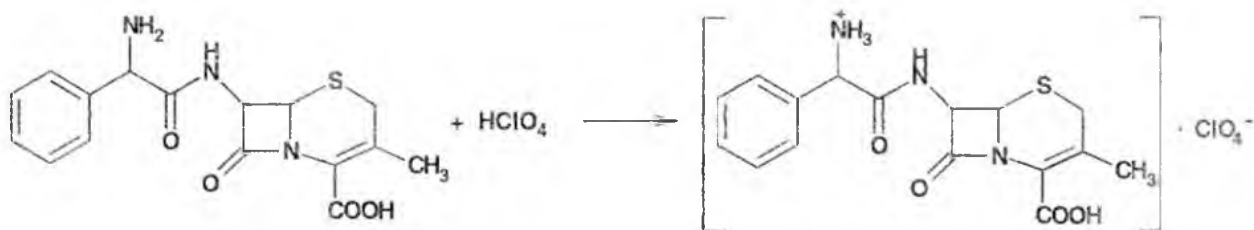
Цефалексин характеризуется наличием в молекуле остатка алифатической аминокислоты, которую можно обнаружить с помощью нитридина. Аминокислотный остаток дает возможность идентифицировать цефалексин по реакции комплексообразования с ионом меди (II) в среде уксусной кислоты. После добавления раствора гидроксида натрия в нейтральной среде появляется оливково-зеленое окрашивание.

Допустимое содержание специфических примесей (фенилглицин) устанавливают методом ВЭЖХ в цефалексине и тем же методом сумму этих примесей — в цефалотина натриевой соли. Наличие примеси *N,N*-диметиланилина в цефалексине и в цефалотина натриевой соли устанавливают методом ГЖХ по сумме площадей всех пиков на хроматограмме, кроме пика основного вещества. Этим же методом определяют содержание остаточных растворителей (ацетон, этанол, метанол, этилацетат и др.). Цефалоспорины подвергают и другим испытаниям на чистоту, рассмотренным на примере пенициллинов.

Количественное определение цефалексина и цефалотина натриевой соли основано на предварительном щелочном гидролизе до образования производных цефалоспоровой кислоты (соответственно 7-АДЦК и 7-АЦК). Продукты гидролиза затем окисляют титрованным раствором йода. Химический процесс, лежащий в основе йодометрического определения цефалоспоринов, сходен с химизмом инактивации и окисления пенициллинов (см. 72.2).

По ФС количественное определение цефалексина выполняют спектрофотометрическим методом по собственному поглощению при длине волны 262 нм, используя в качестве растворителя и раствора сравнения воду. Расчет выполняют по стандартному образцу, светопоглощение которого измеряют в тех же условиях. Цефалотина натриевую соль по ФС определяют методом ВЭЖХ на приборе «Милихром» с колонкой, заполненной сорбентом «Силасорб C_{18} », и ультрафиолетовым детектором при 254 нм. Расчет содержания выполняют, сравнивая площади основных пиков в испытуемом и стандартном образцах. Альтернативным методом определения активности является метод диффузии в агар с тест-микробом (ГФ XI, в. 2, с. 210).

Цефалексин проявляет в растворах амфотерные свойства, обусловленные наличием в молекуле карбоксильной и алифатической аминогрупп. Поэтому количественное определение может быть выполнено методом неводного титрования с использованием в качестве растворителей муравьиной и ледяной уксусной кислот в смеси с ацетоном. Это приводит к усилению основных свойств цефалексина, и его оттитровывают диоксановым раствором хлорной кислоты:



Точку эквивалентности устанавливают потенциометрическим методом.

Описана методика фотометрического определения цефалексина и других цефалоспоринов, основанная на образовании окрашенных комплексов с ионом меди (II) и измерении светопоглощения при pH 6,55 в области 640–675 нм. Реактивом служит ацетат меди (II).

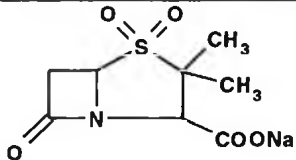
Цефалоспорины хранят по списку Б в сухом, защищенном от света месте, при комнатной температуре.

Цефалоспорины обладают более широким, чем пенициллины, спектром антибактериального действия в отношении грамположительных и грамотрицательных кокковых микроорганизмов, спирохет, сибиреязвенных палочек. Натриевые соли цефалоспоринов применяют внутримышечно, реже внутривенно и внутривенно при острых и хронических заболеваниях дыхательных органов, мочевых путей, половых органов, при послеоперационных и других инфекциях. Ряд цефалоспоринов (цефалоглицин, цефалексин), в т. ч. третьего поколения (цефиксим, цефтибутен), эффективны при пероральном применении. Цефалексин выпускают в капсулах по 0,25 г. Цефалотина натриевую соль выпускают в виде порошка в герметически укупоренных флаконах по 0,5; 1,0; 2,0 г, содержимое которых растворяют в 10 мл воды для инъекций.

72.4. Ингибиторы бета-лактамаз

К этой группе относится представитель пенамов — производное 1,1-диоксида пенициллановой кислоты сульбактама натрия, представляющая собой натриевую соль сульфонпенициллата (табл. 72.6).

72.6. Свойства сульбактама натриевой соли

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Sulbactam Sodium — сульбактама натрия натриевая соль	 натриевая соль 1,1-диоксида пенициллановой кислоты	Белый или почти белый кристаллический порошок. Удельное вращение от +205 до +235° (1%-ный раствор высушенного лекарственного вещества)

Сульбактама натрия натриевая соль — белое кристаллическое вещество, легко растворимое в воде и растворах кислот, мало растворимое в этаноле, ацетоне, этилацетате, практически нерастворимое в эфире и хлороформе.

Подлинность сульбактама натрия соли устанавливают по иону натрия и с помощью ТСХ на стеклянной пластинке с закрепленным слоем силикагеля КСКГ. На пластинку наносят 0,5%-ные растворы испытуемого и стандартного образцов сульбактама натрия соли. Хроматографируют, используя систему растворителей бутилацетат-бутиловый спирт-кислота уксусная-фосфатный буфер с pH 6,0 (50:9:25:15). Проявляют высушенную хроматограмму парами йода. Основное пятно по своему положению должно соответствовать пятну стандартного образца.

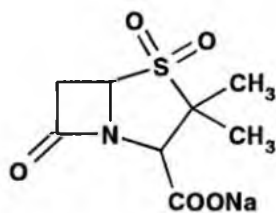
Допустимое содержание специфических примесей (не более 3,5%) устанавливают методом ВЭЖХ с ультрафиолетовым детектором при 214 нм по сумме площадей всех пиков (кроме пика основного вещества) на одной хроматограмме. Устанавливают также прозрачность, цветность, pH (5,0–7,0) 5%-ного раствора сульбактама натрия соли, его токсичность и пирогенность. Воду (не более 1%) определяют методом К. Фишера.

Количественное определение выполняют методом УФ-спектрофотометрии при длине волны 260 нм. В качестве раствора сравнения используют боратный буферный раствор, в котором растворяют навеску испытуемого вещества и стандартного образца.

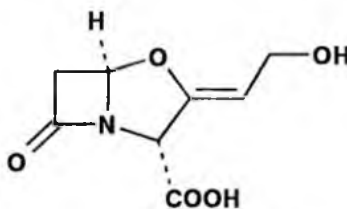
Фармакопея США рекомендует количественно определять содержание сульбактама натрия соли методом ВЭЖХ, используя подвижную фазу, состоящую из 0,005 М раствора тетрабутиламмония гидроксида в ацетонитриле. Измерение оптической плотности выполняют с помощью УФ-детектора при длине волны 230 нм, сравнивая со стандартным образцом сульбактама натрия соли.

Хранят сульбактама натрия натриевую соль по списку Б в сухом, защищенном от света месте, при комнатной температуре.

Наряду с сульбактама натрия натриевой солью ингибитором β-лактамаз является кислота клавулановая. Они сходны по химической структуре:



сульбактама натрия натриевая соль



кислота клавулановая

Выпускают кислоту клавулановую в виде калиевой соли, которая включена в фармакопею США. Для ее испытаний использован метод ВЭЖХ. Подлинность подтверждают, сравнивая испытуемое вещество со стандартным образцом клавулановой кислоты. Количественное определение выполняют, используя подвижную фазу, состоящую из фосфатного буфера и метанола (95:5). Детектируют при длине волны 220 нм, используя для сравнения стандартный раствор клавуланата лития.

Ингибиторы β -лактамаз проявляют слабо выраженную антибактериальную активность, но необратимо ингибируют β -лактамазу. При использовании в виде комбинированных лекарственных форм в сочетании с пенициллинами они защищают их от гидролиза и инактивации, т. е. повышают устойчивость к разложению.

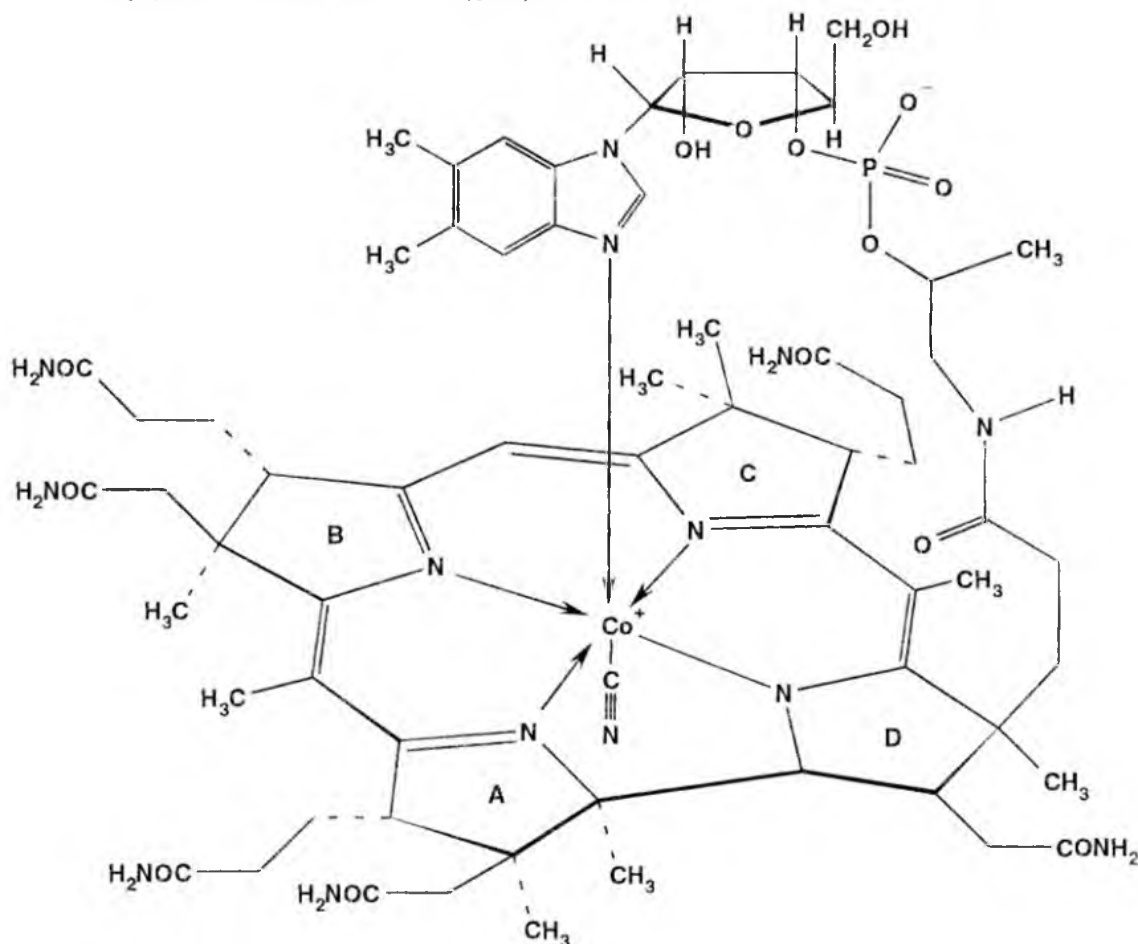
Выпускается «потенцированная» лекарственная форма — таблетки «Клавунат», содержащие 0,25 или 0,5 г амоксициллина и 0,125 г клавулановой кислоты. Аугментин (Augmentin) содержит амоксициллин и клавуланат калия. Его выпускают в виде таблеток по 0,375 г. Уназин (Unasyn) — комбинированный лекарственный препарат, содержащий ампициллин-натрий и сульбактам-натрий в соотношении 2:1. Его применяют внутримышечно и внутривенно аналогично ампициллину.

ГЛАВА 73. КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ КОРРИНА И НУКЛЕОТИДА БЕНЗИМИДАЗОЛА (КОБАЛАМИНЫ)

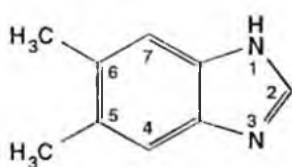
Цианокобаламин синтезируется в природе микроорганизмами, главным образом бактериями, актиномицетами, синезелеными водорослями. В организме человека и животных биосинтез цианокобаламина осуществляется микрофлорой кишечника. Затем он накапливается в печени, почках, стенке кишечника жвачных животных. Биосинтезом в кишечнике потребность человека в этом витамине полностью не обеспечивается. Необходимо поступление цианокобаламина с пищей животного происхождения, так как в растительной пище он отсутствует.

Получение цианокобаламина из печени животных неэкономично вследствие ничтожного выхода (из 1 т около 0,02 г). В настоящее время в промышленности получают цианокобаламин путем микробиологического синтеза как побочный продукт при производстве стрептомицина из культуральной жидкости актиномицета *Streptomyces griseus*. Выход того и другого вещества можно направленно регулировать, меняя условия проведения ферментативного процесса (температуру, pH среды, компоненты и т.д.). Повышает выход цианокобаламина внесение в культуральную жидкость солей кобальта. Цианокобаламин выделяют из культуральной жидкости тремя способами: экстракцией органическими растворителями, осаждением в виде трудно растворимых соединений и чаще всего сорбцией на ионообменных смолах с использованием карбоксильного катионита.

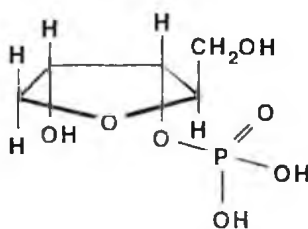
Структура цианокобаламина была установлена в 1955 г., а затем подтверждена синтезом, осуществленным в 1972 г. Р. Вудвордом в США и Н. Эшенмозером в Швейцарии. Молекула цианокобаламина состоит из двух связанных между собой частей: кобальтового комплекса нуклеотида бензимидазола и макроциклической корриновой системы, т. е. представляет собой $\text{Co}\alpha\text{-}\{\alpha(5,6\text{-диметилбензимидазолил})\}\text{-Co}\beta\text{-цианокобамид}$:



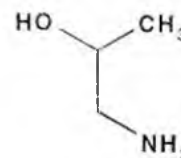
Нуклеотид включает следующие связанные между собой структурные элементы: 5,6-диметилбензимидазол, α -D-рибофуранозы фосфат (фосфорный эфир α -D-рибозы) и D-1-аминопропанол-2:



5,6-диметилбенз-
имидазол



α -D-рибофуранозы
фосфат

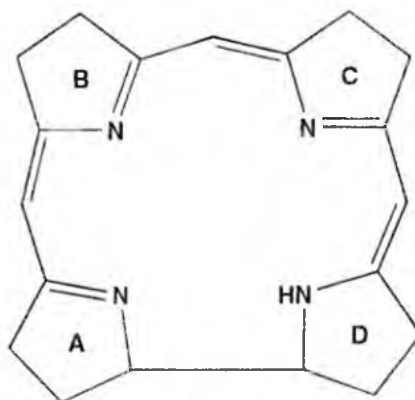


D-1-аминопропанол-2

Нуклеотид соединен с корриновой системой пептидной связью. Атом азота 5,6-диметилбензимидазола в положении 3 связан координационной связью с атомом кобальта (III). Кобальт образует хелатное (внутрикомплексное) соединение с цианогруппой и с атомами азота гидрированных пиррольных циклов корриновой системы. Таким образом, создается замкнутая (с одной стороны — валентной, а с другой — ковалентной связью), циклическая система, в центре которой находится координационный атом кобальта (координационное число 6).

Положительный заряд иона кобальта нейтрализуется отрицательно заряженным анионом фосфорной кислоты (содержащейся в D-рибофуранозе). Поэтому цианокобаламин представляет собой не только хелатное соединение, но и внутреннюю соль или диэфир фосфорной кислоты, у которого одна связь — с рибозой, а другая — с пропионильным остатком кобамиды.

Макроциклическая планарная корриновая система включает четыре частично или полностью гидрированных пиррольных цикла. Они соединены между собой по α,α -положениям циклов A-B, B-C и C-D тремя мезо-углеродными атомами и одной непосредственной α,α -связью между циклами A и D. Корриновая система имеет шесть сопряженных двойных связей и девять асимметрических атомов углерода:



коррин

Корриновая система цианокобаламина включает шесть амидных групп (три ацетамидные и три пропионамидные), а также восемь метильных групп. Цианогруппа и остаток 5,6-диметилбензимидазолриботида занимают в молекуле аксиальное положение по отношению к корриновой системе.

Кроме цианокобаламина, содержащего цианогруппу, известны кобаламины, которые включают в молекулу другие анионы. Из природных источников или синтетически получены оксикобаламин, нитритокобаламин, сульфатокобаламин, хлорокобаламин, бромокобаламин и др. Они сходны с цианокобаламином по физическим свойствам и антианемической активности.

Основным лекарственным веществом, проявляющим B_{12} -витаминную (антианемическую) активность, является цианокобаламин. Его наиболее широко применяют в клинической практике. В МФ включен и в последние годы применяется в нашей стране гидроксикобаламин (оксикобаламин). От цианокобаламина гидроксикобаламин отличается тем, что вместо цианогруппы в его молекуле к иону кобальта присоединен гидроксил. Выпускают его в виде гидрохлорида. Применяют также коферментную форму витамина B_{12} — кобаламид. По химической структуре он отличается от цианокобаламина только тем, что атом кобальта соединен ковалентной связью не с цианогруппой, а с β -5'-дезоксиаденозиновым остатком. В организме происходит накопление и превращение цианокобаламина в кобаламид, который оказывает затем лечебный эффект. Причем кобаламид оказывает не только фармакологическое действие, присущее витамину B_{12} , но и проявляет анаболическую активность.

73.1. Свойства цианокобаламина и его аналогов

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Суалособаламин — циано-кобаламин (Витамин В ₁₂)	$\text{Co}(\alpha\text{-}[\alpha(5,6\text{-диметилбензимидазол})]\text{-Co}(\beta\text{-цианокобаламин})$	Кристаллы или кристаллический порошок темно-красного цвета, без запаха. Пигроскопичен. Разлагается при температуре 200°C
Гидрохособаламин — гидроксокобаламин (Окси-кобаламин)	$\text{Co}(\alpha\text{-}[\alpha(5,6\text{-диметилбензимидазол})]\text{-Co}(\beta\text{-гидроксокобаламина гидроксид})$	Кристаллы или кристаллический порошок темно-красного цвета, без запаха. Пигроскопичен
Cobamamide — кобамид	$\text{Co}(\alpha\text{-}[\alpha(5,6\text{-диметилбензимидазол})]\text{-Co}(\beta\text{-аденозилкобамид})$	Темно-красный кристаллический порошок без запаха. Пигроскопичен

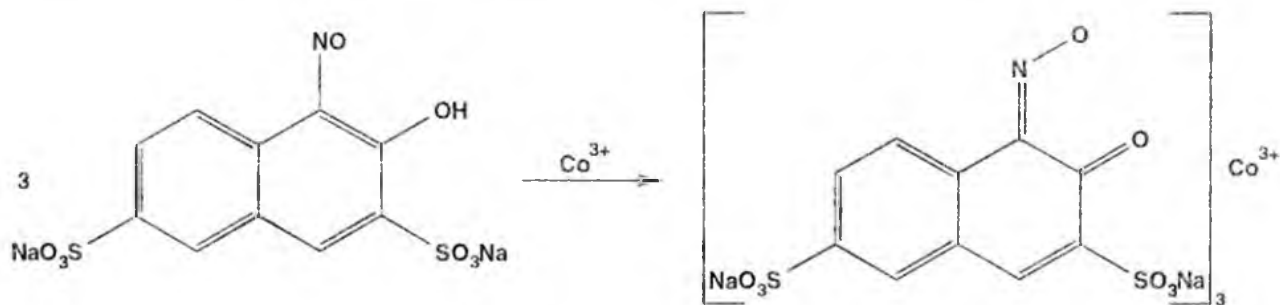
Цианокобаламин и его аналоги сходны между собой по физическим свойствам. Они представляют кристаллические гигроскопичные вещества темно-красного цвета (табл. 73.1). Окраска обусловлена присутствием в молекулах атома кобальта (III). Цианокобаламин и кобамид умеренно растворимы в воде (цианокобаламин — медленно), гидроксикобаламин растворим в воде. В этаноле цианокобаламин умеренно растворим, гидроксикобаламин мало растворим, а кобамид практически нерастворим. Гидроксикобаламин практически нерастворим в эфире, а цианокобаламин — в эфире и хлороформе.

В основе испытаний кобаламинов лежат физико-химические свойства, обусловленные наличием в их молекулах атома кобальта.

Цианокобаламин можно обнаружить капельным методом. Если к водному раствору 0,5 мг цианокобаламина в пробирке прибавить 10 мг щавелевой кислоты и осторожно нагреть, то на фильтровальную бумагу, смоченную смесью раствора ацетата меди и бензидина, которой накрыта пробирка, появится синее пятно.

Цианокобаламин и его аналоги можно идентифицировать по атому кобальта. Поскольку они представляют собой довольно прочные комплексные соединения, их необходимо предварительно подвергнуть минерализации. Ее можно осуществить в присутствии азотной кислоты. Полученный при этом нитрат кобальта образует окрашенный продукт с азокрасителем пиридоксина в водно-ацетоновой среде при pH 7 с максимумом поглощения при 515-520 нм.

Обнаружить кобальт (по ФС) можно также после сплавления дианокобаламина или гидроксокобаламина с гидросульфатом калия. Затем открывают ион кобальта после нейтрализации раствором гидроксида натрия (по фенолфталеину), прибавления ацетата натрия и уксусной кислоты. Реакция основана на образовании имеющего красный цвет внутримолекулярного соединения кобальта с нитрозо-*R*-солью (динатриевой солью 1-нитрозо-2-нафтол-3,6-дисульфокислоты):



Окраска сохраняется после добавления хлороводородной кислоты и кипячения в течение 1 мин.

Ион кобальта можно также обнаружить после выпаривания и прокаливании 0,25 мг дианокобаламина с 10 мг сульфата калия и 2 каплями 15%-ной серной кислоты. К остатку прибавляют насыщенный раствор роданида аммония в ацетоне: появляется сине-зеленое окрашивание:



Для испытания подлинности и чистоты, а также количественного определения цианокобаламина и его аналогов используют УФ-спектрофотометрию.

При испытании подлинности устанавливают наличие максимумов поглощения 0,002%-ного водного раствора цианокобаламина при 278, 361 и 550 нм. Устанавливают также отношение величин оптической плотности при 361 нм и 278 нм (1,7-1,88), а также при 361 нм и 550 нм (3,15-3,40). Указанные параметры делают более надежной идентификацию цианокобаламина в УФ-области. Они также используются при испытании цианокобаламина на чистоту.

Для этой же цели при испытании на посторонние примеси (допускается не более 4%) применяется метод ТСХ. Его выполняют на пластинках Силуфол УФ-254. Хроматографируют восходящим методом различные количества цианокобальмина (50; 0,5; 1,0; 1,5 мкг) в системе растворителей хлороформ-метанол-10%-ный раствор аммиака (15:10:3). Сравнивая величину пятен и интенсивность их красной окраски, делают заключение о наличии посторонних примесей.

Растворы кобаамида в 0,03 М растворе ацетата натрия имеют максимумы поглощения при 260 и 375 нм, а также максимум в видимой области спектра при 522 нм. Если 0,002%-ный раствор кобаамида облучить светом от лампы накаливания (100 Вт) в течение 30 мин. то по окончании фотолиза раствор приобретает характерный максимум поглощения при 351 нм. Для установления наличия поглощающих примесей измеряют оптическую плотность 0,002%-ного раствора в том же растворителе в максимумах при длинах волн 260, 280, 375 и 522 нм. Величины отношений оптических плотностей должны быть при длине волны 280 нм к 260 нм от 0,6 до 0,65; при 375 нм к 260 нм — от 0,28 до 0,33; при 522 нм к 260 нм — от 0,21 до 0,26.

Растворенный в ацетатном буфере (pH 4,5) гидроксокобаламин имеет в области 250–550 нм три максимума поглощения при 274, 351 и 525 нм. Отношение поглощения при 525 нм к таковому при 351 нм от 0,3 до 0,35, а при 274 нм к 351 нм — от 0,75 до 0,85. Для отличия от цианокобаламина используют специфичную на гидроксокобаламин реакцию с раствором карбоната лития в пикриновой кислоте. Выполняют также реакцию на хлориды.

При испытании гидроксокобаламина на чистоту устанавливают предельное содержание неидентифицированных окрашенных примесей (не более 3%), используя для этой цели пластинки Силуфол УФ-254. Определяют также содержание цианокобаламина и других кобаламинов (не более 3%) и наличие других примесей (не более 3%). Методом ГЖХ определяют содержание остаточного растворителя — ацетона (не более 0,4%).

Количественно определяют цианокобаламин в водных растворах при длине волны 361 нм, параллельно измеряя оптическую плотность ГСО цианокобаламина в тех же условиях. Расчет содержания цианокобаламина (не менее 95%) выполняют по оптической плотности ГСО. Количественное определение гидроксокобаламина выполняют спектрофотометрическим методом в ацетатном буфере при длине волны 351 нм. Содержание рассчитывают по предварительно установленному удельному показателю поглощения безводного гидроксокобаламина. Аналогичный способ лежит в основе спектрофотометрического количественного определения кобаамида (ФС). Растворителем служит буферный раствор (pH 2). Оптическую плотность измеряют на спектрофотометре при длине волны 459 нм. Содержание кобаамида вычисляют по удельному показателю поглощения (55).

Известен микробиологический метод определения цианокобаламина с помощью культуры *E.coli*, основанный на определении зон стимуляции тест-микроорганизма. Однако этот метод длителен, требует чистой культуры, сложных питательных сред, асептических условий. Учитывая, что около 4,5% молекулярной массы цианокобаламина составляет элемент кобальта, для определения может быть использован также атомно-абсорбционный метод.

Цианокобаламин хранят, учитывая гигроскопичность, в хорошо укупоренной таре, соблюдая асептические условия, ибо микрофлора поглощает витамин В₁₂. Он разрушается от действия окислителей и восстановителей. Необходимо также предохранять от действия света. Водные растворы цианокобаламина устойчивы при pH 4,0–6,0. Гидроксокобаламин хранят в плотно укупоренной таре, предохраняющей от действия света, в сухом, прохладном месте (при температуре не выше +10°C). Он очень гигроскопичен и даже в темноте постепенно разлагается во влажной атмосфере, особенно при повышенной температуре. Кобаамид хранят в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше +5°C.

Кобаамид предотвращает дегенеративные изменения нервной ткани и проявляет антианемическое действие. Цианокобаламин назначают для лечения злокачественного малокровия, различных видов анемии, при лучевой болезни, заболеваниях печени, нервной системы, кожных и других заболеваниях. Вводят цианокобаламин внутримышечно, подкожно, внутривенно по 100–200 мкг, реже до 500 мкг. Показания для применения гидроксокобаламина те же, что и у цианокобаламина, выпускают его в ампулах по 1 мл 0,01, 0,05 и 0,1%-ных растворов (соответственно 100, 500 и 1000 мкг в 1 мл). Кобаамид проявляет также анаболическое действие. Его применяют при В₁₂-дефицитных анемиях, в комплексной терапии при лечении заболеваний печени и периферической нервной системы. Назначают внутрь, внутривенно и внутримышечно (по 0,0005–0,001 г в сутки).

Словарь терминов и определений

Унификация терминов имеет важное значение для однозначного их толкования при оформлении нормативной и другой документации, общения научных и практических работников любой отрасли, в т. ч. медицины и фармации. Поэтому, не только в отраслевых стандартах, но и в Федеральном законе «О лекарственных средствах» имеются специальные разделы, включающие перечень и содержание используемых терминов. Основные из них приведены в данном словаре. Вначале приведены термины, указанные в Федеральном законе, а затем взятые из соответствующих отраслевых стандартов (ОСТов). Некоторые из одинаковых терминов имеют несколько отличающиеся толкования в различных ОСТах. В таких случаях приводится то содержание термина (определение), которое дано в соответствующем ОСТе.

Термины, используемые в Федеральном законе «О лекарственных средствах»

Термины, характеризующие назначение лекарственного средства

Лекарственные средства (ЛС) — вещества, применяемые для профилактики, диагностики, лечения болезни, предотвращения беременности, полученные из крови, плазмы крови, а также органов, тканей человека или животного, растений, минералов, методами синтеза или с применением биологических технологий. К лекарственным средствам относятся вещества растительного, животного или синтетического происхождения, обладающие фармакологической активностью и предназначенные для производства и изготовления лекарственных препаратов

Лекарственные препараты (ЛП) — дозированные ЛС, готовые к применению

Иммунобиологические лекарственные средства (ИБЛС) — ЛС, предназначенные для иммунологической профилактики и иммунологической терапии

Наркотические лекарственные средства — ЛС, включенные в перечень наркотических средств, составленный и обновляемый в соответствии с Единой конвенцией о наркотических средствах 1961 г. и законодательством Российской Федерации

Психотропные вещества — вещества, включенные в перечень, составленный и обновляемый в соответствии с Конвенцией о психотропных веществах 1971 г. и законодательством Российской Федерации

Патентованные лекарственные средства — ЛС, право на производство и продажу которых охраняется патентным законодательством Российской Федерации

Оригинальные лекарственные средства — ЛС, поступившие в обращение с зарегистрированными собственными названиями

Воспроизведенные лекарственные средства — ЛС, поступившие в обращение после истечения срока действия исключительных патентных прав на оригинальные ЛС

Термины, характеризующие качество лекарственного средства

Безопасность лекарственных средств — характеристика ЛС, основанная на сравнительном анализе их эффективности и оценки риска причинения вреда здоровью

Государственная фармакопея — сборник фармакопейных статей

Качество лекарственных средств — соответствие ЛС государственному стандарту качества

Регистрационный номер — кодовое обозначение, присваиваемое ЛС при государственной регистрации

Сертификат качества лекарственного средства — документ, подтверждающий соответствие качества ЛС государственному стандарту качества ЛС

Фармакопейная статья — государственный стандарт ЛС, содержащий перечень показателей и методов контроля качества ЛС

Эффективность лекарственных средств — характеристика степени положительного влияния ЛС на течение болезни

Термины, используемые в отраслевых стандартах (ОСТах)

Термины, используемые при производстве лекарственного средства

Асептические условия — условия изготовления стерильных ЛВ или стерильных ГЛС, исключающие попадание в готовый продукт микроорганизмов и механических частиц

Брак — продукт, изготовленный с нарушением требований технологической документации и/или не соответствующий требованиям НД

Валидация — документированное подтверждение соответствия оборудования, условий производства, технологического процесса, качества полупродукта и готового продукта действующим регламентам или требованиям НД

Вспомогательные материалы — вещества и материалы, используемые в процессе производства готового продукта, но не предназначенные для использования как лекарственное средство

Готовое лекарственное средство (ГЛС) — ЛС, предназначенное для отпуска индивидуальному потребителю в удобной для применения (дозированной) форме

Готовый продукт — ЛВ, прошедшее все стадии производственного процесса, включая упаковку и маркировку

Кодирование — система записи, обеспечивающая автоматизированную идентификацию готового продукта

Качество — совокупность признаков, определяющих свойства готового продукта, его соответствие предназначенному применению и основным параметрам технологического процесса

Контроль процесса производства — виды контроля (включая постадийный контроль, а также контроль окружающей среды и чистоты оборудования), выполняемые во время производства

Номер серии — цифровое, буквенное или буквенно-цифровое обозначение, идентифицирующее серию и позволяющее определить всю последовательность проведенных при этом производственных и контрольных операций

Отходы — побочные продукты, получаемые в процессе производства готового продукта

Перекрестная контаминация — возможное загрязнение исходного сырья, материалов, полуфабрикатов или готового продукта во время производства другим видом сырья, полупродукта или готового продукта

Полупродукт — частично обработанное сырье или ЛВ, которые должны пройти дальнейшие стадии производственного процесса, прежде чем станут ЛС

Производство (производственный процесс) — все операции по серийному производству ГЛС, начиная с приобретения сырья, вспомогательных, упаковочных и других материалов до изготовления и упаковки, включая выдачу разрешения на реализацию, хранение, транспортирование ГЛС и относящиеся к этому виды контроля, включая контроль качества готового продукта

Сырье — исходные вещества и материалы, используемые для получения готового продукта (за исключением упаковочных материалов)

Упаковка — все стадии и операции по заполнению упаковочных материалов и маркировке, которые проходят полупродукт, чтобы стать готовым продуктом

Упаковочный материал — любой материал, используемый для упаковки, дозирования и хранения ГЛС

Термины и определения, используемые при стандартизации лекарственного средства

Вспомогательные вещества — вещества органической или неорганической природы, которые используют в процессе производства готовых лекарственных форм для придания им необходимых свойств

Гомеопатические лекарственные средства — одно- или многокомпонентные препараты, содержащие, как правило, микродозы активных соединений, производящиеся по специальной технологии и предназначенные для перорального, инъекционного или местного применения в виде различных лекарственных форм

Государственный стандартный образец (ГСО) — стандартный образец, параметры качества которого регламентируются фармакопейной статьей, утвержденной в установленном порядке

Изготовление лекарственных средств — изготовление ЛС в аптечном учреждении, имеющем лицензию на фармацевтическую деятельность, по правилам изготовления, утвержденным федеральным органом контроля качества ЛС

Лекарственная форма — придаваемое ЛС или лекарственному растительному сырью (ЛРС) удобное для применения состояние, при котором достигается необходимый лечебный эффект

Международное непатентованное название (МНН) — название ЛС, принятое Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ)

Обращение лекарственных средств — обобщенное понятие деятельности, включающей разработку, исследование, производство, изготовление, хранение, упаковку, перевозку, государственную регистрацию, стандартизацию и контроль качества, продажу, маркировку, рекламу, применение и уничтожение ЛС, пришедших в негодность, или ЛС с истекшим сроком годности

Организация-разработчик лекарственного средства — организация, обладающая патентными правами на ЛС и авторскими правами на результаты его доклинических исследований

Предприятие-производитель лекарственных средств — организация, осуществляющая производство лекарственных средств в соответствии с требованиями Федерального закона «О лекарственных средствах»

Препараты крови — ЛП, получаемые из крови человека, выпускаемые в жидком, сухом и замороженном виде

Рабочий стандартный образец (РСО) — образец серийной субстанции, отвечающий требованиям соответствующего стандарта ЛС (ФС, ФСП), используемый в анализе ЛФ

Серия — определенное количество ЛС, полученного в результате одного технологического цикла. Основным требованием к серии является ее однородность

Стандартные образцы (СО) — это вещества, применяемые для контроля качества ЛС, с которыми проводят сравнение испытуемых ЛС при проведении их анализа с использованием физико-химических и биологических методов

Срок годности — период, в течение которого ЛС должно полностью удовлетворять всем требованиям соответствующего ГСО

Субстанция — индивидуальное вещество растительного, животного, микробного или синтетического происхождения, обладающее фармакологической активностью и предназначенное для производства и изготовления ЛП

Термины, используемые при сертификации

Аккредитация контрольной (испытательной) лаборатории (центра) — признание технической компетентности лаборатории (центра) и ее права проведения работы по контролю качества ЛС в заявляемой области и выдачи протоколов анализа для целей сертификации

Аккредитация в системе — официальное признание компетентности предприятия (организации, структурного подразделения) в проведении работ в установленной области аккредитации

Аккредитация органа по сертификации — признание организации (учреждения), имеющей право проводить сертификацию ЛС и выдавать сертификаты соответствия

Аттестат аккредитации — документ, удостоверяющий, что лаборатория (центр) или орган по сертификации ЛС аккредитованы в установленном порядке

Держатель сертификата соответствия — юридические или физические лица, на чье имя выдан сертификат

Знак соответствия — форма доведения до потребителя и других заинтересованных сторон информации о проведенной сертификации соответствия ЛС или сертификации соответствия производства ЛС

Критерии аккредитации органа по сертификации (лаборатории) — совокупность требований, которым должен удовлетворять орган (лаборатория), чтобы быть аккредитованным в Системе

Лицензия в Системе — документ, выдаваемый на определенный срок, подтверждающий право выполнения работ по сертификации ЛС

Лицензирование в Системе — предоставление уполномоченным на то органом участнику, аккредитованному в Системе, права на проведение работ по сертификации ЛС

Неподтверждение сертификата соответствия на серию ЛС — приостановление действия стандарта или его отзыв (аннулирование), вследствие выявившегося в процессе хранения несоответствия качества ЛС, препятствующего его применению в медицине

Область аккредитации — виды деятельности, которые может и вправе выполнять аккредитованный участник Системы

Протокол анализа ЛС — документ, выдаваемый аккредитованным предприятием (организацией), проводящим контроль качества ЛС

Сертификат соответствия ЛС (сертификат ЛС) — документ, удостоверяющий безопасность и соответствие качества ЛС требованиям НД

Сертификат соответствия производства ЛС (сертификат производства) — документ, удостоверяющий, что производство ЛС соответствует установленным требованиям

Система сертификации (Система) — совокупность участников сертификации, осуществляющая ее по правилам, установленным в Системе в соответствии с законом РФ «О сертификации продукции и услуг»

Термины и определения по вопросам стабильности и установлению сроков годности лекарственного средства

Дата изготовления — дата подписания протокола анализа, на основании которого серия ЛС разрешается к реализации

Дата переконтроля — дата, после которой образцы ЛВ должны быть проверены на соответствие требованиям НД для подтверждения того, что ЛВ все еще пригодны для использования

Климатические зоны мира — четыре зоны, на которые принято делить поверхность земного шара, исходя из преобладающих среднегодовых показателей температуры и относительной влажности

Первоначальный срок годности — срок годности, указанный временно, поскольку к моменту регистрации нового ЛС еще не получены результаты испытаний стабильности в таком объеме

Период переконтроля — период времени, в течение которого ЛВ (субстанция) при условии правильного хранения должно отвечать требованиям НД

Средняя кинетическая температура (СКТ) — расчетная среднегодовая температура в отапливаемых, но не оборудованных системой кондиционирования воздуха помещениях

Срок годности — период времени, в течение которого фармацевтический продукт, при условии правильного хранения, должен отвечать требованиям НД

Срок хранения (дата истечения срока годности) — дата, указанная на индивидуальной упаковке ЛС, вплоть до которой включительно оно должно соответствовать требованиям стандарта качества при условии правильного хранения

Стабильность — показатель качества ЛС, обеспечивающий сохранность их терапевтических или профилактических свойств

Фармацевтический (лекарственный) продукт — готовое лекарственное средство (ГЛС) конкретного производителя.

УКАЗАТЕЛЬ

международных непатентованных названий (МНН) на английском языке
и латинские названия лекарственных веществ

- Acenocoumarol 389
 Acetylcysteine 208
 Acetylsalicylic acid 245
 Aciclovir 552
 Acidum benzoicum 240
 — boricum 164
 — folicum 557
 — hydrochloricum 147
 — — dilutum 147
 — salicylicum 241
 — sulfoamphoratum 333
 Aether medicinalis 198
 — pro narcosi 198
 — — — stabilisatum 199
 Alfalcidol 341
 Allopurinol 555
 Alprazolam 586
 Aluminii hydroxydum 166
 Aluminium Hydroxyde 166
 — Phosphate 166
 Ambroxol Hydrochloride 300
 Amidotrizoic acid 275
 Aminobutyric acid gamma 207
 Aminocaproic acid 207
 Aminophylline 544
 Amiodarone 385
 Amitriptyline Hydrochloride 577
 Amikacin Sulfate 376
 Amlodipine Besylate 473
 Amoxicillin 594
 Ampicillin 593
 Amylum 217
 Apomorphine Hydrochloride 506
 Aprofene 199
 Arbidol 413
 Argenti nitras 174
 Articaine Hydrochloride 270
 Ascorbic acid 218
 Atenolol 297
 Atropine Sulfate 477
 Augmentin 604
 Azathioprine 553
 Azithromycin 378

 Barbitol 515
 Barii sulfas pro roentgeno 170
 Barium Sulfate 170
 Bendazol Hydrochloride 442
 Benfothiamine 539
 Benzathine Benzylpenicillin 593
 Benzobarbital 515
 Benzocaine 262
 Benzylpenicillin Potassium 593
 — Procaine 593
 — Sodium 593

 Bismuthi subnitras 160
 Bromcamphora racemata 333
 Bromhexine Hydrochloride 300
 Bromocriptine Mesilate 421
 Bumetanide 533
 Bupivacaine Hydrochloride 268

 Caffein-benzoate Sodium 544
 Caffeine 543
 Calcii chloridum 169
 — sulfas ustus 170
 Calcium Chloride 169
 — Gluconate 193
 — Lactate 193
 Camphora 333
 Captopril 405
 Carbamazepine 575
 Carbenicillin Disodium 594
 Carbutamide 323
 Cefalexin 601
 Cefalotin Sodium 601
 Chinine Dihydrochloride 487
 — Hydrochloride 487
 — Sulfate 487
 Chinosolum 492
 Chloral hydrate 187
 Chloraminum B 307
 Chloramphenicol 293
 — Sodium succinate 293
 Chloramphenicol Stearate 293
 Chlordiazepoxide 581
 Chlorpromazine Hydrochloride 568
 Chloropyramine Hydrochloride 447
 Chloroquine Phosphate 490
 Chlorquinaldol 492
 Cinnarizine 451
 Ciprofloxacin Hydrochloride 496
 Cisplatin 177
 Clindamycin Hydrochloride 406
 Clonidine Hydrochloride 433
 Clotrimazole 434
 Clozapine 585
 Cobamamide 606
 Cocaine Hydrochloride 484
 Cocarboxylase Hydrochloride 538
 Codeine 502
 — Phosphate 502
 Colecalciferol 342
 Collargolum 175
 Conferon 177
 Cordiaminum 459
 Corglycon 370
 Cortisone Acetate 345
 Cupri Sulfas 173
 Cyanocobalaminum 606

Cyproterone Acetate 358
Cysteine 208

Dephadrine 279
Desoxycortone Acetate 345
Dexamethasone 348
Diazepam 580
Diclofenac Sodium 258
Diethylstilbestrol 363
Digitoxin 370
Digoxin 370
Dihydroergocristine Mesilate 421
Dihydroergotamine Mesilate 421
Dihydroquercetin 399
Dihydrotachysterol 340
Diltiazem Hydrochloride 588
Diphenhydramine Hydrochloride 447
Diphenyltropine Hydrochloride 478
Diprophylline 543
Disodium Cromoglycate 395
Disulfiram 212
Domperidone 442
Dopamine Hydrochloride 282
Doxycycline Hydrochloride 238
Drotaverine Hydrochloride 498

Emoxypine 468
Enalapril Maleate 405
Ephedrine Hydrochloride 279
Epinephrine 283
Epinephrine Bitartrate 283
Ergocalciferol 340
Ergometrine Maleate 420
Ergotamine Tartrate 421
Erythromycin 378
Estradiol Dipropionate 360
Ethacizine 569
Ethinylestradiol 360
Ethionamide 465
Ethyl Biscoumacetate 389
Ethylchloride 182
Ethylmorphine Hydrochloride 502

Famotidine 448
Fenoterol Hydrobromide 287
Ferri (II) sulfas 176
Ferrocalum 177
Ferroplex 177
Ferrous Sulfate 176
Ferrum Lck 177
Fluconazole 437
Flumethasone Pivalate 348
Fluocinolone Acetonide 348
Fluorouracil 524
Fluoxetine Hydrochloride 298
Fluphenazine Decanoate 573
Folic acid 557
Formalinum 187
Ftivazide 461
Furazidin 383
Furazolidone 382
Furosemide 533

Gadodiamide 179
Galactose D 213
Ganciclovir 552
Gefal 167
Gentamycin Sulfate 376
Glaucine Hydrochloride 506
Glibenclamide 323
Gliclazide 323
Glipizide 323
Gliquidone 323
Glucose 213
Glutamic acid 208
Glycerol 164
Gnscofulvin 385

Halazone 307
Haloperidol 260
Halothane 182
Hexestrol 363
Hexobarbital Sodium 515
Histamine Dihydrochloride 445
Homatropine Hydrobromide 477
Hydrochlorothiazide 531
Hydrocortisone Acetate 345
Hydroperitum 155
Hydroxychloroquine Sulfate 490
Hydroxycobalamin 606

Ibuprofen 258
Indometacin 412
Infecundin 362
Inosine 553
Iode 145
Iodum 145
Isoniazid 461
Isoprenaline Hydrochloride 287

Kalii acetat 193
— bromidum 149
— chloridum 149
— iodidum 149
Kanamycin Sulfate 376
Ketoconazole 434
Ketotifen Fumarate 452

Lamivudin 527
Levodopa 290
Levomepromazine 568
Levothyroxine Sodium 304
Lidocaine Hydrochloride 268
Lincomycin Hydrochloride 406
Liothyronine Hydrochloride 304
Lithii carbonas 163
Lithium Carbonate 163
Lomefloxacin Hydrochloride 496
Loperamide Hydrochloride 509
Loratadine 452
Lovastatin 337

Magnesii oxydum 167
— peroxydum 155
— sulfas 167

- Magnesium Oxide 167
 — Sulfate 167
 Magnevist 179
 Medazepam 580
 Medroxyprogesterone Acetate 350
 Melphalan 204
 Menadione Sodium bisulfite 232
 Mentholum 328
 Mentholum racemicum 328
 Mercaptopurine 553
 Mestranol 360
 Metamizole Sodium 426
 Metandienone 354
 Metformin 326
 Methacycline Hydrochloride 238
 Methandriole 354
 Methenamine 191
 Methionine 208
 Methotrexate 560
 Methyl dopa 290
 Methylergometrine Maleate 420
 Methyltestosterone 353
 Methyluracil 524
 Metoclopramide Hydrochloride 271
 Metronidazole 433
 Monophosphothiamine 538
 Moracizine Hydrochloride 569
 Morphine Hydrochloride 502

 Naltrexone Hydrochloride 502
 Nandrolone Decanoate 357
 — Phenylpropionate 357
 Naphazoline Nitrate 434
 Natrii benzoas 240
 — bromidum 149
 — chloridum 149
 — citras pro injectionibus 193
 — fluoride 152
 — hydrocarbonas 162
 — iodidum 149
 — nitris 159
 — paraaminosalicylas 273
 — salicylas 241
 — tetraboras 164
 — thiosulfas 158
 Neostygmine Methylsulfate 255
 Nialamide 461
 Nicardipine Hydrochloride 474
 Nicergoline 420
 Nicotinamide 455
 Nicotinic acid 455
 Nifedipine 473
 Nikethamide 455
 Nitrazepam 580
 Nitrofural 382
 Nitrofurantoin 382
 Nitroglycerin 202
 Nitroxoline 492
 Norepinephrine Bitartrate 283
 Norethisterone 350

 Ondansetron Hydrochloride 417
 Osalmid 247
 Oxacillin Sodium 594
 Oxazepam 580
 Oxygenium 153
 Oxytetracycline 235

 Papaverine Hydrochloride 498
 Paracetamol 251
 Penicillamine 208
 Pentoxiphylline 543
 Phenazepam 580
 Phenazone 426
 Phenindione 393
 Phenobarbital 515
 Phenolum purum 224
 — liquefactum 224
 Phenoxymethylpenicillin 593
 Phentanyl 509
 Phenylbutazone 426
 Phenytoin 440
 Phepromaron 389
 Phtalylsulfathiazole 313
 Phytomenadione 231
 Picamilon 455
 Pilocarpine Hydrochloride 439
 Pipecuronium Bromide 358
 Piracetam 403
 Piroxicam 530
 Platin 177
 Platyphylline Hydrotartrate 407
 Potassium Acetate 193
 — Bromide 149
 — Chloride 149
 — Iodide 149
 Prazosin 528
 Prednisolone 345
 Primidone 520
 Procainamide Hydrochloride 271
 Procaine Hydrochloride 262
 Progesterone 350
 Promazine Hydrochloride 568
 Promethazine Hydrochloride 568
 Propranolol Hydrochloride 297
 Propyphenazone 426
 Protargolum 175
 Protionamide 466
 Pyricarbate 468
 Pyridoxal phosphate 470
 Pyridoxine Hydrochloride 470

 Quercetin 399
 Quinidine Sulfate 489
 Quinine Dihydrochloride 487
 — Hydrochloride 487
 — Sulfate 487

 Ranitidine Hydrochloride 448
 Reserpine 415
 Resorcinum 224
 Retinol Acetate 338
 — Palmitate 338

- Riboflavin 563
 - Mononucleotide 563
- Rutoside 399
- Saccharum 214
 - lactis 214
- Salazodine 313
- Salbutamol 288
- Salicylamide 247
- Sarcosylsin 204
- Scopolamine Hydrobromide 477
- Serotonine Adipinate 412
- Silver colloid 175
 - Nitrate 174
 - proteinate 175
- Simvastatin 337
- Sodium Bromide 149
 - Calcium edetate 221
 - Chloride 149
 - Citrate 193
 - Fluoride 152
 - Iodide 149
 - Tetraborate 164
- Solutio Formaldehydi 187
 - Hydrogenii peroxydi diluta 155
 - Iodi spiritiosa 5% 145
 - Tetacini-calcii 10%, pro injectionibus 222
- Spiritus aethylicus 95% 184
 - — 90, 70, 40% 184
- Sulbactam Sodium 603
- Sulfacetamide Sodium 313
- Sulfadimethoxine 313
- Sulfalene 313
- Sulfanilamide 313
- Sulfatonum 321
- Sulfocamphocainum 336
- Stavudine 524
- Streptomycin Sulfate 373
- Strophanthin K 370
- Sumatriptan 412
- Tablettae «Co-trimoxazol-ICN» 320
- Tamoxifen Citrate 365
- Tegafur 524
- Terpinum hydratum 329
- Testosterone Propionate 353
- Tetacin-calcium 221
- Tetracaine Hydrochloride 262
- Tetracycline 235
- Theobromine 543
- Theophylline 543
- Thiamine Bromide 536
 - Chloride 536
- Thiopental Sodium 515
- Thymolum 224
- Thyreoidinum 302
- Ticlopidine Hydrochloride 402
- Timolol Maleate 298
- Tocopherol Acetate 397
- Tramadol Hydrochloride 509
- Triamcinolone 348
- Trifluoperazine Hydrochloride 568
- Trihexyphenidil Hydrochloride 509
- Trimecaine Hydrochloride 268
- Trimeperidine Hydrochloride 509
- Triombrastum 60% et 76% pro injectionibus 275
- Tropisetron 412
- Tropodifene Hydrochloride 478
- L-Tryptophan 412
- Unasyn 604
- Validolum 328
- Valproic Acid Sodium Salt 193
- Verapamil Hydrochloride 288
- Vinpocetine 417
- Xantinol Nicotinate 544
- Xilometazoline Hydrochloride 434
- Zidovudine 524
- Zinc Oxyde 172
 - Sulfate 172
- Zinci oxydum 172
 - sulfas 172

УКАЗАТЕЛЬ

международных непатентованных названий (МНН) и основных синонимов
лекарственных веществ на русском языке

- Адреналин 283
 Адреналина гидротартрат 283
 Азалептин 585
 Азатиоприн 553
 Азидотимидин 524
 Азитромицин 378
 Аллолам 586
 Аллопуринол 553
 Алпрозолам 586
 Альфакальцидол 341
 Алюминия гидроксид 166
 — фосфат 166
 Амброксола гидрохлорид 300
 Амикацина сульфат 376
 Аминазин 568
 Аминалон 207
 Аминофиллин 544
 Амидарон 385
 Амитриптилина гидрохлорид 577
 Амлодипина безилат 473
 Амоксициллин 594
 Ампициллин 593
 Анальгин 426
 Анаприлин 297
 Андрокур 358
 Анестезин 262
 Антипирин 426
 Апоморфина гидрохлорид 506
 Апрофен 199
 Арбидол 413
 Ардуан 358
 Артиканна гидрохлорид 270
 Атенолол 297
 Атропина сульфат 477
 Аугментин 604
 Аценокумарол 389
 Ацетилцистеин 208
 Ацикловир 552
- Бактрим 320
 Барбитал 515
 Бария сульфат для рентгеноскопии 170
 Бендазола гидрохлорид 442
 Бензатинбензилпенициллин 593
 Бензилпенициллина калиевая соль 593
 — натриевая соль 593
 — новокаиновая соль 676
 Бензобарбитал 515
 Бензокаин 262
 Бензонал 515
 Бенфотиамин 539
 Беротек 287
 Бисептол 320
 Бициллин-1 593
 Бромгексина гидрохлорид 300
- Бромкамфора рацемическая 333
 Бромкриптина мезилат 421
 Букарбан 323
 Буметанид 533
 Буливакаина гидрохлорид 268
 Бура 164
 Бутадион 426
 Бухфенокс 533
- Валидол 328
 Вентолин 288
 Верапамила гидрохлорид 288
 Вибрамицин 238
 Викасол 232
 Винпоцетин 417
 Висмута нитрат основной 160
 Витамин В₁₂ 606
 — D₂ 340
 — K₂ 231
- Вода очищенная 154
 — для инъекций 154
 — — в ампулах 154
- Гадодиамид 179
 Галазолин 434
 Галазон 307
 D-галактоза 213
 Галоперидол 260
 Галотан 182
 Ганцикловир 552
 Гексаметиленetetрамин 191
 Гексамидин 520
 Гексенал 515
 Гексобарбитал-натрий 515
 Гексэстрол 363
 Гентамицина сульфат 376
 Гефал 167
 Гидрокортизона ацетат 345
 Гидроксикобаламин 606
 Гидроксихлорохина сульфат 490
 Гидроперит 155
 Гидрохлоротиазид 531
 Гипс 170
 Гистамина дигидрохлорид 445
 Глауцина гидрохлорид 506
 Глибенкламид 323
 Гликвидон 323
 Гликлазид 323
 Глипизид 323
 Глиформин 326
 Глицерин 184
 Глицерол 184
 Глюкоза 213
 Глюренорм 323
 Гоматропина гидробромид 477

Гризеофульвин 385

Дезоксикортон ацетат 345

Дексаметазон 348

Диазепам 580

Дибазол 442

Дигидрокверцетин 399

Дигидротахистерол 340

Дигидроэргокристина мезилат 421

Дигидроэрготамина мезилат 421

Дигитоксин 370

Дигоксин 370

Дикаин 262

Диквертин 399

Дилзем 588

Дилтиазема гидрохлорид 588

Димедрол 447

Динариевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты 221

Динариево-кальциевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты 221

Дипразин 568

Дипрофиллин 543

Дисульфирам 212

Дифенгидрамина гидрохлорид 447

Дифенин 440

Дифенилтропина гидрохлорид 478

Дифлюкан 437

Дихлотиазид 531

Диэтилаид никотиновой кислоты 455

Диэтилстильбэстрол 363

Доксициклина гидрохлорид 238

Домперидон 442

Допамина гидрохлорид 282

Дофамин 282

Дротаверина гидрохлорид 498

Дэфедрин 279

Железа (II) сульфат 176

Задитен 452

Зидовудин 524

Зовиракс 552

Зокор 337

Зофран 417

Ибупрофен 258

Изадрин 287

Изониазид 461

Изопреналина гидрохлорид 287

Изоптин 288

Имигран 412

Имизин 576

Имодиум 509

Индометацин 412

Инозин 553

Интал 395

Инфекундин 362

Йод 145

Кавинтон 417

Калия ацетат 193

— бромид 149

— йодид 149

— хлорид 149

Кальция глюконат 193

— лактат 193

— сульфат жженный 170

— хлорид 169

Камфора 333

Канамидина сульфат 376

Капотен 405

Каптоприл 405

Карбамазепин 575

Карбенициллина динатриевая соль 594

Карбоген 154

Карбутамид 323

Кверцетин 399

Кетоназол 434

Кетотифена фумарат 452

Кислород 153

Кислота амидотризоевая 275

— аминокaproновая 207

— аскорбиновая 218

— ацетилсалициловая 245

— бензойная 240

— борная 164

— γ -аминомасляная 207

— глутаминовая 208

— клавулановая 589, 603

— никотиновая 455

— салициловая 241

— сульфокамфорная 333

— фолиевая 557

— хлористоводородная 147

— хлористоводородная разведенная 147

Клавунат 604

Кларитин 452

Клиндамицина гидрохлорид 406

Клозапин 585

Клонидина гидрохлорид 433

Клотримазол 434

Клофелин 433

Кобамамид 606

Кодеин 502

Кодеина фосфат 502

Кокаина гидрохлорид 484

Кокарбоксылазы гидрохлорид 538

Колекальциферол 342

Колларгол 175

Конферон 177

Коргликон 370

Кордарон 385

Кордиамин 459

Кортизона ацетат 345

Ко-тримоксазол 320

Кофен 543

Кофеин-бензоат натрия 544

Крахмал 217

Кромоллин-натрий 395

Ксантинола никотинат 544

Ксилометазолина гидрохлорид 434

Купренил 208

Лактоза 214

Ламивудин 527

- Левовист 213
 Леводопа 290
 Левомепромазин 568
 Левометицин 293
 Левотироксин натрия 304
 Лидокаина гидрохлорид 268
 Линкомицина гидрохлорид 406
 Линкоцин 406
 Лиотиронина гидрохлорид 304
 Лития карбонат 163
 Ловастатин 337
 Ломефлоксацина гидрохлорид 496
 Лоперамида гидрохлорид 509
 Лоратадин 452

 Магневист 179
 Магния окись 167
 — оксид 167
 — перекись 155
 — сульфат 167
 Маппинил 313
 Марвелон 362
 Мелакор 337
 Медазепам 580
 Меди сульфат 173
 Меди (II) сульфат 173
 Медроксипрогестерона ацетат 350
 Мезапам 580
 Мелфалан 204
 Менадиона натрия бисульфит 232
 Ментол 328
 — рацемический 328
 Меркаптопурин 553
 Местранол 360
 Метамизол-натрий 426
 Метандиенон 354
 Метандриол 354
 Метандростенолон 354
 Метаклина гидрохлорид 238
 Метенамин 191
 Метиландростендиол 354
 Метилдопа 290
 Метилдофа 290
 Метилтестостерон 353
 Метилурацил 524
 Метилэргометрина малеат 420
 Метионин 208
 Метоклопрамида гидрохлорид 271
 Метотрексат 560
 Метронидазол 433
 Метформин 326
 Минидиаб 323
 Морацизина гидрохлорид 569
 Морфина гидрохлорид 502
 Мотилиум 442

 Налтрексона гидрохлорид 502
 Нандролон деканоат 357
 — фенилпропионат 357
 Натрия бензоат 240
 — бромид 149
 — вальпроат 193
 — гидрокарбонат 162
 — диклофенак 258
 — йодид 149
 — кромогликат 395
 — нитрит 159
 — пара-аминосалицилат 273
 — салицилат 241
 — тетраборат 164
 — тиосульфат 158
 — фторид 152
 — хлорид 149
 — цитрат для инъекций 193
 Нафазолина нитрат 434
 Нафтизин 434
 Неодикумарин 389
 Неостигмина метилсульфат 255
 Ниламид 461
 Никардипин 474
 Никетамид 455
 Никотинамид 455
 Нитразепам 580
 Нитроглицерин 202
 Нитродерм 203
 Нитродиск 203
 Нитроксилин 492
 Нитромак 203
 Нитронг 203
 Нитрофур 203
 Нитрофурал 382
 Нитрофурантоин 382
 Нифедипин 473
 Ницерголин 420
 Новобан 412
 Новокаин 262
 Новокаиномид 271
 Нозепам 580
 5-НОК 492
 Нолвадекс 365
 Нон-овлон 362
 Ноотропил 403
 Норадrenalина гидротартрат 283
 Норвакс 473
 Норколут 350
 Норэпинефрина битартрат 283
 Норэтистерон 350
 Но-шпа 498

 Овидон 362
 Оксазепам 580
 Оксафенамид 247
 Оксациллина натриевая соль 594
 Оксидевит 341
 Оксикобаламин 606
 Окситетрациклин 235
 Омепразол 442
 Омнискан 179
 Ондансетрона гидрохлорид 417
 Ортофен 258
 Осальмид 247
 Офлаксацин 496

 Пантоцид 307
 Папаверина гидрохлорид 498

- Парацетамол 251
 Пармидин 468
 ПАСК На 273
 Пеницилламин 208
 Пентоксифиллин 543
 Пикамилон 455
 Пилокарпина гидрохлорид 439
 Пипекурония бромид 358
 Пирацетам 403
 Пиридоксальфосфат 470
 Пиридоксина гидрохлорид 470
 Пирикарбат 468
 Пироксикам 530
 Плаквенил 490
 Платан 177
 Платифиллина гидротартрат 407
 Празозин 528
 Предиап 323
 Преднизолон 345
 Примидон 520
 Провера 350
 Прогестерон 350
 Прозак 298
 Прозерин 255
 Прокаина гидрохлорид 262
 Прокаиनाмида гидрохлорид 271
 Промазина гидрохлорид 568
 Промедол 509
 Прометазина гидрохлорид 568
 Пронтозил 309
 Пропазин 568
 Пропифеназон 426
 Пропранолаола гидрохлорид 297
 Протаргол 175
 Протионамид 466
- Радотер 213
 Ранитидина гидрохлорид 448
 Раствор водорода перекиси 155
 — йода спиртовой 5% 145
 — натрия кальция эдетата 10%, для инъекций 222
 — тетацина-кальция 10%, для инъекций 222
 — формальдегида 187
 Резерпин 415
 Резорцин 224
 Ретаболил 357
 Ретинола ацетат 338
 — пальмитат 338
 Рибоксин 553
 Рибофлавин 563
 Рибофлавина моноклосотид 563
 Рутин 399
 Рутозид 399
- Салазодин 313
 Салазопиридазин 313
 Салициламид 247
 Сальбутамол 288
 Сарколизин 204
 Сахар 214
 — молочный 214
 Сахароза 214
- Серебра нитрат 174
 Серотонина адипинат 412
 Сибазон 580
 Симвастатин 337
 Синкумар 389
 Синтомицин 292
 Синэстрол 363
 Скополамина гидробромид 477
 Спирт этиловый 95% 184
 — —90, 70, 40% 184
 Ставудин 524
 Стрептомицина сульфат 373
 Стрептоцид 313
 Строфантин К 370
 Стугерон 451
 Сульбактама натриевая соль 603
 Сульфадиметоксин 313
 Сульфален 313
 Сульфаметоксазол 320
 Сульфаниламид 313
 Сульфатен 321
 Сульфасетамид натрия 313
 Сульфацил-натрий 313
 Сульфокамфокаин 336
 Суматриптан 412
 Супрастин 447
 Сустак-миле 203
 Сустак-форте 203
- Таблетки «Ко-тримоксазол-ICN» 320
 Тамоксифена цитрат 365
 Тагафур 524
 Тенормин 297
 Теобромин 543
 Теофиллин 543
 Терпингидрат 329
 Тестостерона пропионат 353
 Тетракаина гидрохлорид 262
 Тетрациклин 235
 Тетурам 212
 Тиамин бромид 536
 — хлорид 536
 Тизерцин 568
 Тиклид 402
 Тиклопидина гидрохлорид 402
 Тимол 224
 Тимолола малеат 298
 Тиопентал-натрий 515
 Тиреоидин 302
 Тироксин-натрий 304
 Токоферола ацетат 397
 Трамадола гидрохлорид 509
 Трамал 509
 Триамцинолон 348
 Тригексифенидила гидрохлорид 509
 Трийодтиронины гидрохлорид 304
 Тримекаина гидрохлорид 268
 Тримеперидина гидрохлорид 509
 Триметоприм 320
 Тринитролонг 203
 Триомбраст 60% или 76% для инъекций 275
 Триомбрин 275
 L-Триптофан 412

Трифлуоперазина гидрохлорид 565
 Трифтазин 568
 Тропафен 478
 Тропацин 478
 Трописетрон 412
 Троподифена гидрохлорид 478

Уназин 604

Фамотидин 448
 Феназепам 580
 Феназон 426
 Фенигидин 473
 Фенилбутазон 426
 Фенилин 393
 Фениндион 393
 Фенитоин 440
 Фенобарбитал 515
 Феноболин 357
 Феноксиметилпенициллин 593
 Фенол чистый 224
 — чистый жидкий 224

Фенотерола гидробромид 287
 Фентанил 509
 Фепромарон 389
 Феррокаль 177
 Ферроплекс 177
 Феррум лек 177
 Физостигмин 253
 Фитоменадион 231
 Флуоксетина гидрохлорид 298
 Флуоцинолона ацетонид 348
 Флуфсназина деканоат 573
 Флюконазол 437
 Флюметазона пивалат 348
 Формалин 187
 Фосфотиамин 538
 Фталазол 313
 Фталилсульфатиазол 313
 Фтивазид 461
 Фторафур 524
 Фторотан 182
 Фторурацил 534
 Фурагин 383
 Фурадонин 382
 Фуразидин 383
 Фуразидин калия 385
 Фуразолидон 382
 Фурацилин 382
 Фуросемид 533

Хингамин 490
 Хинидина сульфат 489
 Хинина гидрохлорид 487
 — дигидрохлорид 487
 — сульфат 487
 Хинозол 492

Хлорзелид 581
 Хлоралгидрат 187
 Хлорамин Б 307
 Хлорамфеникол 293
 — натрия суццинат (растворимый) 293
 — стеарат 293

Хлордиазепоксид 581
 Хлоропирамидина гидрохлорид 447
 Хлоропиридина гидрохлорид 447
 Хлорпромазина гидрохлорид 565
 Хлорминатадол 492
 Хлорэтил 182

Церукал 271
 Цефазолин 601
 Цефалексин 601
 Цефалоридин 601
 Цефалотина натриевая соль 601
 Цефанирин 601
 Цефотаксим 601
 Цефтриаксон 601
 Цефуросксим 601
 Цианокобаламин 606
 Циклодол 509
 Цимевен 552
 Цинка окись 172
 — оксид 172
 — сульфат 172
 Циннаризин 451
 Ципротерона ацетат 358
 Ципрофлоксацина гидрохлорид 496
 Цисплатин 177
 Цистеин 208

Эмоксипин 468
 Эналаприла малеат 405
 Эпинесфрин 283
 Эпинесфрина битартрат 283
 Эргокальциферол 340
 Эргометрина малеат 420
 Эрготамина гидротартрат 421
 — тартрат 421
 Эритромицин 378
 Эспераль 213
 Эстрадиола дипропионат 360
 Этацизин 569
 Этилбискумацетат 389
 Этилморфина гидрохлорид 502
 Этинилэстрадиол 360
 Этионамид 465
 Этмозин 569
 Эуфиллин 544
 Эфедрина гидрохлорид 279
 Эфир для наркоза 198
 — —стабилизированный 199
 — медицинский 198

Список литературы

- Анализ лекарственных смесей. / А.П. Арзамасцев, В.М. Печенников, Г.М. Родионова и др. — М.: Компания Спутник+, 2000. — 275 с.
- Арзамасцев А.П. Стандартные образцы лекарственных веществ. / А.П. Арзамасцев, П.Л. Сенов. — М.: Медицина, 1978. — 248 с.
- Бабилев Ф.В. Полиморфизм лекарственных веществ. / Ф.В. Бабилев, И.Я. Андроник. — Кишинев: Штиница, 1981. — 239 с.
- Бабилев Ф.В. Применение люминесценции в фармацевтическом анализе. / Ф.В. Бабилев. — Кишинев: Штиница, 1977. — 120 с.
- Беликов В.Г. Дифференциальная фотометрия. / В.Г. Беликов. — Ставрополь: Кн. изд-во, 1970. — 136 с.
- Беликов В.Г. Современные синтетические и природные лекарственные средства: Кр. справочник. Изд. 2-е, перераб. и доп. / В.Г. Беликов. — Пятигорск: Пятигорск. гос. фармац. акад., 2002. — 335 с.
- Белюсов Ю.Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия. / Ю.Б. Белоусов, В.С. Моисеев, В.К. Лепахин. — М.: Универсум Паблшинг, 1997. — 531 с.
- Березовский В.М. Химия витаминов. / В.М. Березовский. — М.: Пищевая промышленность, 1973. — 632 с.
- Берштейн И.Я. Спектрофотометрический анализ в органической химии. / И.Я. Берштейн, Ю.Л. Каминский. — Л.: Химия, 1975. — 230 с.
- Булатов М.И. Практическое руководство по фотоколориметрическим и спектрофотометрическим методам анализа. / М.И. Булатов, И.П. Калинин. — Л.: Химия, 1976. — 376 с.
- Гауптман З. Органическая химия. / З. Гауптман, Ю. Грэфе, Х. Ремане. Пер. с нем. — М.: Химия, 1979. — 832 с.
- Государственная фармакопея СССР / М-во здравоохранения СССР. — 10-е изд. — М.: Медицина, 1968. — 1080 с.
- Государственная фармакопея СССР / М-во здравоохранения СССР. — 11-е изд. — М.: Медицина, 1987. — вып. 1; 1990 — вып. 2.
- Государственный реестр лекарственных средств. — М., 2001. — 1277 с.
- Джилкрист Т. Химия гетероциклических соединений. / Т. Джилкрист. Пер. с англ. — М.: Мир, 1996. — 464 с.
- Дорохова Е.Н. Аналитическая химия. Физико-химические методы анализа: Учеб. / Е.Н. Дорохова, Г.В. Прохорова. — М.: Высш. шк., 1991. — 256 с.
- Евстигнеева Р.П. Тонкий органический синтез: Учеб. пос. / Р.П. Евстигнеева. — М.: Химия, 1991. — 183 с.
- Егоров Н.С. Основы учения об антибиотиках: Учеб. / Н.С. Егоров. — М.: Высш. шк., 1986. — 448 с.
- Иванский В.И. Химия гетероциклических соединений. / В.И. Иванский. — М.: Высш. шк., 1978. — 559 с.
- Идентификация органических соединений. / Р. Шрайнер, Р. Фьюзон, Д. Кертин, Т. Морил. Пер. с англ. — М.: Мир, 1983. — 703 с.
- Кнорре Д.Г. Биологическая химия: Учеб. / Д.Г. Кнорре, С.Д. Мызина. — М.: Высш. шк., 1998. — 479 с.
- Крамаренко В.Ф. Химико-токсикологический анализ: Практикум. / В.Ф. Крамаренко. — Киев: Вища шк., 1982. — 272 с.
- Кулешова М.И. Анализ лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках. / М.И. Кулешова, Л.Н. Гусева, О.К. Сивицкая. 2-е изд. — М.: Медицина, 1989. — 287 с.
- Кулешова М.И. Пособие по качественному анализу лекарств. / М.И. Кулешова, Л.Н. Гусева, О.К. Сивицкая. — М.: Медицина, 1980. — 208 с.
- Лабораторные работы по фармацевтической химии: Учеб. пос. для фармац. ин-тов и фармац. фак. мед. ин-тов. / В.Г. Беликов, Е.Н. Вергейчик, В.Е. Годяцкий и др. / Под ред. В.Г. Беликова. — М.: Высш. шк., 1989. — 375 с.
- Лакин К.М. Биотрансформация лекарственных веществ. / К.М. Лакин, Ю.Ф. Крылов. — М.: Медицина, 1981. — 344 с.
- Ланчини Д. Антибиотики. / Д. Ланчини, Ф. Паренти. — М.: Мир, 1985. — 272 с.
- Машковский М.Д. Лекарства XX века. / М.Д. Машковский. — М.: Новая Волна, 1998. — 320 с.
- Машковский М.Д. Лекарственные вещества. В 2-х тт. 14 изд. / М.Д. Машковский. — М.: Новая Волна, 2000. — Т. 1-2.
- Международная фармакопея. / ВОЗ. — 3-е изд. — М.: Медицина, 1981-1995. — Т. 1-4.
- Мелентьева Г.А. Анализ фармакопейных препаратов по функциональным группам. / Г.А. Мелентьева, А.А. Цуркан, Т.Е. Гулимова. / Под ред. А.П. Арзамасцева. — Рязань, 1990.
- Мелентьева Г.А. Фармацевтическая химия. В 2-х т. / Г.А. Мелентьева. — М.: Медицина, 1976. — Т. 1-2.
- Методы анализа лекарств. / Н.П. Максютин, Ф.Е. Каган, Л.А. Кириченко, Ф.А. Митченко. — Киев: Здоров'я, 1984. — 224 с.
- Методы идентификации фармацевтических препаратов. / Н.П. Максютин, Ф.Е. Каган, Ф.А. Митченко и др. — Киев: Здоров'я, 1978. — 240 с.
- Некрасов Б.В. Основы общей химии. В 2-х т. / Б.В. Некрасов. — М.: Химия, 1974. — Т. 1-2.
- Общая химия. Биофизическая химия. Химия биогенных элементов: Учеб. / Ю.А. Ершов, В.А. Попков, А.С. Берлянд и др. — М.: Высш. шк., 1993. — 559 с.
- Орехов А.П. Химия алкалоидов растений СССР. / А.П. Орехов. — М.: Наука, 1965. — 391 с.
- Основы аналитической химии: В 2-х кн. / Под ред. Ю.А. Золотова. — М.: Высш. шк., 2000. — Кн. 1-2.
- Пиккеринг У.Ф. Современная аналитическая химия. / У.Ф. Пиккеринг. Пер. с англ. — М.: Химия, 1977. — 559 с.
- Погодина Л.И. Анализ многокомпонентных лекарственных форм. / Л.И. Погодина. — Мн.: Высшая школа, 1985. — 240 с.
- Полюдек-Фабини Р. Органический анализ. / Р. Полюдек-Фабини, Т. Бейрих. Пер. с нем. — Л.: Химия, 1981. — 624 с.
- Пономарев В.Д. Математические методы в фармации. / В.Д. Пономарев, В.Г. Беликов, Н.И. Коковкин-Шербак. — М.: Медицина, 1983. — 232 с.

- Райлс А.* Основы органической химии для студентов биологических и медицинских специальностей. / А. Райлс, К. Смит, Р. Уорд. Пер. с англ. — М.: Мир, 1983. — 352 с.
- Регистр лекарственных средств России: Энциклопедия лекарств: Ежегод. сб. — М.: РЛС, 2002. — Вып. 9. — 1504 с.
- Розенблит А.Б.* Логико-комбинационные методы в конструировании лекарств. / А.Б. Розенблит, В.Е. Голендер. — Рига: Зинатне, 1983. — 351 с.
- Рубцов М.В.* Синтетические химико-фармацевтические препараты: Справочник. / М.В. Рубцов, А.Г. Байчиков. — М.: Медицина, 1971. — 328 с.
- Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Учеб. пособие. / Э.Н. Аксенова, О.П. Адрианова, А.П. Арзамасцев и др. — М.: Медицина, 2001. — 384 с.
- Синев Д.Н.* Технология и анализ лекарств. / Д.Н. Синев, И.Я. Гуревич. — Л.: Медицина, 1989. — 366 с.
- Слесарев В.И.* Химия. Основы химии живого: Учеб. / В.И. Слесарев. — СПб.: Химиздат, 2000. — 768 с.
- Солдатенков А.Т.* Основы органической химии лекарственных веществ. / А.Т. Солдатенков, Н.М. Колядина, И.В. Шендрик. — М.: Химия, 2001. — 192 с.
- Справочник провизора-аналитика. / Д.С. Волох, Н.П. Максютин, Л.А. Кириченко и др. — Киев: Здоровья, 1989. — 200 с.
- Технология и стандартизация лекарственных средств. / Под ред. В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. — Харьков: ООО «Ри-рег», 1996. — 784 с.
- Тюкавкина Н.А.* Биоорганическая химия. / Н.А. Тюкавкина, Ю.И. Бауков. — М.: Медицина, 1985. — 480 с.
- Файгель Ф.* Капельный анализ органических веществ. / Ф. Файгель. — М.: Госхимиздат, 1962. — 836 с.
- Харитонов Ю.Я.* Аналитическая химия (аналитика). В 2-х кн. / Ю.Я. Харитонов. — М.: Высш. шк., 2001. — Кн. 1-2.
- *Харкевич Д.А.* Фармакология: Учеб. / Д.А. Харкевич. — М.: Издательский дом ГЭОТАР-МЕД, 2001. — 664 с.
- Холодов Л.Е.* Клиническая фармакокинетика. / Л.Е. Холодов, В.П. Яковлев. — М.: Медицина, 1985. — 464 с.
- Шаршунова М.* Тонкослойная хроматография в фармации и клинической биохимии. В 2-х ч. / М. Шаршунова, В. Шварц, Ч. Михалец. Пер. со словац. — М.: Мир, 1980. — Ч. 1-2.
- Шашкова Г.В.* Справочник синонимов лекарственных средств. / Г.В. Шашкова, В.К. Лепахин, Г.Н. Колесникова. — М.: РЦ «Фармединфо», 2001. — 480 с.
- Энциклопедический словарь лекарственных растений и продуктов животного происхождения. / Под ред. Г.П. Яковлева, К.Ф. Блиновой. — СПб.: Спец. лит., 1999. — 407 с.
- Юинг Г.* Инструментальные методы химического анализа. / Г. Юинг. Пер. с англ. — М.: Мир, 1989. — 608 с.
- Яхонтов Л.Н.* Синтетические лекарственные средства. / Л.Н. Яхонтов, Р.Г. Глушков. — М.: Медицина, 1983. — 272 с.
- British Pharmacopoeia, 2001.
- European Pharmacopoeia, 2002.
- Negwer M.* Organic — chemical drugs and their synonyms. Band I-III. — Berlin, 1987.
- Pawelczyk E.* Chemia lekov. — Praha, 1978.
- The United States Pharmacopoeia, 25th revision, 2000.
- Wagner G., Kuhmstedt H.* Pharmazeutische Chemie. — Berlin, 1978.

Владимир Георгиевич Беликов
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Учебное пособие

ISBN 5-98322-206-6



9 785983 222069

Лицензия ИД №04317 от 20.04.01 г.
Подписано в печать 19.12.06. Формат 60×84 1/8.
Бумага офсетная. Объем 78 п.л.
Тираж 3000 экз. Заказ № 4598

Лицензия ИД №04317 от 20.04.01
Издательство «МЕДпресс-информ».
119992, г. Москва, Комсомольский пр-т, д.42, стр.3.
Для корреспонденции: 105062, Москва, а/я 63
E-mail: office@med-press.ru
www.med-press.ru

Отпечатано с готовых диапозитивов
в ЗАОр «НПП «Джангар», 358000. г. Элиста, ул. Ленина, 245