

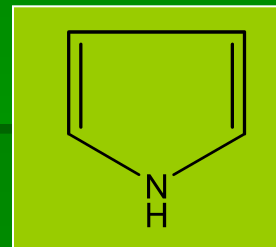
**Производные пирролидина,
пиразолона и пиразолидиндиона:
их свойства, анализ, хранение,
применение. Производные
имидазола, имидазолина, триазола**

План

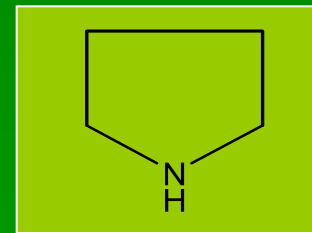
1. Лекарственные средства из группы **пирролидина**: **пирацетам** (ноотропил), **поливинилпирролидон**.
2. Лекарственные средства – **производные пиразолона-5**: **феназон** (антипирин), **метамизола натриевая соль** (анальгин), **пропифеназон**.
3. Лекарственные средства из группы **пиразолидин-3,5-диона**: **фенилбутазон** (бутадион), **трибузон**, **кебузон**.
4. Лекарственные средства из группы производных **имидазола**: **тиамазол** (мерказолил), **метронидазол** (трихопол).
5. Лекарственные средства из группы **производных имидазолина** (**нафазолина нитрат** (нафтизин санорин), **ксилометазолин** (галазолин), **клонидина гидрохлорид** (клофелин).
6. Лекарственные средства из группы **триазола** – **тиотриазолин**.

Лекарственные средства – производные пирролидина

Пиррол – пятичленный гетероцикл с одним гетероатомом Нитрогена:



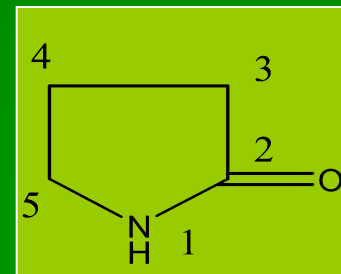
Пирролидин – насыщенный пятичленный гетероцикл с одним гетероатомом Нитрогена:



Как лекарственные средства с этой группы чаще всего применяют производные **2-оксопирролидина**

(2-пирролидона):

К ним принадлежат: **пирацетам** (ноотропил), **поливинилпирролидон** и его **комбинированные препараты.**

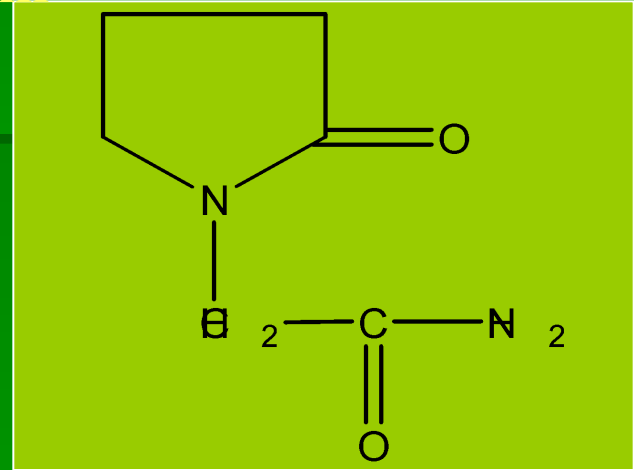


Пирацетам

Pyracetatum

Ноотропил

Nootropilum



Химическое название: 2-оксопирролидинил-ацетамид или N-ацетамидо-2-пирролидон.

Свойства

Описание. Белый кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в воде и этаноле, мало растворим у хлороформе.

Идентификация

1. УФ-спектроскопия

На УФ-спектре 1 % водного раствора субстанции в области от 230 нм до 350 нм отсутствуют выраженные максимумы поглощения.

2. Реакция с раствором щелочи

При нагревании раствора субстанции с *p*-ном NaOH выделяется аммиак NH_3 , который обнаруживают по *посинению* красной влажной лакмусовой бумаги.

Количественное определение

Модифицированный метод Кьельдаля (определение общего содержания Нитрогена). Субстанцию гидролизуют щелочью; при этом Нитроген превращается в аммиак NH_3 , который затем определяют по известной нам методике.

Хранение

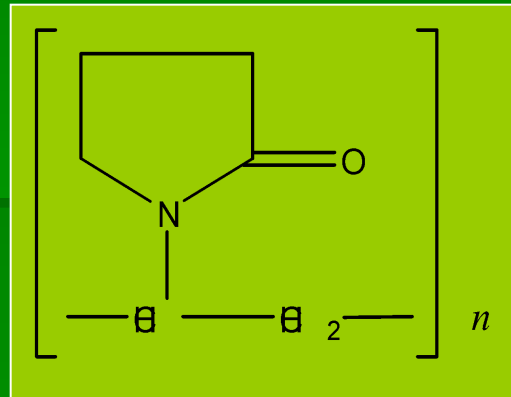
В плотно укупороенном контейнере, в сухом, защищенном от света месте.

Применение

Психотропное (ноотропное) средство

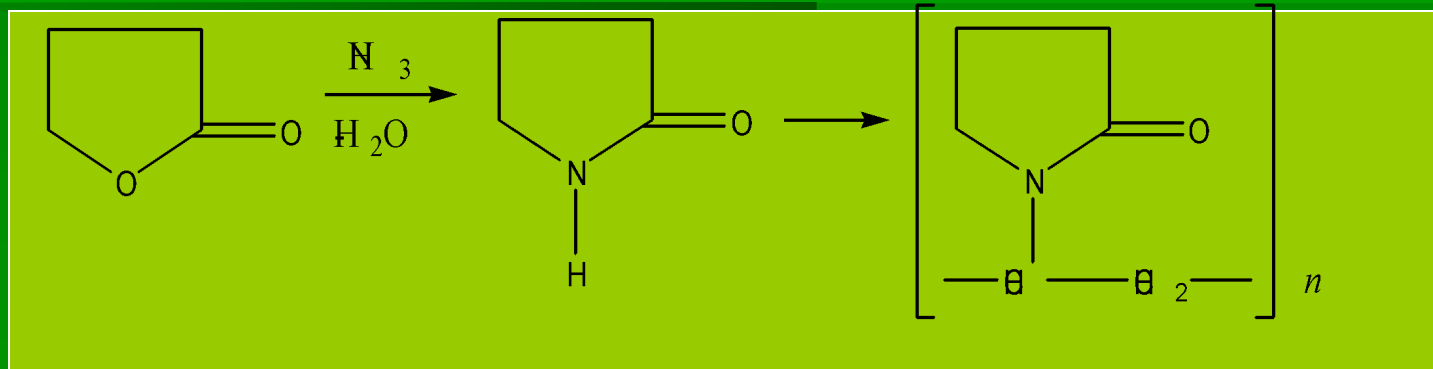
Применяют при сосудистых заболеваниях и нарушениях обменных процессов в мозге: нарушении памяти и речи в людей пожилого возраста (в геронтологии), ишемической болезни сердца, при инсультах и др.

Поливинилпирролидон (ПВП)



Это полимер **N**-винил-2-оксопирролидину или **N**-винил-2-пирролидона.

Получение. Синтезуют с γ -бутиролактона



Свойства

Описание. Белый или желтоватый порошок со слабым специфическим запахом, гигроскопичен.

Растворимость. Очень легко растворим в воде и растворах минеральных кислот, растворим в этаноле, ацетоне, ДМФА, хлорпроизводных углеводородов, нерастворим в эфире и алифатических углеводородах.

Идентификация

1. Реакция с раствором йода

При прибавлении к раствору субстанции 0,1 М раствора йода I_2 образуется осадок *красно-коричневого* цвета (комплекс с йодом).

2. Реакции на наличие третичного Нитрогена

При взаимодействии с *реактивом Драгендорфа* (раствор калий тетрайодобисмутата $KBiI_4$) или *реактивом Несслера* (щелочной раствор калий тетрайодомеркурата (K_2HgI_4)) образуются осадки определенного цвета.

3. Определение молекулярной массы ПВП.

Количественное определение

1. Йодометрия, обратное титрование

Метод основан на образовании в водно-спиртовой среде в присутствии CH_3COONa комплексов ПВП с йодом I_2 .

2. Рефрактометрия

Сущность метода состоит в измерении на рефрактометре показателя преломления растворителя (воды очищенной) и исследуемого раствора с последующим вычислением концентрации раствора.

Хранение

15 % раствор ПВП для инъекций и гемодез хранят при температуре от $0\text{ }^\circ\text{C}$ до $+20\text{ }^\circ\text{C}$, а энтеродез – от $-10\text{ }^\circ\text{C}$ до $+30\text{ }^\circ\text{C}$.

Применение. Дезинтоксикационное средство, плазмозаменитель

Комбинированные препараты

1. **Гемодез (Haemodesum)** – водно-солевой раствор, содержащий **6 %** низкомолекулярного **ПВП** ($M = 12600 \pm 2700$), ионы **Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Cl^-** . Это прозрачная жидкость светло-желтого цвета. За рубежом выпускают под названием **Neocompresan**.

ПВП связывает токсины с крови больного и быстро выводит их с организма, усиливает диурез, работу почек. Вводят **в/в капельно в подогретом до $35-36^\circ C$ виде** взрослым до **$300-500$ мл**, детям по **$5-10$ мл/кг** массы.

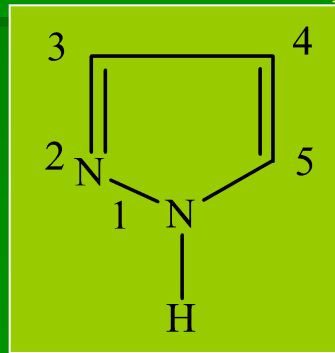
2. **Неогемодез (Neohaemodesum)** – прозрачная жидкость светло-желтого цвета. Отличается от гемодеза **меньшей молекулярной массой ПВП** ($M = 8000 \pm 2000$).

3. **Гемодез-Н** – по составу и применению аналогичен **неогемодезу**, однако отличается несколько измененной технологией приготовления.

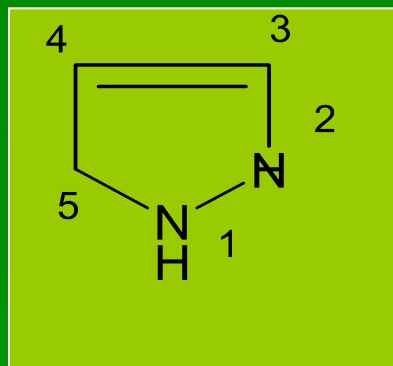
4. **Глюконеодез** – раствор, содержащий **ПВП** с молекулярной массой $M = 8000 \pm 2000$ – **60 г**; глюкозу – **50 г**; воду для инъекций – до **1000 мл**.

Уменьшение молекулярной массы ПВП ускоряет выведение его из организма почками и улучшает дезинтоксикационные свойства препарата.

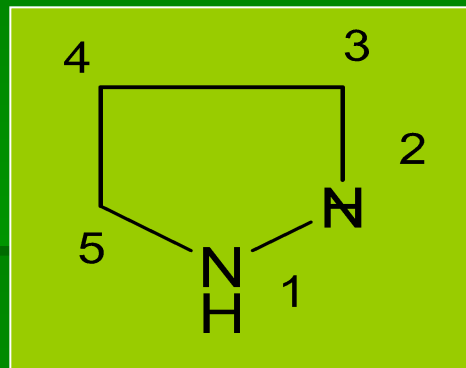
К пятичленным гетероциклам с двумя гетероатомами **Нитрогена**, находящимися в положении **1,2**, принадлежит **пиразол**:



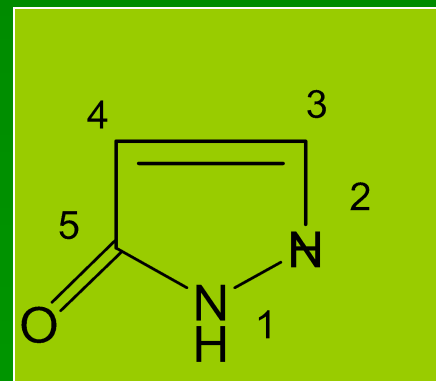
Частично гидрированный цикл пиразола называют **пиразолин**:



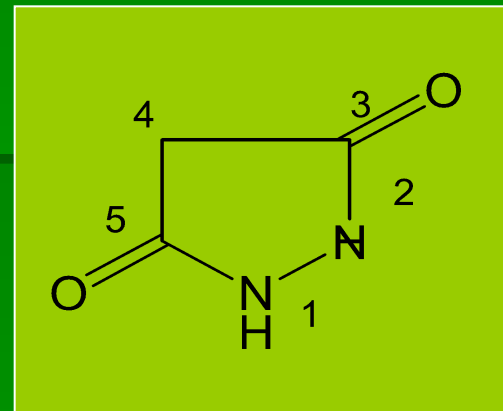
Полностью гидророванный цикл пиразола носит название **пиразолидин**



В медицинской практике в качестве **анестетиков** (анестезин), **противовоспалительных** и **жаропонижающих** средств (**метамизола** натриевая соль, **пропифеназон**) применяют производные **пиразолона-5** (пиразолин, содержащий в положении **5-оксогруппу**, кетогруппу $C=O$)

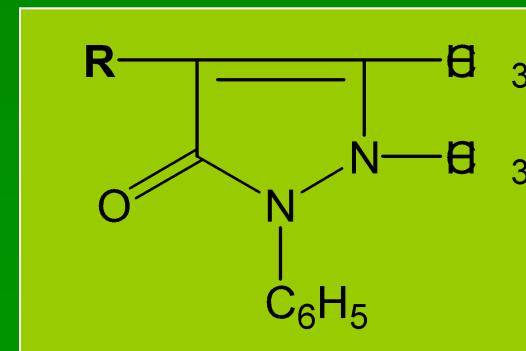


К производным **пиразолидин-3,5-диона** принадлежат препараты: **фенилбутазон (бутадион), трибузон, кебузон.**



Лекарственные средства – производные пиразолона-5

Феназон (антипирин), метамизола натриевая соль, пропифеназон имеют общую формулу:



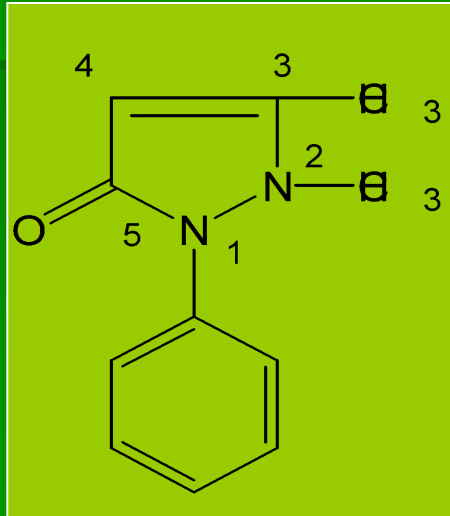
■

Феназон*

Phenazonum

ГФХ

Антипирин
Antipyrinum



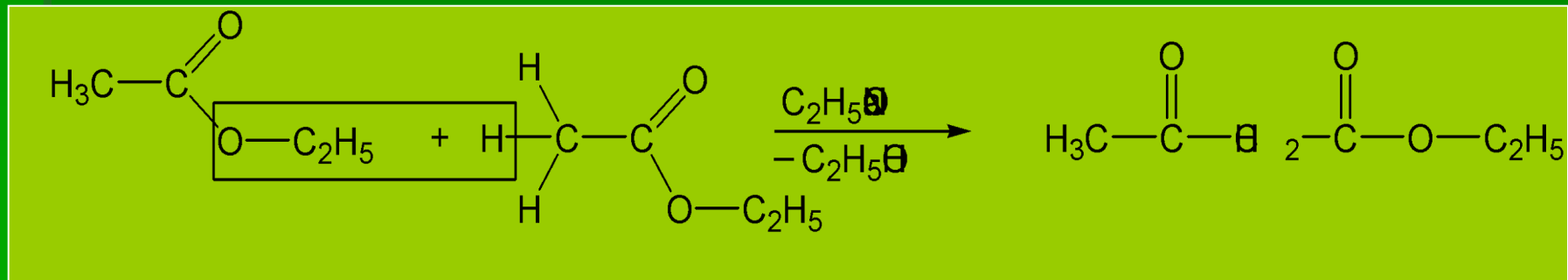
Химическое название: 1-фенил-2,3-диметилпиразолон-5.

Антипирин – одно с первых производных пиразолона, который начали применять в медицинской практике как анальгезирующее средство с **1884 г.** Он был синтезирован в **1883 г. Кнорром** в результате его исследований в области синтеза производных хинолина.

Получение

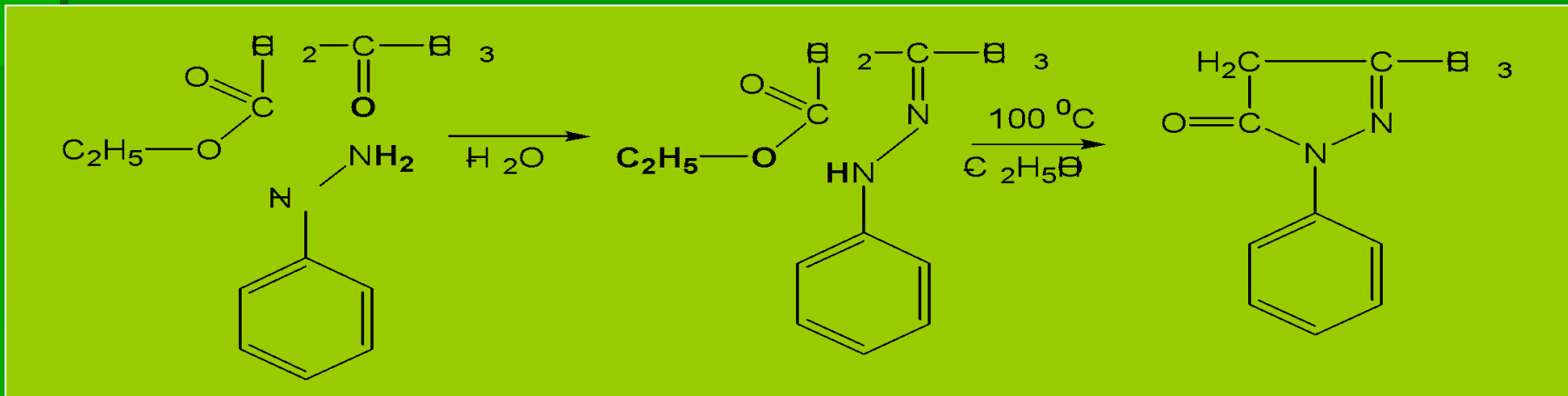
Синтез антипирина из фенилгидразина и ацетоуксусного эстера*

*Ацетоуксусный эстер получают при помощи **реакции Кляйзена**: конденсация двух молекул этилацетата $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$ при нагревании в присутствии натрий этилата $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$ по схеме:

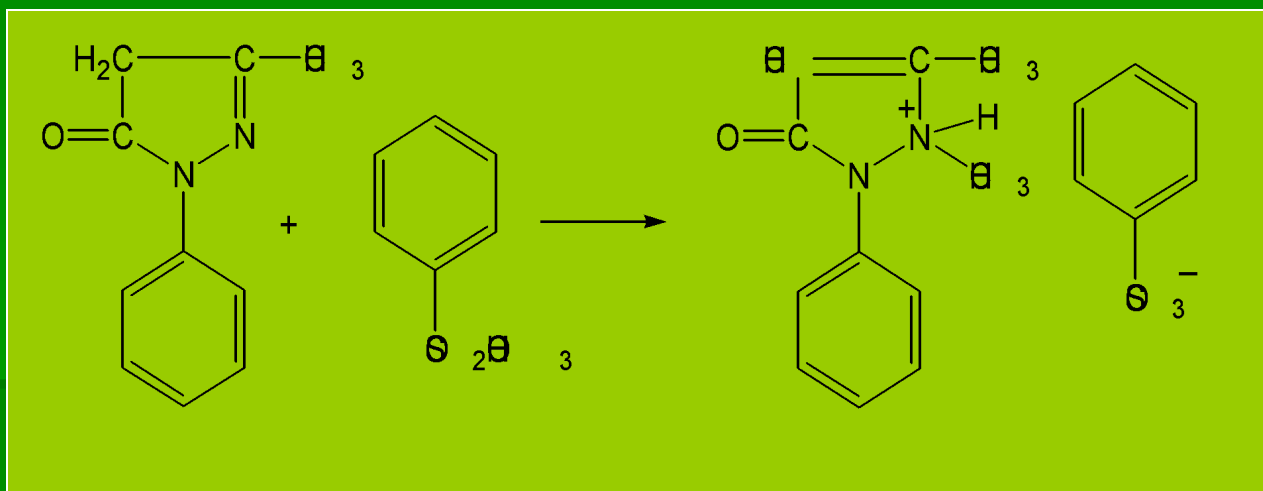


Синтез антипирина состоит из трех стадий.

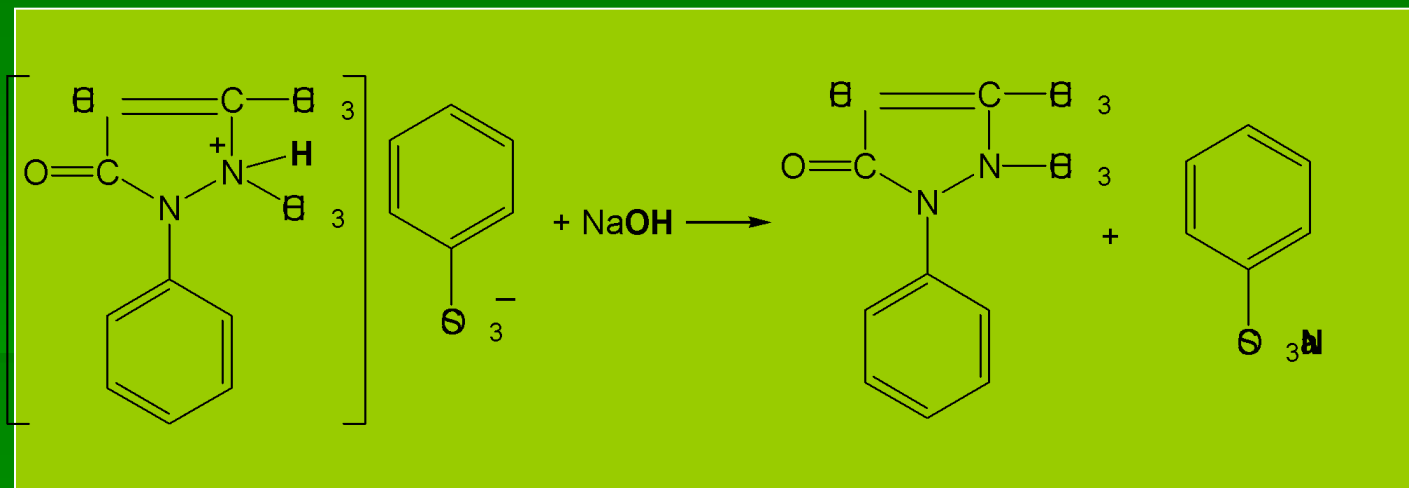
1. Взаимодействие ацетоуксусного эстера с фенилгидразином с образованием фенилгидразона ацетоуксусного эстера, а затем 1-фенил-3-метилпиразолона-5:



2. Метилирование полученного продукта при помощи метилйодида CH_3I или метилового эстера бензолсульфокислоты $\text{C}_6\text{H}_5\text{—SO}_2\text{—O—CH}_3$ с образованием промежуточного продукта — соли четвертичного основания:



3. Образование антипирина при действии щелочи NaOH на полученную соль четвертичного основания:



Свойства

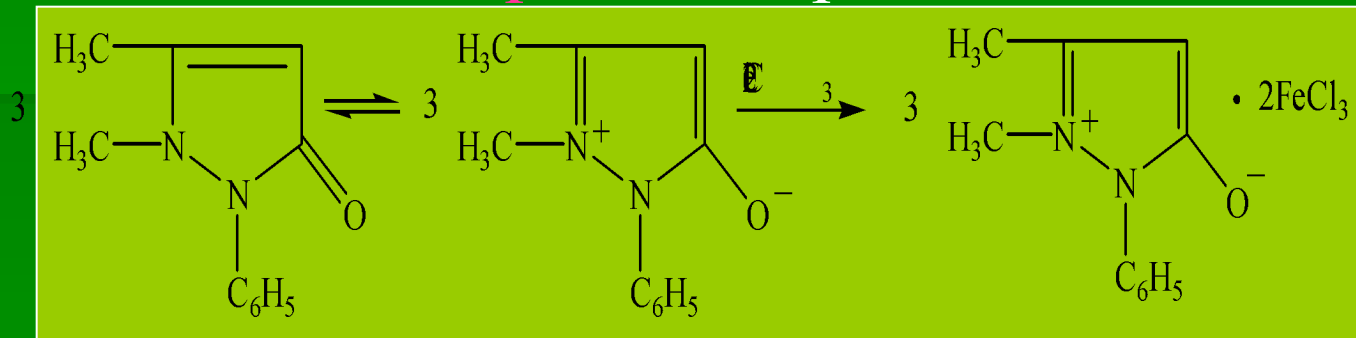
Описание. Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, со слабогорьким вкусом. Температура плавления от **110 °С до 113 °С**.

Растворимость. Очень легко растворим в *воде R*, легко растворим в *96 % спирте R*, *хлороформе R*, трудно растворим в *эфире R*.

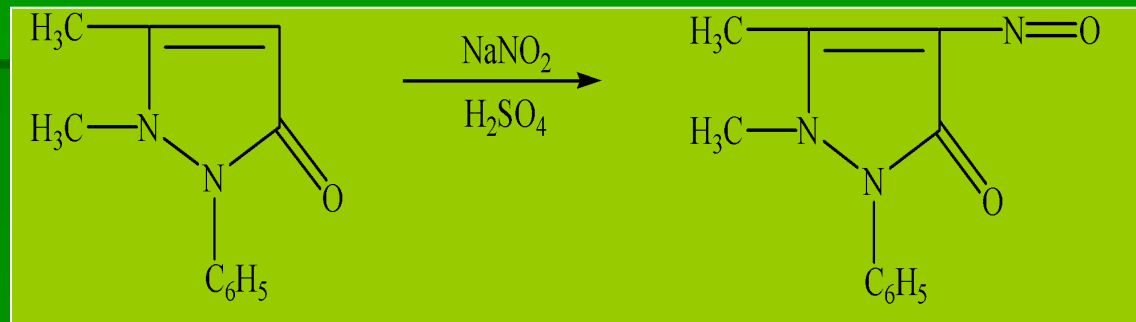
Водные растворы (рН 6,0–7,5) устойчивы, их можно стерилизовать при **100–120 °С**.

Идентификация

1. ГФ Х. Реакция с раствором ферум(III) хлорида; появляется интенсивное **красное** окрашивание:



2. ГФ Х. Реакция с р-ром NaNO_2 в присут. разб. H_2SO_4 ; появляется изумрудно-зеленое окрашивание (4-нитрозоантипирин):

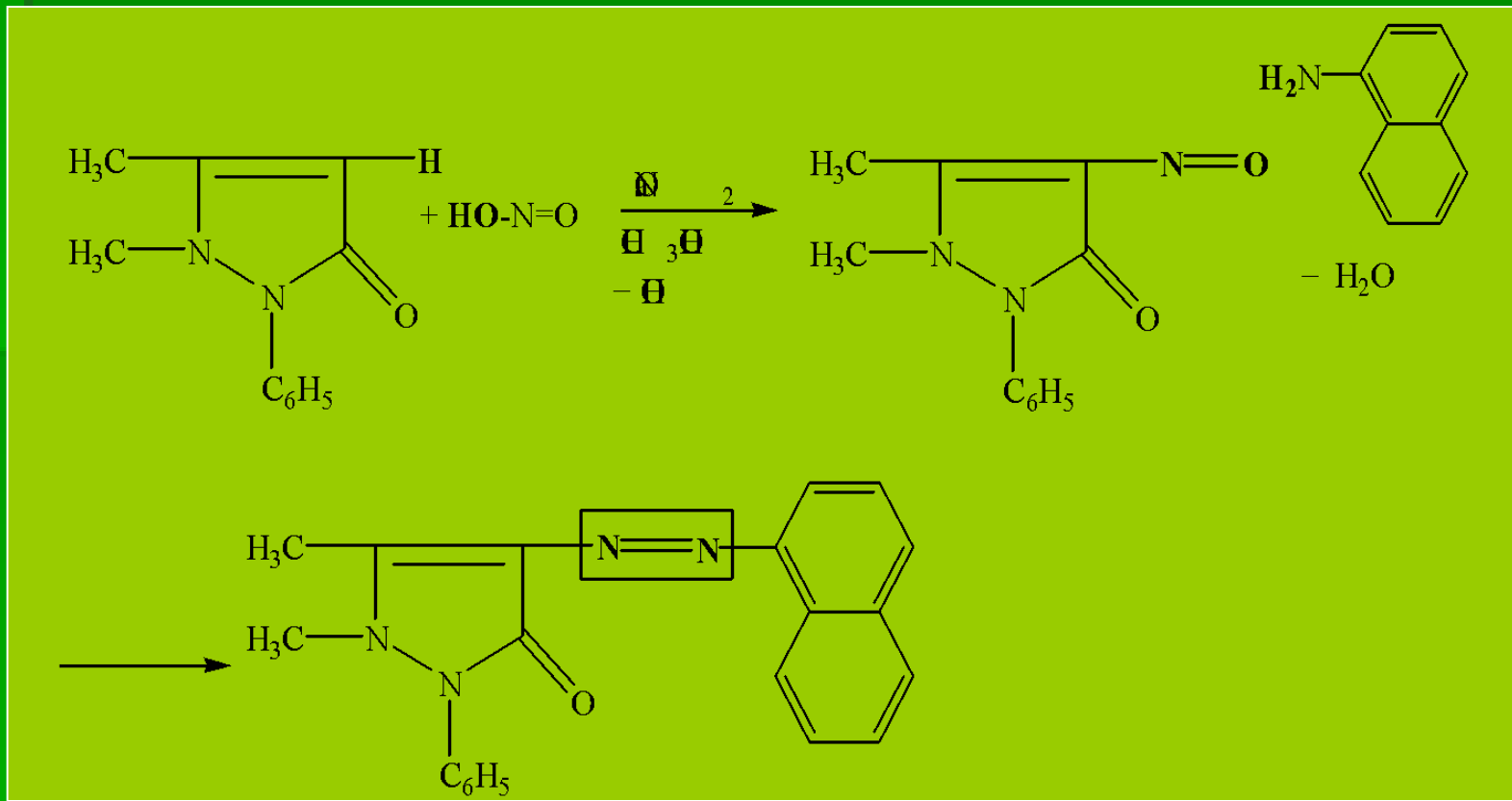


3. Определение температуры плавления. От $110\text{ }^\circ\text{C}$ до $113\text{ }^\circ\text{C}$.

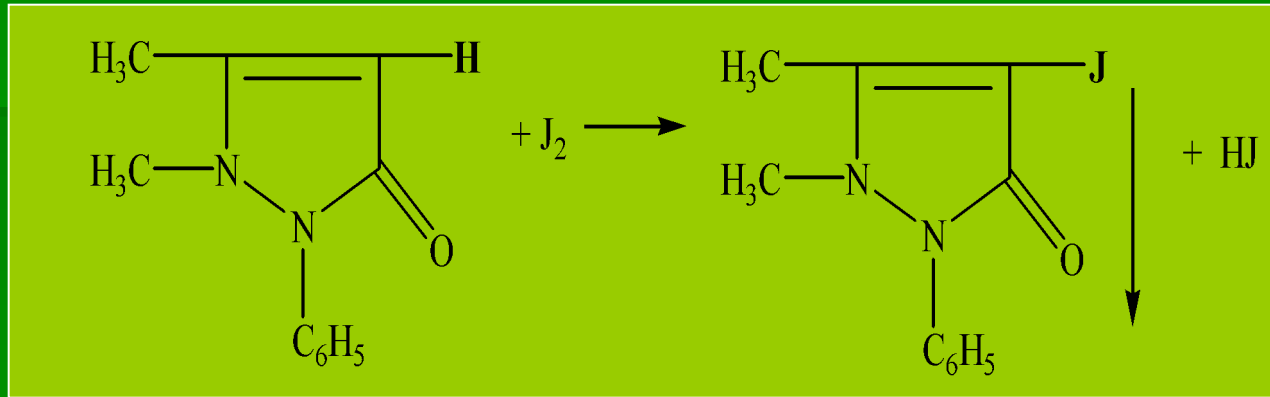
Нефармакопейные реакции

1. Образование пиразолонового азокрасителя – специфическая реакция на антипирин

Антипирин сначала *нитрозируют* при помощи NaNO_2 у присутствии CH_3COOH ; избыток HNO_2 разрушают азидом натрия NaN_3 (соль азидной кислоты HN_3), после чего вводят α -нафтиламин; появляется *азокраситель фиолетово-красного* цвета.



2. Реакция с раствором йода; образуется белый осадок 4-йодоантипирина (йодопирину), который легко адсорбирует йод и быстро темнеет.

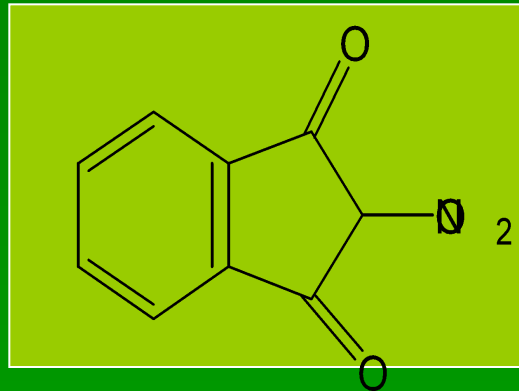


3. Реакция с общеалкалоидными реактивами (наличие третичного Нитрогена)

За счет третичного Нитрогена феназон можно рассматривать как **слабое органическое основание**, которое может образовывать соли. Алкалоидные реактивы осаждают феназон из его водного р-ра, образуя осадки такого цвета: танин – *серый* осадок; пикриновая к-та – *желтый*; сулема $HgCl_2$ – *белый*; раствор KI_3 (реактив Бушарда или Вагнера) – *бурый*; р-р $K_2[HgI_4]$ (реактив Майера) – *желто-оранжевый* и др.

4. Специфическая реакция с 2-нитроиндандионом (очень чувствительная реакция)

Р-р препарата в разбавлении (1:20000) обрабатывают конц. р-ром 2-нитроиндандиона; появляется **оранжевое** окрашивание



Испытания на чистоту

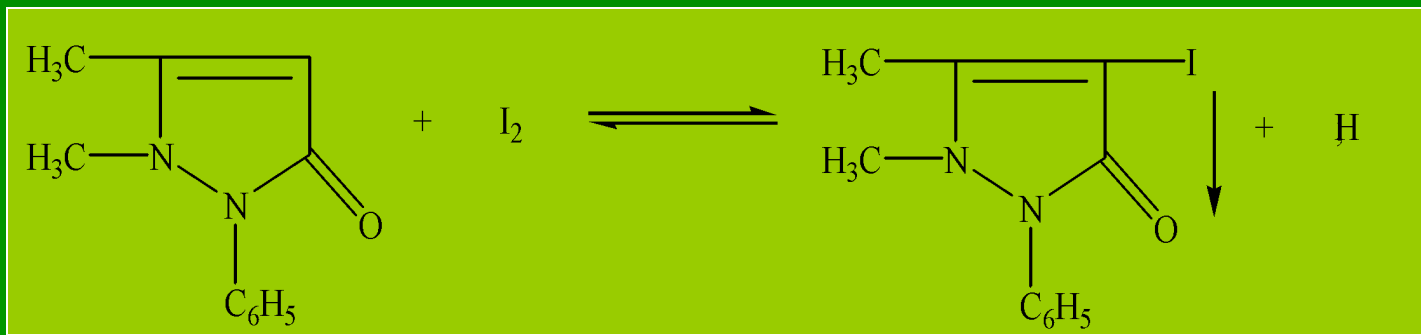
1. Раствор субстанции. Р-р субстанции в воде должен быть прозрачным, бесцветным и иметь нейтральную реакцию.

2. Бензолсульфонат (специф. недопустимая примесь) – один из полупродуктов синтеза – определяют по растворению субстанции в *дихлорэтане*; р-р должен быть прозрачным и бесцветным.

Количественное определение

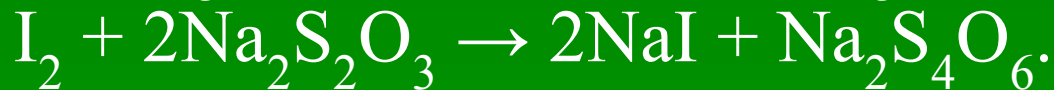
1. ГФ Х. Йодометрия, обратное титрование

Точную навеску субстанции вносят в коническую колбу с притертой стеклянной пробкой, растворяют в воде *P*, прибавляют CH_3COONa , 20 мл (избыток) 0,05 М р-ра I_2 и 0,2 мл разб. CH_3COOH . Смесь энергично взбалтывают и через 5 мин прибавляют 10 мл CHCl_3 . Полученный р-р перемешивают до полного растворения осадка и избыток йода оттитровывают 0,1 М р-ром $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, используя как индикатор раствор крахмала *P*. Параллельно проводят *контрольный опыт*.



Осадок образующегося 4-йодантипирина может адсорбировать на своей поверхности некоторое количество йода I_2 , поэтому для растворения осадка прибавляют хлороформ.

CH_3COONa прибавляют для связывания HI :

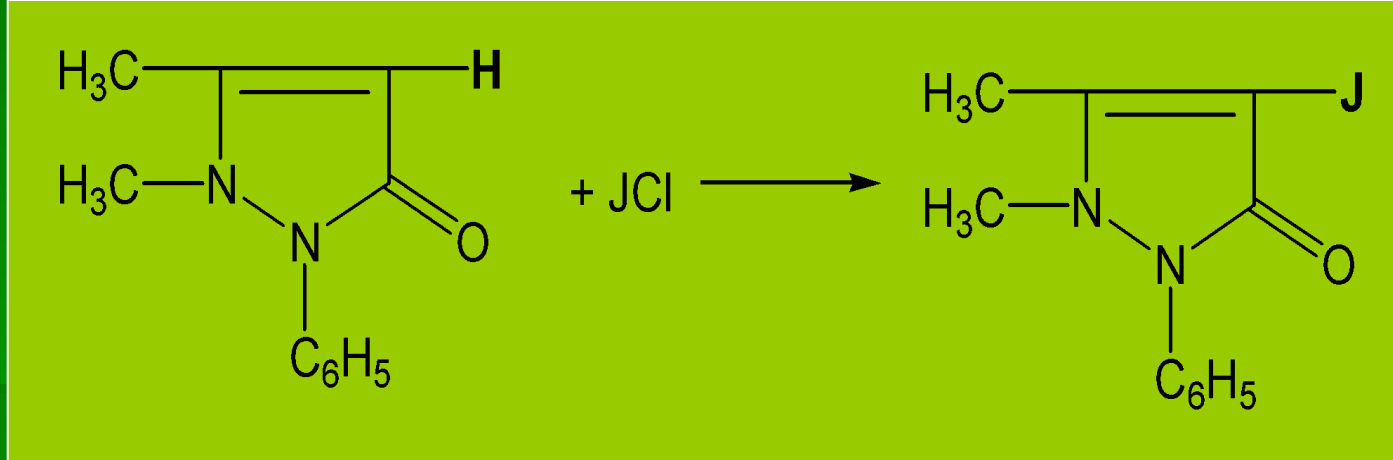


$$E_m = M. m./2$$

2. Йодохлорометрия (Н.Максютина и др.)

а) Прямое титрование

Точную навеску субстанции раствор. в воде, прибавляют 1 каплю 1 % р-ра KI , 2–3 мл свежоприготов. р-ра крахмала и титруют 0,05 М р-ром йодомонохлорида ICl до перехода синего окрашивания, появляющегося в процессе титрования, в бледно-фиолетовое.

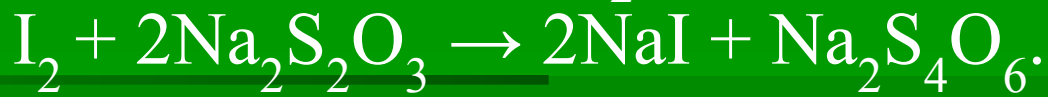
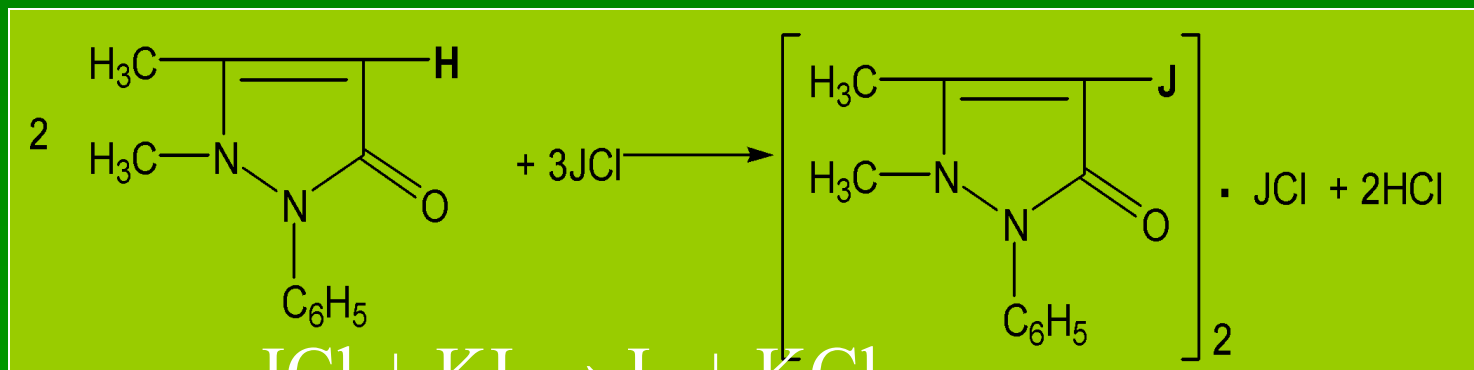


$$E_m = \text{M. м.}/2$$

б) Обратное титрование

Точную навеску субстанции растворяют в мерной колбе в **5–10** мл воды, прибавляют **10 г NaCl** (для более полного осаждения продукта реакции), **25 мл (избыток) 0,05 М** раствора йодомонохлорида **ICl**, перемешивают и доводят обьем раствора водой до метки. Через **10 мин** смесь фильтруют, к **25 мл**

фильтрата прибавляют **10** мл *10 % р-ну* KI и выделившийся I₂ титруют **0,1 М р-ром** Na₂S₂O₃ (индикатор – **крахмал**, который прибавляют под конец титрования).



$$E_m = M. m./3$$

Хранение

Список сильнодействующих веществ. В плотно закупор. контейнере, в защищенном от света месте.

В. р. д. – 1,0 г

В. с. д. – 3,0 г

Применение. Болеутоляющее, жаропонижающее, противовоспалительное средство

В настоящее время широко не примен. в связи с получением более эффективных анальгетиков.

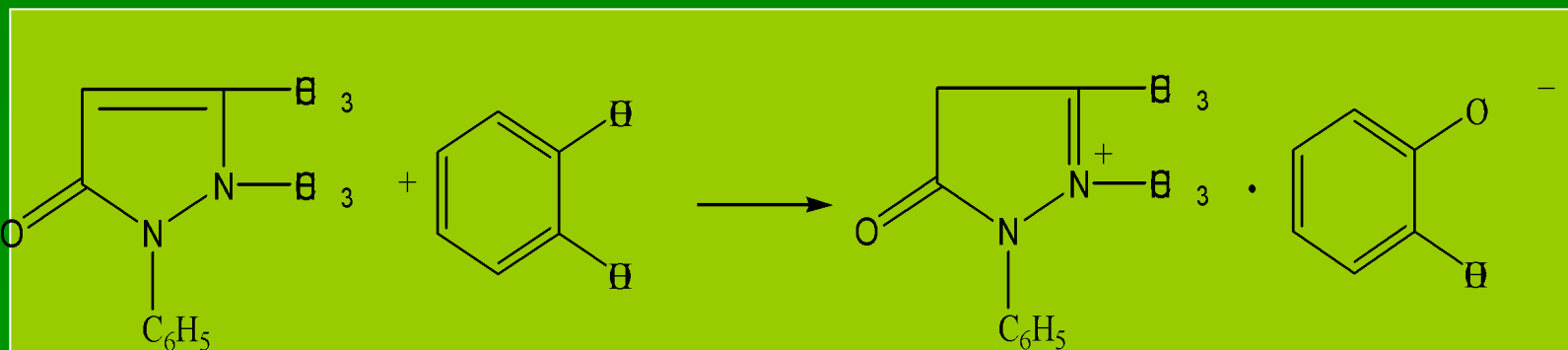
По анельгезующему и жаропонижающему действию пиразолоны близки к производным салициловой к-ты; они также уменьшают проницаемость капилляров и мешают развитию воспалительной реакции. При местном примен. проявляют некоторое кровоостанавливающее действие (**10–20 % р-ры**, для смачивания тампонов и салфеток при носовых и паренхиматозных кровотечениях).

Принимают **внутри** при невралгиях, хорее, простудных заболеваниях по **0,25 – 0,5 г 2–3** раза в день.

Формы выпуска: *порошок* и *таблетки* по **0,25 г**.

При изготовлении лек. форм необходимо учитывать то, что антипирин образует *жидкие эвтектические смеси* с ментолом, фенацетином, камфорой.

Входит в состав табл. **“Анкофен”** (с фенацетином, На-кофеин-бензоатом). **“Салипирин”** (салицилат антипирина) – комбинированный препарат антипирина и кислоты салициловой:



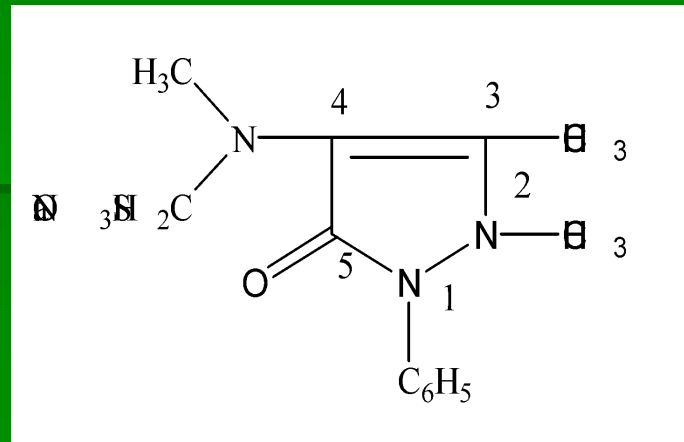
Метамизол натрия соль*

ГФУ, дополн. 1

Metamizolum natricum

Анальгин

Analginum



Химическое название: натрия 1-фенил-2,3-диметил-5-пиразолон-4-метиламинометиленсульфоната моногидрат.

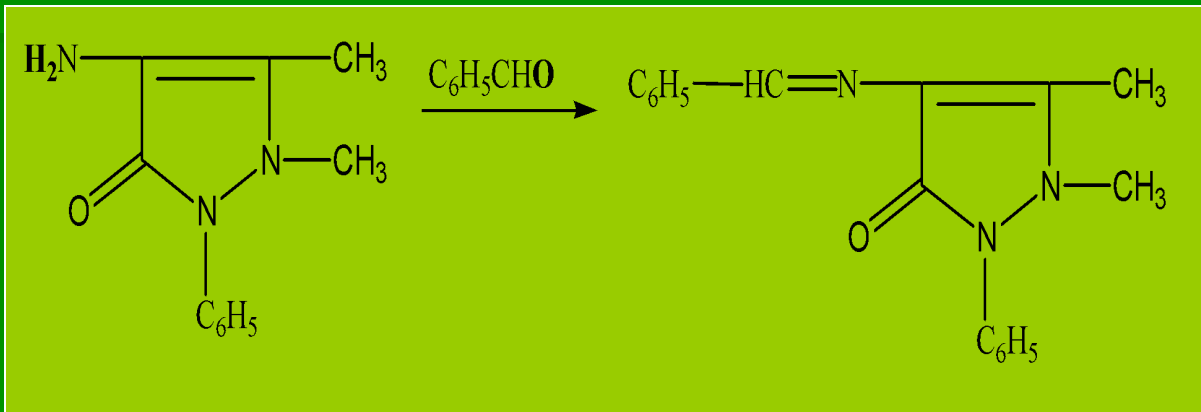
Получение

Синтез с 4-аминоантипирина

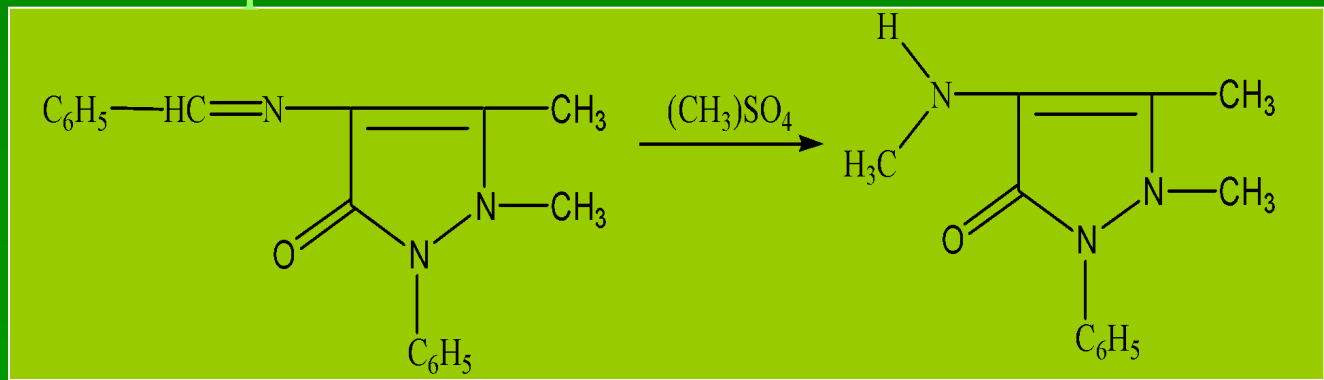
4-Аминоантипирин получают восстановлением нитрозоантипирина (продукт нитрозирования при помощи HNO_2 в среде CH_3COOH) смесью Na_2SO_3 и NaHSO_3 .

Синтез состоит из ряда стадий.

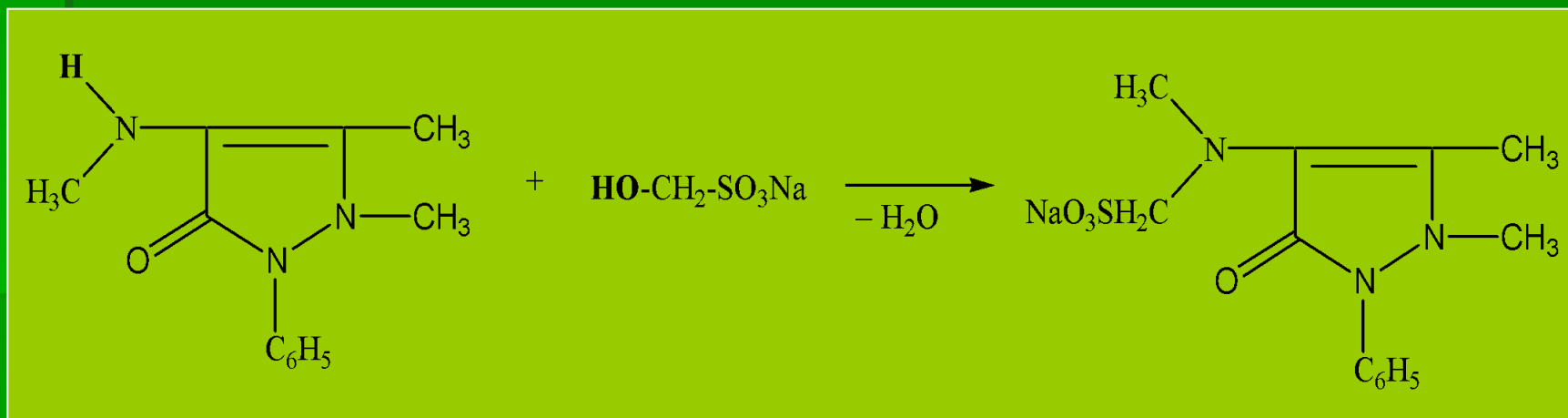
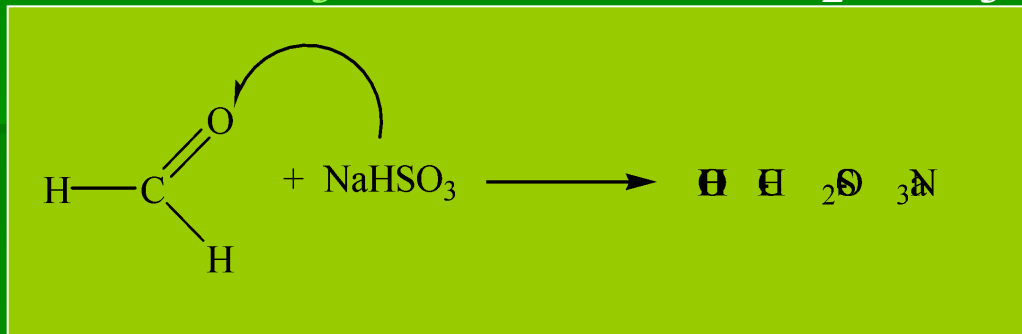
1. Взаимодействие 4-аминоантипирина с бензальдегидом C_6H_5CHO с образованием бензилиденаминоантипирина:



2. Метилирование бензилиденаминоантипирина при помощи диметилсульфата $(CH_3)_2SO_4$ с образованием 4-метиламиноантипирина:



3. Взаимодействие 4-метиламиноантипирина со смесью р-ров HCHO и NaHSO₃ (иначе HO-CH₂-SO₃Na):



Свойства

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Очень легко растворим в *воде P*, растворим в *96 % спирте P*. Водные растворы нейтральны, их можно стерилизовать при **100 °С**, *при стоянии желтеют*.

Идентификация

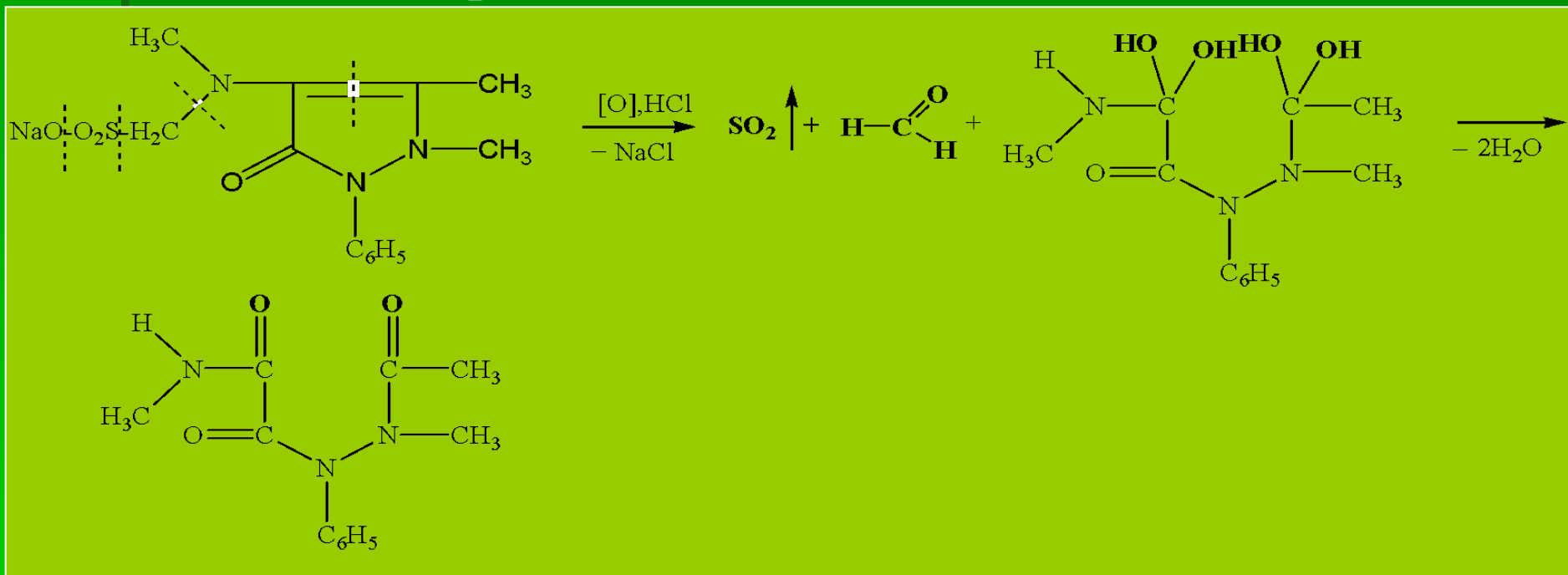
А. ИК-спектроскопия. ИК-спектр поглощения субстанции должен соответствовать спектру *ФСО метамизола натриевой соли*.

В. Окисление препарата гидроген пероксидом

Несколько кристаллов субстанции раствор. в 1 мл р-ра конц. H_2O_2 ; появляется *синее* окрашивание, которое быстро исчезает и через несколько минут переходит в *интенсивное красное*.

Объяснение механизма окисления

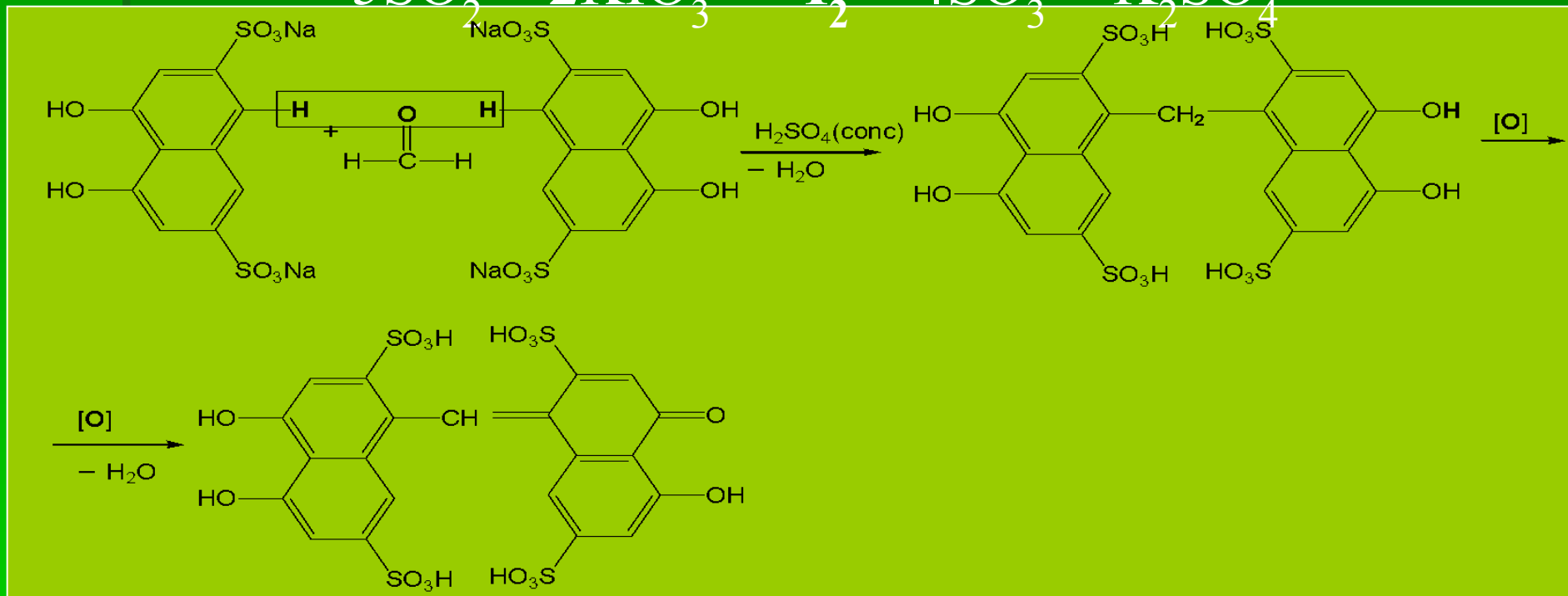
Взаимодействие метамизола-натрия (анальгина) с различными окислителями (хлорамином, хлорной известью, раствором ферум(III) хлорида, гидроген пероксида и др.) основано на свойстве производных пиразолона-5 образовывать при окислении неустойчивое окрашивание тетраоксипроизводного, которое при стоянии превращается в бесцветное диоксопроизводное по схеме:



С. Окисление препарата калий йодатом с последующим выявлением продуктов окисления.

Химизм протекаемых процессов при окислении метамизола натриевой соли представлен выше.

Идентификация продуктов окисления (SO_2 и HCHO):



D. Реакция (а) на Натрий

0,5 мл раствора S (раствор субстанции в воде, свободной от карбон диоксида, P CO₂) дает реакцию (а) на Натрий.

а) ГФУ: взаимодействие с калий гексагидроксостибатом(V) K[Sb(OH)₆]; образуется осадок белого цвета:

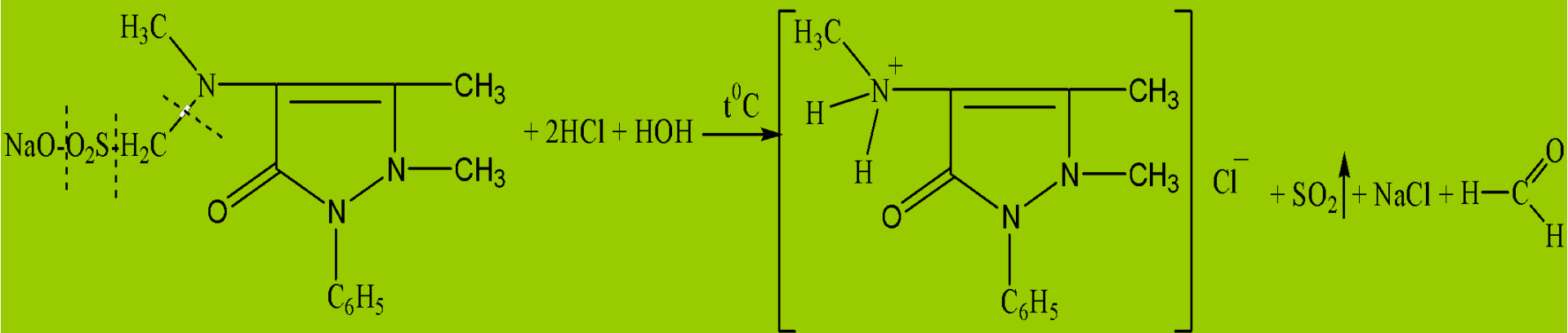


Осадок растворяется в минеральных кислотах и в растворах щелочей.

Нефармакопейные реакции

↓
1. ГФ X. Нагревание препарата с минеральными кислотами. Это отличительная реакция анальгина от антипирина.

Химизм кислотного гидролиза (за счет разложения метилсульфита –CH₂SO₃Na) можно представить таким уравнением:



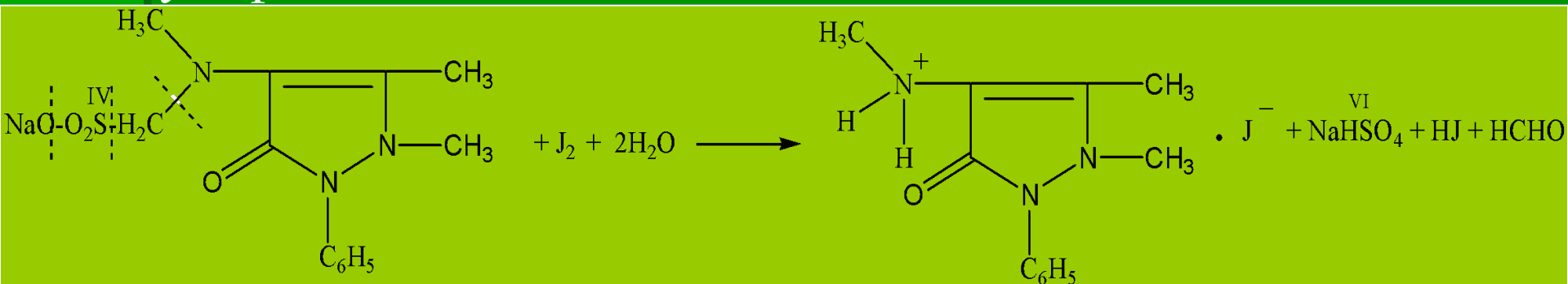
Испытания на чистоту

1. Прозрачность раствора.
2. Цветность раствора.
3. Кислотность или щелочность.
4. Сопутствующие примеси полупродуктов синтеза определяют методом *жидкостной хроматографии*.
5. Общие примеси сульфатов, тяжелых металлов – в пределах эталонов.
6. Потеря массы при высушивании. От 4,9 % до 5,3 %.

Количественное определение

1. ГФУ, дополн.1. Йодометрия, прямое титрование

- В ГФ X предлагается *безиндикаторное* титрование, т.е. избыточная капля титранта – раствора *йода I2* окрасит раствор в *желтый цвет*.
- Следует иметь в виду, что точность определения зависит от рН раствора и быстроты титрования, что связано с летучестью выделяющейся при гидролизе *сульфитной кислоты*.



$$E_m = M. m./2$$

2. Фотоколориметрия окрашенных продуктов.

3. УФ-спектрофотометрия

Хранение. Список сильнодействующих препаратов.

В плотно укупоренном контейнере, в банках *оранжевого стекла*, в защищенном от света месте.

В. р. д. внутрь для взрослых 1 г.

В. с. д. для взрослых внутрь 3 г.

Применение. Болеутоляющее, жаропонижающее и противовоспалительное средство.

Применяют при лихорадочных состояниях, головной боли, невралгии, радикулите, миозите, гриппе, ревматизме, хорее и др. Как *хорошо растворимый в воде*, всасывается и быстро создает высокую концентрацию в крови. Хорошая растворимость обеспечивает возможность *парентерального введения (25 % и 50 % растворы для внутримышечного или внутривенного введения по 1–2 мл)*. Подкожно не вводят, так как возможно раздражение кожи.

Принимают *внутри после еды* по **0,25–0,5 г 2–3** раза в день.

При длительном применении может угнетаться кроветворение (гранулоцитопения, агранулоцитоз), наблюдаться аллергические реакции.

Формы выпуска: порошок, таблетки по 0,5 г, 25 % и 50 % растворы в ампулах по 1 мл и 2 мл.

Выпускают много комбинированных препаратов с анальгином:
– таблетки и ампулы **“Баралгин”** (вместе с питофенина гидрохлоридом (спазмолитик-холинолитик) и фенивериния бромидом (спазмолитик-ганглиоблокатор). Препарат широко применяется как анальгетик и антиспастическое средство при почечных, печеночных, кишечных коликах, а также при спазмах коронарных сосудов и сосудов мозга. При острых болях вводят *в/м* или *в/в* (**очень медленно!**) по 5 мл (2,5 г анальгина).

– таблетки **”Пенталгин”** (вместе с кодеином, кофеин-бензоатом натрия, фенобарбиталом, раньше был и амидопирин),

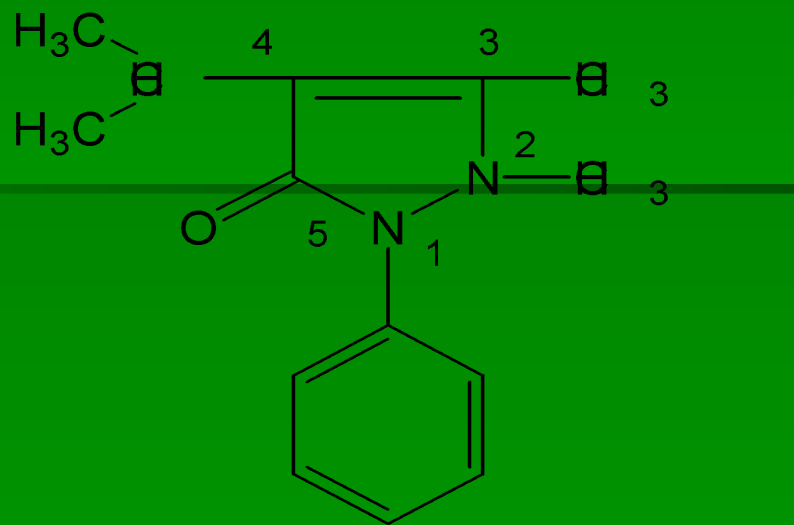
– таблетки **”Пенталгин–Н”** (взамен амидопирина введен нестероидный противовоспалительный препарат напроксен),

– таблетки **”Бенальгин”** (содержит анальгин, кофеин и витамин В1),

”Темпалгин” (таблетки, содержащие анальгин и темпидин – транквилизатор) и др.

Пропифеназон

Propirphenazonum



Химическое название: 1-фенил-2,3-диметил-4-изопропил-пиразолон-5-(4-изопропилантипирин).

Свойства

Описание. Белый или слегка желтоватый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса.

Растворимость. Мало растворим в воде, легко растворим в спирте, метиленхлориде, хлороформе и эфире.

Химические свойства

Наличие *изопротильного радикала* в положении С4 обуславливает *плохую растворимость* субстанции в воде (по сравнению с антипирином)

Основные свойства пропиофеназона выражены *слабо* из-за сопряжения атомов Нитрогена пиразолинового цикла с фенильным радикалом $-C_6H_5$ и радикалом изопротил $(CH_3)_2CH-$ в положении С4.

В отличие от антипирина пропиофеназон проявляет выраженные *восстановительные свойства*. Это связано с его принадлежностью к производным частично гидрированного пиразолина и наличием алкильного радикала при С4, препятствующего реакциям, характерным для антипирина.

Подобно анальгину пропиофеназон окисляется даже слабыми окислителями.

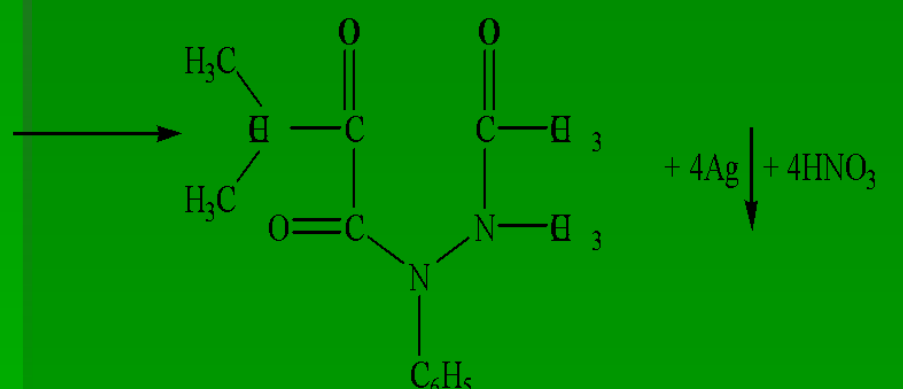
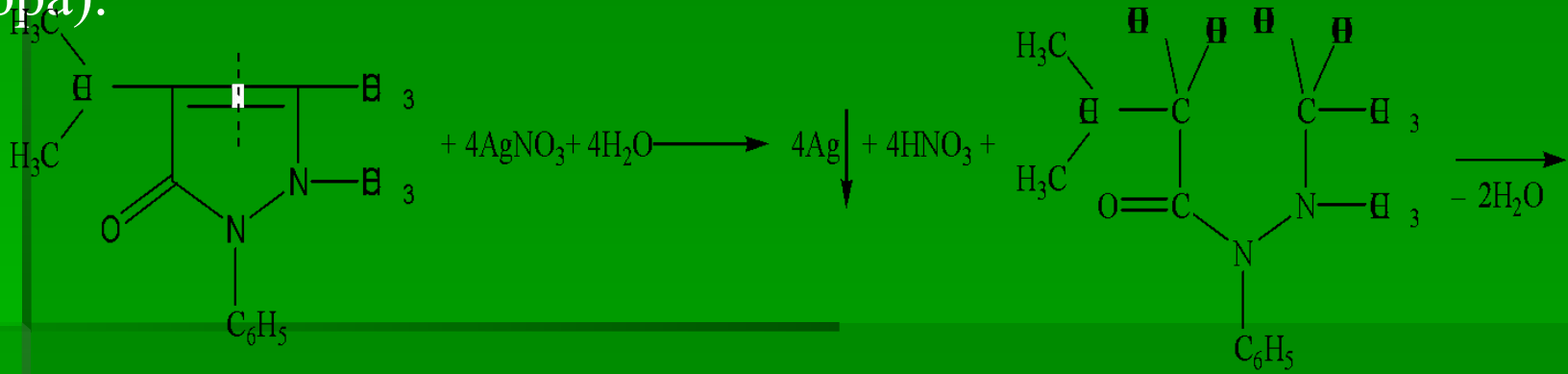
Идентификация

1. ИК-спектроскопия

2. УФ-спектроскопия

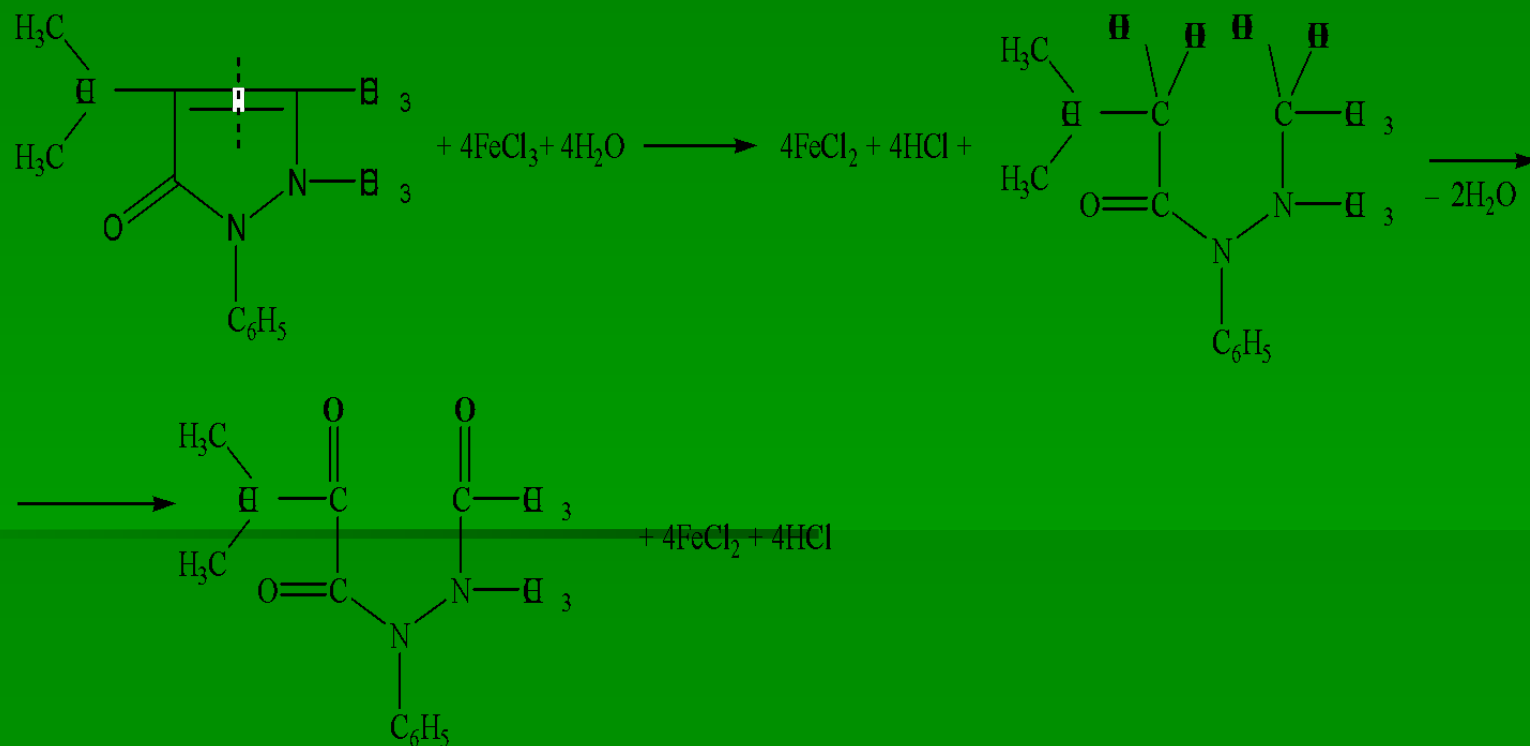
3. Реакция с раствором аргентум нитрата

При действии на раствор субстанции раствора *аргентум нитрата* AgNO_3 возникает *фиолетовое окрашивание*, а потом *осадок серовато-коричневого цвета* (осадок металлического серебра).



4. Реакция с раствором ферум(III) хлорида.

При действии на водно-спиртовый раствор пропиофеназона нескольких капель раствора ферум(III) хлорида FeCl_3 возникает *красно-коричневое* окрашивание, переходящее после добавления *хлоридной кислоты* HCl в *желтое*.

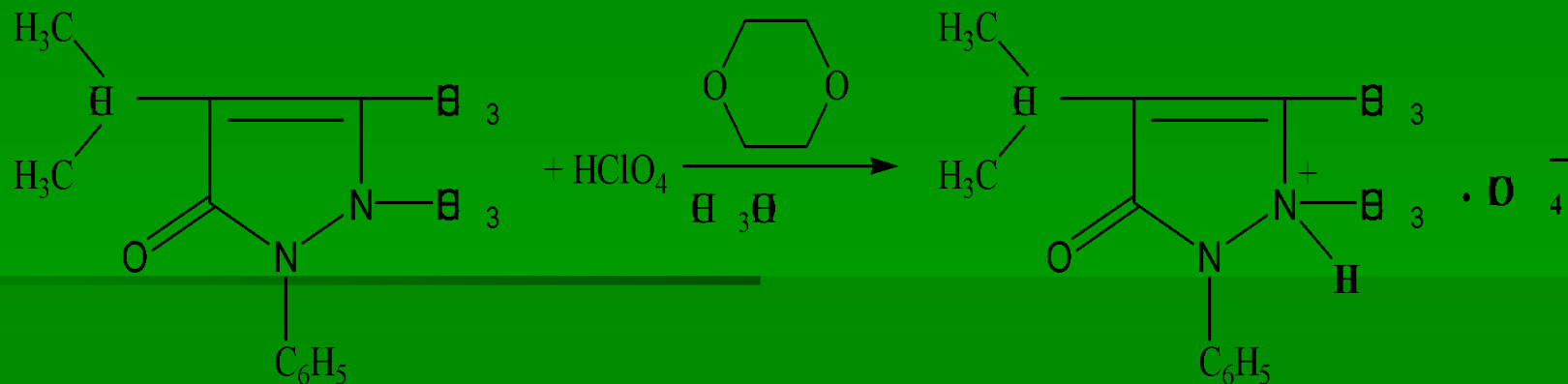


5. Реакция с общеалкалоидными реактивами (на третичный атом Нитрогена). С общеалкалоидными реактивами препарат образует осадки комплексных солей.

Количественное определение

1. Ацидиметрия, неводное титрование

Навеску субстанции растворяют в *диоксане*, титруют стандартным раствором *перхлоратной кислоты* HClO_4 в присутствии *ледяной ацетатной кислоты* CH_3COOH и индикатора *кристаллического фиолетового*.



2. Дифференциальная спектрофотометрия в УФ-области

3. Высокоэффективная жидкостная хроматография (в лекарственных формах).

Хранение

Список сильнодействующих веществ. В плотно закупоренном контейнере, в защищенном от света месте.

Применение

Болеутоляющее, жаропонижающее, противовоспалительное средство.

По химическому строению и фармакологическому действию близок к антипирину, однако действие более выраженное. Применяют при головных болях, невралгиях, артритах. Входит в состав комбинированных препаратов:

– **“Каффетин”** (вместе с парацетамолом, кофеином и кодеином) (Македония),

– **”Номигрэн”** (таблетки, покрытые оболочкой, содержащие пропиофеназон, кофеин, камифолина гидрохлорид, меклоксамин цитрат, эрготамина тартрат) (Сербия и Герцеговина).

Лекарственные средства из группы пиразолидин-3,5-диона

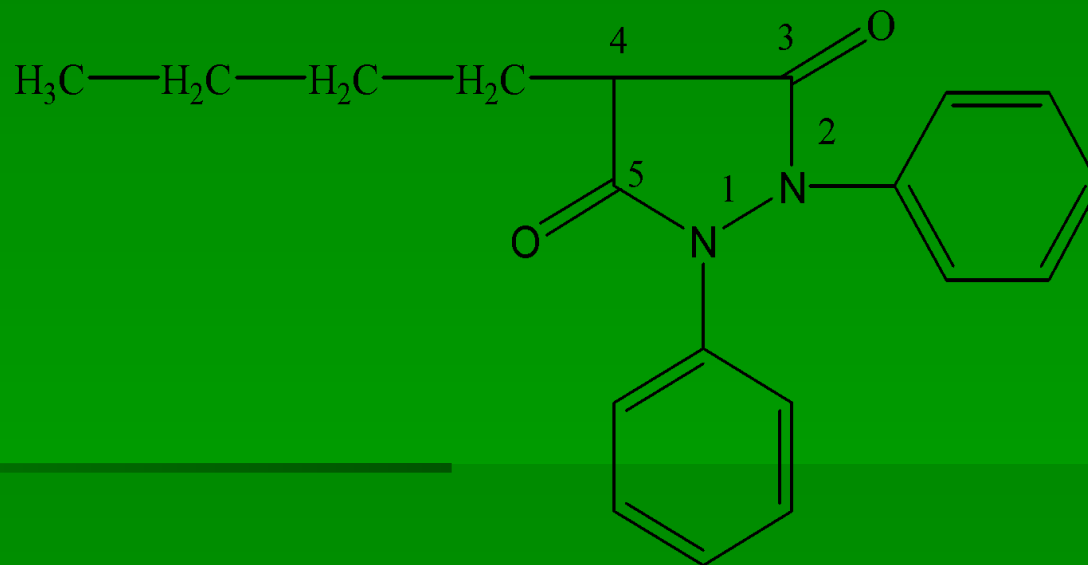
Фенилбутазон*

Phenylbutazonum*

Бутадион

Butadionum

ДФ X



Химическое название:
бутилпиразолидиндион-3,5.

1,5-дифенил-4-н-

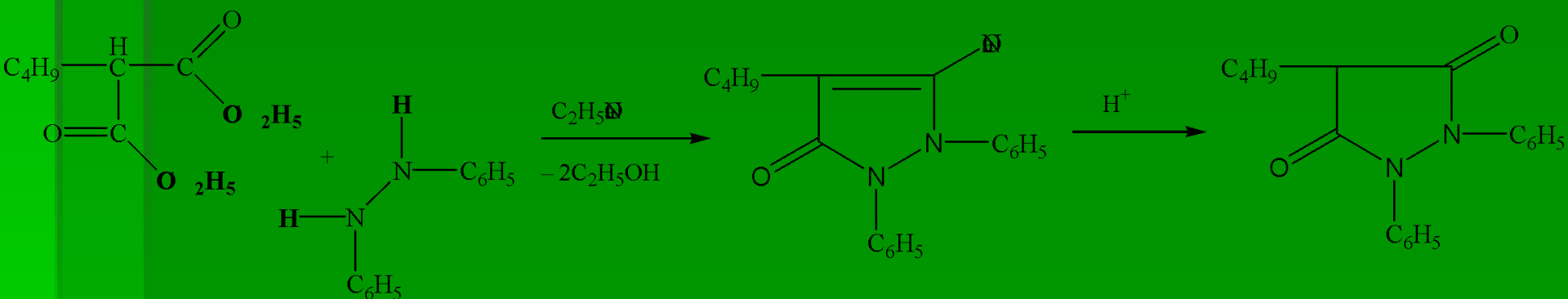
Получение

Конденсация диэтилового эстера бутилмалоновой кислоты с гидразобензолом

Диэтиловый эстер n -бутилмалоновой кислоты получают конденсацией диэтилового эстера малоновой кислоты с бутилбромидом C_4H_9Br в присутствии конденсирующих агентов (натрий этилата C_2H_5ONa).

Гидразобензол получают восстановлением нитробензола $C_6H_5NO_2$ Zn-пылом в этанольном растворе KOH.

Схема синтеза бутадиона:



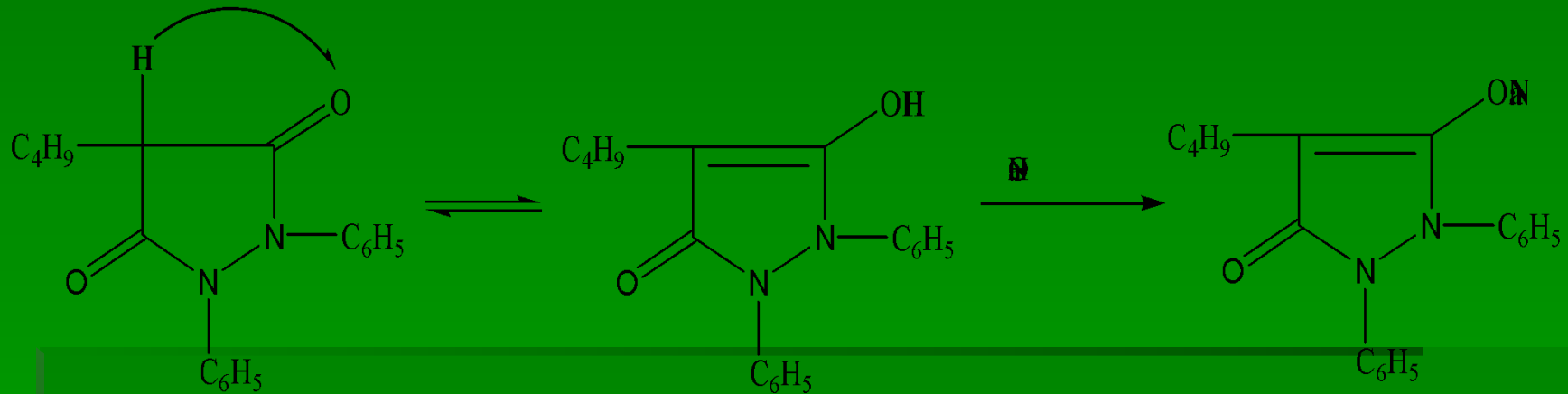
Свойства

Описание. Белый или слегка желтоватый кристаллический порошок, горького вкуса. Температура плавления 104–107 °С.

Растворимость. Практически нерастворим в воде, трудно растворим в спирте, легко растворим в эфире, хлороформе, ацетоне. *Практ. нерастворим в разбавленных кислотах, легко растворим в растворе щелочи.*

Химические свойства.

Растворимость бутадиона в щелочах объясняется его *кислотными свойствами* за счет подвижного атома Гидрогена в положении С4, который может давать *энольную форму* с близлежащими карбонильными группами (*кетто-энольная таутомерия*) и образовывать соли со щелочами:



Натриевая соль бутадиона хорошо растворяется в воде и применяется в виде ампульных растворов в медицине.

Основные свойства бутадиона выражены слабо (они ослаблены двумя фенильными радикалами $-\text{C}_6\text{H}_5$) и как основание он реагирует только с H_2SO_4 .

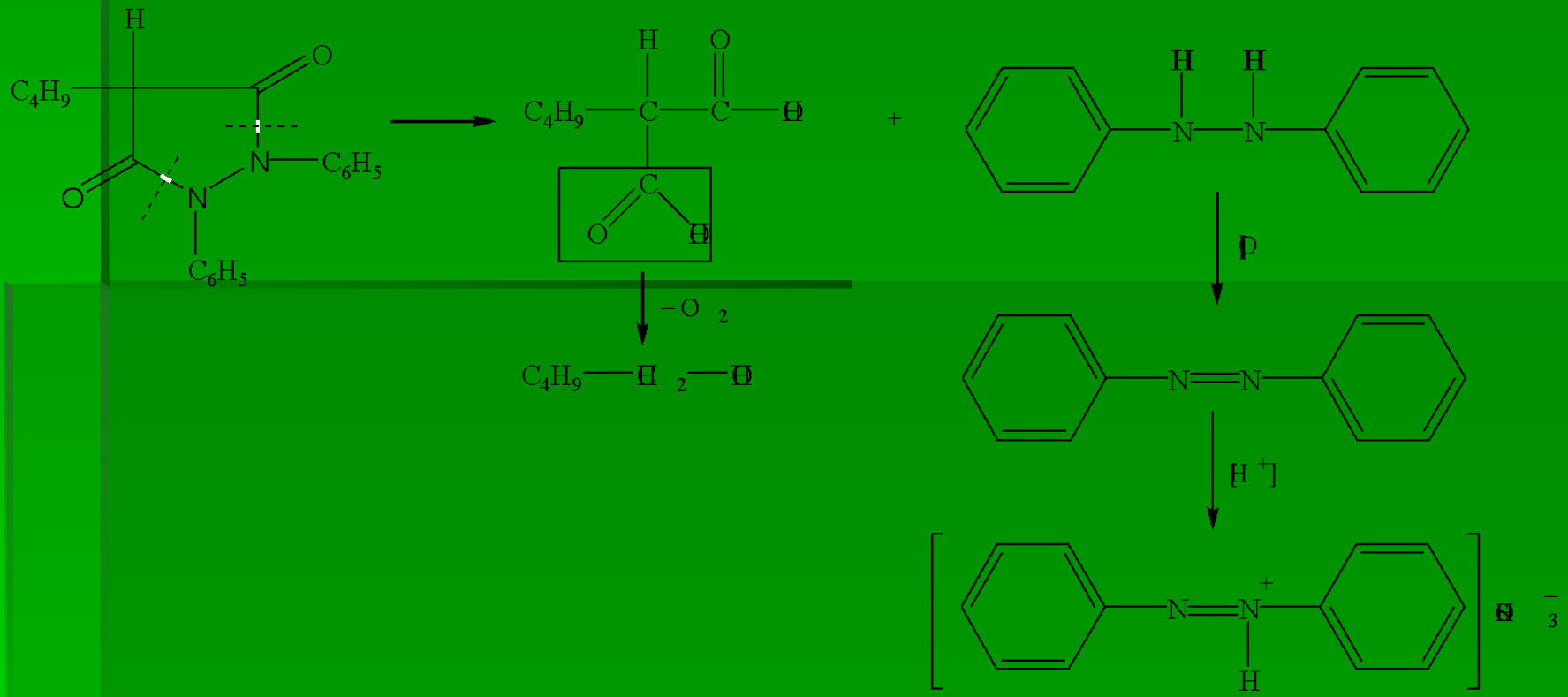
За счет наличия в молекуле остатка гидразобензола $\text{C}_6\text{H}_5-\text{NH}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5$ бутадион способен легко *окисляться*.

На этих свойствах бутадиона основаны реакции его идентификации.

Идентификация

1. ГФ Х. Реакция окисления натрий нитритом в среде концентрированной сульфатной кислоты

0,1 г препарата растворяют в 3 мл концентрированной H_2SO_4 , прибавляют 0,02 г $NaNO_2$ и слегка нагревают; появляется *оранжевое* окрашивание, переходящее в стойкое *вишнево-красное*; одновременно наблюдается *выделение пузырьков газа*.

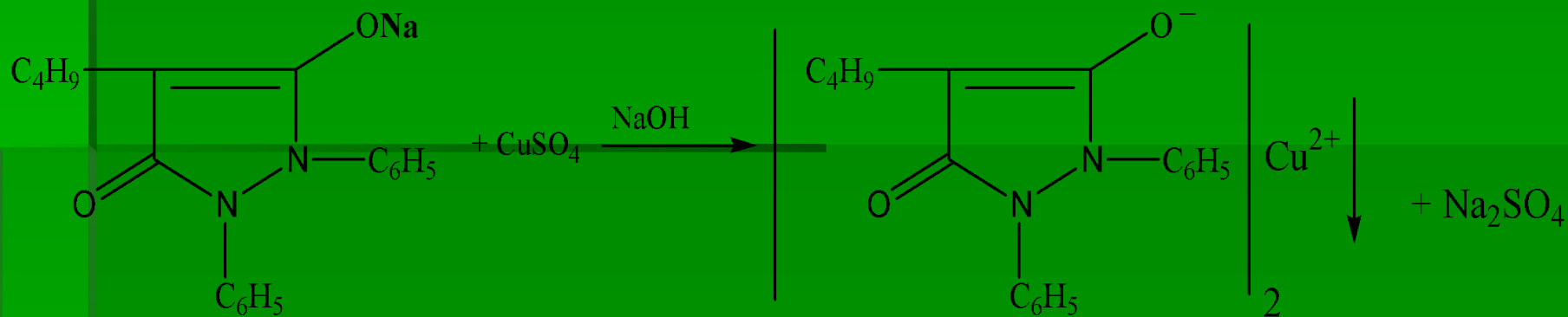


2. Реакция с растворами солей тяжелых металлов

С растворами солей тяжелых металлов (CuSO_4 , AgNO_3 , FeCl_3) бутадион-натрий образует нерастворимые в воде окрашенные соли.

а) ГФ Х. Реакция щелочного раствора препарата с раствором купрум сульфата

Несколько кристаллов (0,05 г) субстанции взбалтывают с 1,5 мл 0,1М раствора натрия гидроксида NaOH в течение 2 мин, отфильтровывают от осадка и к фильтрату прибавляют 0,5 мл раствора купрум сульфата CuSO_4 ; образуется осадок сероватого цвета, переходящий в бледно-голубой.



б) Реакция с раствором аргентум нитрата. При взаимодействии щелочного раствора препарата с раствором AgNO_3 образуется белый осадок соли Аргентума.

в) Реакция с раствором ферум(III) хлорида.

При взаимодействии *щелочного раствора* препарата с раствором *ферум(III) хлорида* FeCl_3 образуется *бурый осадок соли Ферума(III)*.

3. Определение температуры плавления. 104 °С - 107 °С.

Испытания на чистоту

1. Гидразобензол $\text{C}_6\text{H}_5\text{-NH-NH-C}_6\text{H}_5$ – недопустимая специфическая примесь.

0,5 г препарата растворяют в 7,5 мл *концентрированной сульфатной кислоты* H_2SO_4 и прибавляют 3 капли 10 % раствора *ферум(III) хлорида* FeCl_3 ; не должно появляться *вишнево-красное окрашивание* (см. идентиф., реакцию 1).

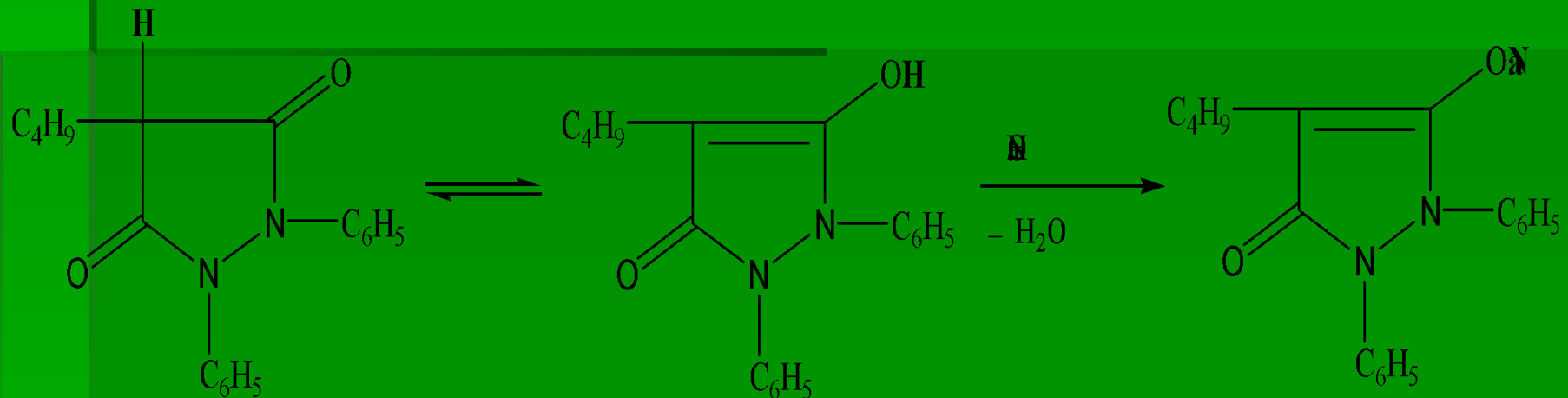
2. Общие примеси сульфатов, хлоридов, тяжелых металлов (в сульфатной золе) – в пределах эталонов.

3. Сульфатная зола.

4. Потеря массы при высушивании. Не более 0,5 %.

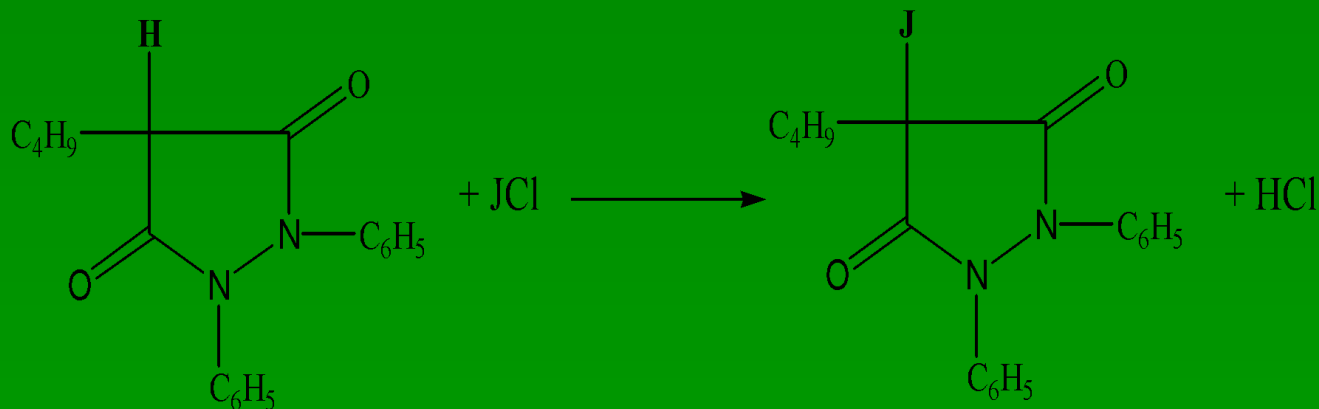
Количественное определение

1. ГФ Х. Алкалиметрия, прямое титрование в присутствии ацетона (кислотные свойства бутадиона) Около 0,5 г (точная навеска) препарата растворяют в 30 мл *ацетона*, предварительно нейтрализованного по фенолфталеину (10 капель) (во избежание гидролиза образующейся натриевой соли), и титруют 0,1 М раствором натрий гидроксида NaOH до устойчивого в течение 30 с розового окрашивания. ***Em = M. м.***



2. Йодохлорометрия, прямое титрование

0,1 г препарата растворяют в 5 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида NaOH при нагревании на водяном нагревателе. После охлаждения избыток щелочи нейтрализуют 0,1 М раствором хлоридной кислоты HCl до исчезающей мути, которую устраняют прибавлением 2–3 капель 0,1 М раствора NaOH. Затем прибавляют 1,5 г натрия гидрогенкарбоната NaHCO₃, 2–3 мл свежеприготовленного раствора крахмала и титруют 0,05 М раствором йодомонохлорида ICl до исчезающей синей окраски. $E_m = M. м./2$



Хранение

Список сильнодействующих веществ. В плотно закупоренном контейнере, в сухом, защищенном от света месте.

В. р. д. внутрь – 0,2 г

В. с. д. внутрь – 0,6 г

Применение. Болеутоляющее, жаропонижающее, противовоспалительное средство.

По химической структуре бутадион близок к антипирину и другим производным пиразолона, но значительно превосходит антипирин и рассматривается как один из представителей *нестероидных противовоспалительных средств*. Бутадион является более сильным ингибитором простагландинов по сравнению с кислотой ацетилсалициловой. Быстро всасывается и относительно долго находится в крови.

Применяется для лечения острых форм ревматизма, острых и хронических ревматоидных полиартритов, подагры, псориатических артритов, узловатой эритемы, малой хореи.

Принимают внутрь *во время еды* или *после еды* по **0,1–0,15 г** **2–3** раза в день в течение **2–5 недель** и более. Можно принимать в сочетании с гормональными препаратами (кортикостероидами и др.).

Формы выпуска: порошок, таблетки по **0,15 г**; в детской практике – таблетки по **0,03 г** и **0,05 г**, покрытые оболочкой; мазь **5 %** (при поверхностных тромбофлебитах нижних конечностей, воспалениях геморроидальных узлов – не втирать, а только наносить на пораженную область **2–3** раза в день).

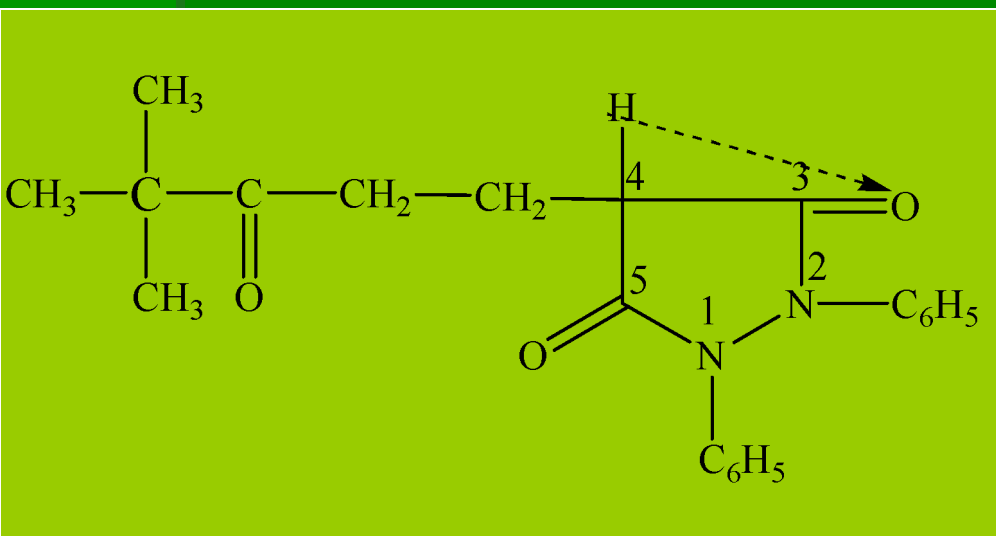
Комбинированные препараты: “**Пирабутол**” или “**Реопирин**” (таблетки бутадиона и амидопирина по **0,125 г** и ампульный раствор бутадиона-натрия с амидопирином по **0,75 г**) (выпускаются в Венгрии) и применяются для лечения невралгий, ишиаса, люмбаго, миозитов, подагрического артрита и др.

Трибузон

Tribuzonum*

Триметазон

Бенетазон



Химическое название:

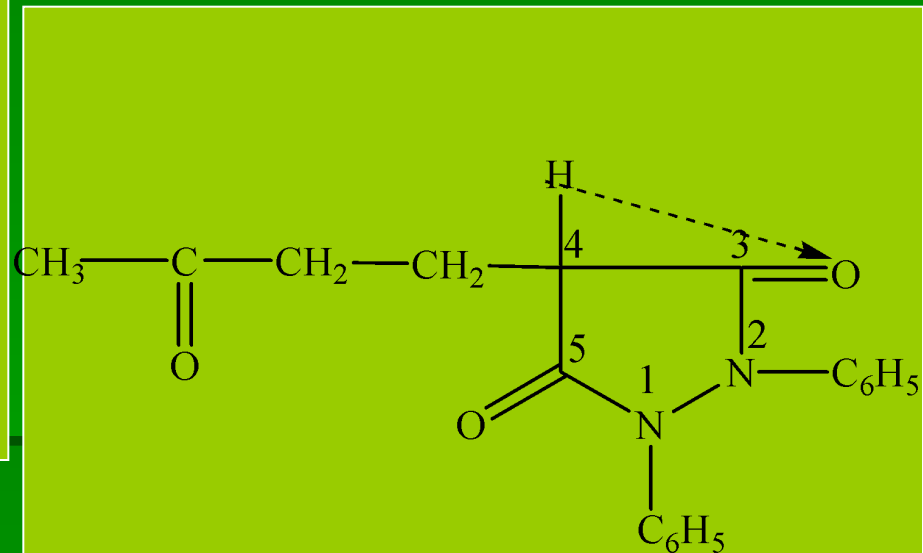
4-(4,4-диметил-3-оксопентил)-1,2-дифенил-пиразолидиндион-3,5

Кебузон

Kebuzone*

Кетазон

Кетофенилбутазон



Химическое название:

1,2-дифенил-4-(3'-оксобутил)-пиразолидиндион-3,5

По химическому строению трибузон и кебузон похожи на *бутадион* и отличаются только строением боковой цепи в положении С4. Введение *кетогруппы* =C=O обуславливает появление новой активности – *способность тормозить образование мочевых конкрементов*: усиливают выделение почками мочевой кислоты и поэтому применяются для лечения *подагры*.

Трибузон проявляет *противовоспалительное, анальгетическое и жаропонижающее* действие. Уменьшает агрегацию тромбоцитов и усиливает фибринолиз.

Применяют при воспалительных процессах кровеносных сосудов (тромбофлебиты, флебиты, острый и хронический тромбозы), при ревматоидном артрите, спондилезе, артрозах и др.

Принимают *внутри* после еды в виде таблеток по 0,25 г по соответствующей схеме.

Не рекомендуется принимать во время беременности.

Форма выпуска: *таблетки* по 0,25 г.

Хранение. Список сильнодействующих веществ.

Кебузон также проявляют *противовоспалительное* и *анальгетическое* действие.

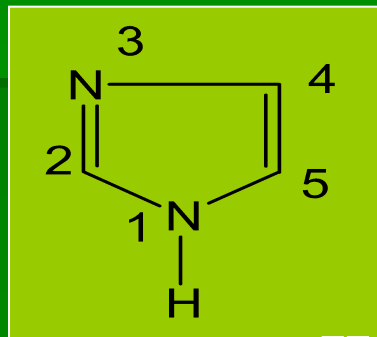
Принимают внутрь по 0,25–0,5 г в день или через день *во время еды* или *после еды* при хронических формах подагры в течение нескольких недель. При острой форме подагры вводят *в/м* 5–10 мл 20 % раствора 1 раз в день, при более слабых приступах принимают внутрь по 4–6 драже в день.

Не принимают при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, поражениях почек, печени, повышенной чувствительности к производным пиразолона, лейкопении.

Формы выпуска: *драже* по 0,25 г, *ампулы* по 5 мл 20 % раствора для *в/м* введения.

Лекарственные средства – производные имидазола

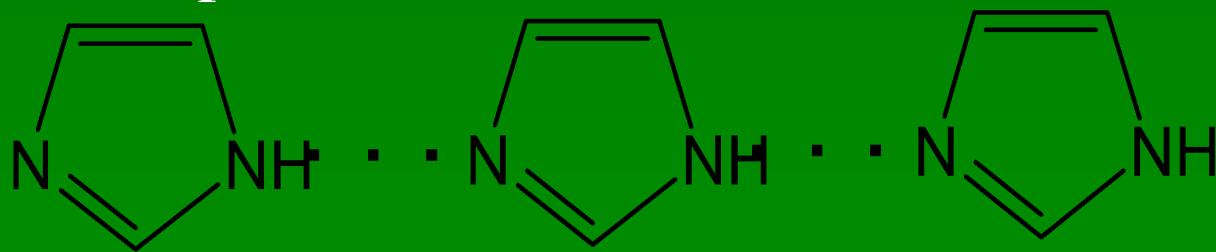
Имидазол (1,3-дiazол) – пятичленный гетероцикл с двумя атомами Нитрогена в положениях 1,3:



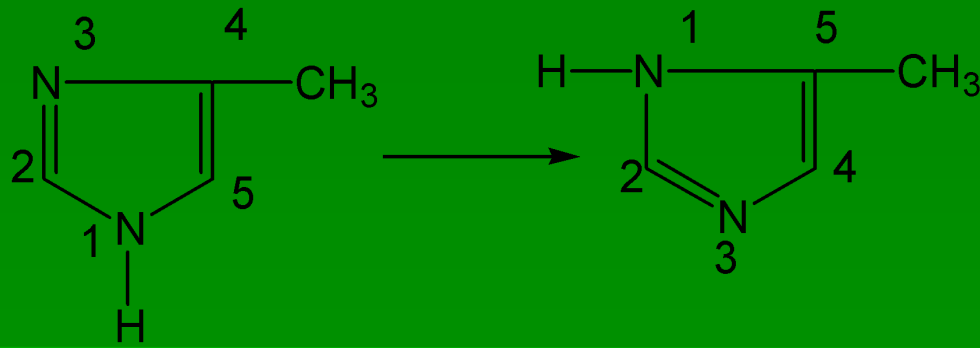
По своим свойствам гетероатомы Нитрогена неравноценны и вносят различный вклад в образование делокализованного электронного облака. Атом Нитрогена в положении 1 называется *”пиррольным”* и его пара электронов находится в сопряжении с двойными связями при образовании ароматического цикла, Поэтому атом Гидрогена в положении 1 приобретает некоторую подвижность, обуславливая *слабые кислотные свойства*.

Гетероатом Нитрогена в положении 3 – *”пиридиновый”*, это *центр основности*, так как пара электронов локализована на атоме Нитрогена.

Наличие в молекуле имидазола *кислотной* *иминогруппы* * –NH (*имины – насыщенные гетероциклы с группой –NH в кольце) и *основного атома* *Нитрогена* –N= является причиной образования межмолекулярных ассоциатов за счет *водородных связей*:



Следствием такой ассоциации является *быстрый* *межмолекулярный обмен* атомами Гидрогена (“*быстрая таутомерия*”, “*прототропная таутомерия*”), что делает положения 4 и 5 равноценными:



Производные имидазола

Тиамазол*

Thiamazolium

Мерказолил
Mercazolilum

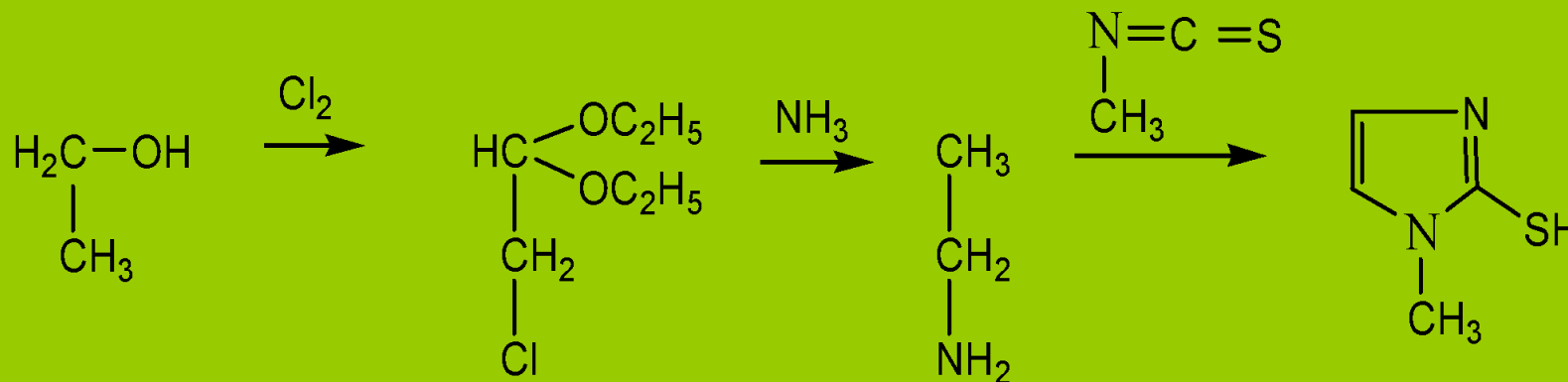


ДФ X

Химическое название: 1-метил-2-меркаптоимидазол.

Впервые мерказолил получили в 1889 г. Воль и Марквальд.

Получают мерказолил из этанола по схеме:



Свойства

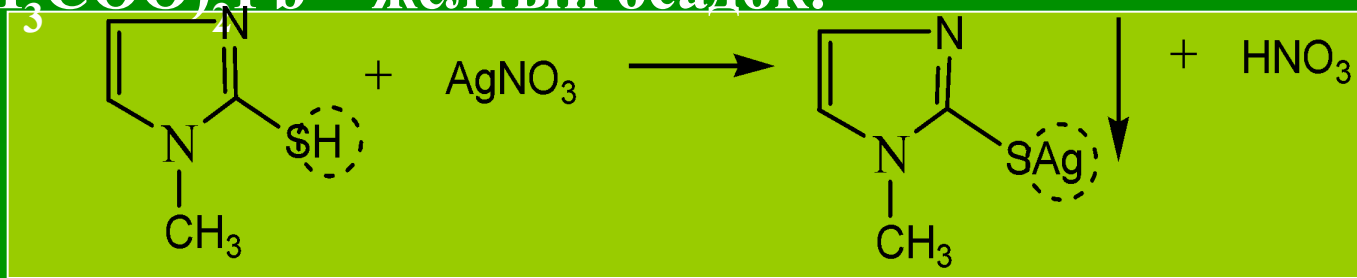
Описание. Белый или желтоватый кристаллический порошок со слабым специфическим запахом меркаптана и горьким вкусом. Температура плавления 144–147 °С.

Растворимость. Легко растворим в воде (1:7,5), спирте (1:10), хлороформе, мало растворим в эфире.

Идентификация

1. Действие раствора аргентум нитрата (на меркаптогруппу –SH). 0,01 г препарата растворяют в 1 мл *воды*, прибавляют 2 капли *раствора аргентум нитрата* AgNO_3 ; образуется *белый осадок*, нерастворимый в избытке нитратной кислоты HNO_3 .

Нерастворимые меркаптиды образуются и с другими солями тяжелых металлов: ртути нитратом $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$ – белый осадок; купрум сульфатом CuSO_4 – серо-синий; пловмбум ацетатом $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Pb}$ – желтый осадок.



2. Взаимодействие со щелочным раствором натрий нитропрусида

0,01 г препарата растворяют в 1 мл *воды*, прибавляют 1 мл *раствора натрий гидроксида* NaOH и встряхивают. К полученному раствору прибавляют 3 капли *раствора натрий нитропрусида* $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]$; через несколько минут появляется **желтое** окрашивание, которое переходит в **зеленое**, а от добавления 1 мл *ацетатной кислоты* CH_3COOH – в **светло-синее**.

Не фармакопейные реакции

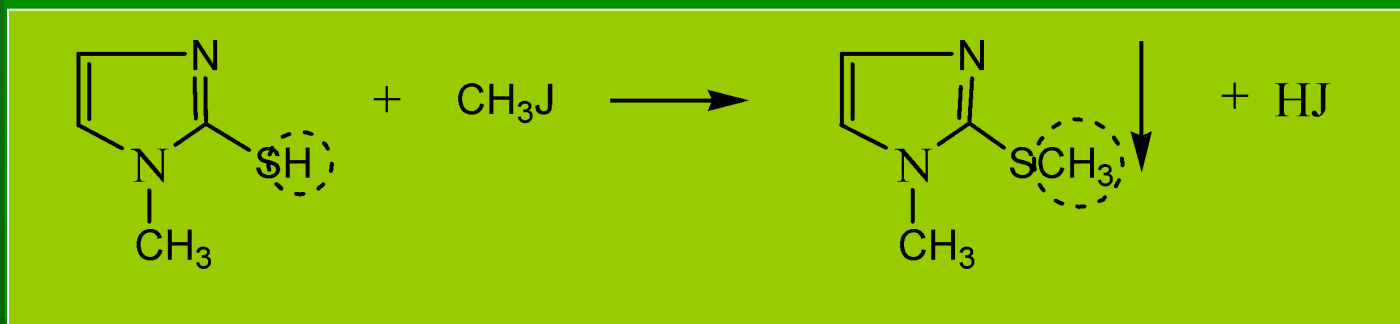
1. Реакция с аммоний ванадатом

При взаимодействии с *аммоний ванадатом* NH_4VO_3 образуется **сине-зеленое** окрашивание.

Механизм реакции очевидно состоит в окислении Сульфур (II) меркаптогруппы $-\text{SH}$ ванадат-ионами VO^{3-} до свободной серы S (осадок **желтого** цвета) и восстановлением ванадат-ионов до ванадила VO^{2+} , окрашенного в **синий** цвет.



3. Реакция хлороформного раствора препарата с метилйодидом. Если к раствору препарата в хлороформе CHCl_3 прибавить метилйодид CH_3J , выпадают белые игольчатые кристаллы S-метилмерказолила, имеющего температуру плавления $148\text{ }^\circ\text{C}$.



4. Реакция водного раствора препарата с раствором йода. Если к водному раствору препарата прибавить раствор йода J_2 , то он сперва обесцвечивается, а затем выпадает бурый осадок.

Испытания на чистоту

1. Прозрачность, цветность и рН раствора

0,2 г препарата растворяют в 10 мл воды. Раствор должен быть *прозрачным, бесцветным и нейтральным*.

2. Общие примеси хлоридов, сульфатов, тяжелых металлов – в пределах эталонов.

3. Потеря в массе при высушивании. Около 0,5 г (точная навеска) препарата сушат при температуре 100–105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5 %.

4. Сульфатная зола.

Хранение

Список сильнодействующих веществ. В плотно закупоренном контейнере, в защищенном от света месте.

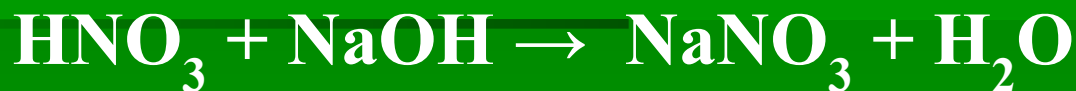
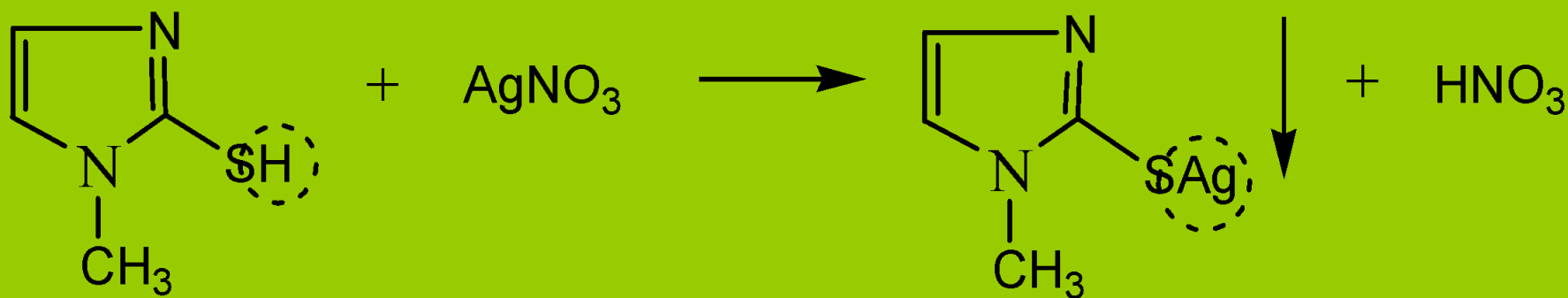
В. р. д. внутрь 0,01 г.

В. с. д. внутрь 0,04 г.

Количественное определение

1. Алкалиметрия по заместителю.

Метод состоит в том, что при добавлении AgNO_3 образуется нерастворимая Ag -соль и эквивалентное количество нитратной кислоты HNO_3 , которую титруют раствором NaOH . $E_m = M.m.$



Такая же методика количественного определения мерказолила в таблетках 0,005 г, которого должно быть 0,0045–0,0055 г, в пересчете на среднюю массу таблетки.

Применение

Антитиреоидное средство.

Применяют при тиреотоксикозе, диффузном токсическом зобе (легкой, средней и тяжелой форм).

Принимают *перорально после еды* по **0,005–0,01 г** **3–4** раза в день. Обычно хорошо переносится больными в терапевтических дозах, однако его необходимо принимать под наблюдением врача и еженедельно делать анализ крови, так как в отдельных случаях может развиваться лейкопения.

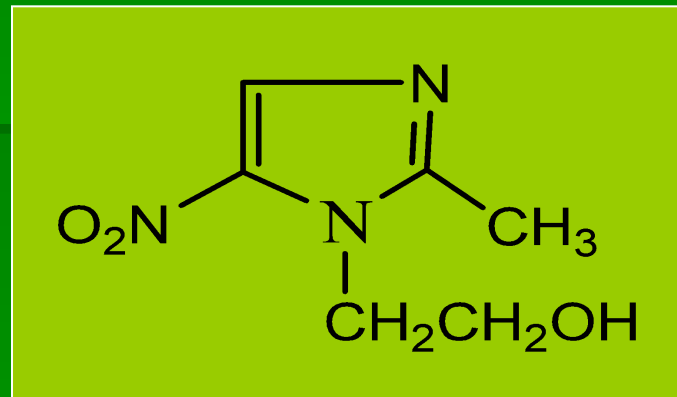
Не рекомендуется принимать беременным, при узловых формах зоба, а также сочетать с препаратами, которые могут вызывать лейкопению (сульфаниламиды, пиразолоны и др).

Форма выпуска: *таблетки* по **0,005 г**.

Метронидазол

Metronidazolium

Трихопол
Flagyl*
Флагил
Клион



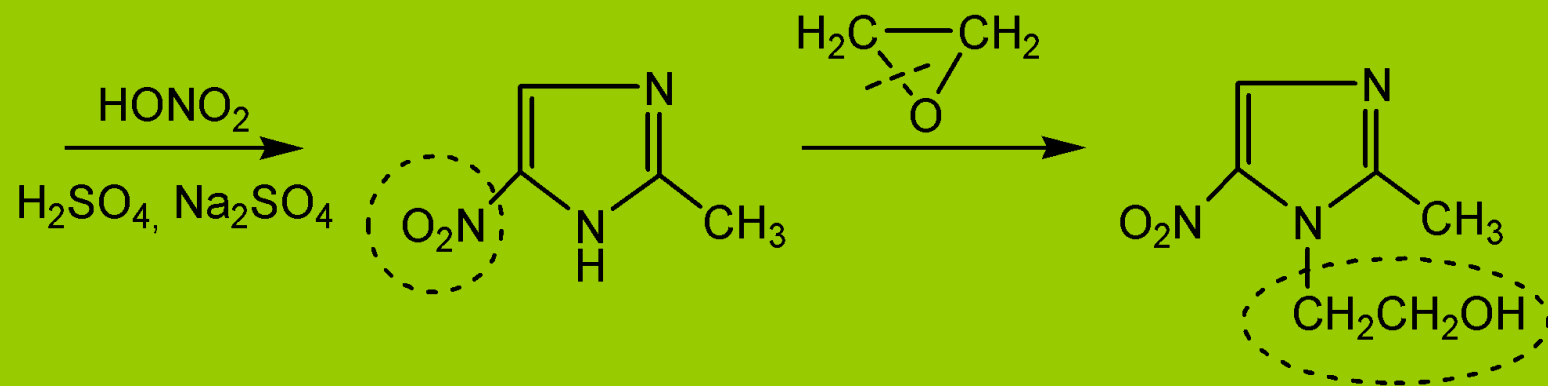
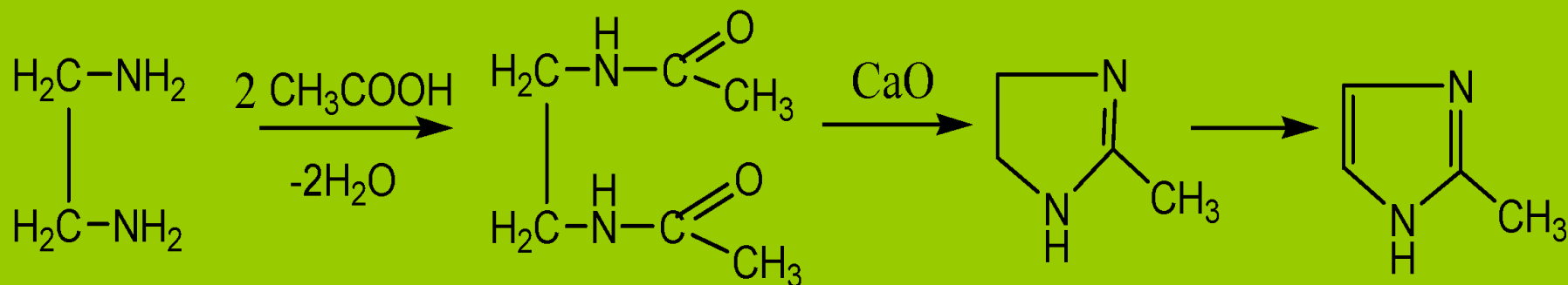
Химическое название: 1-(β-оксиэтил)-2-метил-5-нитроимидазол или 2-(2'-метил-5'-нитро-1'-имидазолил)-этанол.

Описание. Белый или желтовато-зеленоватый кристаллический порошок без запаха с температурой плавления 158–163 °С.

Растворимость. Трудно растворим в воде, этаноле, дихлорметане, ацетоне, очень трудно растворим в эфире.

Получение

Синтезируют метронидазол из этилендиамина по схеме:



Идентификация

1. ИК-спектроскопия. ИК-спектр испытуемой субстанции должен соответствовать ИК-спектру *ФСО метронидазола*

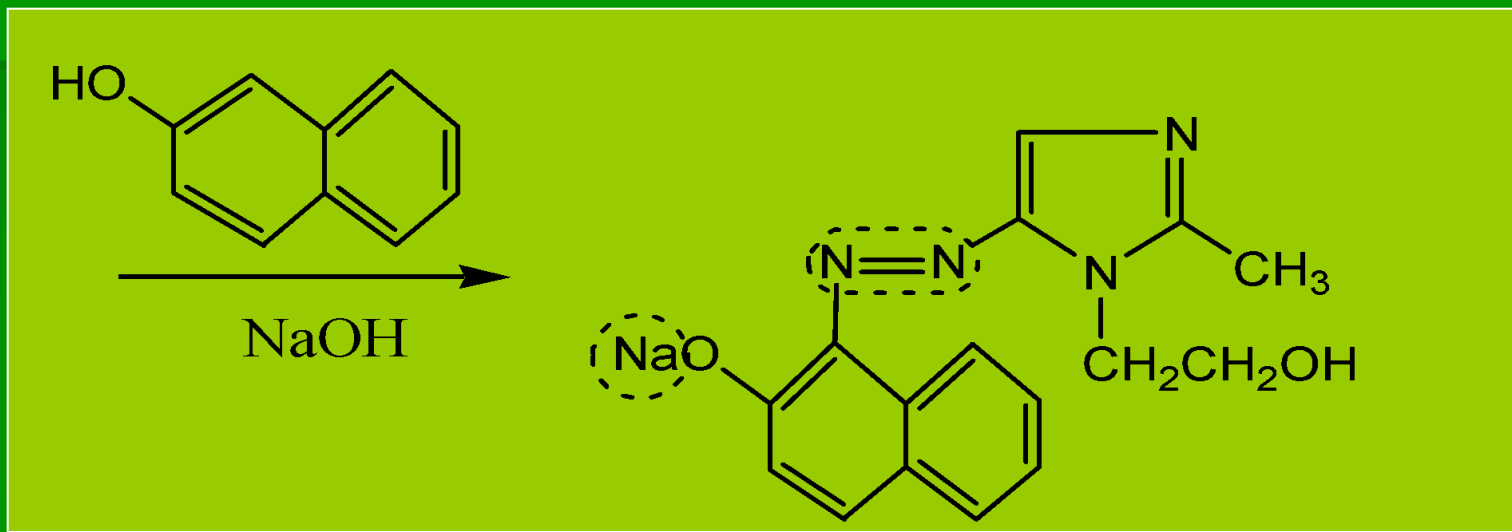
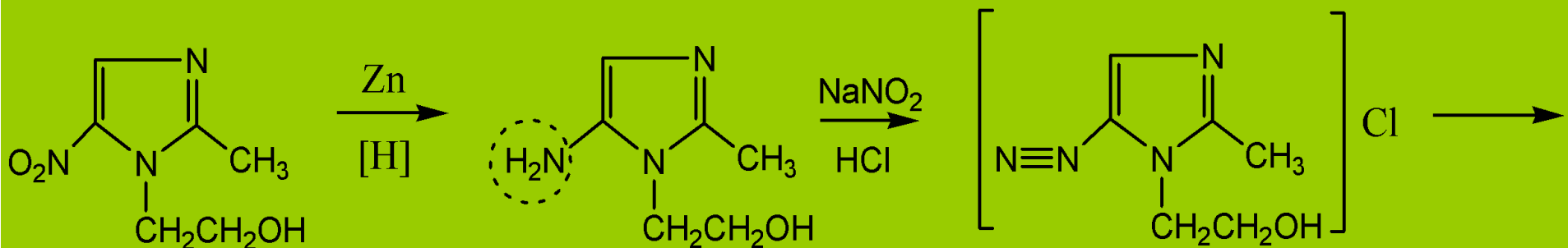
2. УФ-спектроскопия. УФ-спектр поглощения 0,002 % раствора препарата в 0,1 М растворе HCl в области 230–350 нм имеет максимум при 277 нм ($A_{1\text{см}}^{1\%} = 365\text{--}395$) и минимум при 240 нм.

3. Образование пикрата с температурой плавления 148–153 °С.

4. Нагревание с раствором натрий гидроксида.

При нагревании с 4 % раствором NaOH появляется *красно-фиолетовое* окрашивание, которое при добавлении *хлоридной кислоты* HCl переходит в *желтое*, а при *подщелачивании* возникает снова.

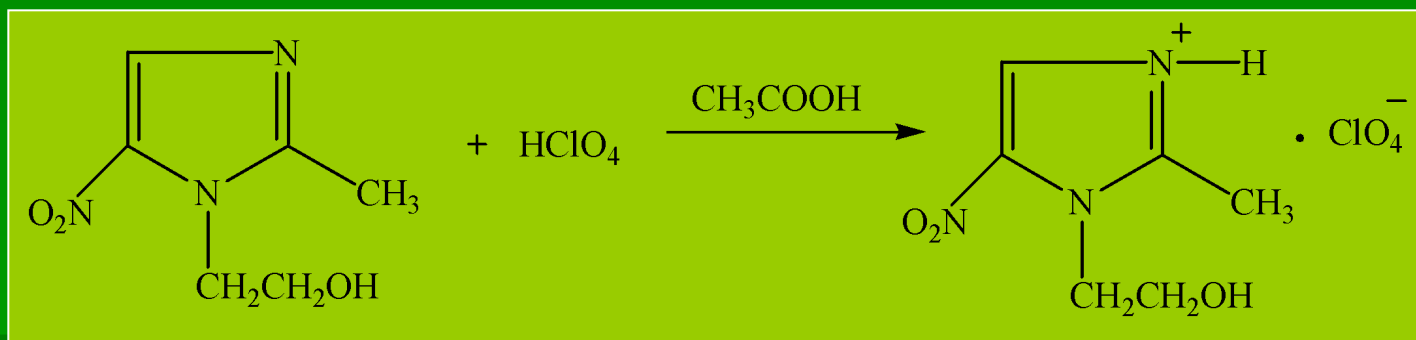
5. Образование азокрасителя после восстановления нитрогруппы цинком: *диазотирование раствором NaNO_2 в среде HCl с образованием соли диазония с последующим азосочетанием со щелочным раствором β -нафтола и образованием азокрасителя красного цвета:*



Количественное определение

1. Ацидиметрия, неводное титрование

Навеску субстанции растворяют в *ледяной ацетатной кислоте* CH_3COOH и титруют стандартным раствором *перхлоратной кислоты* HClO_4 в присутствии индикатора *кристаллического фиолетового*. $E_m = M. m.$



2. УФ-спектроскопия

3. Фотоколориметрия

Хранение. Список сильнодействующих препаратов.

В плотно закупоренном контейнере, в защищенном от света месте.

Применение. Антипротозойное (противотрихомонадное) средство.

Обладает широким спектром действия в отношении простейших, лямблий, анаэробных бактерий, подавляет развитие *Trichomonas vaginalis*. Применяют для лечения острого и хронического трихомонадоза у женщин и мужчин, лямблиоза, амебиаза, кожного лейшманиоза.

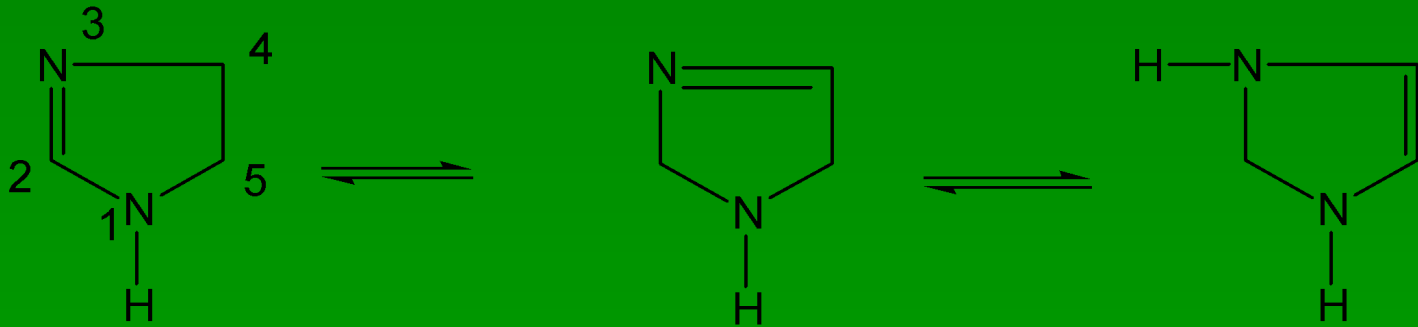
Принимают внутрь по **0,25 г 2–3** раза в день. Таблетки глотают, не разжевывая.

Особенность метронидазола в том, что он вызывает сенсбилизацию к алкоголю и поэтому его применяют для лечения алкоголизма (по **0,5–0,75 г после еды** в течение **3–4** дней).

Используется также для повышения чувствительности опухолей к лучевой терапии. Метронидазол можно сочетать с сульфаниламидами и антибиотиками.

Формы выпуска: *таблетки 0,25 г; 0,5 г; влагалищные свечи по 0,5 г, для внутривенного введения – метронидазолгемисукцинат лиофилизированный по 0,5 г и 0,3 г из расчета на метронидазол.*

Частично гидрированный имидазол в положениях 4,5 (4,5-дигидроимидазол) называют **имидазолин**. Он может существовать в нескольких таутомерных формах:



Имидазолин – это структурный элемент молекул таких препаратов, как: **нафтизин** (санорин), **ксилометазолин** (галазолин), **клонидина гидрохлорид** (клофелин).

Нафазолина нитрат*

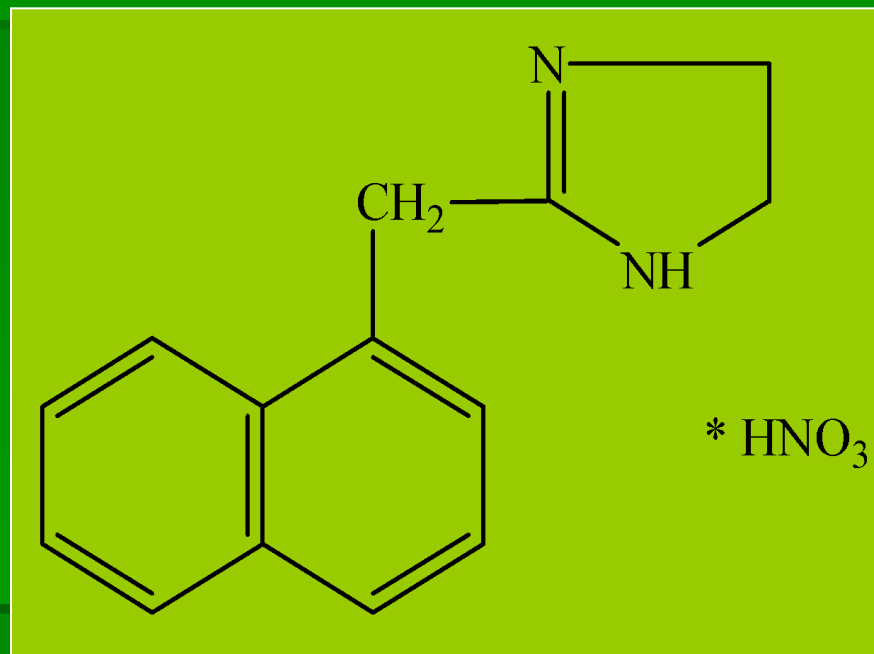
Naphazolini nitras

Нафтизин

Naphthyzinum

Санорин

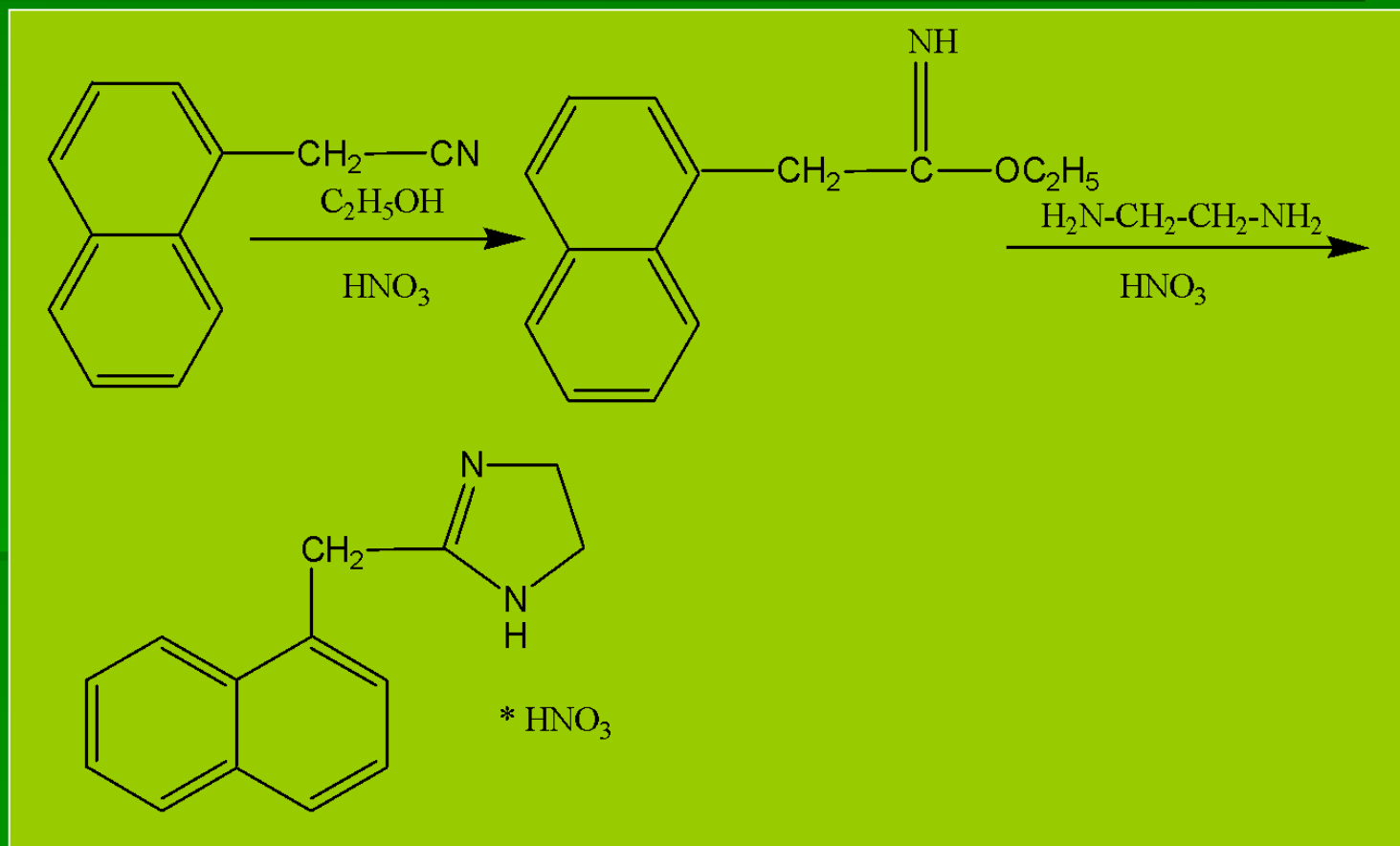
ГФ СРСР X



Химическое название: 2-(α -нафтилметил)-
имидазолина нитрат

Получение

Получают нафтизин с этилендиамина по схеме:



Свойства

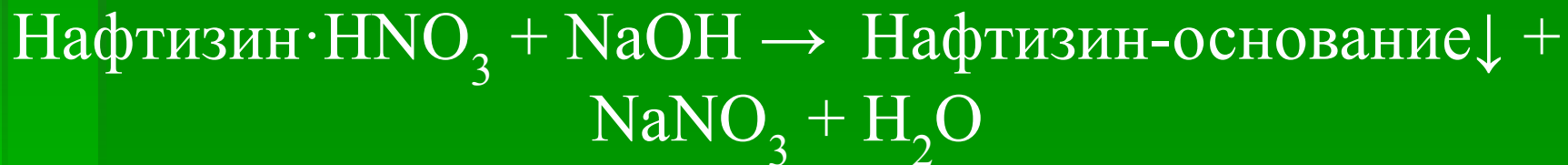
Описание. Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок, без запаха. Температура плавления 167–170 °С.

Растворимость. Трудно растворим в воде, растворим в 95 % спирте, очень мало растворим в CHCl_3 , практ. нерастворим в эфире.

Идентификация

1. ГФ Х. Взаимодействие с раствором NaOH и идентификация основания нафтизина

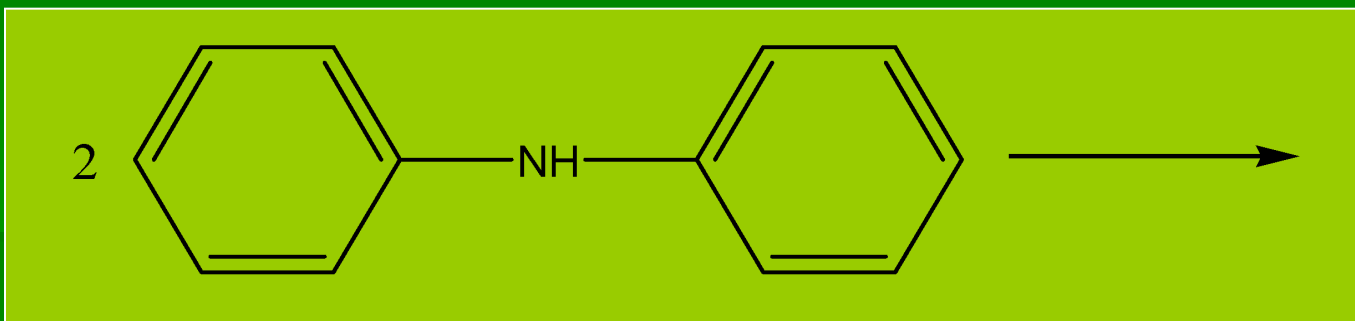
Водный р-р препарата помещают в делительную воронку, прибавляют р-р NaOH и извлекают эфиром основание нафтизина, сушат; t° пл. остатка 118–120,5 °С.



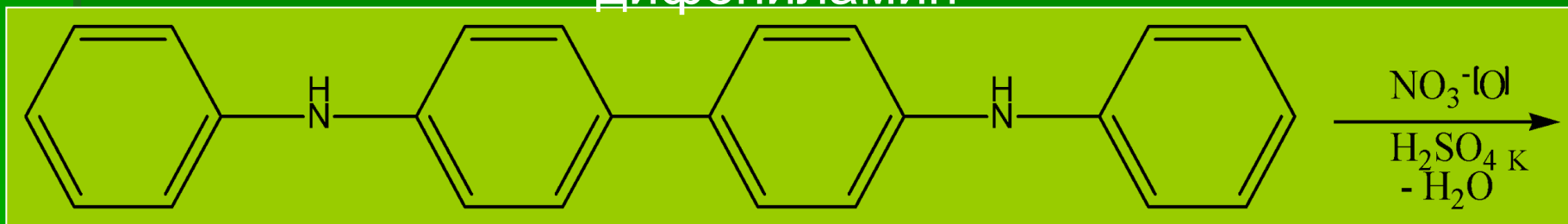
2. ГФ Х. Препарат дает характерную реакцию (а) на нитраты

а) ГФУ. Реакция на нитраты. Определенное количество субстанции прибавляют к смеси 0,1 мл *нитробензола Р*, 0,2 мл H_2SO_4 и через 5 мин охлаждают в ледяной воде. Продолжая охлаждение, медленно при перемешивании прибавляют 5 мл *воды Р*, 5 мл *р-ра конц. NaOH*, 5 мл *ацетона Р*, взбалтывают и отстаивают; верхний слой приобретает *темно-фиолетовое* окрашивание.

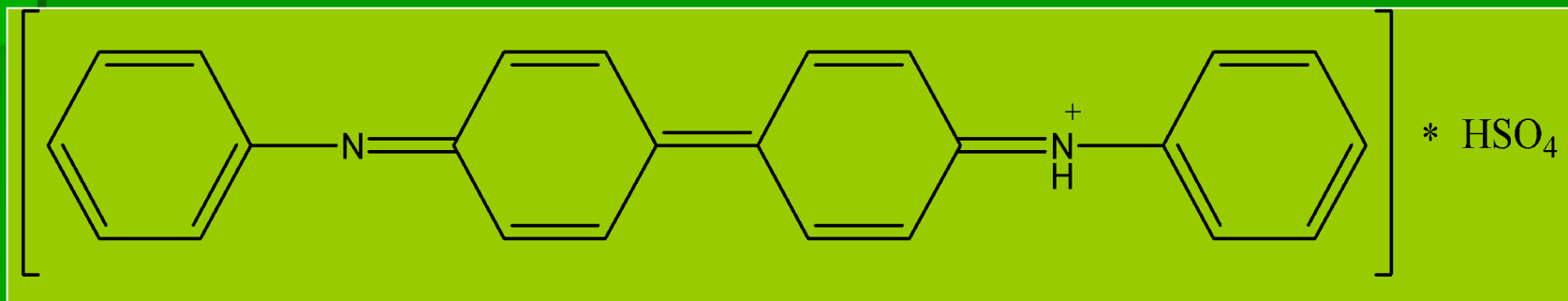
б) ГФ Х. Реакция на нитрат-ион с *р-ром дифениламина в конц. H_2SO_4* . К нескольким каплям препарата прибавляют несколько капель *р-ра дифениламина в конц. H_2SO_4* ; появляется *синее* окрашивание.



дифениламин



дифенилбензидин



сульфоимониевая соль дифенилбензидина (синее окрашивание)

Испытания на чистоту

1. Прозрачность и цветность раствора. 1 % р-р должен быть *прозрачным* и *бесцветным*.

2. Кислотность или щелочность. 0,2 г препарата раствор. в 20 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды, прибавляют 2 капли *р-ра метилового красного*. Окрашивание р-ра должно измениться от прибавления не более 0,1 мл 0,05 М р-ра NaOH или 0,05 М р-ра HCl.

3. Общие примеси хлоридов, сульфатов, тяжелых металлов – в пределах эталонов.

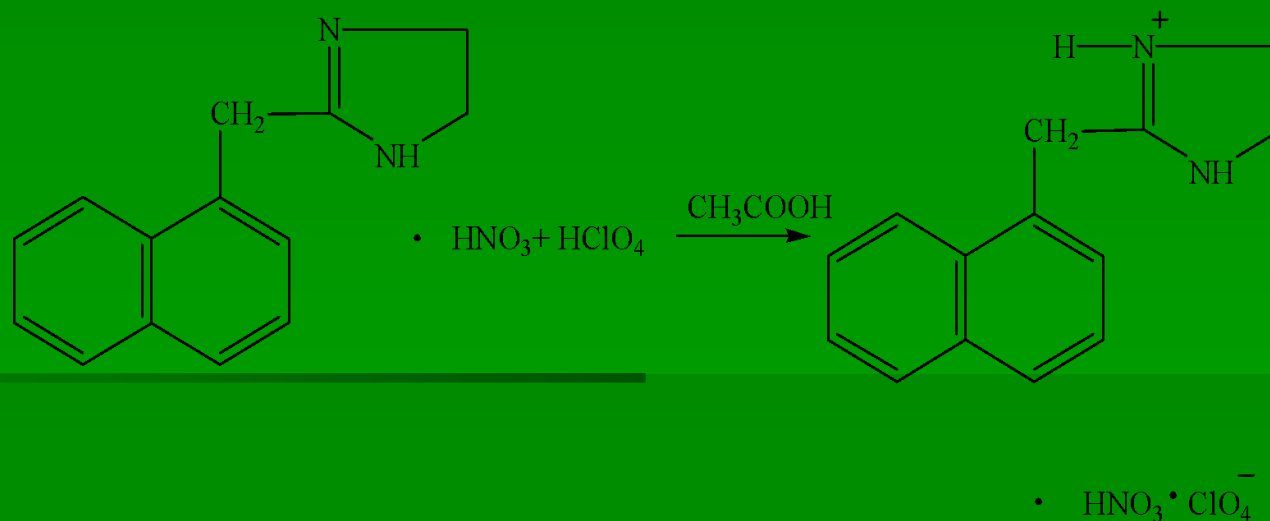
4. Сульфатная зола. Не более 0,1 %. Определение проводят с 0,5 г субстанции.

5. Потеря в массе при высушивании. Около 0,5 г (точная навеска) препарата сушат при 100–105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5 %.

Количественное определение

1. ГФ Х. Ацидиметрия, неводное титрование

Точную навеску препарата растворяют в 50 мл *безводной* CH_3COOH и титруют *0,1 М р-ром перхлоратной кислоты* HClO_4 с выдержкой в конце титрования **30 с** в присутствии индикатора *кристаллического фиолетового* (титруют от фиолетового до **синего** окрашивания).



Параллельно проводят контрольный опыт. **$E_m = M. m.$**

Хранение. Список сильнодействующих веществ. В плотно закупор. контейнере, в банках оранжевого стекла, в защищ. от света месте.

Применение

Симпатомиметическое (сосудосуживающее) средство

Проявляет α -адреномиметическое действие: суживает периферические кровеносные сосуды, повышает артериальное давление, расширяет зрачок. При нанесении на слизистые оболочки проявляет **противовоспалительное (противоотечное) действие**. При ринитах облегчает носовое дыхание, уменьшая прилив крови к венозным синусам.

Примен. в виде **капель в нос** или **в глаза** при острых ринитах, ларингитах, воспалении гайморовых пазух, аллергических конъюнктивитах и кровотечениях с носа. При ринитах закапывают по **1–2 капли 0,05–0,1 % р-ра** в каждую половину носа **2–3 раза в день**.

При носовых кровотечениях примен. тампоны, смоченные **0,05 % р-ром**, а при конъюнктивитах вводят по **1–2 капле 0,05 % р-ра** в конъюнктивальный мешок. Через каждые **5–7 дней** применения делают перерыв на несколько дней. При примен. препарата может чувствоваться слабое жжение в носу и горле. Как и другие сосудосуживающие препараты, нафтизин не рекомендуют применять при хронических ринитах.

Форма выпуска: **0,05 %** и **0,1 % р-р** по **10 мл**.

За рубежом выпускают препарат “**Санорин**” – эмульсия белого цвета, содержит **0,1 % нафазолина**. Она проявляет более длит. сосудосуживающий эффект (около **2 час**), чем водный р-р. Выпускается во флаконах по **10 мл**.

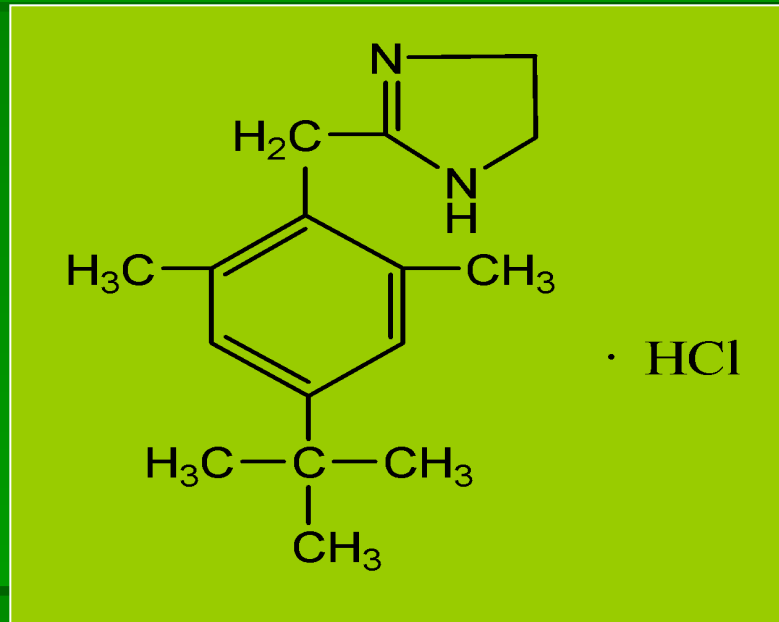
Хранение. При температуре от **+10 °С** до **+25 °С** в темном месте (беречь от замораживания).

Ксилометазолин*

Xylometazoline*

Галазолин

Halazolin



Химическое название: 2-(4'-трет-бутил-2'-6'-диметилбензил)-имидазолина гидрохлорид.

По структуре и действию близок к нафтизину.

Хранение. Список сильнодействующих веществ. В плотно закупор. контейнере, в защищ. от света месте.

Применение. Адреномиметическое средство

Применяют галазолин при ринитах, ларингитах, синуситах, гайморитах и др. аллергических заболеваниях носа и горла. Закапывают по **1–3 капли 0,1 % р-ра** в каждую половину носа **1–3 раза в день**. Взрослым можно вводить при помощи распылителя (ингалятора).

При применении препарата может чувствоваться слабое жжение в носу и горле.

Не применяют при хроническом насморке.

Форма выпуска: **0,1 % раствор (для взрослых)** и **0,05 % раствор (для детей)** во флаконах по **10 мл**.

Клонидина гидрохлорид

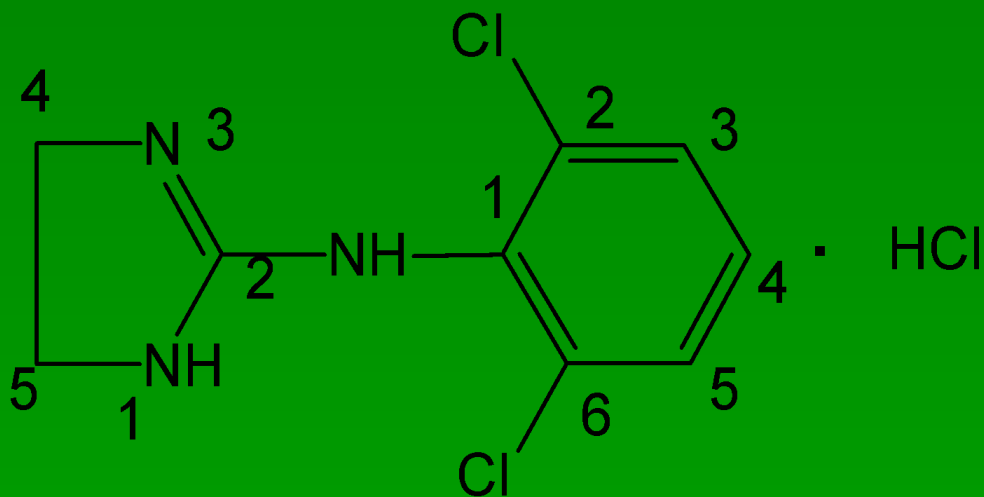
ГФУ

Clonidini hydrochloridum

Клофелин (N)

Clorhelinum

Катапресан



Химическое название: 2-[(2,6-дихлорфенил)амино]-2-имидазолина гидрохлорид.

Свойства

Описание. Крист. порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Растворим в *воде R* и *96 % спирте R*, практически нерастворим в CHCl_3 *R* и *эфире R*. **pH** водного раствора **4,0–5,0**

Идентификация

A. УФ-спектроскопия

УФ-спектр поглощения раствора субстанции в *0,01 M p-pe HCl* должен содержать два максимума при **272 нм** и **279 нм** и плечо при длине волны около **265 нм**. Удельный показатель поглощения в максимумах должен быть около **18** и около **16** соответственно.

В. ИК-спектроскопия. ИК-спектр поглощения субстанции должен соответствовать спектру *ФСЗ клонидина гидрохлорида*.

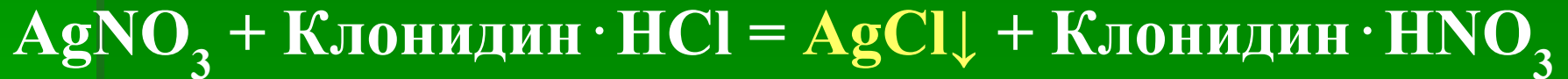
С. Тонкослойная хроматография с использованием тонкого слоя силикагеля

Испытуемый р-р – р-р субстанции в CH_3OH , раствор сравнения – р-р *ФСЗ клонидина гидрохлорида* в CH_3OH , соответствующая система растворителей. Пластинку сушат на воздухе и обрабатывают р-ром $\text{K}[\text{BiI}_4]$, а затем сразу – р-ром NaNO_2 .

На хроматограмме испыт. р-ра должно проявиться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме р-ра сравнения, которое соответствует ему по размеру и окрашиванию.

Д. Реакция (а) на хлориды

Реакция с р-ром AgNO_3 в присутствии *разб.* HNO_3 ; образ. *белый творожистый* осадок, который нерастворим в HNO_3 , но легко растворим в *разб. растворе аммиака**:



*Для солей органических оснований испытание растворимости образующегося осадка AgCl проводят после отфильтровывания и промывания осадка водой.



При добавлении HNO_3 снова выпадает *белый осадок* AgCl :



Испытания на чистоту

1. **Прозрачность раствора.** Раствор S (р-р субстанции в воде, свободной от CO_2 , Р) должен быть *прозрачным*.
2. **Цветность раствора.** Окрашивание р-ра S *не должно быть более интенсивным*, чем определенный эталон.
3. **рН.** От 4,0 до 5,0. Измеряют рН раствора S.
4. **Сопутствующие примеси полупродуктов синтеза** определяют методом *тонкослойной хроматографии*, используя тонкий слой *силикагеля G P*.
На хроматограмме испыт. р-ра любое пятно, кроме основного, не должно быть более интенсивным, чем пятно на хроматограмме р-ра сравнения.
5. **Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 %. 1,00 г субстанции сушат при темп. от 100 °С до 105 °С.
6. **Сульфатная зола.** Не более 0,1 %. Определение проводят с 1,0 г субстанции.
7. **N.** Остаточные количества органических растворителей.

Количественное определение

ГФУ. Алкалиметрия спиртового р-ра (по связанной HCl)

Навеску субстанции растворяют в 96 % спирте *P* и титруют 0,1 М спиртовым р-ром NaOH потенциометрически.

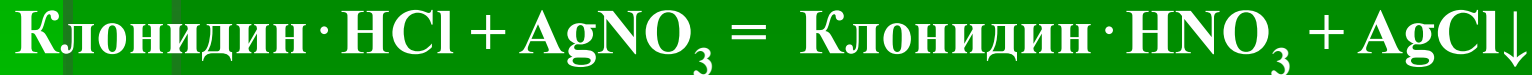


(экстрагируют спиртом) $E_m = M. m.$

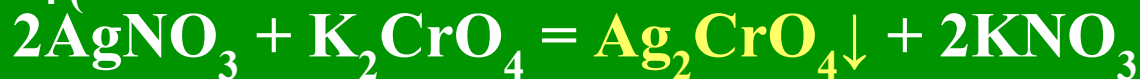
2. Аргентометрия (по связанной HCl)

а) Метод Мора.

Прямое титрование исследуемого р-ра препарата станд. р-ром AgNO_3 в нейтральной среде в присутствии индикатора калий хромата K_2CrO_4 .

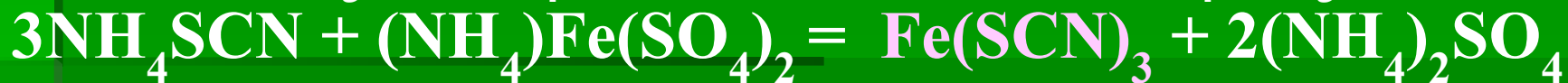
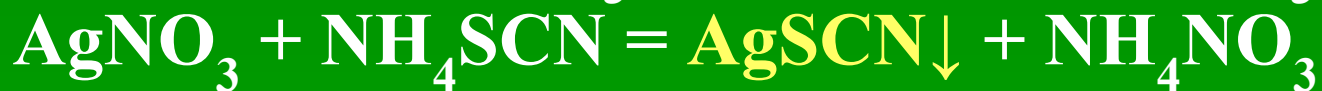


Избыточная капля титранта AgNO_3 взаимодействует с индикатором K_2CrO_4 с образованием осадка *оранжево-красного* цвета Ag_2CrO_4 ($E_m = M. m.$)



б) Метод Фольгарда, обратное титрование.

Сущность методики состоит в том, что к исследуемому р-ру прибавляют двукратный избыток станд. р-ра AgNO_3 . Его избыток оттитровывают р-ром NH_4SCN в присутствии индикатора $(\text{NH}_4)\text{Fe}(\text{SO}_4)_2$ до красно-розового окрашивания.



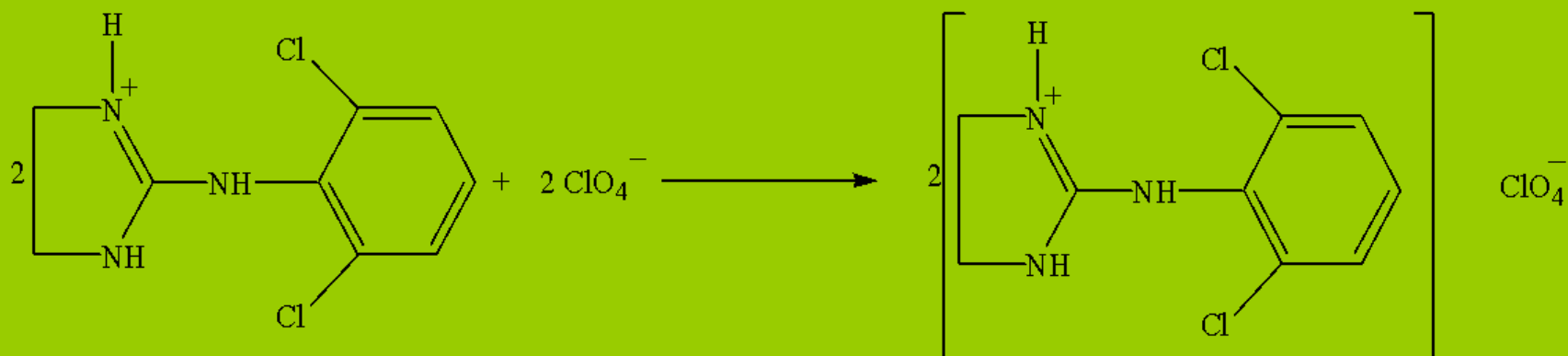
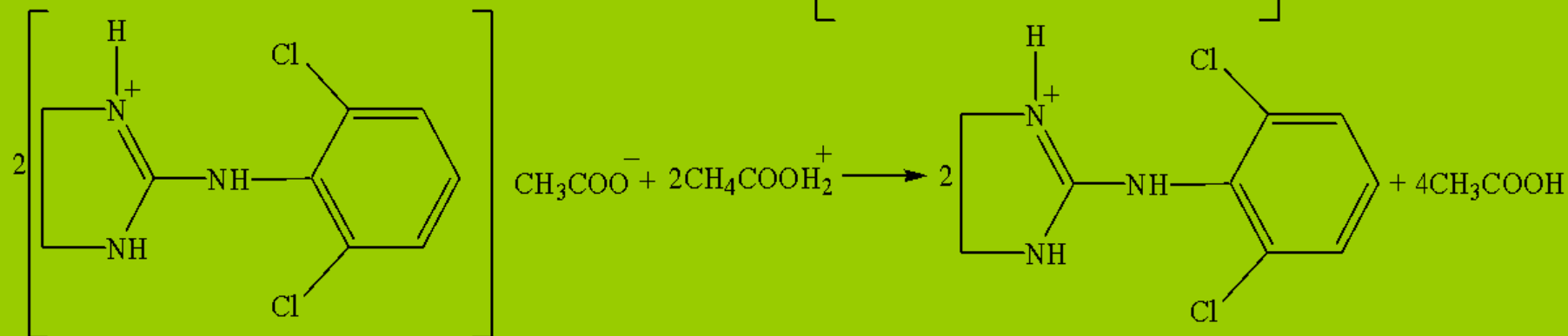
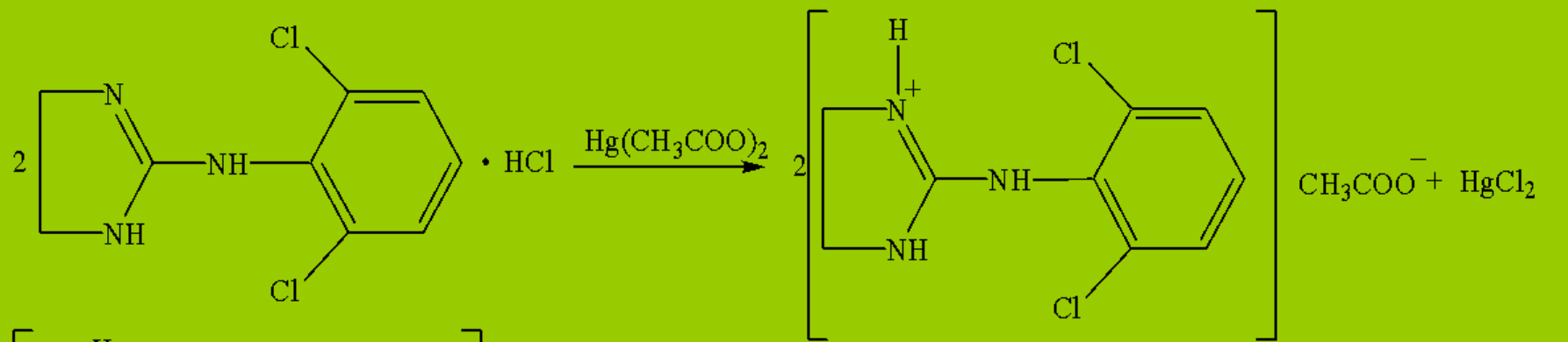
$$E_m = M. m.$$

3. Ацидиметрия, неводное титрование

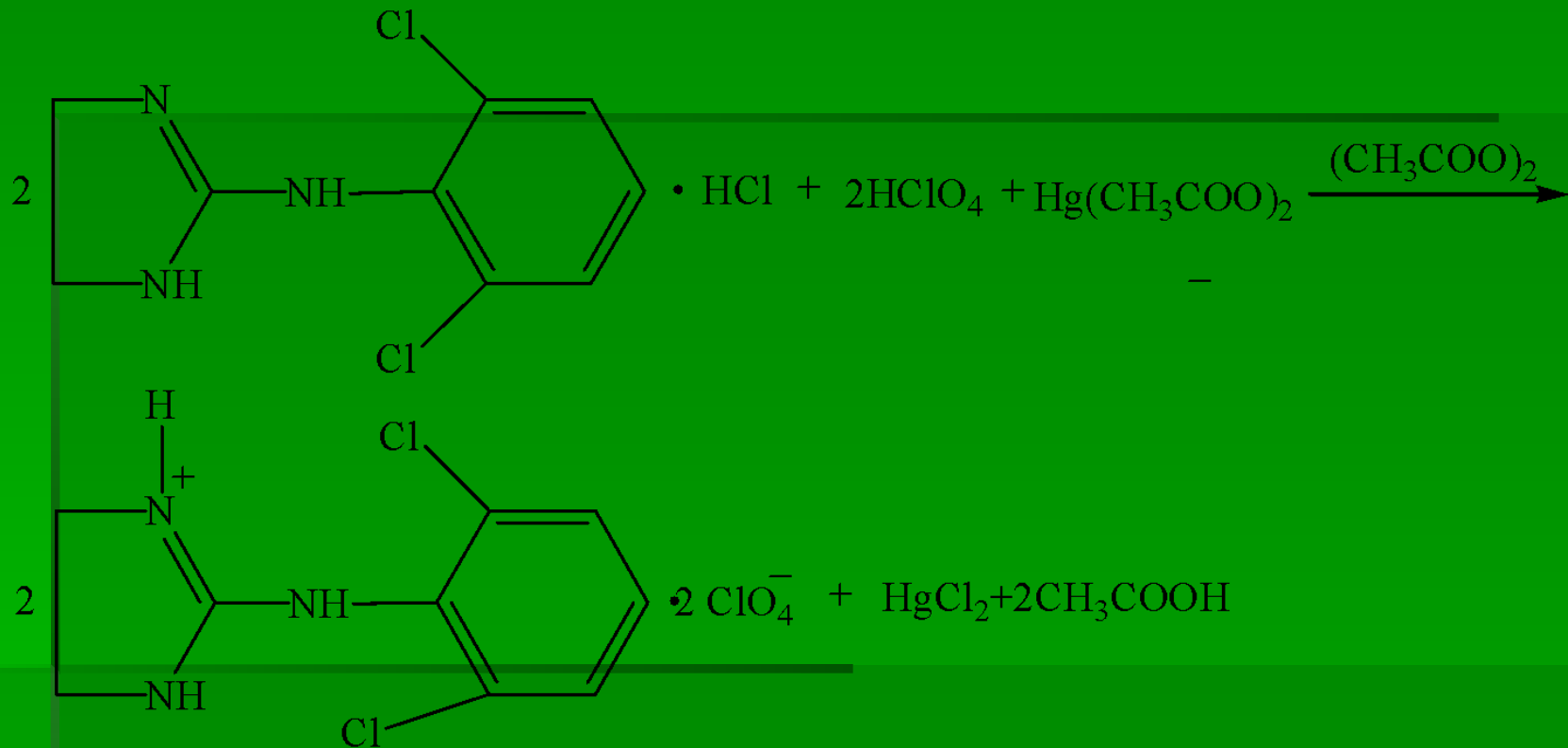
Навеску субстанции растворяют в среде *ацетангидрида* $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ и *формиатной кислоты* HCOOH (или *ледяной* CH_3COOH) и титруют *станд. р-ром перхлоратной кислоты* HClO_4 в присутствии *меркурий(II) ацетата* $\text{Hg}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ (для связывания хлорид-ионов в *малодиссоциирующую соль*) и индикатора – *кристаллического фиолетового* (изменение окрашивания с *фиолетового до желто-зеленого*).

При титровании клонидина гидрохлорида, являющегося солью органического основания, происходят такие химические реакции.





В общем процесс титрования можно представить таким суммарным уравнением ($E_m = M. m$):



Хранение. Порошок клонидина гидрохлорида – список наркотических и ядовитых веществ, лекарственные формы – список сильнодействующих веществ. В плотно закупор. контейнере, в защищенном от света месте.

Применение. Гипотензивное средство

Клонидина гидрохлорид влияет на нейрогенную регуляцию сосудистого тонуса. Имеет выраженный *седативный и анальгезирующий эффект*. Примен. при различных формах *гипертонической болезни* по **0,075 мг** 2–4 раза в день. При гипертонических кризисах и высоком давлении, когда таблетки не дают эффекта, вводят *в/м, подкожно* или *в/в* по **0,5–1 мл 0,01 %** р-ра (вводят медленно в течение 3–5 мин). Парентеральное введение препарата должно проводиться только в стационарах! **Формы выпуска:** *таблетки* по **0,075 мг** и **0,15 мг**, *р-р для инъекций* **0,01 %** по 1 мл; **0,125 %**, **0,25 %** и **0,5 %** р-ры как *глазные капли* для лечения глаукомы под названием “**Изоглаукон**” (снижает внутриглазное давление).

Важная особенность клофелина – способность уменьшать проявления опиумной и алкогольной абстиненции (уменьш. чувство страха, постепенно проходят сердечно-сосудистые и др. нарушения, так как блокируются α_2 -адренорецепторы).

Препарат *эффективный в очень малых дозах*, которые подбирают индивидуально.

Лечение препаратом **необходимо прекращать, постепенно уменьшая дозу** (иначе может наступить гипертонический кризис – “симптом ликвидации”).

Во время лечения клофелином **запрещается употребление спиртных напитков. Не рекомендуется принимать вместе с антидепрессантами** (уменьшение гипотензивного действия) **и с большими дозами нейролептиков** (усиление седативного эффекта).

Внимание!

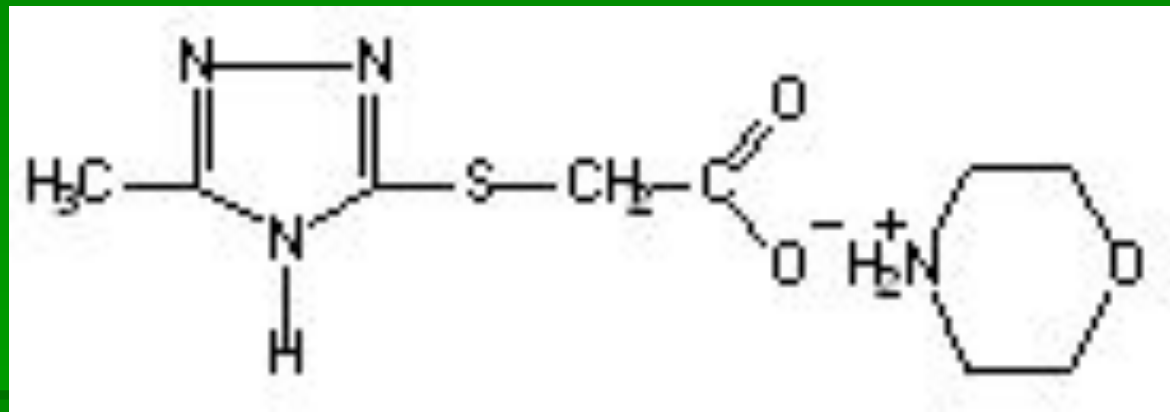
Отпускать все лекарственные формы клофелина только по рецепту врача и применять строго по медицинскому назначению.

Производное триазола

Тиотриазолин

(Запорожье, проф. Мазур И. А.)

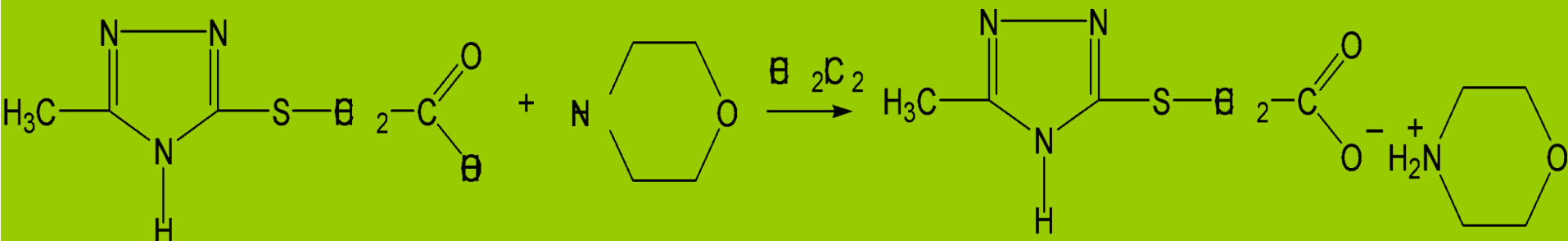
Thiotriazolinum



Химическое название: морфолиний 3-метил-1,2,4-триазолил-5-тиоацетат

Получение

Морфолин смешивают с метиленхлоридом CH_2Cl_2 , затем прибавляют 3-метил-1,2,4-триазол-5-тиоацетатную кислоту (нерастворима в CH_2Cl_2) и смесь тщательно перемешивают. Полученный продукт также нерастворим в CH_2Cl_2 . Поэтому осадок отфильтровывают, промывают на фильтре метиленхлоридом CH_2Cl_2 (экстрагируют возможную примесь морфолина).



Свойства

Описание. Белый кристаллический порошок.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, растворим в спирте.

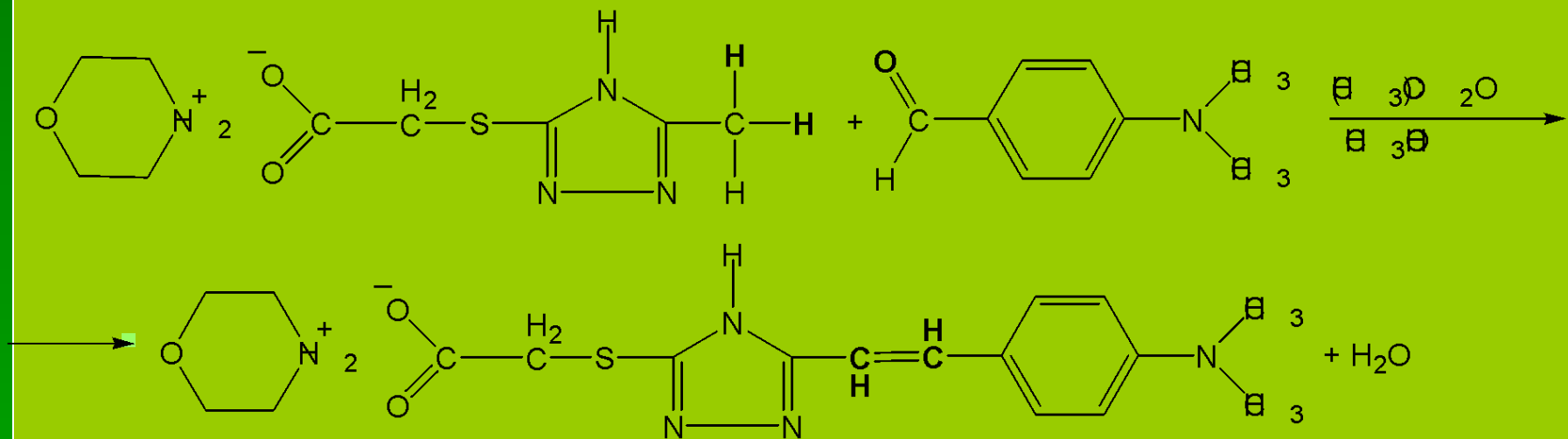
Идентификация

1. Реакция на остаток морфолина

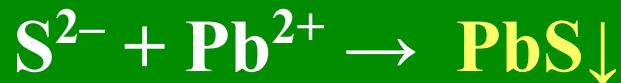
Препарат смешивают с NaOH и нагревают на пламени горелки. При внесении к отверстию пробирки красной лакмусовой бумаги наблюдается его *посинение* (щелочная среда).

2. Реакция на производное тиацетатной кислоты (получение стирильного производного $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-$)

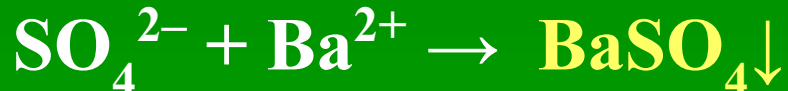
При прибавлении к препарату *n*-диметиламинобензальдегида в присутствии смеси ацетангирида $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ и ледяной CH_3COOH (1:4) и нагревании появляется **оранжево-коричневое** окрашивание.



3. Пирролиз субстанции сухой (прокаливание субстанции в тигле) с последующим выявлением S^{2-} -ионов при помощи плюмбумовой бумаги ($Pb(CH_3COO)_2$):



4. Пиролиз субстанции мокрый (кипячение субстанции с конц. HNO_3) с последующим выявлением SO_4^{2-} -ионов при помощи соли Бария ($BaCl_2$):



Количественное определение

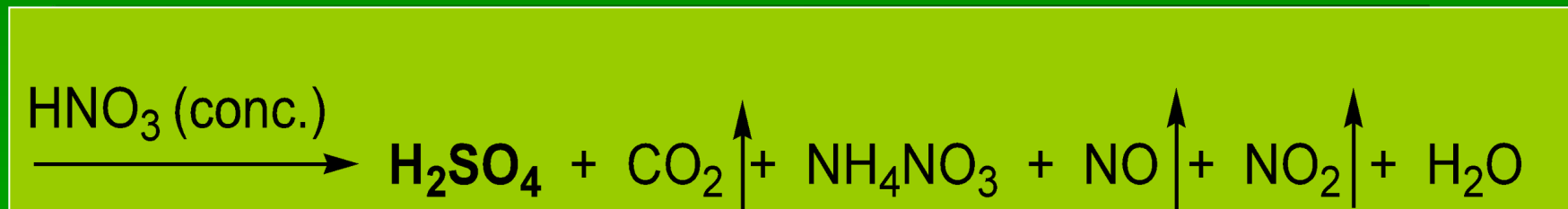
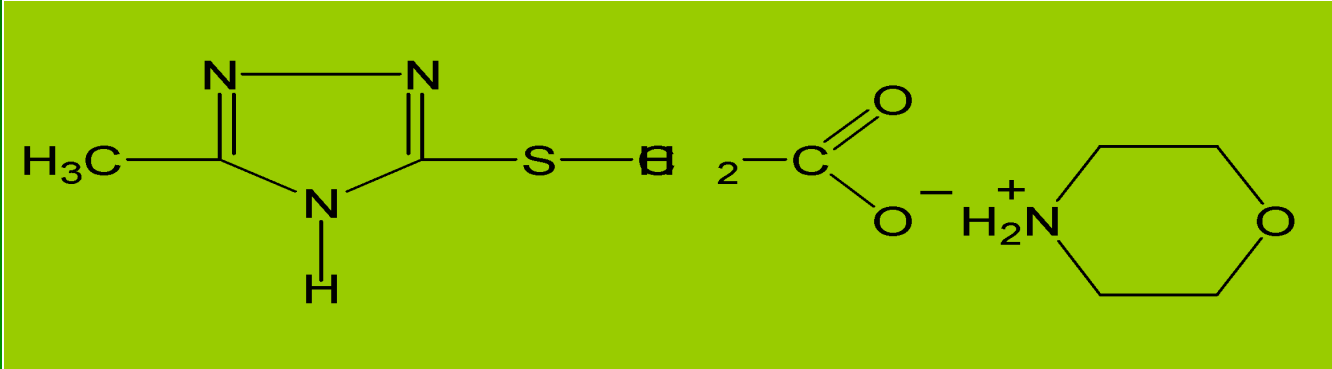
■ 1. УФ-спектрофотометрия

Метод основан на измерении оптической плотности испытуемого раствора субстанции и раствора сравнения, полученного с ФСЗ тиотриазолина в максимуме при длине волны 233 нм.

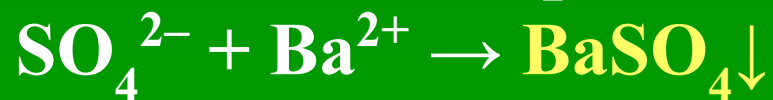
2. Метод Кьельдаля (определение общего содержания Нитрогена в субстанции) - см. сульфаниламиды.

3. Гравиметрия после минерализации препарата

При минерализации субстанции при помощи конц. HNO_3 или сплавления с 10-кратным количеством KNO_3 Сульфур переходит в сульфат-ионы SO_4^{2-} .



Их количественно осаждают при помощи BaCl_2 :



По массе BaSO_4 рассчитывают содержание субстанции в препарате.

Хранение. В плотно закупоренном контейнере, в сухом месте.

■ Применение

Мембраностабилизирующее вещество

Широкий спектр фармакологического действия: антиоксидант, противовирусное действие, анаболик, гепатопротекторное действие.

Рекомендуется для лечения заболеваний печени, вирусных инфекций, глазных болезней.

Формы выпуска: раствор 1 %, 2,5 %, мазь 2 %, суппозитории 0,2 г, глазные капли 1 %.

Предложен комбинированный препарат “Тиоцетам”, который содержит тиотриазолин и пирацетам.



Спасибо за внимание!