

ТҮПНҰСҚА

ONTUSTIK KAZAKHSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Фармацевтические дисциплины» медицинского колледжа при АО «ЮКМА»		77/11 (2024-2025)
Лекционный комплекс		52 стр. 1 стр.

Медицинский колледж при АО
«Южно-Казахстанская медицинская академия»

ЛЕКЦИОННЫЙ КОМПЛЕКС

Дисциплины/модуля: «Фармацевтическая химия»

Специальность: 09160100 – «Фармация»

Квалификация: 4S09160101 – «Фармацевт»

Курс: 2

Семестр: 4

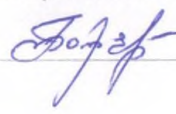
Общая трудоемкость часов/кредитов КЗ: 120/5

Шымкент, 2024

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН МЕДИСІНА АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Фармацевтические дисциплины» медицинского колледжа при АО «ЮКМА» Лекционный комплекс	77/11 (2024-2025) 52 стр 2 стр	

Преподаватель, составивший лекционный комплекс по предмету «Фармацевтическая химия»:
Тойшиева Б.Т

На основании и рекомендации учебного плана по специальности: 09160100 - «Фармация»

Рассмотрен и рекомендован на заседании кафедры «Фармацевтические дисциплины»,
от «27» 08 2024 г., протокол № 1
Зав. кафедрой «Фармацевтические дисциплины»  Ботабаева Р.Е.

OŃTÚSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Фармацевтические дисциплины» медицинского колледжа при АО «ЮКМА» Лекционный комплекс	77/11 (2024-2025) 52 стр 4 стр

Тема: №1 Анализ ЛС бензолсульфаниламидов и их производных. (стрептоцид)

Цель: формирование у обучающихся знаний о государственной системе стандартизации и сертификации лекарственных средств и их использования для проведения фармацевтического анализа лекарственных средств на этапах разработки, получения, хранения и применения.

Тезисы лекции

Среди задач фармацевтической химии особое место занимает анализ качества лекарств. В каждой стране существует законодательство о фармацевтических препаратах, которое предусматривает стандарты и нормы показателей качества для лекарственных средств.

Лекарственные вещества этой группы являются производными амида бензолсульфокислоты: По химической структуре их подразделяют на хлорпроизводные амида бензолсульфокислоты (I), производные амида сульфаниловой кислоты (II) (сульфаниламиды) и производные алкилуреидов сульфокислот (III).

Общий принцип синтеза данных групп основан на взаимодействии ароматических углеводов с хлорангидридом серной кислоты:

Затем на сульфохлорид действуют аммиаком или аминопроводным:

Полученное производное амида бензолсульфокислоты лежит в основе химической структуры промежуточных продуктов синтеза сульфаниламидов. Для получения производным сульфанилмочевины его сочетают с производным мочевины:

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.

Буквенные обозначения указывают на то, что для их получения используют бензол. Хлорамин Б и дихлорамин Б различаются по содержанию активного хлора. Зарубежом 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:

Chloraminum B (Хлорамин Б)

N-хлорбензолсульфамид Na, тригидрат

Описание: Белые или слегка желтоватые кристаллы или кристаллический порошок со слабым запахом хлора.

Растворимость: Растворим в воде (1:20), легко растворим в горячей воде или в воде при pH > 7. Растворяется в спирте (1:25), образуя мутноватые растворы.

Очень мало растворим в эфире и хлороформе.

Химические свойства:

Химические свойства хлорамина Б обусловлены наличием активного хлора в молекулах. При растворении в воде хлорамин Б гидролизует с образованием гипохлорита натрия. Затем происходит гидролиз гипохлорита натрия и разложение хлорноватистой кислоты (кислородный распад):



Образование хлорноватистой кислоты в результате гидролиза обуславливает окислительные свойства, которые лежат в основе испытаний лекарственных веществ на подлинность, количественного определения, а также антисептического

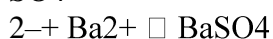
ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SKMA -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Фармацевтические дисциплины» медицинского колледжа при АО «ЮКМА» Лекционный комплекс	77/11 (2024-2025) 52 стр 5 стр	

действия.

Подлинность:

1. При добавлении AgNO_3 выпадает белый осадок $\text{AgCl}\downarrow$
2. При добавлении KI в присутствии хлороформа, хлороформный слой окрашивается в фиолетовый цвет (благодаря наличию активного хлора).
3. Водный раствор хлорамина Б окрашивает красную лакмусовую бумагу в синий цвет (ввиду образования щелочи при гидролизе), в последующем индикаторная бумага обесцвечивается. Последующее обесцвечивание индикаторов обусловлено окислительными свойствами растворов этих лекарственных веществ.
4. Хлорамин Б при нагревании в тигле разлагается со вспышкой. После прокаливания 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.

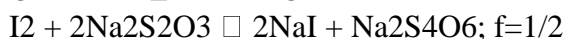
SO_4



5. Образование хлорноватистой кислоты и последующее ее разложение.

Количественное определение:

Иодометрия. После добавления иодида калия, выделившийся йод титруют тиосульфатом натрия (хлорамин Б в присутствии раствора хлороводородной кислоты даёт хлор, который окисляет иодид ион до йода).



Хлорамин Б должен содержать 25-29% активного хлора.

Испытания на чистоту

1. Прозрачность раствора.
2. Цветность раствора.
3. pH раствора.
4. Остаток, нерастворимый в этаноле.

Хранение: в хорошо закупоренных стеклянных банках в сухом прохладном, защищенном от света месте. Соблюдение указанных условий позволяет предотвратить их разложение, которое происходит под действием влаги и углекислого

15

газа, содержащихся в воздухе и приводит к снижению содержания активного хлора.

Применение: Действует как антисептическое и дезодорирующее средство. 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). Обладает также сперматоцидными свойствами.

Для дезинфекции иногда используют “активированные” растворы хлорамина:

добавление NH_3 , $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ или NH_4Cl усиливает бактерицидные свойства растворов.

Форма выпуска: порошок

Иллюстративный материал:

-таблицы;

- презентация MicrosoftPowerPoint.

Рекомендуемая литература: приложение 1

OŃTÚSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SKMA -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Фармацевтические дисциплины» медицинского колледжа при АО «ЮКМА» Лекционный комплекс	77/11 (2024-2025) 52 стр 6 стр	

Тема: №2 Анализ ЛС производные п-аминобензойной кислоты. (прокаин гидрохлорид)

Цель: Формирование у обучающихся знаний о фармацевтическом анализе лекарственных средств на всех этапах разработки, получения, хранения и применения в соответствии с требованиями нормативной документации, Государственными принципами и положениями, регламентирующими качество лекарственных средств

План:

- Особенности анализа лекарственных средств.

ПРОИЗВОДНЫЕ п-АМИНОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

Химические свойства ароматических аминокислот Подобно жирным аминокислотам ароматические аминокислоты имеют амфотерный характер за счет наличия кислотного центра (-COOH) и основного центра (-NH₂), и проявляют свойства первичных аминов и карбоновых кислот. По карбоксильной группе образуют функциональные производные – соли, эстеры, амиды и др. Наличие аминогруппы обуславливает образование солей с минеральными кислотами, вступают в реакции алкилирования, ацилирования, реагируют с азотистой кислотой и т.п. Местные анестетики Местная анестезия - потеря чувствительности какого-то определенного участка тела. Анестетики - это средства, вызывающие местную потерю чувствительности тканей, блокируя проведение импульсов в нервных волокнах

ПРОКАИНА ГИДРОХЛОРИД (PROCAINI HYDROCHORIDUM)

2-диэтиламиноэтил-4- аминобензоата гидрохлорид Свойства. Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы. Очень легко растворим в воде, растворим в спирте, мало растворим в хлороформе, практически не растворим в эфире.

Получение.

Получают прокаина гидрохлорид из бензокаина реакцией перэтерификации β-диэтиламиноэтанолом в присутствии натрия алкоголята:

Идентификация

1. Физико-химические методы: температура плавления, ИК-спектроскопия
2. Реакция образования соли ацинитроформы. Продукт нитрования – динитропроизводное – с раствором калия гидроксида спиртового дает коричневатое-красное окрашивание:
3. Раствор субстанции, подкисленный кислотой серной разведенной, обесцвечивает раствор калия перманганата (отличие от других анестетиков).
4. Субстанция дает реакцию (а) на хлориды: с раствором серебра нитрата в присутствии кислоты азотной разведенной образуется белый творожистый осадок, растворимый в избытке аммиака:
5. Субстанция дает реакции на первичные ароматические амины: а) образование азокрасителя красного цвета:
- б) Реакцию образования оснований Шиффа. Реакцию проводят в кислой среде с ароматическим альдегидом - появляется оранжевое окрашивание:

Количественное определение:

1. Нитритометрия, прямое титрование с контрольным опытом; (s=1). Титрант – раствор натрия нитрита; реакцию проводят в присутствии кислоты хлористоводородной разведенной и катализатора калия бромида. Точку эквивалентности определяют с помощью внешнего (йодкрахмальная бумага) или внутренних индикаторов (тропеолин 00, нейтральный красный или смесь тропеолина 00 с метиленовым синим), либо потенциметрически. В случае использования внешнего индикатора - йодкрахмальной бумаги протекает следующая реакция:

OŃTÚSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SKMA -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Фармацевтические дисциплины» медицинского колледжа при АО «ЮКМА» Лекционный комплекс	77/11 (2024-2025) 52 стр 7 стр	

Параллельно проводят контрольный опыт. Содержание действующего вещества, в процентах, в пересчете на сухое вещество) рассчитывают по формуле:

2. Алкалиметрия, прямое титрование раствором натрия гидроксида по связанной кислоте хлористоводородной в присутствии хлороформа (для извлечения сильного основания прокаина); $s=1$. Индикатор – фенолфталеин. Содержание действующего вещества, в процентах, в пересчете на сухое вещество рассчитывают по формуле:

3. Аргентометрия по методу Фаянса. Прямое титрование раствором серебра нитрата; индикатор – бромфеноловый синий; ($s=1$). Содержание действующего вещества, в процентах, в пересчете на сухое вещество рассчитывают по формуле

Прокаина гидрохлорид (новокаин) можно синтезировать из: А пара-нитробензойной кислоты В орто-нитробензойной кислоты С мета-нитробензойной кислоты D бензойной кислоты E салициловой кислоты Фармацевтическая химия изучает способы получения лекарственных средств. При взаимодействии анестезина с бета-диэтиламиноэтанолом в присутствии натрия этилата с последующим подкислением кислотой хлористоводородной получают: А прокаина гидрохлорид В прокаинамида гидрохлорид С дикаин D ксикаин E тримекаин НФа У кафедра медичної хімії дисципліна: фармацевтична хімія Прокаина гидрохлорид получают реакцией переэтерификации в присутствии алкоголята натрия с: А бензокаина (анестезина) В резорцина С кислоты салициловой D бензола E тримекаина Фармацевтическая химия изучает способы получения лекарственных средств. При взаимодействии анестезина с бета-диэтиламиноэтанолом в присутствии натрия этилата с последующим подкислением кислотой хлористоводородной получают: А прокаина гидрохлорид В прокаинамида гидрохлорид С дикаин D ксикаин E тримекаин НФа У кафедра медичної хімії дисципліна: фармацевтична хімія Прокаина гидрохлорид применяется в качестве местноанестезирующего средства и является производным: А п-аминобензойной кислоты В ацетилсалициловой кислоты С сульфаниловой кислоты D бензойной кислоты E никотиновой кислоты Провизор-аналитик исследует прокаина гидрохлорид. При взаимодействии анализируемого вещества с раствором натрия гидроксида образуется: А маслянистая жидкость В белый осадок С красное окрашивание D желтый осадок E синее окрашивание НФа У кафедра медичної хімії дисципліна: фармацевтична хімія Контрольно-аналитической лаборатории исследуется субстанция прокаина гидрохлорида. Какой из перечисленных реактивов можно использовать для его идентификации? А серебра нитрат В натрия хлорид С кальция оксалат D калия бромид E меди сульфат Одной из реакций идентификации прокаина гидрохлорида (новокаина) является реакция: А на первичную ароматическую аминогруппу В на альдегидную группу С на сульфат-ионы D на фенольный гидроксил E на спиртовый гидроксил НФа У кафедра медичної хімії дисципліна: фармацевтична хімія Провизор контрольно-аналитической лаборатории исследует субстанцию прокаина гидрохлорида в соответствии с требованиями ГФУ. Каким методом ГФУ рекомендует определять количественное содержание этого препарата? А нитритометрии В броматометрии С ацидиметрии D алкалиметрии E комплексонометрии.

Иллюстративный материал:

-таблицы;

- презентация Microsoft Power Point.

OŃTŪSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SKMA -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Фармацевтические дисциплины» медицинского колледжа при АО «ЮКМА» Лекционный комплекс	77/11 (2024-2025) 52 стр 8 стр	

Рекомендуемая литература: приложение 1

Тема: №3 Ациклические соединения. Терпены (ментол, валидол, камфора, бромкамфора)

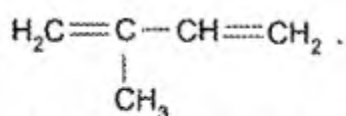
Цель: Формирование у обучающихся знаний о фармацевтическом анализе лекарственных средств на всех этапах разработки, получения, хранения и применения в соответствии с требованиями нормативной документации, Государственными принципами и положениями, регламентирующими качество лекарственных средств.

План:

- Особенности анализа лекарственных средств.

Терпены — углеводороды, скелет которых построен из звеньев изопрена. Кислородсодержащие производные терпенов (спирты, альдегиды, кетоны) называют терпеноидами. Терпенами богаты эфирные масла многих растений — мяты, розы, лимона, лаванды и многих др., смола хвойных деревьев.

Молекулы терпенов могут содержать различное количество связанных между собой остатков изопрена (C_5H_8):



2-Метил-бутадиен-1,3

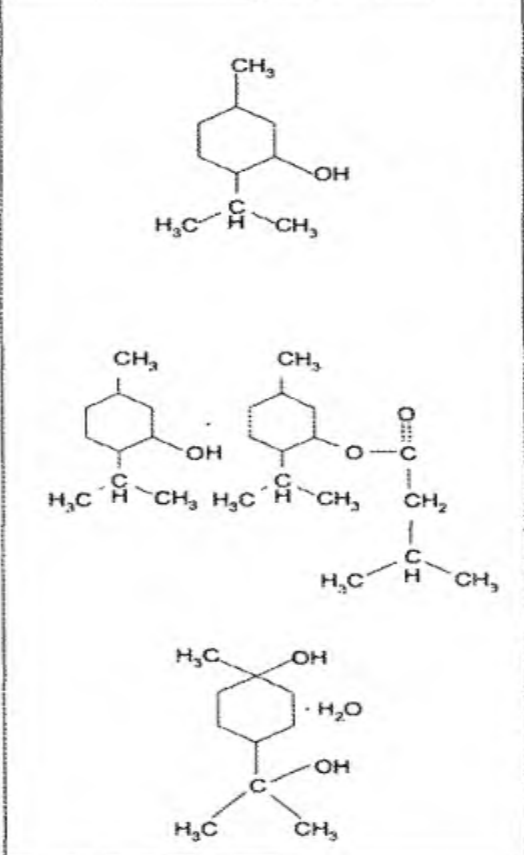
Общая суммарная формула терпенов: $(C_5H_8)_n$, Изопреновые звенья в молекулах терпенов связаны между собой по типу «голова» к «хвосту». Молекулы терпенов могут быть ациклическими, моно- пиклическими, бициклическими и т.д.

В зависимости от количества изопреновых остатков в молекуле выделяют следующие группы: терпены — $C_{10}H_{16}$, сесквитерпены — $C_{15}H_{24}$ (полуторакратные), дитерпены — $C_{20}H_{32}$, тритерпены — $C_{30}H_{48}$, политерпены — $(C_5H_8)_n$.

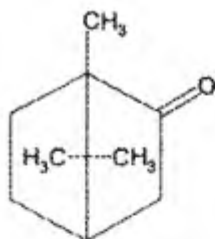
Терпены получили широкое применение в различных отраслях промышленности (парфюмерной, химической) и в медицине.

Лекарственные препараты из группы терпенов классифицируют по количеству циклов на моноциклические (ментол, валидол и терпингидрат); бициклические — (камфора, бромкамфора, сульфокамфорная кислота и ее новокаиновая соль — (сульфокамфокаин); 3-я группа препаратов представлена моноциклическим дитерпеном — ретинола ацетатом (витамин А) (

Таблица 27. Свойства лекарственных веществ группы терпенов

Химическая структура	Описание
Производные моноциклических терпенов	
 <p>The table contains three chemical structures. The first is Menthol (1,2-isopropyl-5-methylcyclohexanol), a cyclohexane ring with a methyl group at position 5, a hydroxyl group at position 1, and an isopropyl group at position 2. The second is Valerolol (menthyl isovalerate), consisting of a menthyl group (a cyclohexane ring with a methyl group at position 5, a hydroxyl group at position 1, and an isopropyl group at position 2) linked via an ester bond to an isovaleryl group (a three-carbon chain with a methyl group at the end and a carbonyl group at the other). The third is Terpinhydrat (p-menthane-1,8-diol hydrate), a cyclohexane ring with methyl groups at positions 1 and 4, and hydroxyl groups at positions 1 and 8, shown with a water molecule (H2O).</p>	<p>Ментол – Mentholum. 1,2-изопропил-5-метилциклогексан-ол-1. Бесцветные кристаллы с сильным запахом перечной мяты и охлаждающим вкусом. Очень мало растворим в воде. Очень легко растворим в спирте, эфире, жирных маслах. Летуч при комнатной температуре. Лекарственные формы: спиртовые и масляные растворы. Применяют наружно как болеутоляющее, антисептическое средство</p> <p>Валидол – Validolum. Раствор ментола в ментиловом эфире изовалериановой кислоты. Прозрачная маслянистая бесцветная жидкость с запахом ментола. Практически нерастворим в воде, очень легко растворим в спирте. Лекарственные формы: таблетки, капсулы (под язык- при стенокардии) как спазмолитическое средство</p> <p>Терпингидрат – Terpinum hydratum. П-Ментандиол-1,8. Бесцветные прозрачные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, слабо горького вкуса. Мало растворим в воде, растворим в спирте. Лекарственная форма: таблетки. Отхаркивающее средство</p>

Производные бициклических терпенов

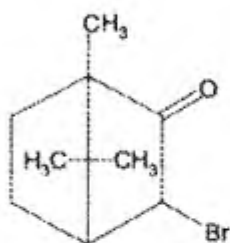


Камфора – Camphora.

Белые кристаллические куски, или бесцветный кристаллический порошок, или прессованные плитки с кристаллическим строением, слипающиеся в комки. Мало растворима в воде, легко растворима в спирте, эфире, жирных маслах.

Лекарственная форма: раствор камфоры в масле для инъекций.

Стимулятор ЦНС, кардиотоническое средство

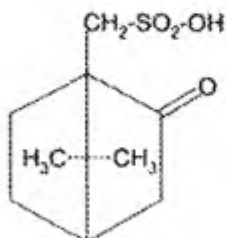


Бромкамфора – Bromcamphora.

Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок камфорного запаха и вкуса. Очень мало растворим в воде, легко растворим в спирте, эфире и жирных маслах.

Лекарственная форма: таблетки.

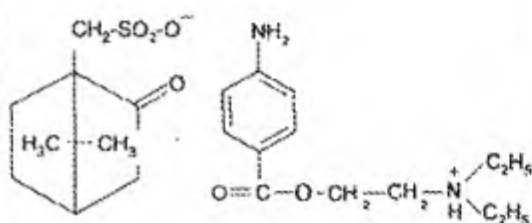
Успокаивающее средство



Кислота сульфокамфорная – Acidum sulfocamphoratum.

Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок. Очень легко растворима в воде и спирте, мало растворима в эфире.

Применяют для приготовления сульфокамфокаина



Сульфокамфокаин 10% для инъекций – Sulfocamphocainum.

Бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

Стимулятор ЦНС, кардиотоническое средство

Физические и физико-химические свойства

Как правило, все терпены — это легко летучие соединения с характерным запахом (воздействуют на дыхательный центр). Таким свойством обладают ментол, валидол, камфора, в меньшей степени — ретинол.

OÑTÚSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SKMA -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Фармацевтические дисциплины» медицинского колледжа при АО «ЮКМА» Лекционный комплекс	77/11 (2024-2025) 52 стр 11 стр	

Терпингидрат запаха не имеет. Ментол летуч, $T_{пл}$ 41-44 °С. У камфоры $T_{пл}$ 174-180 °С, но она легко возгоняется при комнатной температуре. Поэтому ментол и камфору хранят в отдельном шкафу, в плотно закрытых банках.

Ретинола ацетат имеет $T_{пл}$ 51-57 °С, очень легко окисляется на воздухе, поэтому его хранят в запаянных в токе азота ампулах, в холодильнике.

Ментол и камфора образуют друг с другом и с различными фенолами эвтектические смеси, что используется в стоматологии.

ЛС этой группы не растворимы в воде, но растворимы в органических растворителях и жирных маслах. Это обуславливает выбор соответствующих лекарственных форм; ментол применяют в виде спиртовых и масляных растворов, мазей и аэрозолей; камфору и ретинола ацетат — в виде масляных растворов; водорастворимое производное камфоры сульфокамфокаин — в виде 10% водного раствора для инъекций, что исключает осложнения в виде олеом, возможные при инъекциях масляных растворов камфоры.

Все терпены имеют в своей структуре центры хиральности, являются оптически активными соединениями. Это свойство используется как характеристика подлинности и доброкачественности препаратов (удельное вращение). Фармакологической активностью обладают не все изомеры препаратов. У ментола активен только λ -ментол, у терпингидрата в медицинской практике применяется только цис-изомер в виде гидратной формы, транс-изомер не образует гидратной формы и фармакологической активностью не обладает. У камфоры применяются и право-, и левовращающий изомеры, а для наружных целей допускается применение рацемата.

Характерным свойством терпенов является их легкая изомеризация под действием света, температуры, рН среды, катализаторов, что обуславливает их многообразные взаимопревращения. Это свойство используется при получении ЛС данной группы, но может отмечаться и в процессе хранения.

Реакции окисления

Ментол как вторичный спирт может окисляться до кетона-мен-тона, который, как и ментол, является компонентом мятного масла.

Терпингидрат при взаимодействии со спиртовым раствором хлорида окисного железа в процессе выпаривания образует карминнокрасное, фиолетовое и зеленое окрашивание в различных местах чашки, переходящее в синий цвет при добавлении бензола. Вероятно, происходит окисление терпингидрата с извлечением продуктов окисления бензолом.

Реакции, характерные для бициклических терпенов

Реакции присоединения-отщепления на кето-группу.

При взаимодействии кетогруппы с гидроксиламином образуются оксимы, а с производными гидразина — гидразоны. Образующиеся продукты — кристаллические вещества, характеризующиеся четкой $T_{пл}$, что можно использовать для характеристики подлинности или при количественном анализе ЛС:

Валидол

Это прозрачная маслянистая жидкость с запахом ментола, представляющая собой раствор ментола в ментиловом эфире изовалериановой кислоты.

Подлинность препарата определяют по реакции на ментол.

Количественное определение валидола по ГФ проводят по содержанию ментилового эфира изовалериановой кислоты. Препарат подвергают омылению 1 М спиртовым раствором гидроксида калия (кипятят 5 я с обратным холодильником). Избыток гидроксида калия оттитровывают 0,5М раствором кислоты хлороводородной (индикатор — фенолфталеин).

Иллюстративный материал:

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SKMA -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Фармацевтические дисциплины» медицинского колледжа при АО «ЮКМА» Лекционный комплекс	77/11 (2024-2025) 52 стр 12 стр	

- таблицы;
- презентация Microsoft Power Point.

Рекомендуемая литература: приложение 1

Тема: №4 Гетероциклические соединения. Кислородосодержащие гетероциклы : анализ ЛС производных фурана. (нитрофурал, нитрофурантоин)

Цель: Формирование у обучающихся знаний о фармацевтическом анализе неорганических лекарственных средств на всех этапах разработки, получения, хранения и применения в соответствии с требованиями нормативной документации, Государственными принципами и положениями, регламентирующими качество лекарственных средств

План:

химический фармацевтический фурацилин

Гетероциклические соединения - это соединения, молекула которых представляет собой циклы, состоящие не только из атомов углерода, но и других атомов, чаще всего N, S, O.

На основе гетероциклических систем создано множество современных ЛС. Получение многих из них стало возможным вследствие изучения биологической активности гетероциклических природных соединений. В свою очередь, изучение их синтетических аналогов служит основой для дальнейшего синтеза новых лекарств.

Гетероциклические системы составляют структуру многих важнейших лекарственных средств как природного происхождения (алкалоиды, витамины, антибиотики, ферменты), так и синтетических (анальгин, фурацилин, хинозол).

В медицинской практике часто применяются производные 5- нитрофурана, имеющие различные заместители в положении 2:

1. Получение

Исходный продукт синтеза производных 5-нитрофурана -- фурфурол, который получают гидролизом растительного пентозансодержащего сырья.

ФУРФУРОЛ - фурфуральдегид, 2-фуральдегид, 6-фурфуральдегид. Часто обнаруживается в самой летучей фракции эфирных масел рода Pinus (сосна), особенно Pinus palustris и можжевельника. Присутствует также в масле из корня ириса, лаванды, цейлонской корицы, петигрейн, хмеля и гвоздики.

Из-за легкой растворимости в воде содержание его в эфирных маслах практически очень мало, а весь фурфурол оказывается в дистилляционной воде.

Найден в дистилляционных водах после отгонки копаля (вязкая смола некоторых тропических растений), кипариса, казацкого можжевельника, ветиверы, корня ириса, древесины кайенского линалоэ, западно-индийского сандалового дерева, амбретты, цветов и стеблей гвоздики, тмина, ангелики.

Бесцветная жидкость с запахом, напоминающим запах бензальдегида. Быстро темнеет при стоянии.

Используется вместе со своими производными для составления искусственных и синтетических эфирных масел. [4]

Вступает в характерные для альдегидов реакции. Фурановое кольцо фурфуrolа обладает ароматичностью, поэтому по своим свойствам он несколько напоминает бензальдегид. Для него характерны реакции замещения (в положение 4 относительно альдегидной группы). Под действием щелочей фурфурол, как и бензальдегид, вступает в реакцию Каннищаро,

ОҢТҰСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Фармацевтические дисциплины» медицинского колледжа при АО «ЮКМА» Лекционный комплекс	77/11 (2024-2025) 52 стр 13 стр	

диспропорционируя на соль фуранкарбоновой кислоты и фурфуроловый спирт. Гидрогенизируется и вступает в реакции присоединения легче, чем ароматические соединения с бензольным ядром. В реакции Дильса -- Альдера участвует как диен.

При нагревании до 250 °С фурфурол разлагается на фуран и монооксид углерода, иногда со взрывом.

При нагревании в присутствии сильных кислот кислород фуранового кольца присоединяет протон, ароматичность разрушается, вследствие чего фурфурол полимеризуется (осмоляется).

Фурфурол применяют на предприятиях нефтехимии как растворитель для экстракции диенов (используемых для производства синтетической резины) из смеси углеводородов.

Фурфурол и фурфуроловый спирт могут быть использованы вместе или по отдельности для получения твёрдых смол по реакции с фенолом и ацетоном, или с мочевиной. Такие смолы используются в производстве стекловолокна, некоторых деталей самолётов.

2. Фуран

Фуран в первый раз искусственно был получен Лимприхтом в 1870 г. сухой перегонкой бариевой соли пироглициевой кислоты.

Аппарат для получения фурана показан на рисунке 2. В круглодонную колбу А емкостью 200 мл через боковой тубус вставлен термометр Б, достигающий почти до дна колбы. Горло колбы А плотно закрыто резиновой трубкой, через которую проходит вертикальная трубка В длиной 15 см и диаметром 1,8-2,0 см.

Верхнее отверстие трубки В закрывают резиновой пробкой, в которую вставлена длинная стеклянная палочка Г, служащая для сбрасывания в колбу возгоняющейся фуранкарбоновой кислоты. На расстоянии 2,5-3 см от верхнего конца к вертикальной трубке В припаян боковой отвод Д, диаметром 1,8-2,0 см. Более узкая (диаметр 1 см) вертикальная часть отводной трубки Д оканчивается на дне колонки Е диаметром 3,5-4 см и высотой 25 см. Колонка Е заполнена кусками едкого натра, величиной с горошину, отделенными от конца трубки Д слоем ваты (примечание 1). Колонка Е погружена в водяную баню (высокий стакан), нагретую до 45-50 градусов. Отводная трубка колонки Е соединена с нисходящим холодильником, к которому присоединен приемник, находящийся в смеси льда и соли

В колбу А помещают 80 г (0,71 моль) фуран-2-карбоновой кислоты с температурой плавления 128-132 градуса и нагревают ее до 200-205 градусов, в этом температурном интервале происходит равномерное декарбоксилирование пироглициевой кислоты.

Нагревание продолжаю 4-5 часов, к концу этого времени остается незначительное количество жидкости, а на верхних частях стенок колбы оседает слой сублимировавшейся пироглициевой кислоты.

Для разложения оставшейся кислоты, температуру повышают до 210-215 градусов, одновременно прикрывая верхние части колбы листами асбеста. При этом некоторая часть пироглициевой кислоты, возгоняясь, осаждается на стенках трубки В, время от времени ее сбрасывают стеклянной палочкой Г обратно в колбу. К концу опыта стенки колбы и нижняя часть вертикальной трубки остаются покрытыми тонким налетом пироглициевой кислоты.

Дистиллят сливают в перегонную колбу с высоко расположенным отводом, емкостью в 100 мл, предварительно охлажденную ледяной водой и перегоняют на водяной бане, собирая фуран при 27-28 градусов/680 мм, 31-34 градуса/745 мм.

Выход 36-39 г, что составляет 74,7-80,2% теоретического количества.

Примечания

1.Основной причиной снижения выходов являются потери фурана, увлекаемого током углекислого газа. Колонка с едкой щелочью предназначена для поглощения углекислого газа и паров воды.

OŃTÚSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SKMA -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Фармацевтические дисциплины» медицинского колледжа при АО «ЮКМА» Лекционный комплекс	77/11 (2024-2025) 52 стр 14 стр	

2. В качестве приемника целесообразно применять небольшой змеевиковый конденсатор.

Синтез Пааля-Кнора -- циклизация 1,4-дикарбонильных соединений в присутствии катализаторов кислой природы (P_2O_5 , $ZnCl_2$, кислых ионообменных смол). Распространение метода ограничено низкой доступностью исходных 1,4-дикарбонильных соединений.

Поскольку образование гетероцикла пиррола, фурана и тиофена может происходить из одних и тех же исходных 1,4-дикарбонильных соединений, в соответствующих условиях возможны и их взаимопревращения. Эта реакция была открыта Юрьевым и носит его имя.

Превращения происходят при нагревании гетероцикла в присутствии окиси алюминия при $400\text{ }^\circ\text{C}$ в токе H_2S , NH_3 или H_2O , однако высокий выход достигается только в случае использования фурана в качестве исходного соединения.

Дальнейший синтез препаратов этого ряда основан на конденсации 5 - нитрофурфуурола с различными веществами, содержащими аминогруппу, по общей схеме:

Для синтеза фурацилина на 5 - нитрофурфуурол действуют семикарбазида гидрохлоридом

Фуразолидон синтезируют аналогично конденсацией 5 - нитрофурфуурола с 3 - аминооксозолидоном - 2:

При синтезе фуразида, у которого иминная группа отделена от нитрофуранового фрагмента этиленовым радикалом, 5 - нитрофурфуурол вначале конденсируют с альдегидом, а затем сочетают с L - аминогидантоином:

3. Определение. Классификация

Фуран - пятичленный гетероцикл с гетероатомом кислорода; ему, как и бензолу, присущ ароматический характер. Сам фуран не обладает физиологической активностью, но его нитропроизводные, особенно 2-нитрофуран используют как антибактериальные средства. Они подавляют рост грамположительных, грамотрицательных микробов в довольно высоких разведениях 1 : 10000, 1 : 200000. Они действуют также на некоторые вирусы и риккетсии. По строению эти вещества можно рассматривать как продукт конденсации альдегида 5 - нитрофурфуурола с соответствующим аминопроизводным:

Таким образом, лекарственные вещества данной группы построены по типу оснований Шиффа и содержат азометиновую связь - $CN=N$ - (табл. 1)

Химическая структура Описание

4. Взаимосвязь между структурой, химическими свойствами и фармацевтическим действием

Наличие ароматической нитрогруппы в 5 положении придаёт антибактериальное действие; проявляется в отношении вирусов, простейших, грамположительных, грамотрицательных бактерий - т. е. по действию близки к антибиотикам. Но обладают меньшей токсичностью и устойчивы при хранении

Если перенести нитрогруппу в другое положение то активность снизится; введение 2 нитрогруппы также понизит активность.

Существенное значение для проявления физиологической активности имеет шиффовая группировка - $CN=N$ -.

Перенесение боковой цепи из положения 2 в любое другое положение приводит к потере физиологической активности.

Удлинение боковой цепи приводит к повышению активности и снижению токсичности препарата.

Реакции подлинности

Фуран

Наименее ароматичный фуран, присоединяя в кислой среде протон по атому кислорода, образует диеновую систему, склонную к полимеризации и осмолению. Поэтому реакции электрофильного замещения в фуране (проходящие настолько же легко, как и в фенолах) проводят в нейтральных и щелочных средах. Так, фуран ацилируется ангидридами кислот в присутствии $SnCl_4$,

OŃTÚSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SKMA -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Фармацевтические дисциплины» медицинского колледжа при АО «ЮКМА» Лекционный комплекс	77/11 (2024-2025) 52 стр 15 стр	

сульфируется пиридинсульфотриоксидом (мягкий сульфирующий агент), нитруется ацетилнитратом :

Галогенирование фурана галогенами приводит к замещению всех четырех атомов водорода:

Моногалогидные производные получают косвенным путем:

Фуран легко вступает в реакцию Дильса-Альдера с диенофилами (малеиновый ангидрид):

При нагревании с разбавленной соляной кислотой цикл легко раскрывается:

Фурановый цикл приобретает устойчивость при наличии в нем электроноакцепторных заместителей: -NO₂, -CHO, -COOH, -SO₂OH, галогены.

Из производных фурана большое значение имеет применяемый в качестве растворителя тетрагидрофуран, получаемый при гидрировании фурана на никелевом катализаторе.

6. Кислотно-основные свойства производных 5-нитрофурана

Производные 5-нитрофурана являются веществами кислотного характера. У фурацилина кислотные свойства обусловлены подвижным атомом водорода амидной группы в остатке семикарбазида.

Фурадонин проявляет кислотные свойства за счет кето-енольной и лактим-лактаминной таутомерии в гидантоиновом фрагменте:

Лактим-лактаминная таутомерия обуславливает также возможность существования фурагина в 2 формах -- кислотной (лактаминной) и солевой (лактимной).

У фуразолидона кислотные свойства выражены слабее, чем у других лекарственных веществ данной группы.

Кислотные свойства лекарственных веществ группы 5-нитрофурана проявляются в следующих видах взаимодействия:

-с водными растворами щелочей;

с протофильными растворителями (пиридин, диметилформамид);

с ионами тяжелых металлов.

Фурацилин при использовании разбавленных растворов щелочей образует соль, окрашенную в оранжево - красный цвет:

При нагревании фурацилина в растворах гидрооксидов щелочных металлов происходит разрыв фуранового цикла и образуется карбонат натрия, гидразин и аммиак. Последний обнаруживают по изменению окраски влажной лакмусовой бумаги:

Раствор фуразолидона в тех же условиях, но при нагревании, приобретает красно - бурое окрашивание за счет разрыва лактонного цикла и образования соли:

Эта реакция может быть использована для отличия фурацилина от фурадонина и фуразолидона.

Фурадонин в разбавленных растворах щелочей при комнатной температуре образует в результате таутомерных превращений остатка гидантоина соль, окрашенную в темно - красный цвет:

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:

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 водно-спиртовой раствор гидроксида калия. Нитрофурантоин при этом последовательно окрашивается в желтый, а

OŃTÚSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SKMA -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Фармацевтические дисциплины» медицинского колледжа при АО «ЮКМА» Лекционный комплекс	77/11 (2024-2025) 52 стр 16 стр	

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: нитрофурал 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.

Нитрофурал, нитрофурантоин и фуразолидон идентифицируют с помощью общей реакции образования 2,4-динитро- фенилгидразона (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 нитрофурала 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 нитрофурала 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 Си- луфол 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.[2]

7. Методы количественного анализа

1) Кислотно-основное титрование в неводной среде. Как вещества кислотного характера производные 5-нитрофурана можно титровать в среде протопфильных растворителей (диметилформамид, пиридин, бутяямин) стандартными растворами метоксидов натрия или лития. Так, МФ (3 изд., т. Ні) рекомендует этот метод для фурадонина (среда -- диметилформамид, титрант -0,1 н. раствор лития метоксида), который титруется как одноосновная кислота.

2) Йодометрическое определение. Количественное определение проявляющего восстановительные свойства нитрофурала 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:

При расчете $M(1/z)$ фурацилина по данной методике $z = 4$.

Условия проведения методики (малое количество щелочи и короткое время действия реактива - 1-2 мин) должны обеспечить окисление только гидразина, но не альдегида фурфурола.[1]

OŃTÚSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SKMA -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Фармацевтические дисциплины» медицинского колледжа при АО «ЮКМА» Лекционный комплекс	77/11 (2024-2025) 52 стр 17 стр	

Гипойодит окисляет нитрофурал до 5-нитрофурфуrolа

После окончания процесса окисления нитрофурала раствор подкисляют и титруют выделившийся избыток йода тиосульфатом натрия:

3) Известен способ определения нитрофурала 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).

4) Для установления подлинности и количественного определения нитрофурала используют УФ-спектры его 0,0006% - ных растворов в смеси диметилформаида 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 хм производных 5-нитрофурана, т. к. обусловлены наличием различных электронодонорных групп в положении 2 фурановдго цикла. Количественное спектрофотометрическое определение выполняют при 375 нм и рассчитывают содержание с использованием стандартного образца нитрофурала.[2]

Для испытания подлинности нитрофурантоина, фуразолидона и фуразидина используют УФ-спектры растворов в области 240-450 нм. Растворителем служит диметилформаид 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 диметилформаида 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 диметилформаида 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 нитрофурал, нитрофурантоин и фуразолидон имеют максимумы поглощения при 227 нм.

5) Количественное определение нитрофурала, нитрофурантоина и фуразолидона можно проводить фотоколориметрическим методом, основанным на использовании цветных реакций с едкой щелочью в различных растворителях.

Иллюстративный материал:

- таблицы;
- презентация Microsoft Power Point.

Рекомендуемая литература: приложение 1

Тема: №5 Анализ ЛС производные пиразола и пиридина. (метамизол натрий, никотиновая кислота)

Цель: Формирование у обучающихся знаний о фармацевтическом анализе соединений кальция, магния и бария на всех этапах разработки, получения, хранения и применения в соответствии с требованиями нормативной документации, Государственными принципами и положениями, регламентирующими качество лекарственных средств

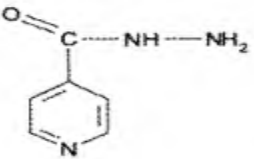
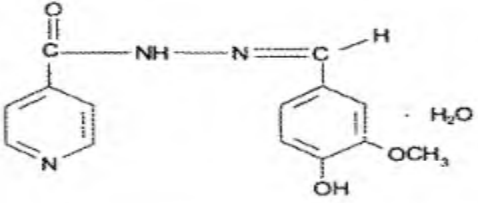
Тезисы лекции

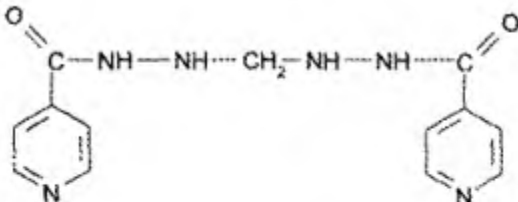
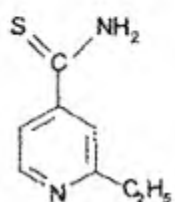
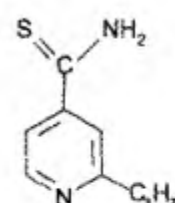
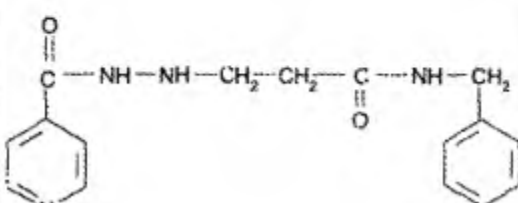
ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИНА

К этой группе относятся ЛС как природного, так и синтетического происхождения, обладающие различным фармакологическим эффектом. По химическому строению их можно разделить на 4 подгруппы:

производные пиридин-4-карбоновой (изоникотиновой) кислоты

Таблица 50. Производные пиридин-4-карбоновой (изоникотиновой) кислоты

Химическая структура	Описание
	<p>Изониазид – Isoniazidum. Гидразид изоникотиновой кислоты. Белый кристаллический порошок без запаха. Легко растворим в воде, кислотах и щелочах, трудно – в спирте. Лекарственные формы: таблетки, раствор для инъекций. Противотуберкулезное средство</p>
	<p>Фтивазид – Phthivazidum. 3-Метокси-4-оксибензилиденгидразид изоникотиновой кислоты. Светло-желтый или желтый мелкокристаллический порошок со слабым запахом ванилина. Очень мало растворим в воде, легко растворим в растворах кислот и щелочей с усилением окрашивания. Лекарственная форма: таблетки</p>

	<p>Метазид – Methazidum. 2,2-Метилен-бис-гидразид кислоты изоникотиновой. Белый или белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, спирте и хлороформе, легко растворим в разведенных неорганических кислотах. Лекарственная форма: таблетки. Противотуберкулезное средство</p>
	<p>Этионамид – Ethionamidum. 2-Этилпиридин-4-карботиоамид или 2-этил-4-тиокарбамоил-4-пиридин. Желтый кристаллический или мелкокристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, растворим в метаноле, мало растворим в этаноле, очень мало растворим в эфире. Лекарственная форма: драже. Противотуберкулезное средство</p>
	<p>Протионамид – Protionamidum. 2-Пропил-4-пиридинкарботиоамид. Желтый кристаллический или мелкокристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, растворим в метаноле, мало растворим в этаноле, очень мало растворим в эфире. Лекарственная форма: драже. Противотуберкулезное средство</p>
	<p>Ниаламид – Nialamidum. 2-(2¹-Бензилкарбамоил)-этилгидразид изоникотиновой кислоты. Белый или белый со слабым желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок. Мало растворим в воде, трудно – в спирте. Лекарственная форма: таблетки. Антидепрессант</p>

Химические свойства и анализ качества

Общие реакции на незамещенный цикл пиридина

1. Пиролиз. При нагревании кристаллических веществ, производных пиридина с карбонатом натрия, образуется пиридин, обнаруживаемый по характерному неприятному запаху.
2. Цветная реакция с лимонной кислотой и уксусным ангидридом. При нагревании препарата с кристаллической лимонной кислотой и уксусным ангидридом возникает вишневое окрашивание.

3. Образование полиметиновых красителей производных глутаконового альдегида (реакция Цинке).

Данная реакция характерна для производных пиридина, имеющих свободные 2-е и 6-е положения относительно гетероатома азота. Суть реакции заключается в расщеплении пиридинового цикла при действии 2,4-динитро- хлорбензола в щелочной среде с образованием производного глутаконового альдегида. Сначала происходит образование соли пиридиния (I), которая под действием гидроксида натрия после размыкания пиридинового цикла превращается в производное глутаконового альдегида (II), окрашенное в бурый или красный цвет, Производные глутаконового альдегида — малоустойчивые соединения, в результате гидролиза превращающиеся в глутаконовый альдегид (III), существующий в 2 таутомерных формах. Натриевая соль енольной формы глутаконового альдегида имеет желтую окраску:

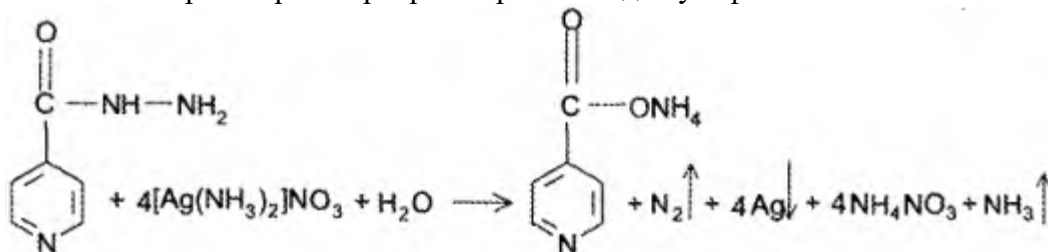
В качестве расщепляющего агента вместо 2,4-динитрохлорбензола можно использовать другие соединения, например хлорродан (получаемый из роданида аммония и хлорамина Б) или бромродан. При этом также образуется глутаконовый альдегид, который далее конденсируют с анилином для получения окрашенного соединения:

Анализ качества индивидуальных лекарственных веществ

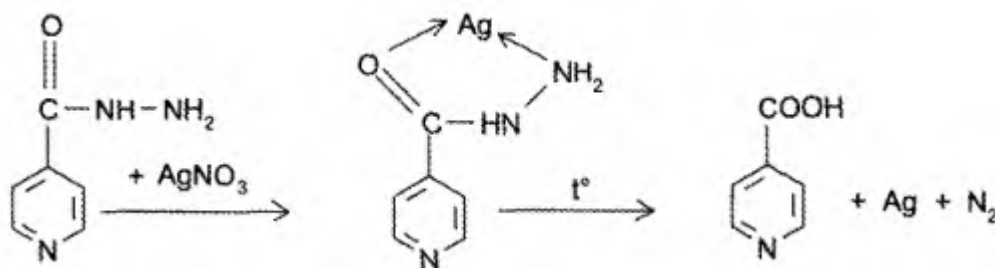
Изониазид

Кислотно-основные свойства. Препарат является амфолитом. Основные свойства связаны с наличием пиридинового атома азота и аминогруппы в гидразиновом фрагменте, кислотные — с наличием амидной группы.

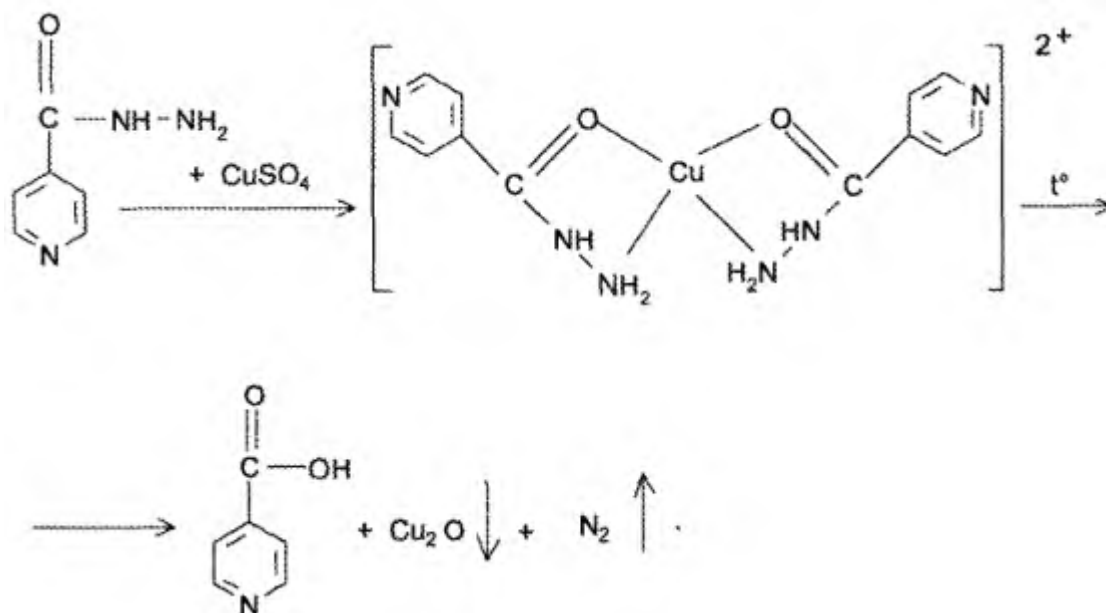
Восстановительные свойства. Восстановительные свойства изониазид обусловлены присутствием остатка гидразина. ГФ для идентификации препарата предлагает реакции окисления изониазид аммиачным раствором серебра нитрата и меди сульфата:



Если реакцию проводить в нейтральной среде, сначала происходит образование комплексной соли, а затем (при нагревании) процесс переходит в окислительно-восстановительный с выделением металлического серебра:

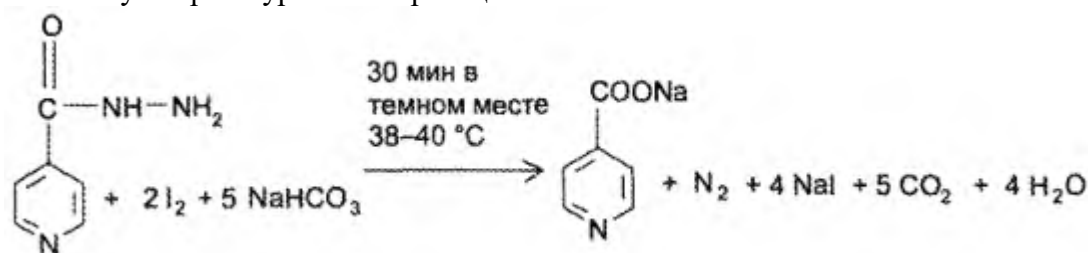


Реакция с меди сульфатом также проходит в 2 стадии. За счет кислотных свойств изониазид сначала образуется комплексная соль голубого цвета. При последующем нагревании происходит окисление препарата (как гидразида) с получением желто-зеленого, а затем грязно-желтого окрашивания с одновременным выделением пузырьков газа:

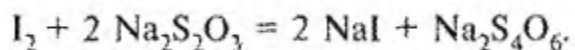


Методики количественного определения, ГФ регламентирует методику обратной йодометрии в присутствии небольшого количества щелочи и натрия гидрокарбоната (для нейтрализации образующейся кислоты йодоводородной).

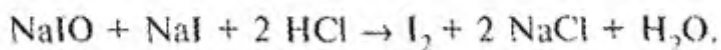
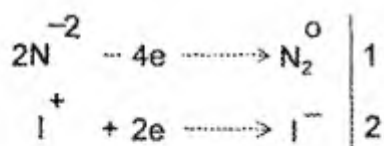
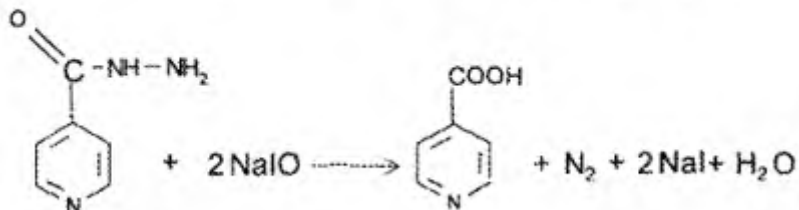
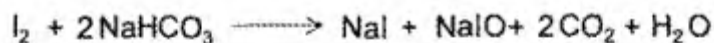
Суммарное уравнение реакции:



Избыток стандартного раствора йода оттитровывают раствором натрия тиосульфата:



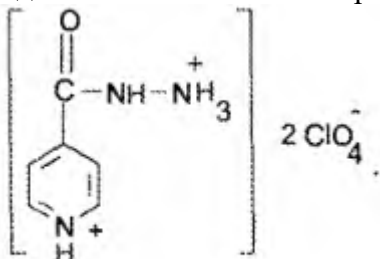
Постадийно процесс можно выразить следующим образом:



$$M (1/z) = 1/4 M \text{ изониазида.}$$

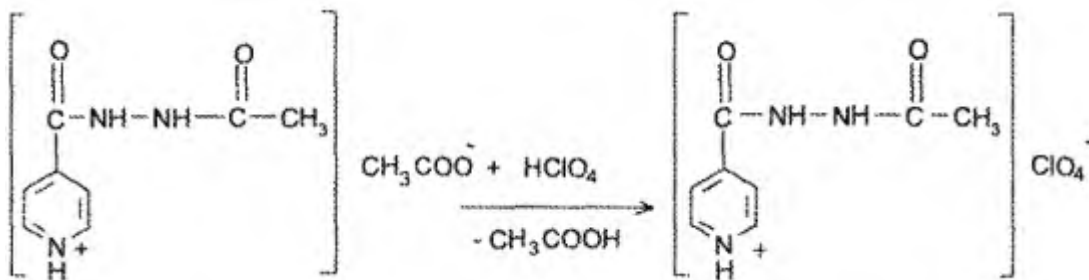
В МФ приведен броматометрический метод количественного определения изониазида.

Как вещество основного характера изониазид можно количественно определять и методом кислотно-основного титрования в неводной среде. В среде кислоты уксусной ледяной при добавлении кислоты хлорной образуется диперхлорат изониазида:



Диперхлорат изониазида

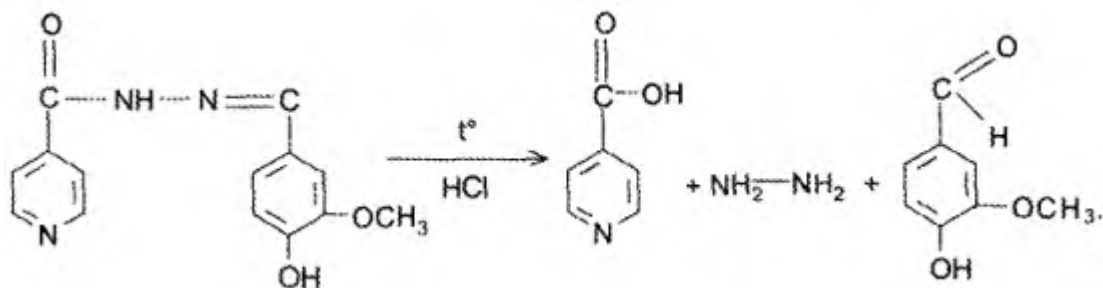
Но поскольку ледяная уксусная кислота содержит некоторое количество уксусного ангидрида, изониазид частично ацетируется по аминогруппе гидразинового фрагмента. Поэтому в колбу для титрования вместе с ледяной уксусной кислотой добавляют 20— 25% уксусного ангидрида и образовавшийся ацетилизониазид титруют как однокислотное основание хлорной кислотой:



Фтивазид

Кислотно-основные свойства. Препарат является амфолитом, и это свойство ГФ использует при испытании подлинности. При добавлении к спиртовому раствору фтивазида нескольких капель раствора щелочи светло-желтое окрашивание переходит в ярко-желтое (образование фенолята). Последующее постепенное прибавление раствора соляной кислоты приводит сначала к ослаблению окрашивания (молекулярная форма), затем — вновь к усилению до ярко-желтого (солевая форма по основному центру).

Как гидразон фтивазид подвергается гидролитическому расщеплению по амидной и азометиновой группам с образованием изоникотиновой кислоты, гидразина и ванилина (обнаруживается по характерному запаху). Эта реакция также принята ГФ в качестве испытания подлинности:



Восстановительные свойства фтивазида проявляются после гидролиза.

Фтивазид может также вступать в различные реакции, характерные для присутствующих в его молекуле фрагментов и функциональных групп (например, в реакцию Пинке по пиридиновому фрагменту; окислению гидразина после гидролиза реактивом Фелинга, реакциям на фенольный гидроксил и др.).

Иллюстративный материал:

-таблицы;

- презентация Microsoft Power Point

Рекомендуемая литература: приложение 1

Тема: №6 Анализ ЛС производные хинолин и изохинолина (хинин гидрохлорид)

Цель: Формирование у обучающихся знаний о фармацевтическом анализе галогенпроизводных ациклических алканов на всех этапах разработки, получения, хранения и применения в соответствии с требованиями нормативной документации, Государственными принципами и положениями, регламентирующими качество лекарственных средств

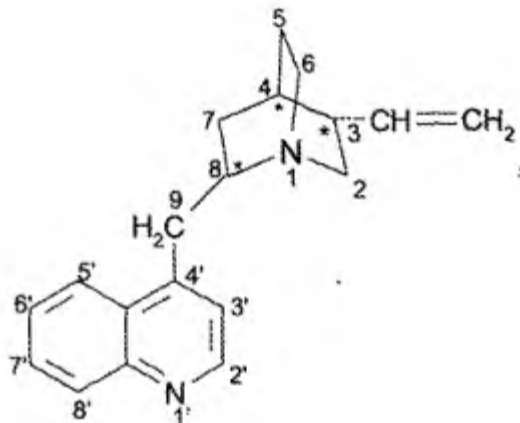
Тезисы лекции

ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОЛИНА

Хинолин — бензопиридин — содержится (наряду с хинуклидином) в молекуле алкалоида хинного дерева хинина. В коре хинного дерева, кроме хинина, есть еще около 30 алкалоидов.

Производные цинхонана

Гетероциклическая система цинхонана лежит в основе химического строения хинина и его оптического изомера хинидина. Цинхонан состоит из хинолинового ядра, связанного через метиленовый мостик с хинуклидиновым ядром, имеющим винильную группу. Хинуклид и новый фрагмент содержит 3 асимметрических углеродных атома:



Хинин (и его правовращающий изомер хинидин) является 9-Окси-6'-метоксицинхонаном. У хинина появляется 4-й асимметричный атом углерода. Хинин является двухкислотным основанием и поэтому может образовывать одно- и двузамещенные соли. Более выраженным центром основности является ядро хинуклидина, где неподеленная пара электронов локализована на гетероатоме азота:

Препараты хинина применяются в качестве антималярийных, антипиретических ЛС. Хинин также является стимулятором мускулатуры матки.

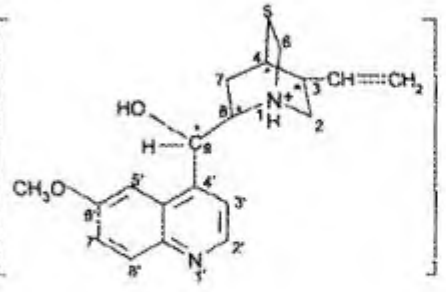
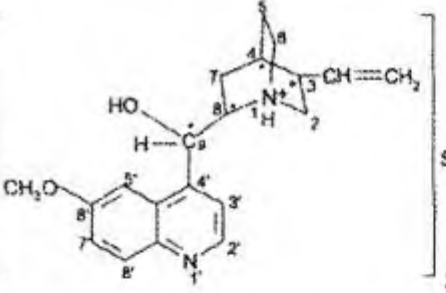
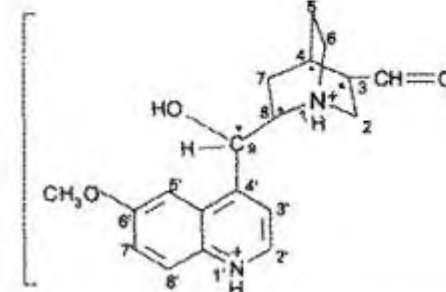
Хинидин — антиаритмическое средство.

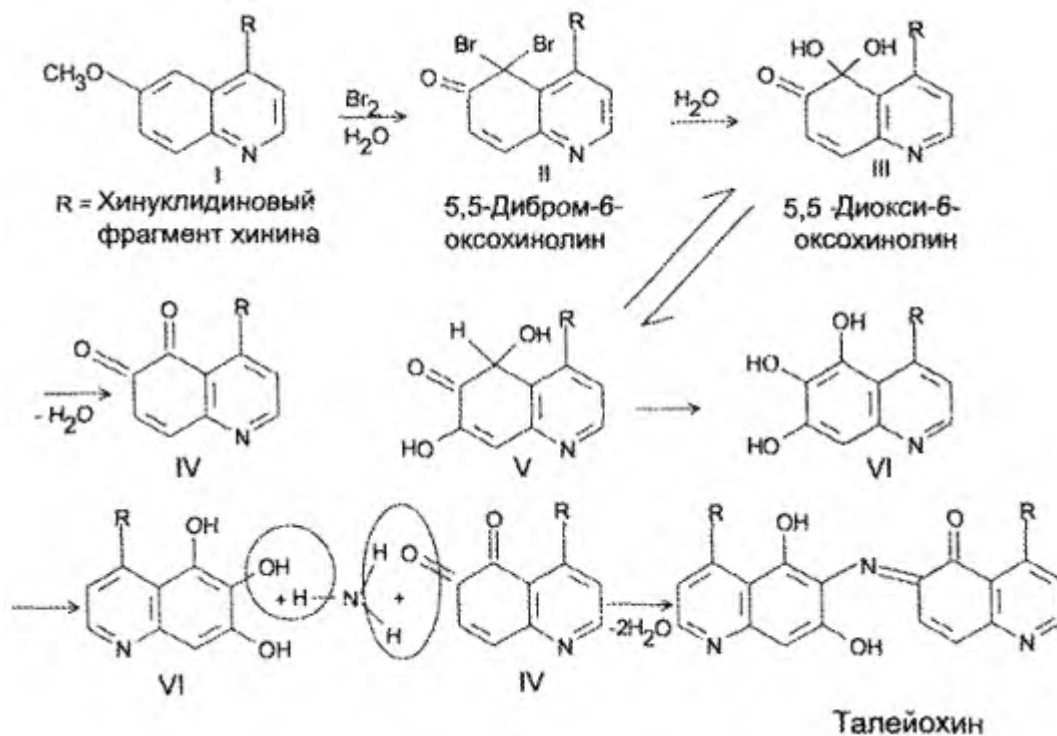
В ГФ включены следующие лекарственные вещества: хинина гидрохлорид, хинина сульфат и хинина дигидрохлорид.

Химические свойства и анализ качества

Как соли азотистых оснований препараты хинина взаимодействуют с общеалкалоидными осадительными реактивами.

Таблица 58. Свойства производных цинхонана

 <p style="text-align: right;">$\text{Cl}^- \cdot 2\text{H}_2\text{O}$</p>	<p>Хинина гидрохлорид – Chinini hydrochloridum. Гидрохлорид 9-окси-6'-метоксицинхонана дигидрат или 6'-метоксихинолил-(4')-[5-винилхиноклидил-(2)]-карбинола гидрохлорид, дигидрат. Однозамещенная соль хинина. Белый мелкокристаллический порошок без запаха, очень горького вкуса. Растворим в воде, pH водного раствора 6,0–7,0. Лекарственные формы: порошок, таблетки</p>
 <p style="text-align: right;">$\text{SO}_4^{2-} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$</p>	<p>Хинина сульфат – Chinini sulfas. 9-Окси-6'-метоксицинхонана сульфат, дигидрат или 6'-метокси-(4')-[5-винилхиноклидил-(2)]-карбинола сульфат, дигидрат. Белый мелкокристаллический порошок без запаха, очень горького вкуса. Мало растворим в воде, pH суспензии 5,7–6,6. Однозамещенная соль хинина. Лекарственные формы: порошок, таблетки</p>
 <p style="text-align: right;">2Cl^-</p>	<p>Хинина дигидрохлорид – Chinini dihydrochloridum. 9-Окси-6'-метокси-(4')-[5-винилхиноклидил-(2)]-карбинола дигидрохлорид. Белый кристаллический порошок без запаха, очень горького вкуса. Очень легко растворим в воде, pH водного раствора 4,0–6,4. Лекарственная форма: раствор 50% для инъекций</p>



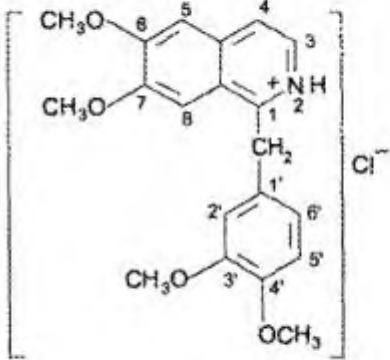
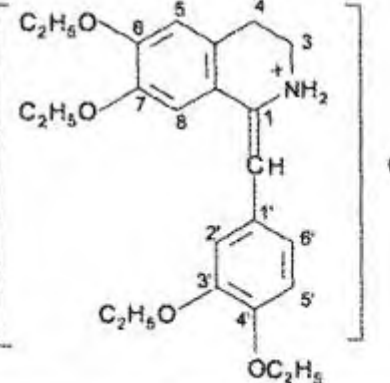
Широкое применение в медицине производных изохинолина связано с изучением алкалоидов мака снотворного. В млечном соке зеленых коробочек мака содержится около 25 алкалоидов: морфин, кодеин, тебаин, наркотин, папаверин и др. Алкалоиды группы изохинолина (и лекарственные вещества, созданные на их основе) относятся главным образом к производным бензилизохинолина, морфинана и апорфина. Морфинан и апорфин относятся к группе фенантренизохинолина:



Производные бензилизохинолина

К данной группе относятся папаверина гидрохлорид и дротаверина гидрохлорид (являющийся производным 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина) (табл. 61).

Таблица 61. Производные бензилизохинолина

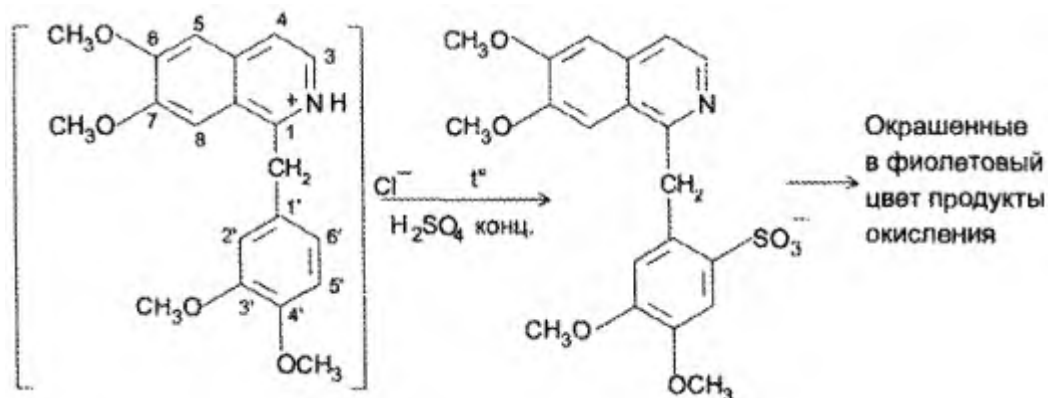
Химическая структура	Описание
	<p>Папаверина гидрохлорид – Papaverini hydrochloridum. 6,7-Диметокси-1-(3',4'-диметоксибензил)-изохинолина гидрохлорид. Белый кристаллический порошок без запаха. Растворим в хлороформе, умеренно растворим в воде, мало растворим в спирте. Лекарственные формы: порошок, таблетки, раствор для инъекций. Спазмолитик. Список Б</p>
	<p>Дротаверина гидрохлорид (Но-шпа) – Drotaverini hydrochloridum (Nospanum). 1-(3',4'-Диэтоксипензилиден)-6,7-диэтоксн-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина гидрохлорид. Зеленовато-желтый кристаллический порошок со слабым запахом. Лекарственные формы: таблетки, раствор для инъекций. Спазмолитик. Список Б</p>

Папаверина гидрохлорид — соль слабого азотистого основания, не растворимого в уксусной кислоте. Поэтому при добавлении к раствору препарата раствора ацетата натрия выделяется осадок основания. Это испытание позволяет отличить папаверина гидрохлорид от солей более сильных оснований.

Папаверин взаимодействует с общеалкалоидными осадительными реактивами.

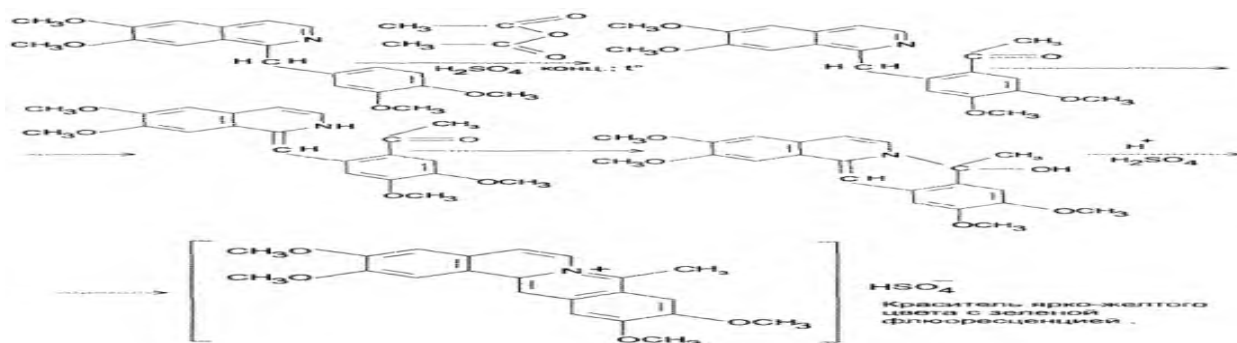
Восстановительные свойства папаверина гидрохлорида объясняются наличием в структуре 2 ароматических фрагментов, связанных метиленовой группой, а также 4 метоксидных групп. Лекарственное вещество легко окисляется на свету и в присутствии примеси ионов тяжелых металлов. Первыми продуктами окисления являются спирт папаверинол и кетон папаверальдин (окисление происходит по метиленовому фрагменту).

При добавлении к папаверину гидрохлориду сильных окислителей и последующем нагревании образуются различно окрашенные продукты. Так, взаимодействие с кислотой азотной концентрированной приводит к появлению желтого окрашивания, переходящего в оранжево-красное при нагревании. Нагревание с концентрированной H_2SO_4 приводит к образованию продукта, окрашенного в фиолетовый цвет:



Известны и другие реакции окисления папаверина. При взаимодействии с реактивом Марки возникает желтое окрашивание, переходящее в оранжевое. Дальнейшее добавление бромной воды и раствора аммиака приводит к образованию грязно-фиолетового осадка, растворяющегося в этаноле с образованием раствора, окрашенного в фиолетовый или красно-фиолетовый цвет (реакция О.Н. Соболевой).

Одной из наиболее известных реакций на папаверин, включенной в некоторые национальные фармакопеи, является каролиевая проба: к порошку папаверина гидрохлорида добавляют концентрированную H_2SO_4 , уксусный ангидрид и нагревают. Возникает ярко-желтое окрашивание с зеленой флюоресценцией:



Количественное определение папаверина гидрохлорида проводят в среде уксусного ангидрида и муравьиной кислоты; титрант — 0,1 М раствор кислоты хлорной.

Дротаверина гидрохлорид является синтетическим спазмолитиком, близким по химическому строению к папаверину, но с более выраженными спазмолитическими свойствами. Молекулу дротаверина можно рассматривать как продукт конденсации 6,7-диэтокситетрагидроизохинолина и 3,4-диэтоксibenзальдегида. Препарат имеет характерный спектр поглощения в УФ-области.

Дротаверин проявляет более выраженные основные свойства, чем папаверин, поэтому для выделения основания из раствора препарата следует добавить раствор щелочи.

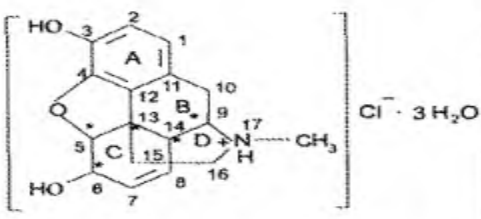
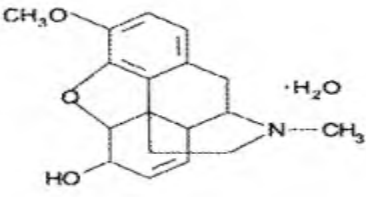
Как и папаверин, дротаверин обладает выраженными восстановительными свойствами. При добавлении к навеске препарата концентрированной H_2SO_4 с дальнейшим добавлением капли разведенной азотной кислоты возникает темно-коричневое окрашивание.

Количественное определение дротаверина гидрохлорида проводят так же, как и папаверина гидрохлорида.

Производные фенантренизохинолина

Большинство лекарственных веществ этой группы относится к подгруппе морфина (табл. 62). К подгруппе апорфина относится апоморфина гидрохлорид

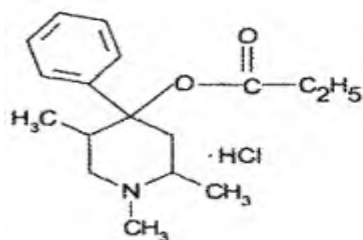
Таблица 62. Производные морфина

Химическая структура	Описание
	<p>Морфина гидрохлорид – Morphini hydrochloridum. 7,8-Дидегидро-4,5-эпокси-17-метилморфинан-3,6α-диола гидрохлорид, тригидрат. Белые игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок, желтеющий при хранении. Медленно растворим в воде, трудно растворим в спирте. Лекарственные формы: таблетки, раствор для инъекций. Опиоидный анальгетик. Список А</p>
	<p>Кодеин – Codeinum. 7,8-Дидегидро-4,5-эпокси-3-метокси-17-метилморфинан-6-ола гидрат. Белый кристаллический порошок без запаха. Медленно и мало растворим в воде, растворим в горячей воде, легко растворим в спирте. Лекарственные формы: порошок, таблетки. Опиоидный анальгетик. Список Б</p>

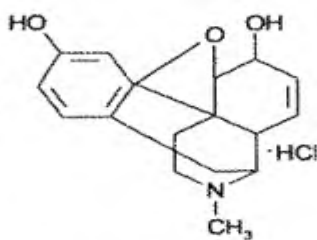
Этилморфина гидрохлорид анализируется в тех же условиях, что и морфина гидрохлорид и кодеин. При взаимодействии препарата с концентрированной H_2SO_4 в присутствии железа (III) хлорида как катализатора возникает зеленое окрашивание, переходящее в фиолетово-синее, а при добавлении 1 капли кислоты азотной разведенной — в красное.

Синтетические аналоги морфина по фармакологическому действию

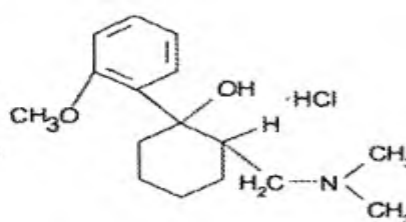
С учетом степени социального зла, связанного с опиоидными анальгетиками, во многих лабораториях мира проводится большая работа по созданию синтетических аналогов морфина по фармакологическому действию. Одним из первых в этом ряду был синтезирован промедол, а сравнительно недавно — трамал:



Промедол
1,2,5-Триметил-4-пропионилокси-4-фенилпиперидина гидрохлорид



Морфина гидрохлорид



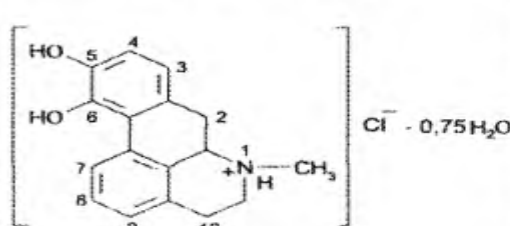
Трамал
(±)-Транс-2-[(диметил-амино)-метил]-1-(m-метоксифенил)-циклогексанола гидрохлорид

Сравнение приведенных структур показывает сходство химического строения промедола и трамала с таковым предшественника — морфина, хотя трамал не является даже гетероциклическим соединением.

Следует, однако, отметить, что промедол и трамал действуют, по-видимому, на те же центры коры головного мозга, что и морфин. Поэтому их длительное применение также вызывает привыкание.

Производные апорфина

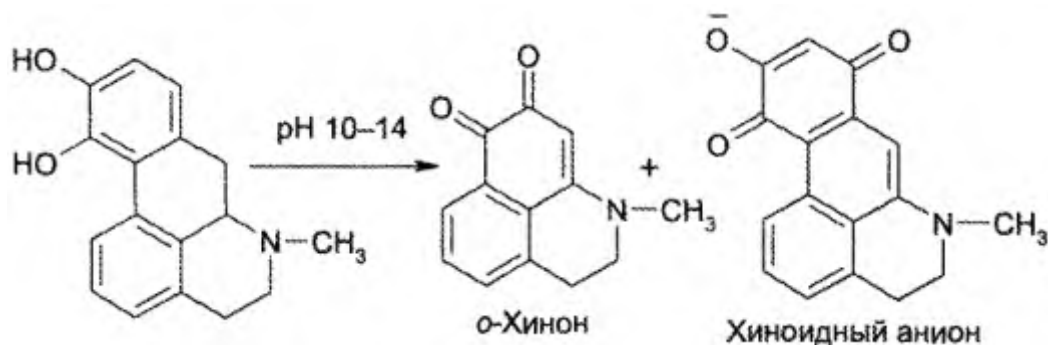
Таблица 63. Общие свойства производных апорфина

Химическая структура	Описание
	<p>Апоморфина гидрохлорид – Apomorphini hydrochloridum. 5,6-Диоксиапорфина гидрохлорид. Белый, слегка сероватый или слегка желтоватый кристаллический порошок. На воздухе и на свету зеленеет. Трудно растворим в воде. Лекарственные формы: порошок, раствор для инъекций. Рвотное средство. Список А</p>

Апоморфин следует рассматривать как продукт промежуточного окисления морфина, с учетом внешнего вида и химических свойств препарата. Апоморфина гидрохлорид неустойчив при хранении, особенно на свету, и легко окисляется как в нейтральной, так и в кислой и щелочной среде.

Окисление в кислой и нейтральной среде (рН 2—7) приводит к образованию diketона (реакция Пеллагри — см. выше), а в щелочной — к ортохинону (10%) и хиноидному аниону (70%):

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SKMA -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Фармацевтические дисциплины» медицинского колледжа при АО «ЮКМА» Лекционный комплекс		77/11 (2024-2025) 52 стр 31 стр



Подлинность апоморфина гидрохлорида определяют взаимодействием препарата с азотной кислотой (см. Химизм нитрования морфина) и реакцией Пеллагри.

Другие реакции апоморфина связаны с его амфотерным характером и наличием в его молекуле 2 фенольных гидроксильных групп.

Количественное определение апоморфина гидрохлорида — кислотно-основное титрование в неводной среде

Иллюстративный материал:

-таблицы;

- презентация Microsoft Power Point.

Рекомендуемая литература: приложение 1

Тема: №9 Анализ ЛС производные пурина. (кофеин-бензоат натрий)

Цель: Формирование у обучающихся знаний о фармацевтическом анализе альдегидов, их производных на всех этапах разработки, получения, хранения и применения в соответствии с требованиями нормативной документации, Государственными принципами и положениями, регламентирующими качество лекарственных средств

Тезисы лекции

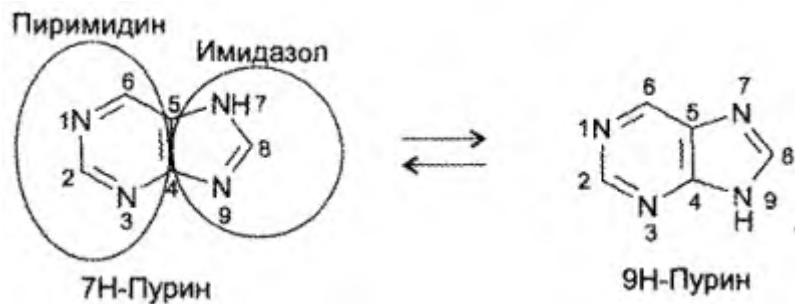
В природе производные пурина имеют большое биологическое значение. Соединения группы пурина содержатся в растениях и тканях животных в свободном виде, а также входят в состав нуклеозидов, нуклеотидов и нуклеиновых кислот.

Кофеин содержится в листьях чая (до 5%) и зернах кофе (до 1,5%). Впервые кофеин выделен и описан Ф. Рунге (1819); строение этого алкалоида доказано Э. Фишером в 1882 г. В листьях чая содержится также теофиллин, а в бобах какао — теобромин.

Нуклеиновые кислоты присутствуют в клетках всех живых организмов и выполняют важнейшие функции по хранению и передаче генетической информации

К производным пурина относится большая группа лекарственных веществ, обладающих различной фармакологической активностью — бронхолитической, диуретической, кардиотонической, противоопухолевой, действием на ЦНС.

В основе химической структуры указанных лекарств лежит бициклическая система пурина, существующая в виде 2 изомеров:



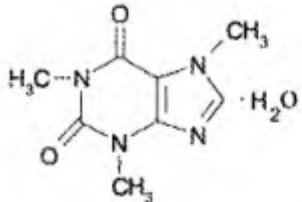
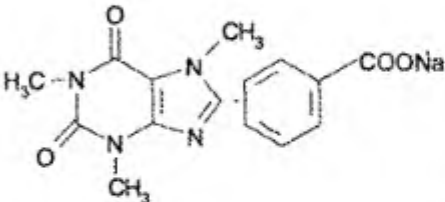
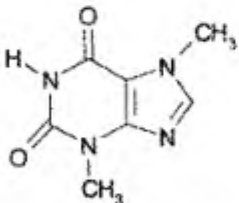
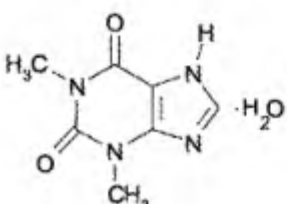
ЛС — производные пурина по химическому строению разделяются на следующие группы:

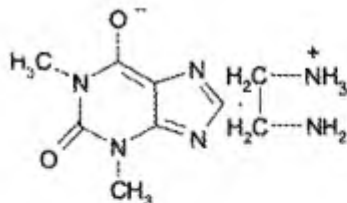
производные ксантина;

нуклеозиды и нуклеотиды пурина (рибоксин, АТФ, динатриевая соль аденозинтрифосфорной кислоты)

синтетические производные пурина и близкие по строению (табл. 67).

Таблица 67. Свойства лекарственных веществ группы пурина

Химическая структура	Описание
Производные ксантина (7 Н - пурина)	
	<p>Кофеин – Coffeinum. 1,3,7-Триметилксантин. Белые шелковистые игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха. На воздухе выветривается, при нагревании возгоняется. Медленно растворим в воде (1:60), легко растворим в горячей воде и хлороформе, трудно растворим в спирте. Стимулятор ЦНС</p>
	<p>Кофеин-бензоат натрия – Coffeinum-natrii benzoas. Комплексная соль кофеина с бензоатом натрия с содержанием 40% кофеина. Белый порошок без запаха. Легко растворим в воде, трудно растворим в спирте. Лекарственные формы: таблетки, растворы для инъекций</p>
	<p>Теобромин – Theobrominum. 3,7-Диметилксантин. Белый кристаллический порошок без запаха. Очень мало растворим в воде, мало растворим в спирте, эфире, хлороформе, легко растворим в разведенных щелочах и кислотах. Лекарственная форма: таблетки. Спазмолитик и диуретик</p>
	<p>Теофиллин – Theophyllinum. 1,3-Диметилксантин. Белый кристаллический порошок без запаха. Мало растворим в воде, спирте, эфире и хлороформе. Легко растворим в горячей воде и горячем спирте, растворим в растворах кислот и щелочей. Лекарственные формы: порошок, суппозитории. Спазмолитик и диуретик</p>



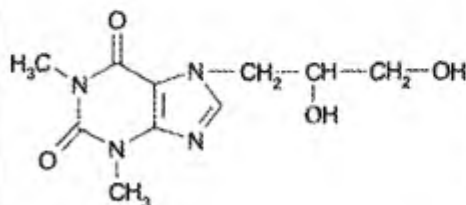
Эуфиллин – Euphillinum.

Соль теофиллина с этилендиамином.

Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок со слабым аммиачным запахом. На воздухе поглощает углекислоту, при этом растворимость уменьшается.

Лекарственные формы: порошок, таблетки, раствор для инъекций.

Спазмолитик и диуретик



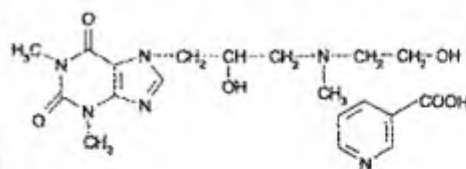
Дипрофиллин – Diprophyllinum.

7-(2,3-Диоксипропил)-теофиллин.

Белый мелкокристаллический порошок. Медленно растворим в воде (1:10), растворим при кипячении в спирте, практически нерастворим в ацетоне, хлороформе.

Лекарственные формы: таблетки, раствор для инъекций, суппозитории.

Спазмолитик



Ксантинола никотиат – Xantinoli nicotinas.

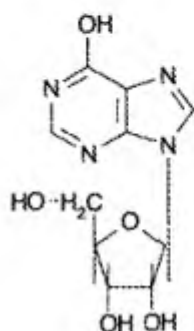
7-[2-Окси-3-(N-метил-β-оксиэтиламино)-пропил]-теофиллина никотиат.

Белый кристаллический порошок, легко растворим в воде, мало – в спирте.

Лекарственные формы: драже, раствор для инъекций.

Улучшает периферическое и церебральное кровообращение

Нуклеозиды и нуклеотиды пурина (9 Н - урина)



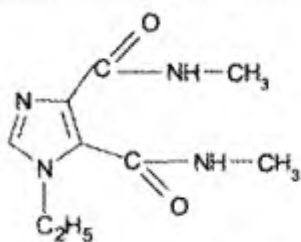
Рибоксин – Riboxinum.

9-β-D-рибофуранозилгидроксантин.

Белый или белый со слабым желтоватым оттенком кристаллический порошок, без запаха. Медленно и трудно растворим в воде, очень мало растворим в спирте.

Лекарственные формы: таблетки покрытые оболочкой, растворы для инъекций.

Метаболит

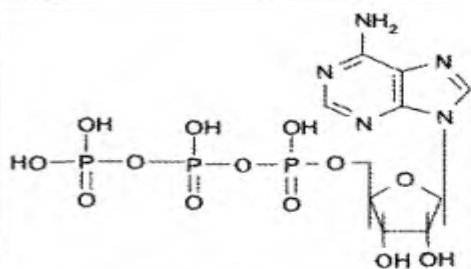


Этимизол – Aethimizolum.

Бис-(метиламид)-1-этилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты.

Белый кристаллический порошок. Мало растворим в воде, растворим в спирте. Лекарственные формы: таблетки, растворы для инъекций.

Аналептик



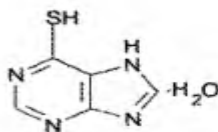
Кислота аденозинтрифосфорная – Acidum adenosintriphosphoricum.

Аденозин-5'-трифосфорная кислота.

Белый кристаллический гигроскопический порошок. Применяется для приготовления натрия аденозинтрифосфата 1% для инъекций.

Метаболит

Синтетические производные пурина и близкие по строению



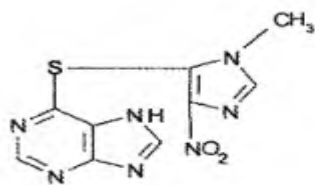
Меркаптопурин – Mercaptopurinum. 6-Меркаптопурин.

Желтый кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде и спирте, растворим в горячей воде, в растворах щелочей.

Лекарственная форма: таблетки.

Антилейкемическое средство.

Список А



Азагипоприн – Azathioprinum.

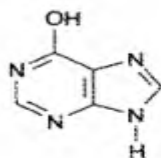
6-(1-Метил-4-нитроимидазол-5)-меркаптопурин.

Светло-желтый с зеленоватым оттенком кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде и спирте, легко растворим в растворах щелочей.

Лекарственная форма: таблетки.

Иммунодепрессант.

Список А



Аллопуринол – Allopurinolum.

4-Оксипиразоло[3,4-d]пиримидин или 8-азагипоксантин.

Белый или белый с кремоватым оттенком мелкокристаллический порошок. Практически нерастворим в воде и спирте.

Лекарственная форма: таблетки.

Средство для лечения гиперурикемических состояний и подагры

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SKMA -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Фармацевтические дисциплины» медицинского колледжа при АО «ЮКМА» Лекционный комплекс	77/11 (2024-2025) 52 стр 36 стр	

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И АНАЛИЗ КАЧЕСТВА

Физические свойства

Все соединения группы пурина — кристаллические порошки белого цвета с характерными $T_{пл}$ и спектрами поглощения в УФ- и ИК-областях.

Способы получения

Вещества группы пурина можно получать из природных источников и синтетически. Пуриновые алкалоиды (кофеин, теofilлин, теобромин) — растительного происхождения.

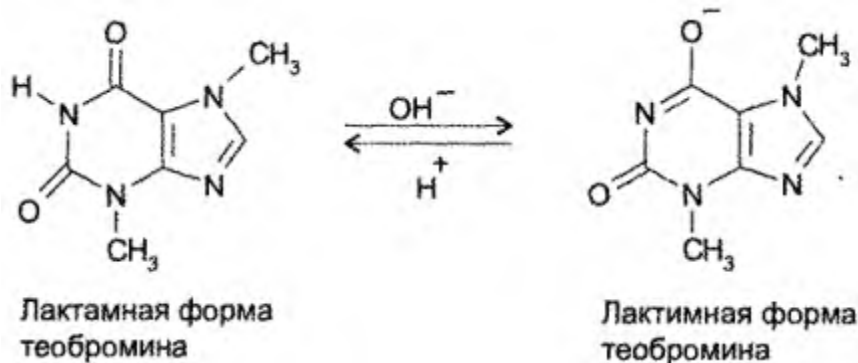
В теofilлине имеется одна свободная, но мало активная NH- группа, способная образовывать слабые межмолекулярные водородные мостики. Как в твердом состоянии, так и в растворе предполагается димеризация. Это подтверждается меньшей, чем у кофеина, растворимостью и более высокой $T_{пл}$.

Теобромин в твердом состоянии образует еще большие межмолекулярные агрегаты, основанные на активной NH-группе и выгодных в пространственном отношении карбонильных группах. Плохую растворимость и высокую $T_{пл}$ можно также объяснить этой стабильной ассоциацией, что доказано ПК-спектроскопией.

Тенденция ксантинов к «самокомплексообразованию» противостоит их предрасположенности к образованию комплексов с солями органических кислот (бензойной, салициловой, 4-аминобензойной, ацетилсалициловой и др.).

Кофеин — слабое органическое основание ($pK_a = 0,61$). Растворим в минеральных кислотах, но устойчивых солей не образует. Взаимодействует с общеалкалоидными осадительными реактивами. Но с раствором йода реагирует только при подкислении (что характерно для такого слабого основания) с образованием осадка перйодида ($Co_{ff} \cdot Cl \cdot I_4$). С танином кофеин образует осадок, растворимый в избытке реактива. В отличие от многих других оснований кофеин не осаждается реактивом Майера, что используется при определении чистоты препарата.

Теобромин и теofilлин являются амфотерными соединениями. Их основные свойства обусловлены наличием неподеленной пары электронов атома азота в 9-м положении. Кислотные свойства теобромина ($pK_a = 9,9$) связаны с подвижностью атома водорода имидной группы, а теofilлина ($pK_a \sim 8,8$) — с подвижностью атома водорода при гетероатоме азота в 7-м положении. Кислотные свойства у теofilлина выражены сильнее, чем у теобромина. Это связано с тем, что теобромин в растворах щелочей образует только лактимную форму, а теofilлин — мезомерно стабилизированный анион:



Обладея более выраженными, чем у теобромина, кислотными свойствами, теofilлин растворяется не только в щелочах, но и в растворе аммиака:



За счет кислотных свойств теofilлин и теобромин образуют растворимые соли не только со щелочами, но и с органическими основаниями. С солями тяжелых металлов (Ag^+ , Co^{2+} , Cu^{2+}) получаются нерастворимые соединения.

Иллюстративный материал:

-таблицы;

- презентация Microsoft Power Point.

Рекомендуемая литература: приложение 1

№10 Лекарственные формы. Углеводы. (глюкоза моногидрат, крахмал)

Цель: Формирование у обучающихся знаний о фармацевтическом анализе карбоновых кислот и их производных, кислоты аскорбиновой на всех этапах разработки, получения, хранения и применения в соответствии с требованиями нормативной документации, Государственными принципами и положениями, регламентирующими качество лекарственных средств

Тезисы лекции

Углеводы составляют обширную группу природных веществ, выполняющих в растительных и животных организмах разнообразные функции. Углеводы получают главным образом из растительных источников. Это связано с тем, что углеводы являются первичными продуктами фотосинтеза, осуществляемого растениями из оксида углерода и воды. Углеводы представляют своеобразный мост между неорганическими и органическими соединениями.

Название — «углеводы» возникло потому, что многие представители этого класса имеют общую формулу $C_n(H_2O)_m$, и формально могут быть отнесены к «гидратам углерода».

Таблица II. Свойства лекарственных веществ группы углеводов

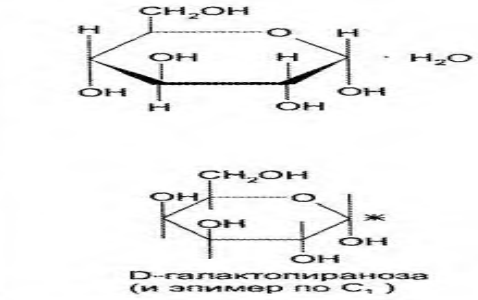
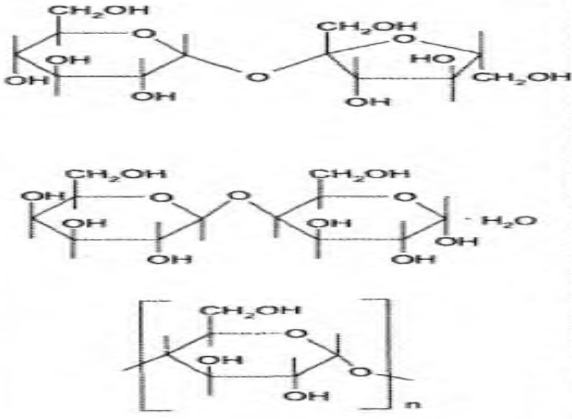
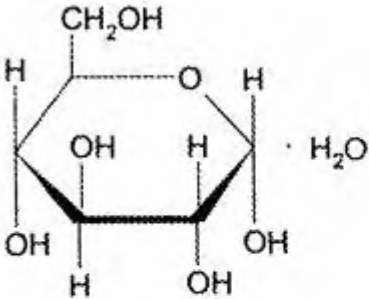
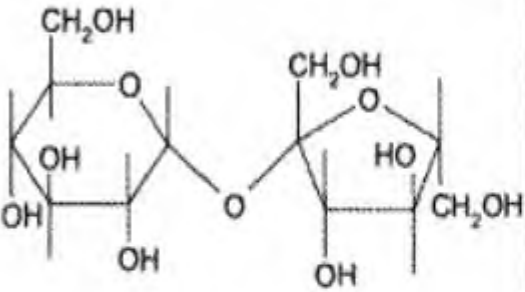
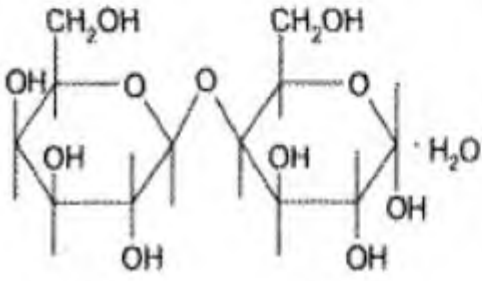
Химическая структура	Описание
 <p>D-галактопираноза (и эпимер по C₂)</p>	<p>Глюкоза – Glucosum D-(+)-глюкопираноза, моногидрат. Бесцветные кристаллы или белый мелкокристаллический порошок без запаха. Легко (медленно) растворим в воде, мало растворим в спирте 95%, практически нерастворим в эфире. Лекарственные формы: растворы для инъекций и инфузий, таблетки.</p> <p>Галактоза – Galactosum D-галактопираноза. Белый кристаллический или мелкогранулированный порошок, легко растворим в воде, мало растворим в спирте, практически нерастворим в эфире.</p>
 <p>Полисахарид, состоящий из амилозы – фрагментов α-D-глюкозы, соединенных по 1,4 положениям, и амилопектина – разветвленного полисахарида, где фрагменты α-D-глюкозы связаны между собой как по положениям 1,4, так и по положениям 1,6. Содержание амилозы в крахмале около 20%, амилопектина – 80%.</p>	<p>Сахароза – Saccharum α-D-глюкопиранозид-β-D-фруктофуранозид. Бесцветные или белые кристаллы, куски или белый кристаллический порошок (допускается голубоватый оттенок), без запаха, сладкого вкуса. Очень легко растворим в воде, образуя раствор нейтральной реакции; почти нерастворим в безводном спирте, эфире, хлороформе.</p> <p>Лактоза – Lactosum β-D-галактопиранозид-(1\rightarrow4)-α-D-глюкопиранозид. Белые кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха. Легко растворим в воде, очень мало растворим в спирте, практически нерастворим в эфире и хлороформе.</p> <p>Крахмал – Amylum Белый нежный порошок без запаха или куски неправильной формы, при растирании легко рассыпающийся в порошок. В холодной воде нерастворим, в горячей – набухает с образованием клейстера.</p>

Таблица II. Свойства лекарственных веществ группы углеводов

Химическая структура	Описание
 <p style="text-align: center;">D-галактопираноза (и эпитмер по C₁)</p>	<p>Глюкоза – Glucosum D-(+)-глюкопираноза, моногидрат. Бесцветные кристаллы или белый мелкокристаллический порошок без запаха. Легко (медленно) растворим в воде, мало растворим в спирте 95%, практически нерастворим в эфире. Лекарственные формы: растворы для инъекций и инфузий, таблетки</p> <p>Галактоза – Galactosum D-галактопираноза. Белый кристаллический или мелко гранулированный порошок, легко растворим в воде, мало растворим в спирте, практически нерастворим в эфире</p>
 	<p>Сахароза – Sacharum α-D-глюкопиранозил-β-D-фруктофураноза. Бесцветные или белые кристаллы, куски или белый кристаллический порошок (допускается голубоватый оттенок), без запаха, сладкого вкуса. Очень легко растворим в воде, образуя раствор нейтральной реакции; почти нерастворим в безводном спирте, эфире, хлороформе</p> <p>Лактоза – Lactosum β-D-галактопиранозил-(1→4)-α-D-глюкопираноза. Белые кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха. Легко растворим в воде, очень мало растворим в спирте, практически нерастворим в эфире и хлороформе</p>

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SKMA -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Фармацевтические дисциплины» медицинского колледжа при АО «ЮКМА» Лекционный комплекс	77/11 (2024-2025) 52 стр 40 стр	

ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Глюкоза и галактоза относятся к моносахаридам, сахароза и лактоза — к олигосахаридам, крахмал — к полисахаридам. Моносахариды, являясь веществами с двойственными функциями, вступают во многие реакции, характерные для спиртов и карбонильных соединений (альдегидов). Олигосахариды и полисахариды подвергаются гидролизу (ферментативному или кислотному) с образованием соответствующих моносахаридов.

Реакции на спиртовые гидроксилы

Как многоатомные спирты глюкоза, галактоза, сахароза и лактоза (подобно этиленгликолю и глицерину) способны взаимодействовать с меди (II) гидроксидом с образованием комплексных соединений синего цвета (химизм — см. с. 100).

Лекарственные вещества группы углеводов способны также к реакциям этерификации.

Реакции на альдегидную группу

Окисление, В зависимости от условий окисления моносахариды превращаются в различные продукты, В щелочной среде моносахариды окисляются под воздействием таких мягких окислителей, как реактивы Толленса и Фелинга (химизм — см. с. 107). С реактивом Толленса проходит реакция «серебряного зеркала», которая характерна для альдегидов. Следовательно, в эту реакцию моносахариды вступают в своей открытой (альдегидной) форме.

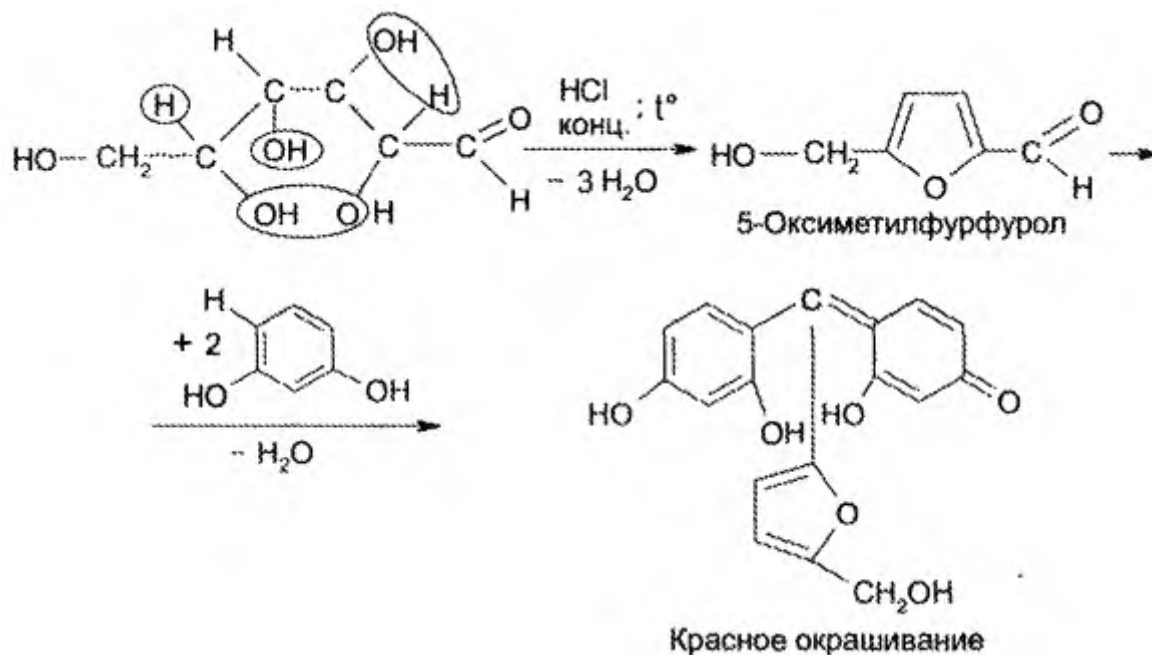
С реактивом Фелинга моносахариды образуют Cu_2O красно-оранжевого цвета. И в этом случае моносахарид реагирует в открытой форме за счет альдегидной группы. Обе реакции используются для обнаружения моносахаридов (например, глюкозы) в биологических жидкостях (кровь, моча)

АНАЛИЗ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Глюкоза (декстроза)

Подлинность. ФС в качестве испытания подлинности приводит реакцию окисления глюкозы реактивом Фелинга (химизм — см. с. 107).

Известны и другие чувствительные и специфические реакции на глюкозу, не включенные в НД. Так, преобразование глюкозы в м-тилфурфурол является чувствительной реакцией, которая основана на получении фурфурола из глюкозы при действии концентрированных серной или хлороводородной кислот с одновременным взаимодействием фурфурола с каким-либо фенолом (резорцином, тимолом, а-нафтолом) или ароматическим амином:



С меди (II) сульфатом глюкоза при подщелачивании (без нагревания!) образует растворимый фиолетово-синий комплекс; при стоянии раствора происходит окислительно-восстановительная реакция с выделением Cu_2O . Таким образом, одновременно доказывается наличие и альдегидной, и спиртовых функциональных групп.

Регламентируется также определение удельного вращения. Измерение угла вращения проводят после прибавления к испытуемому раствору 2 капель раствора аммиака для предотвращения мут **Сахароза**

Сахароза является невосстанавливающим дисахаридом (олигосахаридом), так как образование гликозидной связи произошло за счет полуацетальных гидроксильных групп глюкозы и фруктозы. Поэтому сахароза не окисляется (в обычных условиях) реактивами Толленса и Фелинга. Сахароза — самый распространенный дисахарид, главный источник углеводов в пище человека. В фармации сахарозу применяют в виде сиропа — средство для улучшения вкуса.

Подлинность. Как многоатомный спирт сахароза образует с раствором кобальта (II) нитрата в присутствии эквивалентного количества натрия гидроксида комплекс фиолетового цвета.

Британская фармакопея (2001) регламентирует регистрацию ИК- спектра, а также ТСХ с использованием в качестве свидетелей стандартного образца сахарозы и других дисахаридов.

Чистота. Определение проводят так же, как у глюкозы.

Количественное определение не проводят.

Лактоза

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Фармацевтические дисциплины» медицинского колледжа при АО «ЮКМА» Лекционный комплекс	77/11 (2024-2025) 52 стр 42 стр	

Подлинность. У лактозы гликозидная связь образована между полуацетальным и спиртовым (C₄) гидроксильными, поэтому подлинность лекарственного вещества доказывают прибавлением при нагревании реактива Фелинга. В результате выпадает кирпично-красный осадок меди (I) оксида (химизм — см. с. 107).

Чистота, Определение проводят так же, как у глюкозы.

Количественное определение не проводят

аротации.

Иллюстративный материал:

- таблицы;
- презентация Microsoft Power Point.
- формулы лекарственных препаратов изучаемого раздела

Рекомендуемая литература: приложение 1

Тема: №12 Антибиотики. Пенициллины. Полусинтетические пенициллины.
Антибиотики алициклического соединения: тетрациклины.

Цель: Формирование у обучающихся знаний о фармацевтическом анализе аминокислот и их производных на всех этапах разработки, получения, хранения и применения в соответствии с требованиями нормативной документации, Государственными принципами и положениями, регламентирующими качество лекарственных средств

Тезисы лекции

Пенициллины (*penicillina*) — группа антибиотиков, продуцируемых многими видами плесеней рода *Penicillium*, активных в отношении большинства грамположительных, а также некоторых грамотрицательных микроорганизмов (гонококков, менингококков и спирохет). Пенициллины относятся к т.н. бета-лактамам (бета-лактамы).

Бета-лактамы — большая группа антибиотиков, общим для которых является наличие в структуре молекулы четырехчленного бета-лактамного кольца. К бета-лактамам относятся пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы. Бета-лактамы являются наиболее многочисленной группой из применяемых в клинической практике противомикробных ЛС, занимающей ведущее место в лечении большинства инфекционных заболеваний.

Исторические сведения. В 1928 г. английский ученый А. Флеминг, работавший в St.Mary`s Hospital в Лондоне, обнаружил способность нитчатого гриба зеленой плесени (*Penicillium notatum*) вызывать гибель стафилококков в культуре клеток. Действующее вещество гриба, обладающее антибактериальной активностью, А. Флеминг назвал пенициллином. В 1940 г. в Оксфорде группа исследователей под руководством Х.В. Флори и Э.Б. Чейна выделила в чистом виде значительные количества первого пенициллина из культуры *Penicillium notatum*. В 1942 г. выдающийся отечественный исследователь З.В. Ермольева получила

OŃTÚSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Фармацевтические дисциплины» медицинского колледжа при АО «ЮКМА» Лекционный комплекс	77/11 (2024-2025) 52 стр 43 стр

пенициллин из гриба *Penicillium crustosum*. С 1949 г. для клинического использования стали доступны практически неограниченные количества бензилпенициллина (пенициллин G).

В группу пенициллинов входят природные соединения, продуцируемые различными видами плесневого гриба *Penicillium*, и ряд полусинтетических. Пенициллины (как и другие бета-лактамы) оказывают бактерицидное действие на микроорганизмы.

К наиболее общим свойствам пенициллинов относятся: низкая токсичность, широкий диапазон дозировок, перекрестная аллергия между всеми пенициллинами и частично цефалоспоридами и карбапенемами.

Антибактериальный эффект бета-лактамов связан с их специфической способностью нарушать синтез клеточной стенки бактерий.

Клеточная стенка у бактерий имеет жесткую структуру, она придает микроорганизмам форму и обеспечивает их защиту от разрушения. Ее основу составляет гетерополимер — пептидогликан, состоящий из полисахаридов и полипептидов. Его сетчатая структура с поперечными сшивками придает клеточной стенке прочность. В состав полисахаридов входят такие аминокислоты как N-ацетилглюкозамин, а также N-ацетилмурамовая кислота, имеющаяся только у бактерий. С аминокислотами связаны короткие пептидные цепи, включающие некоторые L- и D-аминокислоты. У грамположительных бактерий клеточная стенка содержит 50–100 слоев пептидогликана, у грамотрицательных — 1–2 слоя.

В процессе биосинтеза пептидогликана участвуют около 30 бактериальных ферментов, этот процесс состоит из 3 этапов. Считают, что пенициллины нарушают поздние этапы синтеза клеточной стенки, препятствуя образованию пептидных связей за счет ингибирования фермента транспептидазы. Транспептидаза — один из пенициллинсвязывающих белков, с которыми взаимодействуют бета-лактамы. К пенициллинсвязывающим белкам — ферментам, принимающим участие на конечных стадиях формирования клеточной стенки бактерий, помимо транспептидаз, относятся карбоксипептидазы и эндопептидазы. Они есть у всех бактерий (например, у *Staphylococcus aureus* их 4, у *E. Coli* — 7). Пенициллины связываются с этими белками с разной скоростью с образованием ковалентной связи. При этом происходит инактивация пенициллинсвязывающих белков, прочность клеточной стенки бактерий нарушается и клетки подвергаются лизису.

Фармакокинетика. При приеме внутрь пенициллины всасываются и распределяются по всему организму. Пенициллины хорошо проникают в ткани и жидкости организма (синовиальная, плевральная, перикардальная, желчь), где быстро достигают терапевтических концентраций. Исключением являются спинно-мозговая жидкость, внутренние среды глаза и секрет предстательной железы — здесь концентрации пенициллинов низкие. Концентрация пенициллинов в спинно-мозговой жидкости может быть различной в зависимости от условий: в норме — менее 1% сывороточной, при воспалении может возрасти до 5%. Терапевтические концентрации в ликворе создаются при менингите и введении препаратов в высоких дозах. Пенициллины быстро выводятся из организма, преимущественно почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Период полувыведения у них короткий (30–90 мин), концентрация в моче — высокая.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SKMA -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Фармацевтические дисциплины» медицинского колледжа при АО «ЮКМА» Лекционный комплекс	77/11 (2024-2025) 52 стр 44 стр	

Существует несколько *классификаций* ЛС, относящихся к группе пенициллинов: по молекулярной структуре, по источникам получения, по спектру активности и др.

Согласно классификации, представленной Д.А. Харкевичем (2002 г.), пенициллины подразделяются следующим образом (классификация основана на ряде признаков, в т.ч. различиях в путях получения):

I. Препараты пенициллинов, получаемые путем биологического синтеза (биосинтетические пенициллины):

I.1. Для парентерального введения (разрушаются в кислой среде желудка):

- непродолжительного действия:

бензилпенициллин (натриевая соль),

бензилпенициллин (калиевая соль);

- продолжительного действия:

бензилпенициллин (новокаиновая соль),

Бициллин-1,

Бициллин-5.

I.2. Для энтерального введения (кислотоустойчивы):

феноксиметилпенициллин (пенициллин V).

II. Полусинтетические пенициллины

II.1. Для парентерального и энтерального введения (кислотоустойчивы):

- устойчивые к действию пенициллиназы:

оксациллин (натриевая соль),

нафциллин;

- широкого спектра действия:

ампициллин,

амоксициллин.

II.2. Для парентерального введения (разрушаются в кислой среде желудка)

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SKMA -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Фармацевтические дисциплины» медицинского колледжа при АО «ЮКМА» Лекционный комплекс	77/11 (2024-2025) 52 стр 45 стр	

- широкого спектра действия, включая синегнойную палочку:

карбенициллин (динатриевая соль),

тикарциллин,

азлоциллин.

П.3. Для энтерального введения (кислотоустойчивы):

карбенициллин (инданил натрий),

карфециллин.

Согласно классификации пенициллинов, приведенной И.Б. Михайловым (2001 г.), пенициллины можно разделить на 6 групп:

1. Естественные пенициллины (бензилпенициллины, бициллины, феноксиметилпенициллин).
2. Изоксазолпенициллины (оксациллин, клоксациллин, флуклоксациллин).
3. Амидинопенициллины (амдиноциллин, пивамдиноциллин, бакамдиноциллин, ацидоциллин).
4. Аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин, талампициллин, бакампициллин, пивампициллин).
5. Карбоксипенициллины (карбенициллин, карфециллин, кариндациллин, тикарциллин).
6. Уреидопенициллины (азлоциллин, мезлоциллин, пиперациллин).

Источник получения, спектр действия, а также комбинирование с бета-лактамазами учитывали при создании классификации, приведенной в Федеральном руководстве (формулярная система), выпуск VIII.

1. Природные:

бензилпенициллин (пенициллин G),

феноксиметилпенициллин (пенициллин V),

бензатина бензилпенициллин,

бензилпенициллин прокаин,

бензатина феноксиметилпенициллин.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Фармацевтические дисциплины» медицинского колледжа при АО «ЮКМА» Лекционный комплекс	77/11 (2024-2025) 52 стр 46 стр	

2. Антистафилококковые:

оксациллин.

3. Расширенного спектра(аминопенициллины):

ампициллин,

амоксициллин.

4. Активные в отношении *P.aeruginosa*:

- карбоксипенициллины:

тикарциллин.

- уреидопенициллины:

азлоциллин,

пиперациллин.

5. Комбинированные с ингибиторами бета-лактамаз (ингибиторозащищенные):

амоксициллин/клавуланат,

ампициллин/сульбактам,

тикарциллин/клавуланат.

Естественные (природные) пенициллины — это антибиотики узкого спектра действия, влияющие на грамположительные бактерии и кокки. Биосинтетические пенициллины получают из культуральной среды, на которой выращивают определенные штаммы плесневых грибов (*Penicillium*). Существует несколько разновидностей природных пенициллинов, одним из наиболее активных и стойких из них является бензилпенициллин. В медицинской практике используется бензилпенициллин в виде различных солей — натриевой, калиевой и новокаиновой.

Все природные пенициллины имеют сходную противомикробную активность. Естественные пенициллины разрушаются бета-лактамазами, поэтому неэффективны для терапии стафилококковых инфекций, т.к. в большинстве случаев стафилококки вырабатывают бета-лактамазы. Они эффективны преимущественно в отношении грамположительных микроорганизмов (в т.ч. *Streptococcus spp.*, включая *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus spp.*), *Bacillus spp.*, *Listeria monocytogenes*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, грамотрицательных кокков (*Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*), некоторых анаэробов (*Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium spp.*), спирохет (*Treponema spp.*, *Borrelia*

OÑTÚSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Фармацевтические дисциплины» медицинского колледжа при АО «ЮКМА» Лекционный комплекс	77/11 (2024-2025) 52 стр 47 стр

spp., *Leptospira spp.*). Грамотрицательные микроорганизмы обычно устойчивы, за исключением *Haemophilus ducreyi* и *Pasteurella multocida*.

В отношении вирусов (возбудителей гриппа, полиомиелита, оспы и др.), микобактерий туберкулеза, возбудителя амебиаза, риккетсий, грибов пенициллина — неэффективны.

Бензилпенициллин активен главным образом в отношении грамположительных кокков. Спектры антибактериального действия бензилпенициллина и феноксиметилпенициллина практически идентичны. Однако бензилпенициллин в 5–10 раз более активен, чем феноксиметилпенициллин в отношении чувствительных *Neisseria spp.* и некоторых анаэробов. Феноксиметилпенициллин назначают при инфекциях средней степени тяжести. Активность препаратов пенициллина определяют биологическим путем по антибактериальному действию на определенный штамм золотистого стафилококка. За единицу действия (1 ЕД) принимают активность 0,5988 мкг химически чистой кристаллической натриевой соли бензилпенициллина.

Значимыми недостатками бензилпенициллина являются его неустойчивость к бета-лактамазам (при ферментативном расщеплении бета-лактамного кольца бета-лактамазами (пенициллиназами) с образованием пенициллановой кислоты антибиотик теряет свою противомикробную активность), незначительная абсорбция в желудке (обуславливает необходимость инъекционных путей введения) и относительно низкая активность в отношении большинства грамотрицательных микроорганизмов.

В обычных условиях препараты бензилпенициллина плохо проникают в ликвор, однако при воспалении мозговых оболочек проницаемость через ГЭБ возрастает.

Бензилпенициллин, применяемый в виде хорошо растворимых натриевой и калиевой солей, действует кратковременно — 3–4 ч, т.к. быстро выводится из организма, и это требует частых инъекций. В связи с этим для применения в медицинской практике были предложены плохо растворимые соли бензилпенициллина (в т.ч. новокаиновая соль) и бензатина бензилпенициллин.

Пролонгированные формы бензилпенициллина, или депо-пенициллины: Бициллин-1 (бензатина бензилпенициллин), а также комбинированные ЛС на их основе — Бициллин-3 (бензатина бензилпенициллин + бензилпенициллин натрия + бензилпенициллина новокаиновая соль), Бициллин-5 (бензатина бензилпенициллин + бензилпенициллина новокаиновая соль), представляют собой суспензии, которые можно вводить только внутримышечно. Они медленно всасываются из места введения, создавая депо в мышечной ткани. Это позволяет поддерживать концентрацию антибиотика в крови значительное время и сократить, таким образом, частоту введения препарата.

Все соли бензилпенициллина используются парентерально, т.к. они разрушаются в кислой среде желудка.

Из природных пенициллинов кислотостабильными свойствами, хотя и в слабой степени, обладает только феноксиметилпенициллин (пенициллин V). Феноксиметилпенициллин по

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Фармацевтические дисциплины» медицинского колледжа при АО «ЮКМА» Лекционный комплекс	77/11 (2024-2025) 52 стр 48 стр	

химическому строению отличается от бензилпенициллина наличием в молекуле феноксиметильной группы вместо бензильной.

Бензилпенициллин применяют при инфекциях, вызванных стрептококками, включая *S.pneumoniae* (внебольничная пневмония, менингит), *S.pyogenes* (стрептококковый тонзиллит, импетиго, рожа, скарлатина, эндокардит), при менингококковых инфекциях. Бензилпенициллин является антибиотиком выбора при лечении дифтерии, газовой гангрены, лептоспироза, болезни Лайма.

Бициллины показаны, в первую очередь, при необходимости длительного поддержания эффективных концентраций в организме. Они применяются при сифилисе и других заболеваниях, вызываемых бледными трепонемами (фрамбезия), стрептококковых инфекциях (исключая инфекции, вызванные стрептококками группы В) — острый тонзиллит, скарлатина, раневые инфекции, рожистое воспаление, ревматизм, лейшманиоз.

Иллюстративный материал:

- таблицы;
- презентация Microsoft Power Point.
- формулы лекарственных препаратов изучаемого раздела

Рекомендуемая литература: приложение 1

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SKMA -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Фармацевтические дисциплины» медицинского колледжа при АО «ЮКМА» Лекционный комплекс	77/11 (2024-2025) 52 стр 49 стр	

Приложение 1

Рекомендуемая литература

на казахском:

1. Арыстанова Т. Ә. Фармацевтикалық химия. Том 1 : оқулық / Т. Ә. Арыстанова. - 2-бас. - Алматы : Medet Group, 2022. - 556 бет.
2. Арыстанова Т. Ә. Фармацевтикалық химия. Том 2 : оқулық / Т. Ә. Арыстанова. - 2-бас. - Алматы : Medet Group, 2022. - 502 бет.
3. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық, т.1-Алматы: «Эверо», 2015.-592 б.
4. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық, т.2-Алматы: «Эверо», 2015.-602б.

на русском:

5. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, учебник, том I: - Алматы: «Эверо», 2015.-572 с.
6. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, учебник, том II:- Алматы: «Эверо», 2015.-640с.
7. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: «Жибек жолы», 2014.-Том 3.-729с.
8. Раменская Г.В. Фармацевтическая химия: учебник.-М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.-467 с.
9. Арыстанова Т. А. Фармацевтическая химия. Том 1 : учебник / Т. А. Арыстанова. - 2-е изд. - Алматы : Medet Group, 2022. - 554 с.
10. Арыстанова Т. А. Фармацевтическая химия. Том 2 : учебник / Т. А. Арыстанова. - 2-е изд. - Алматы : Medet Group, 2022. - 524 с.

дополнительные:

1. Турсубекова, Б. И. Бейорганикалық дәрілік заттарды талдау: оқу құралы.- Алматы: Эверо, 2016. - 120 бет. С
2. Краснов Е.А. Фармациялық химия сұрақтар мен жауаптар түрінде : оқу құралы = Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учебное пособие /- М.: ГЭОТАР - Медиа, 2016.-704 с
3. Ордабаева С.К., Қарақұлова А.Ш. Глицирризин қышқылы тундыларының дәрілік препараттарының бірыңғайланған сапасын бақылау әдістемелерін жасау: ғылыми-әдістемелік нұсқау.-Шымкент: «Әлем».- 2013.-92 б.
4. Арыстанова, Т. Ә. Жалпы фармацевтикалық химия: оқу құралы - Алматы: Эверо, 2013. - 288 бет
5. Контроль качества и стандартизация лекарственных средств: методическое пособие / под ред. Раменской Г. В., Ордабаевой С. К.- М: I МГМУ; Шымкент: ЮКГФА, 2015. - 285 с.
6. Раменская Г.В. Фармацевтическая химия: учебник.-М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.-467 с.
7. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. Т. 1. – Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі, 2008. – 592 бет
8. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. Т. 2. – Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі, 2009. – 792 бет.
9. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2014.-3 Т.-709б.

электронные публикации:

1. Ордабаева С.К., Каракулова А.Ш. Фармацевтикалық химия. Ароматты қосылыстар. [Электронды ресурс]: Оқулық. / С. К. Ордабаева; А.Ш.
2. Каракулова; ҚР денсаулық сақтау министрлігі. ОҚМФА. - Электронды мәтінді мәлімет (12.5Мб). - Шымкент: ОҚМФА,- Шымкент, 2016.-296б.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SKMA -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Фармацевтические дисциплины» медицинского колледжа при АО «ЮКМА» Лекционный комплекс	77/11 (2024-2025) 52 стр 50 стр	

3. Ордабаева, С. К. Промышленные методы получения лекарственных средств [Электронный ресурс] : лабораторный практикум / С. К.
4. Ордабаева, А. Д. Асылбекова. - Электрон. текстовые дан. (4,699 КБ). - Шымкент : [б. и.], 2016. - 200 б. эл. опт. диск (CD-ROM).
5. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс] : учебник / под ред. Т. В. Плетневой. - Электрон. текстовые дан. (50,6Мб). - М. : ГЭОТАР - Медиа, 2017.
6. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: Оқулық. 1 том/Т.Ә. Арыстанова – Алматы: Эверо, 2020. – 604б. https://www.elib.kz/ru/search/read_book/194/
7. Арыстанова Т. Ә. Жалпы фармацевтикалық химия - Алматы, Эверо, 2020 - 288 б. https://www.elib.kz/ru/search/read_book/197/
8. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия, II том /Арыстанова Т.Ә. – Алматы: Эверо, 2020. - 544 б. https://www.elib.kz/ru/search/read_book/195/
9. Қазақстан Республикасындағы фармацевтикалық қызметті реттейтін Заңнамалық және нормативтік-құқықтық актілер жинағы/ - Алматы, 2020. – 288 бет. https://www.elib.kz/ru/search/read_book/389/
10. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия: Учебник. Том I/ Т.А Арыстанова. - Алматы, Эверо, 2020. - 640 с. https://www.elib.kz/ru/search/read_book/191/
11. Арыстанова Т.А. Общая фармацевтическая химия /Арыстанова Т.А.-Алматы, Эверо, 2020-296 с https://www.elib.kz/ru/search/read_book/196/
12. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, том 2 /Арыстанова Т.А.-Алматы, Эверо, 2020. - 572 с. https://www.elib.kz/ru/search/read_book/193/
13. Арыстанов Ж.М. Фармацевтическая терминология: Учебное пособие / Ж.М. Арыстанов - Алматы: издательство «Эверо», 2020. – 256 с. https://www.elib.kz/ru/search/read_book/173/

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН

**MEDISINA
AKADEMIASY**

«Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ



SOUTH KAZAKHSTAN

**MEDICAL
ACADEMY**

АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»

Кафедра «Фармацевтические дисциплины» медицинского колледжа при АО «ЮКМА»

Лекционный комплекс

77/11

(2024-2025)

52 стр 51 стр

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН

**MEDISINA
AKADEMIASY**

«Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ



SOUTH KAZAKHSTAN

**MEDICAL
ACADEMY**

АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»

Кафедра «Фармацевтические дисциплины» медицинского колледжа при АО «ЮКМА»

Лекционный комплекс

77/11

(2024-2025)

52 стр 52 стр

OÑTÚSTIK QAZAQSTAN

**MEDISINA
AKADEMIASY**

«Oñtústik Qazaqstan medicina akademiasy» AQ



SOUTH KAZAKHSTAN

**MEDICAL
ACADEMY**

АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»

Кафедра «Фармацевтические дисциплины» медицинского колледжа при АО «ЮКМА»

Лекционный комплекс

77/11

(2024-2025)

52 стр 53 стр