

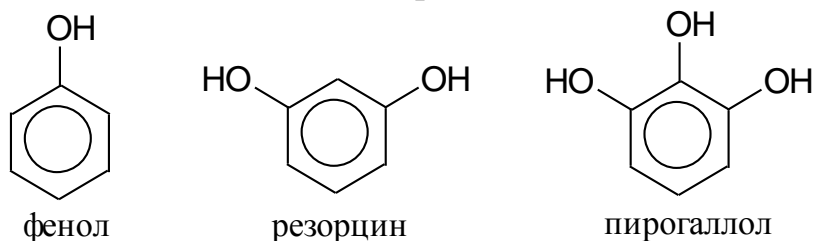


Анализ лекарственных средств, производных фенолов.

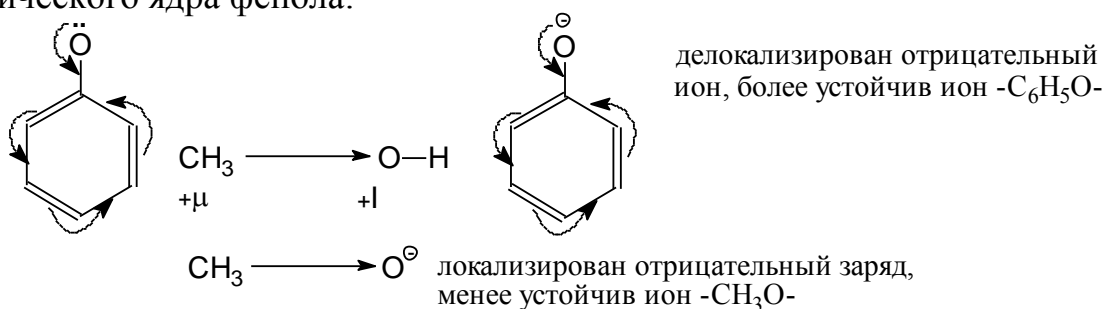
План

1. Общая характеристика фенолов.
2. Лекарственные средства, производные фенолов: фенол, тимол, резорцин, фенолфталеин, ксероформ. Получение, свойства, идентификация, испытание на чистоту, количественное определение, применение, хранение.

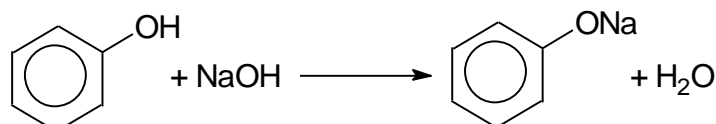
Фенолы в отличие от спиртов представляют собой производные ароматических углеводородов, которые содержат в молекуле одну или несколько гидроксильных групп, непосредственно связанных с ароматическим ядром. По числу гидроксильных групп различают одноатомные, 2-х атомные и 3-х атомные фенолы:



Химические свойства фенолов обусловлены как наличием в молекуле гидроксильной группы с подвижным атомом водорода, так и ароматическими свойствами бензольного ядра. Кислые свойства у фенолов выражены более сильнее, чем у спиртов вследствие взаимодействия электронной пары атома кислорода гидроксильной группы с π -электронами ароматического ядра фенола:



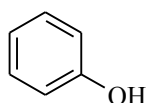
При растворении в едких щелочах фенолы образуют феноляты:



Растворы фенолятов в воде очень гидролизуются и нейтрализуются даже углерода (IV) оксидом (CO_2). Поэтому карбонаты щелочных металлов не образуют феноляты. Этим фенолы отличаются от кислот. В медицинской практике применяют: фенол, тимол, резорцин, фенолфталеин, ксероформ, нитрофунгин, оксолин.

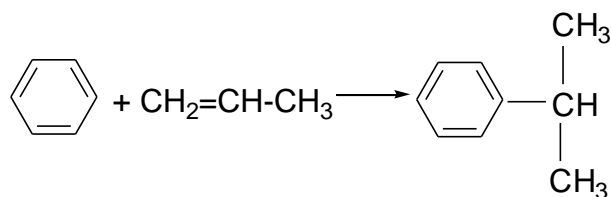
ФЕНОЛ (PHENOLUM) (ГФУ)

Phenol*

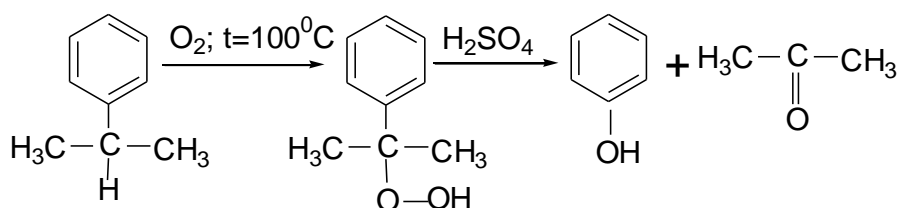


Получение. Из каменноугольной смолы и синтетическим способом.

Наибольшее значение имеет промышленный способ получения фенола из бензола путем алкилирования его пропиленом с образованием изопропилбензола:



Далее изопропилбензол подвергают каталитическому окислению кислородом воздуха; в результате образуется гидроперекись изопропилбензола, разлагающаяся при нагревании с кислотой серной, с выделением фенола и ацетона:

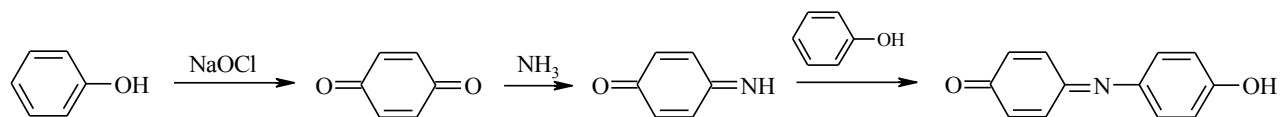


Описание. Бесцветные или бледно-розовые, или бледно-желтоватые кристаллы или кристаллическая масса, расплывающиеся на воздухе.

Растворимость. Растворим в воде, очень легко растворим в 96 % спирте, глицерине, метилхлориде.

Идентификация.

1. Субстанцию растворяют в растворе аммиака концентрированного и разбавляют водой. К полученному раствору добавляют раствор натрия гипохлорита концентрированного; появляется голубое окрашивание, которое со временем становится более интенсивным (ГФУ):



хинон

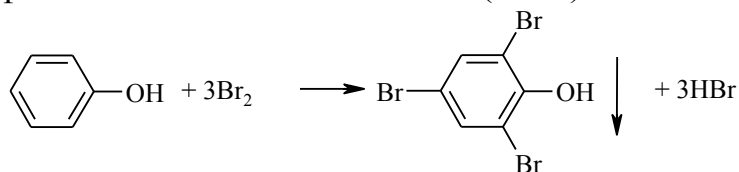
хинонимин

индофенол

2. К водному раствору вещества добавляют раствор железа (III) хлорида; появляется фиолетовое окрашивание, которое исчезает при прибавлении 2-пропанола (ГФУ):

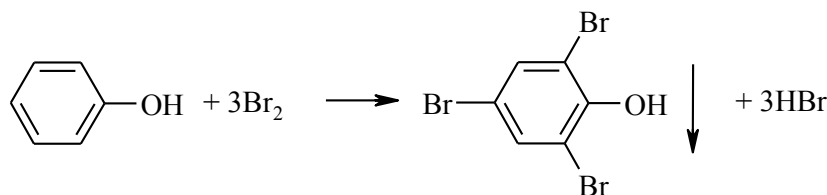
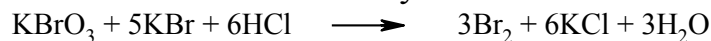


3. К водному раствору субстанции прибавляют бромную воду; выпадает осадок трибромфенола бледно-жёлтого цвета (ГФУ):

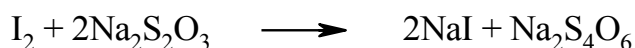
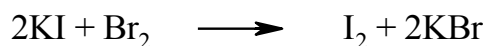


Количественное определение. Броматометрия (обратное титрование), метод пипетирования (ГФУ); (s=1). В склянку с притертой пробкой к исследуемому

веществу прибавляют избыток титрованного раствора бромид-бромата, подкисляют кислотой хлористоводородной концентрированной, перемешивают и оставляют на 30 минут:



Далее добавляют раствор калия йодида, выделившийся йод титруют 0,1М раствором натрия тиосульфата до появления слабо-жёлтого окрашивания. Затем прибавляют раствор крахмала и хлороформ, продолжают титрование, энергично перемешивая до полного обесцвечивания раствора.



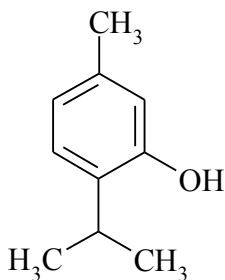
Параллельно проводят контрольный опыт.

Хранение. В воздухонепроницаемом контейнере, в защищенном от света месте.

Применение. Антисептик. Чистый фенол вызывает ожоги. Применяют в виде 3–5% растворов фенола в глицерине, 2% мазь фенола, «Ферезол» (смесь крезола и фенола) – для удаления бородавок, папиллом.

ТИМОЛ (THYMOLUM) (ГФУ)

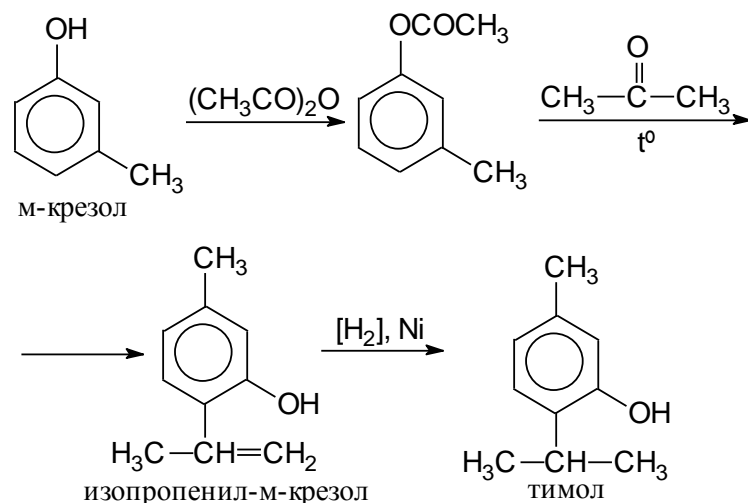
Thymol*



5-Метил-2-(метилэтил)фенол

Получение. Природным источником тимола является эфирное масло тимьяна.

В настоящее время тимол получают главным образом синтетически. Так, тимол можно получить из *m*-крезола ацелированием его и последующей конденсацией продукта ацелирования с ацетоном. Полученный изопропил-*m*-крезол восстанавливают водородом в присутствии катализатора до тимола:



Описание. Бесцветные кристаллы.

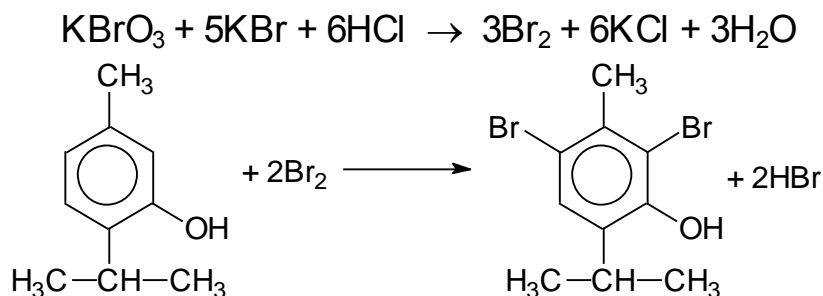
Растворимость. Очень мало растворим в воде, очень легко растворим в 96 % спирте и эфире, легко растворим в эфирных и жирных маслах, умеренно растворим в глицерине.

(Растворяется в разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов).

Идентификация.

1. Определяют температуру плавления, которая должна быть от 48 °С до 52 °С (ГФУ).
2. Инфракрасный спектр поглощения субстанции должен соответствовать спектру ФСО тимола (ГФУ).
3. Субстанцию растворяют при нагревании в растворе натрия гидроксида разведенного, сначала получают бесцветный раствор, затем он приобретает желто-розовую окраску, которая после прибавления хлороформа и нагревания на водяной бане, изменяется до фиолетовой (ГФУ).
4. Субстанцию растворяют в кислоте уксусной безводной, прибавляют кислоту серную концентрированную и кислоту азотную концентрированную; появляется сине-зеленое окрашивание (ГФУ).

Количественное определение. Броматометрия (прямое титрование) (ГФУ). Навеску субстанции растворяют в растворе натрия гидроксида и разводят водой. Добавляют калия бромид, избыток кислоты хлороводородной и титруют раствором калия бромата (индикатор – метиловый оранжевый); (s=1,5):

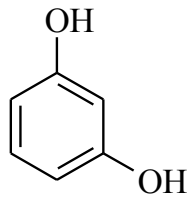


Хранение. В хорошо закупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Применение. Антисептическое, противоглистное средство.

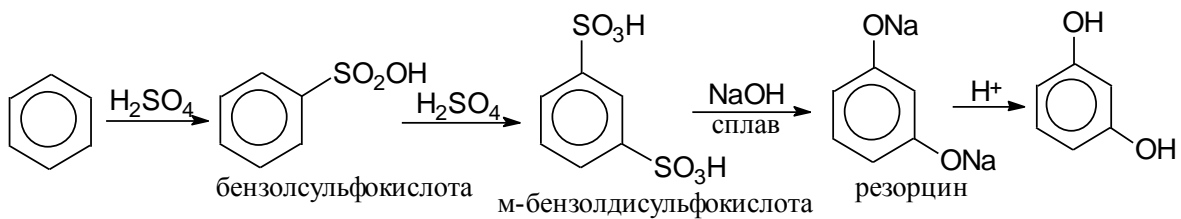
РЕЗОРЦИН (RESORCINOLUM) (ГФУ)

Resorcinol*



Бензол-1,3-диол

Получение. Сульфированием бензола и дальнейшим сплавлением с натрия гидроксидом:



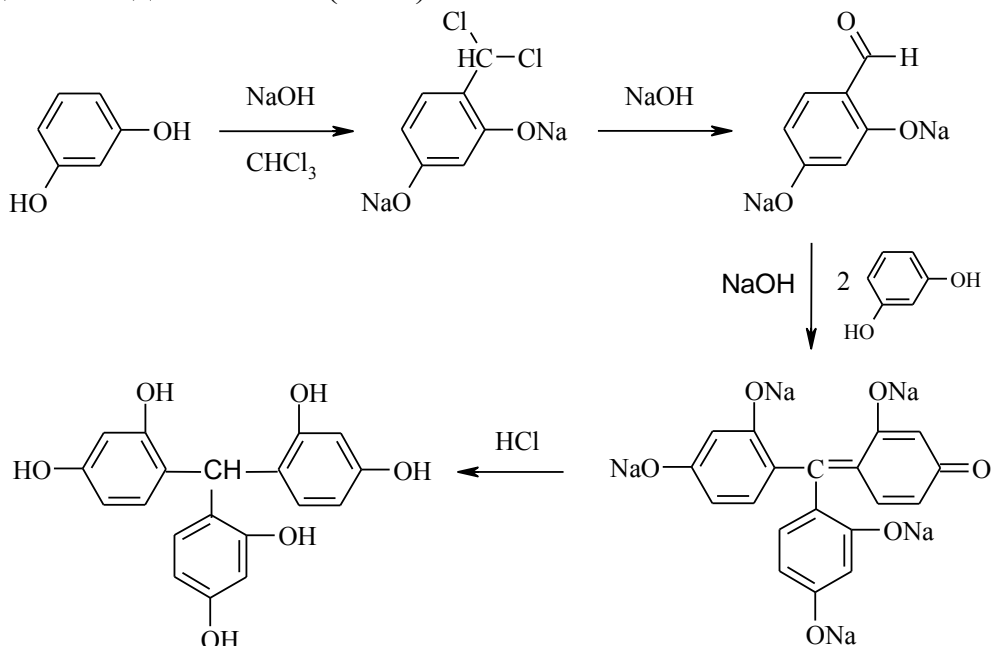
Описание. Кристаллический порошок или кристаллы бесцветные, или бледно розовато-серого цвета. Краснеют под воздействие света и воздуха.

Растворимость. Очень легко растворим в воде и 96% спирте, легко растворим в эфире.

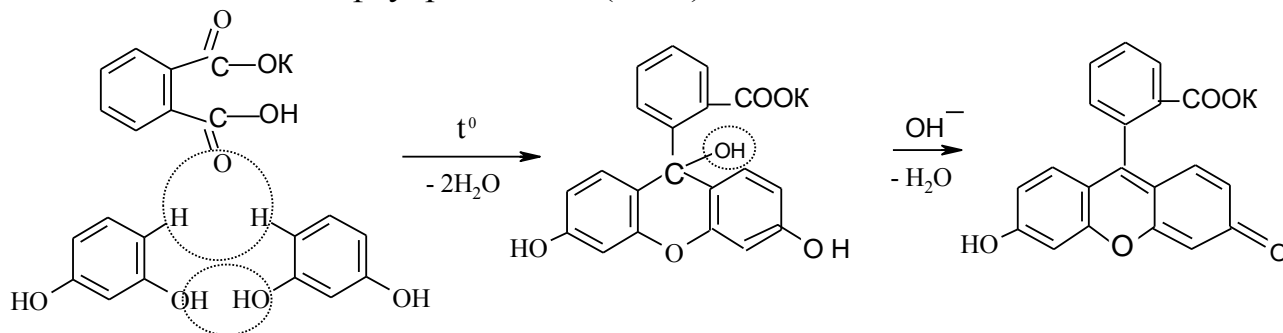
Идентификация.

1. Определяют температуру плавления, которая должна быть от $109^{\circ}C$ до $112^{\circ}C$ (ГФУ).

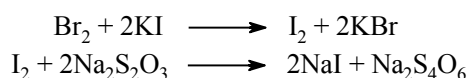
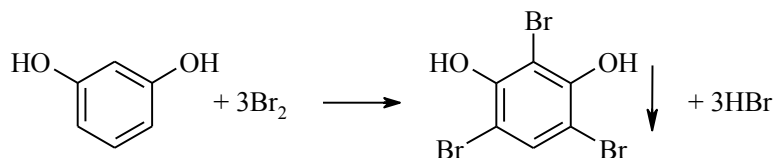
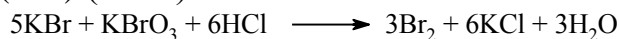
2. Получение ауринового красителя при нагревании резорцина с хлороформом в присутствии раствора натрия гидроксида концентрированного, появляется интенсивное темно-красное окрашивание, которое при прибавлении небольшого избытка кислоты хлористоводородной переходит в бледно-жёлтое (ГФУ):



3. Сплавляют смесь резорцина и калия гидрофталата до появления оранжево-жёлтого окрашивания. К охлажденному сплаву прибавляют раствор натрия гидроксида разведенного. Полученный раствор выливают в воду; появляется интенсивная зелёная флуоресценция (ГФУ):



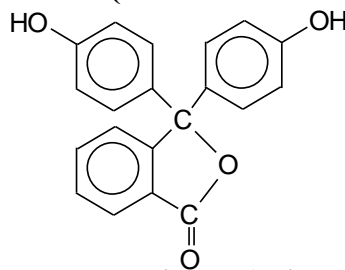
Количественное определение. Броматометрия (обратное титрование), метод пипетирования; (s=1) (ГФУ):



Хранение. В плотно закупоренном контейнере, в защищенном от света месте.

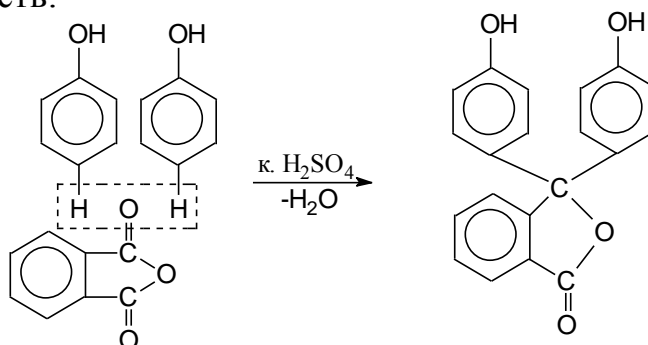
Применение. Главным образом наружно при кожных заболеваниях в виде мазей 5%; 10%; 20% или 2,5% водно-спиртовых растворов.

ФЕНОЛФТАЛЕИН (PHENOLPHTALEINUM)



α, α -Ди-(4-оксифенил)-фталид

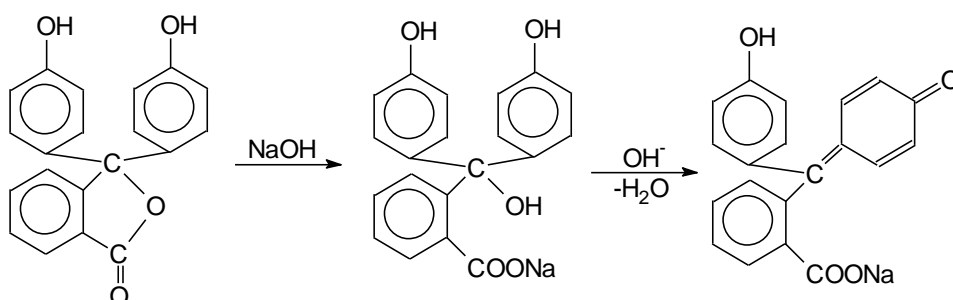
Получение. Путем нагревания фенола и фталевого ангидрида в присутствии водоотнимающих средств:



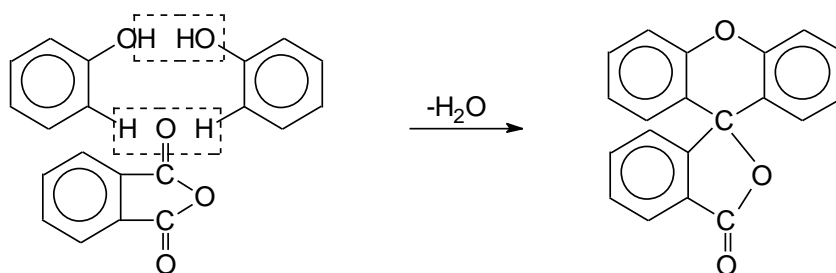
Описание. Белый или слегка желтоватый мелкокристаллический порошок, без запаха и вкуса.

Растворимость. Очень мало растворим в воде, растворим в спирте, мало растворим в эфире. Существует в двух таутомерных формах, из которых одна окрашена, другая – бесцветная (лейкоформа).

Идентификация. В щелочной среде раствор фенолфталеина окрашивается в малиновый цвет, так как идет разрыв лактонного кольца и образуется хиноидная структура:

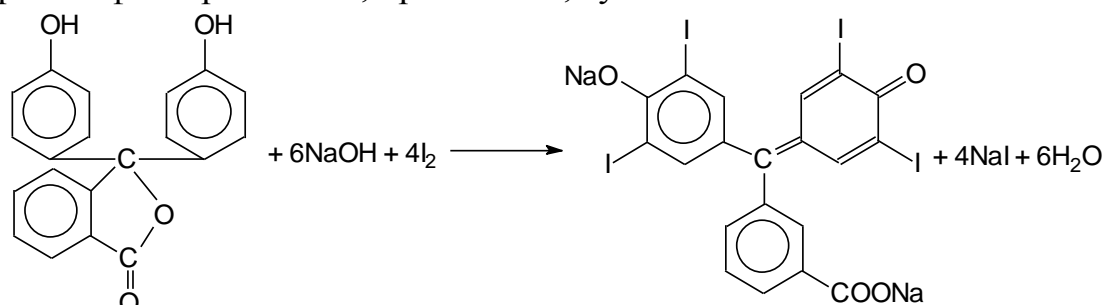


Испытание на чистоту. Примесь флюорана – недопустимая (может образоваться при получении препарата):



При растворении субстанции в растворе натрия гидроксида не должно быть помутнения (флюоран не растворим в щелочи).

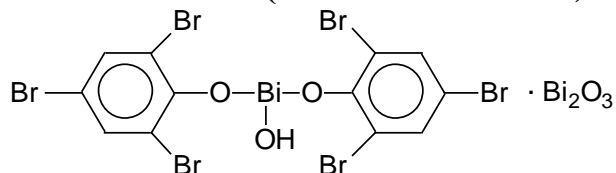
Количественное определение. Гравиметрическим (весовым) методом. Препарат подвергают йодированию в щелочной среде, затем при действии кислоты хлористоводородной выпадает осадок тетраиодфенолфталеина, который отфильтровывают, промывают, сушат и взвешивают:



Хранение. В хорошо закупоренной таре.

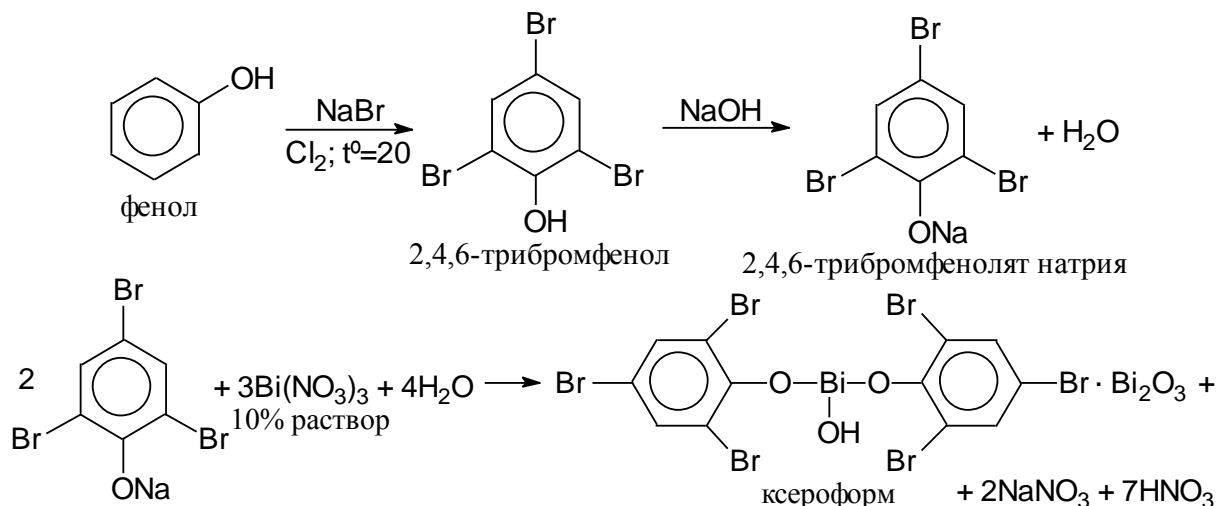
Применение. Слабительное при хроническом запоре. Индикатор в алкалиметрии.

КСЕРОФОРМ (XEROFORMIUM)



Трибромфенолят висмута основной с висмута оксидом

Получение.

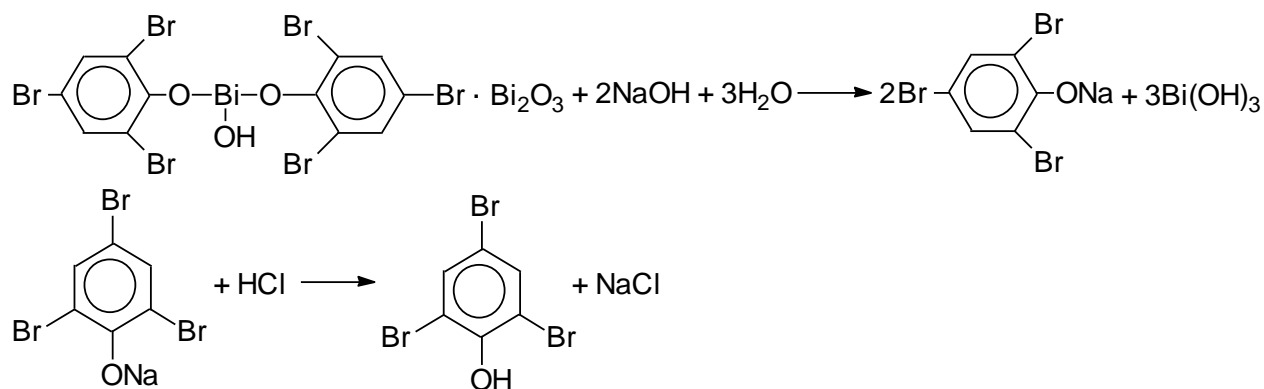


Описание. Мелкий желтый порошок со слабым своеобразным запахом.

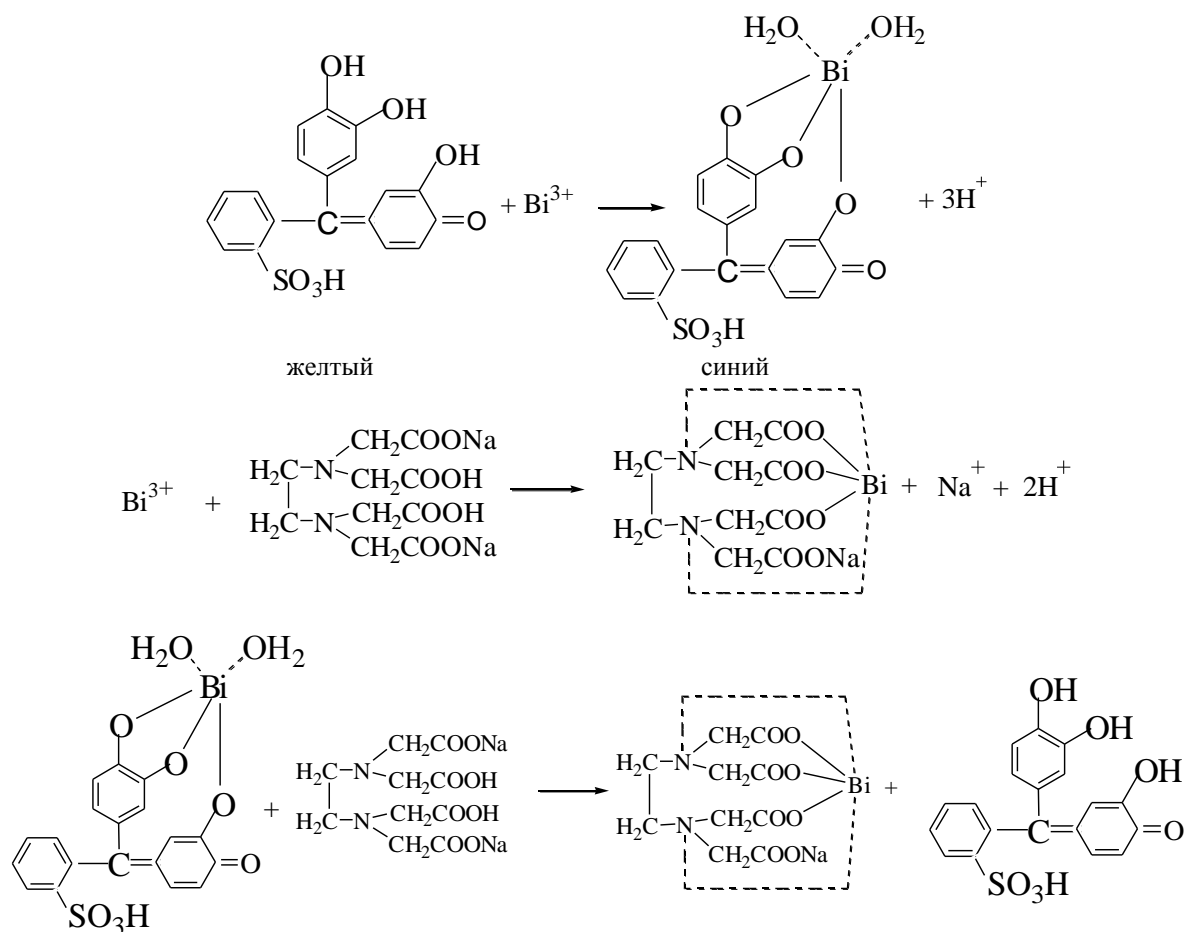
Растворимость. Не растворим в воде, спирте, эфире.

Идентификация.

1. Субстанция дает характерные реакции на висмут.
2. При взбалтывании вещества с раствором натрия гидроксида и последующем подкислении кислотой хлористоводородной выпадает белый хлопьевидный осадок:



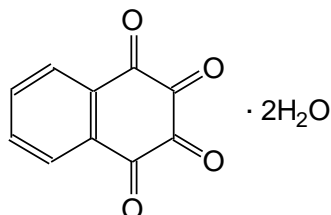
Количественное определение. Комплексометрия после минерализации вещества с кислотой азотной и кислотой хлорной разбавленными; индикатор-пирокатехиновый фиолетовый ($s=1/2$). Расчет ведут на висмута (III) оксид:



Хранение. В таре, предохраняющей от действия влаги и света.

Применение. Вяжущее, антисептическое средство. Входит в состав мази Вишневского, пасты Розенталя.

ОКСОЛИН (OXOLINUM)



1,2,3,4-Тетраоксо-1,2,3,4-тетрагидронафталина дигидрат

Свойства. Белый или белый с кремовым оттенком кристаллический порошок. Легко растворим в воде. Водные растворы нестойкие, в щелочной среде быстро темнеют.

Применение. При вирусных заболеваниях глаз, кожи, при вирусных ринитах, оказывает профилактическое действие при гриппе.

Литература.

1. Державна фармакопея України. – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
2. Державна фармакопея України. – 1-е вид., Доповнення 1. – Х.: РІРЕГ, 2004. – 494 с.
3. Государственная фармакопея СССР. XI издание. Выпуск I. – М.: Медицина, 1987. – 334 с.
2. Государственная фармакопея СССР. XI издание. Выпуск II. – М.: Медицина, 1989. – 398 с.
3. Государственная фармакопея СССР. X издание. – М.: Медицина, 1968. – 1079 с.
4. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. – В 2 ч. Ч.1. Общая фармацевтическая химия: Учеб. для фармац. ин-тов и фак. мед. ин-тов. – М.: Высш. шк., 1993. – 432 с.
5. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. – В 2 ч. Ч.1. Специальная фармацевтическая химия: Учеб. для фармац. ин-тов и фак. мед. ин-тов. – Пятигорск, 1996. – 608 с.
6. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. – М.: Медицина, 1986. – 768 с.
7. Мелентьева Г.А. Фармацевтическая химия. – В 2-х т. – М.: Медицина, 1976. – Т. I. – 780 с., Т. II. – 827 с.
8. Туркевич М. Фармацевтична хімія. – Київ: Вища школа, 1973. – 495 с.
9. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии. /Под ред. А.П. Арзамасцева. – М.: Медицина, 1987. – 303 с.
10. Анализ фармацевтических препаратов и лекарственных форм. /Н.П. Максютин, Ф.Е. Каган и др. – Киев: Здоров'я, 1976. – 248 с. Л.А. Кириченко и др. – Киев: Здоров'я, 1984. – 224 с.
11. Методы анализа лекарств. / Н.П. Максютин, Ф.Е. Каган, Л.А. Кириченко и др. – Киев: Здоров'я, 1984. – 224 с.
12. Кулешова М.И., Гусева Л.Н., Сивицкая О.К. Анализ лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках. – М.: Медицина, 1989. – 288 с.
13. Справочник провизора-аналитика. /Под ред. Д.С. Волоха и Н.П. Максютин. – Киев: Здоров'я, 1989. – 200 с.
14. Лабораторные работы по фармацевтической химии. /Под ред. В.Г. Беликова. – М.: Высшая школа, 1989. – 375 с.
15. Полюдек-Фабини Р., Бейрих Т. Органический анализ: Пер. с нем. – Л.: Химия, 1981. – 624 с.
16. Брутко Л.И., Гриценко С.В. Руководство по количественному анализу лекарственных препаратов. – М.: Медицина, 1978. – 256 с.
17. Кирхнер Ю. Тонкослойная хроматография: В 2-х т.; Пер. с англ. — М.: Мир, 1981; Т.1. – 616 с.; Т.2. – 523 с.
18. Мазор Л. Методы органического анализа: Пер. с англ. — М.: Мир, 1986. – 584 с.
19. Методы идентификации фармацевтических препаратов. /Н.П. Максютин, Ф.Е. Каган и др. – Киев: Здоров'я, 1978. – 240 с.
20. Машковский М.Д. Лекарственные средства : пособие для врачей. — Харьков: Торсинг, 1997. – 2 т. – 13-е изд. Т. I – 560 с., Т. II – 592 с.
21. Рубцов М.В., Байчиков А.Г. Синтетические химико-фармацевтические препараты. – М.: Медицина, 1971. – 328 с.
22. Погодина Л.И. Анализ многокомпонентных лекарственных форм. – Минск: Высшейш. шк., 1985. – 240 с.
23. Технология и стандартизация лекарств. Сб. научных трудов ГНЦЛС /Под ред. В.П. Георгиевского и Ф.А. Конева. – Харьков: ООО «Рирег», 1996. – 777 с.
24. British Pharmacopoeia, 1999. – CD-ROM, v. 3.0.
25. European Pharmacopoeia. Third Edition. Supplement, 1998. Council of Europe Strasbourg.
26. Надлежащая производственная практика лекарственных средств /Под ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загоря, В.П. Георгиевского, Е.П. Безуглой. – К.: «Морион», 1999. – 896 с.