



## **Лекарственные вещества, производные простых и сложных эфиров.**

### **План**

1. Общая характеристика простых эфиров.
2. Лекарственные вещества, производные простых алифатических и арилалифатических эфиров – эфир для наркоза, дифенгидрамина гидрохлорид; получение, идентификация, испытания на чистоту, методы количественного определения, применение в медицине.
3. Общая характеристика сложных эфиров неорганических кислот.
4. Лекарственные вещества, производные сложных эфиров минеральных кислот – амилнитрит, раствор глицерина тринитрата, кальция глицерофосфат, фитин; получение, идентификация, испытания на чистоту и методы количественного определения, применение в медицине.

**Простые эфиры (этеры)** представляют собой кислородосодержащие органические соединения общей формулы R – O – R'.

Низшие алифатические эфиры – легко летучие соединения, обладающие характерным запахом; на воздухе или под влиянием окислителей легко образуют различные взрывоопасные пероксиды и гидропероксиды. Это необходимо учитывать при получении, хранении, испытаниях, применении.

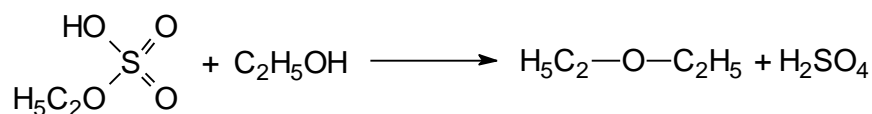
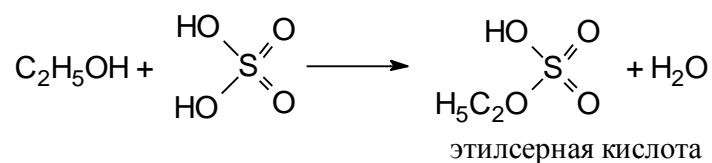
Из простых эфиров фармакопейными препаратами являются эфир медицинский, дифенгидрамина гидрохлорид.

### ЭФИР ДЛЯ НАРКОЗА (AETHER ANAESTHETICUS) (ГФУ)



Диэтиловый эфир

**Получение.** Нагреванием до 135° С смеси этилового спирта и кислоты серной концентрированной в эфиризаторах:



Полученный диэтиловый эфир отгоняют через холодильник в приемник.

Для получения максимального выхода необходимо поддерживать оптимальный температурный режим (130-140° С). При несоблюдении технологического режима происходит образование побочных продуктов, которые по химическим свойствам можно разделить на 4 группы:

- кислые (CH<sub>3</sub>COOH, H<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> и непрореагировавшая H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>);
- пероксиды (пероксид водорода, пероксид диоксиэтила, гидропероксид оксиэтила, пероксид этилидена);
- неопределенные соединения (этилен, виниловый спирт);
- альдегиды (уксусный альдегид).

При неправильном хранении препаратов диэтилового эфира (под влиянием света и кислорода воздуха) происходит образование аналогичных побочных продуктов. Кроме того, эфир может содержать примеси воды и этанола.

**Описание.** Прозрачная бесцветная жидкость. Летучая, легкоподвижная, очень огнеопасна.

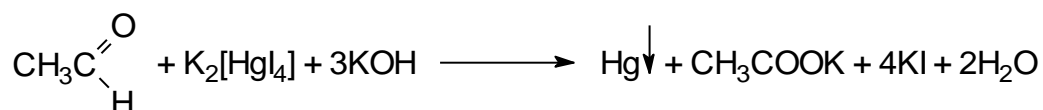
**Растворимость.** Растворим в 15 частях воды, смешивается с 96% спиртом и жирными маслами.

При выполнении анализа, при хранении и работе с эфиром необходимо соблюдать правила техники безопасности (Огнеопасно! Взрывоопасно!).

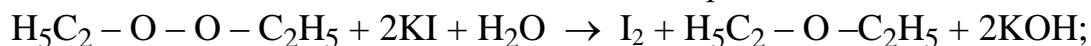
**Идентификация** и степень чистоты препарата подтверждается с помощью физических констант: относительной плотности и температурных пределов перегонки (перегонку не проводят, если субстанция не выдерживает испытание «Пероксиды»).

**Чистота.** Кислотность определяют алкалиметрически по бромтимоловому синему в спиртовом извлечении.

Ацетон и альдегиды определяют с раствором калия тетраидмеркурата щелочного. Выдерживают смесь в защищенном от света месте в течение 5 мин., допускается лишь слабая опалесценция:



Пероксиды определяют с раствором калия йодида и крахмала; в течение 30 мин не должно наблюдаться синее окрашивание:



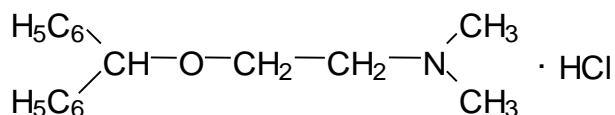
В препарате также определяются посторонний запах, нелетучий остаток и вода.

**Хранение.** В воздухонепроницаемом контейнере, в защищенном от света месте. При температуре от 8°C до 15°C. Содержимое частично наполненных контейнеров может быстро испортиться.

**Применение.** Как растворитель для приготовления настоек, экстрактов, некоторых наружных лекарственных форм, используют в аналитической практике. Эфир для наркоза используют очень ограничено.

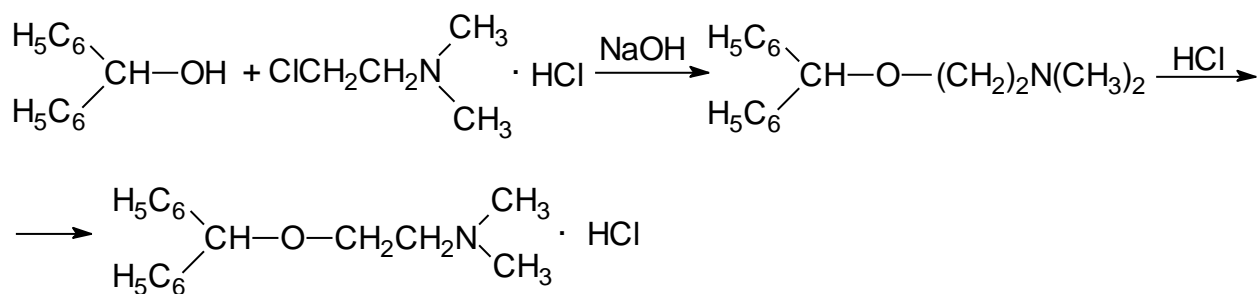
## ДИФЕНГИДРАМИНА ГИДРОХЛОРИД (ГФУ) (DIPHENHYDRAMINI HYDROCHLORIDUM)

**Diphenhydramine hydrochloride\***



2-(дифенилметокси)-N,N-диметилэтанамина гидрохлорид  
или β-диметиламиноэтилового эфира бензгидрола гидрохлорид

**Получение.** Взаимодействием бензгидрола и β-диметиламиноэтилхлорида гидрохлорида в присутствии щелочи:



**Описание.** Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

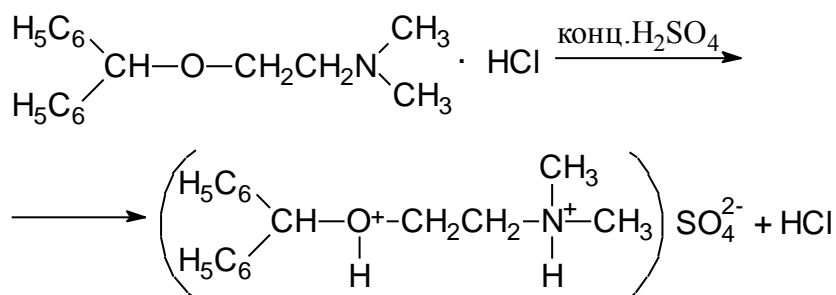
**Растворимость.** Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте.

**Идентификация.** 1. Определяют температуру плавления вещества (168-172°C) (ГФУ).

2. УФ-спектрофотометрически (ГФУ).

3. ИК-спектр поглощения вещества должен соответствовать ИК-спектру поглощения ФСО дифенгидрамина гидрохлорида (ГФУ).

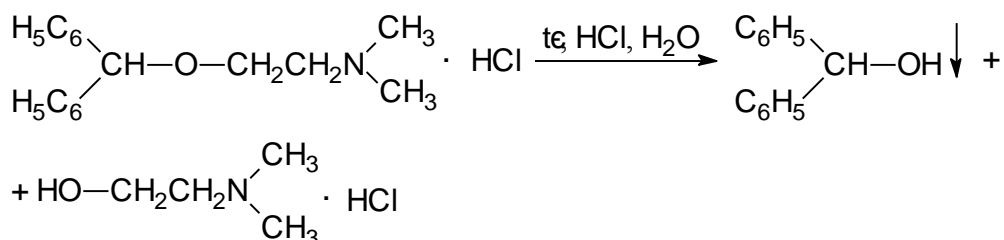
4. Реакция образования оксониевой соли при взаимодействии с конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  – появляется ярко-желтое окрашивание, переходящее в красное от прибавления кислоты азотной концентрированной. К полученному раствору прибавляют воду, а затем хлороформ, хлороформный слой окрашивается в фиолетовый цвет (ГФУ):



5. Вещество дает характерные реакции на хлориды (ГФУ).

6. При добавлении смеси кислот азотной и серной концентрированных (1:9) появляется красное окрашивание. При добавлении воды – окраска переходит в коричневую, желтую, оранжевую. При добавлении хлороформа – хлороформный слой окрашивается в фиолетовый цвет.

7. Реакция кислотного гидролиза:

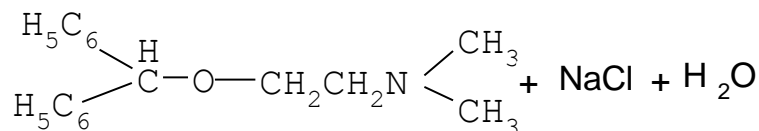
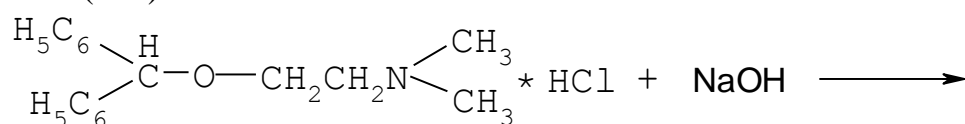


Определяют температуру плавления образовавшегося бензгидрола, которая после перекристаллизации должна быть 62-67° С.

**Количественное определение:**

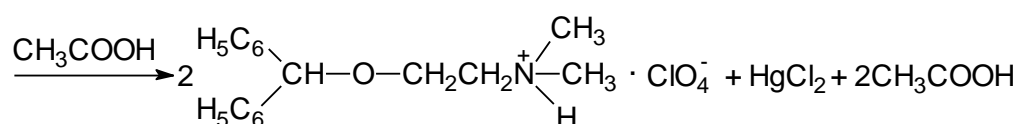
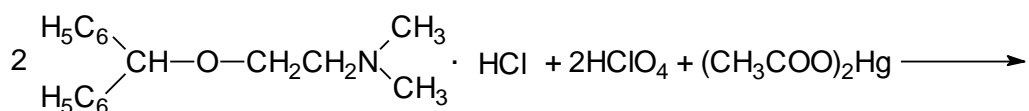
1. Алкалиметрия в спирте (ГФУ). Точка эквивалентности устанавливается потенциометрически, в расчет принимают объем титранта между двумя

скачками потенциалов на кривой титрования. Пересчет ведут на сухое вещество (s=1):

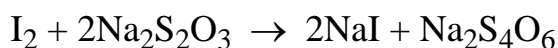
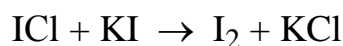
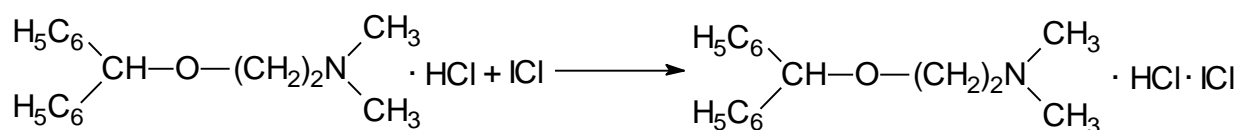


2. Кисотно-основное титрование в неводных средах; титруют раствором кислоты хлорной в среде кислоты уксусной безводной в присутствии ртути (II) ацетата (для связывания HCl) до зеленовато-голубого окрашивания (индикатор – кристаллический фиолетовый); (s=1).

Параллельно проводят контрольный опыт.



2. Йодхлорметрия, обратное титрование, индикатор – крахмал; (s=1):



3. Алкалиметрически по связанной HCl (в присутствии эфира, индикатор – фенолфталеин); (s=1).

4. Аргентометрически по Фольгарду (по связанной HCl); (s=1).

**Хранение.** В защищенном от света месте.

**Применение.** Противогистаминное (противоаллергическое) средство.

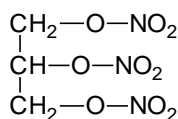
## Лекарственные средства, производные сложных эфиров неорганических кислот

Сложные эфиры неорганических кислот можно рассматривать как неорганические кислородсодержащие кислоты, в которых атом водорода замещен на органический радикал.

По физиологическому действию важное значение имеют сложные эфиры азотной и фосфорной кислот.

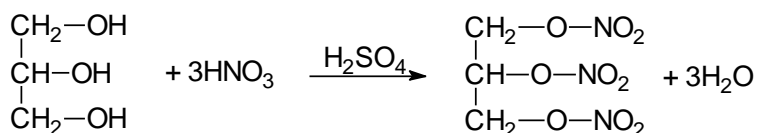
### ГЛИЦЕРИНА ТРИНИТРАТА РАСТВОР (GLYCEROLI TRINITRATIS SOLUTIO) (ГФУ)

#### Glyceryl trinitrate solution\*



этанольный раствор пропан-1,2,3-триола-тринитрата

**Получение.** Синтезируют при  $-15^\circ\text{C}$ , пропуская (тонкой струей) безводный глицерин через смесь кислот серной и азотной концентрированных:



**Описание.** Глицерина тринитрат раствор представляет собой прозрачную бесцветную или светло-желтого цвета жидкость. (Чистый глицерина тринитрат представляет собой бесцветную жидкость).

**Растворимость.** Глицерина тринитрат раствор смешивается с ацетоном и этанолом. (Чистый глицерина тринитрат практически не растворим в воде, легко растворим в этаноле, смешивается с ацетоном).

**Идентификация.** 1. ИК-спектр поглощения субстанции должен соответствовать эталонному спектру глицерина тринитрата (ГФУ).

2. Методом тонкослойной хроматографии (ГФУ).

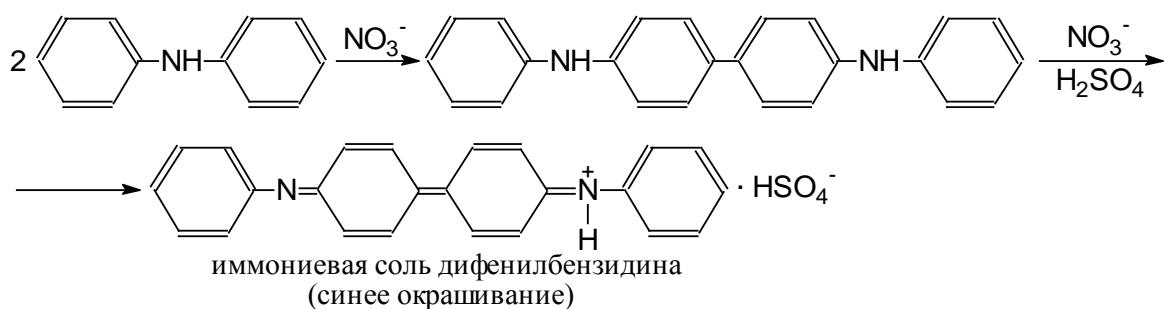
3. В сухом остатке (сушат субстанцию в струе азота при температуре около  $40^\circ\text{C}$ ) проводят реакции на нитраты:

а) с нитробензолом и ацетоном;

б) субстанция не обесцвечивает раствор калия перманганата (ГФУ).

4. Субстанция должна выдерживать требования раздела «Количественное определение» (ГФУ).

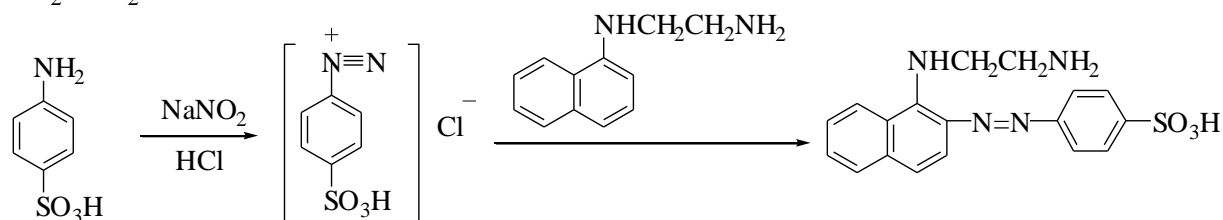
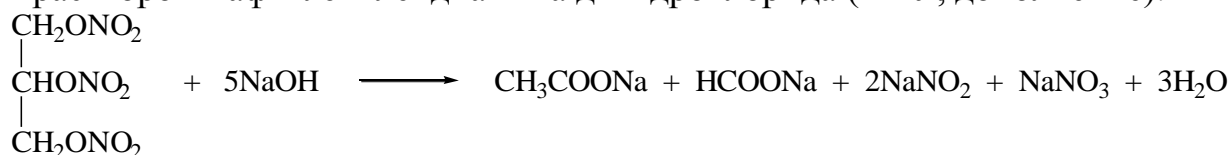
5. Реакция с дифениламином в присутствии кислоты серной концентрированной (реакция на остаток кислоты азотной, образующейся в результате гидролиза сложного эфира):



6. Реакция на остаток глицерина после гидролиза вещества – нагревание с калия гидросульфатом (образование акролеина).

### Количественное определение.

1. Абсорбционная спектрофотометрия в видимой области спектра ( $\lambda=540$  нм). Метод основан на определении оптической плотности окрашенного продукта, образованного после щелочного гидролиза вещества взаимодействием с раствором кислоты сульфаниловой в кислой среде и раствором нафтилэтилендиамина дигидрохлорида (ГФУ, дополнение):



Содержание глицерина тринитрата, в миллиграммах, рассчитывают по формуле:

$$\frac{A_T \cdot m_S \cdot C}{A_R \cdot m_T \cdot 60,8 \cdot 100}$$

где  $A_T$  – оптическая плотность раствора, полученного из 10 мл исследуемого раствора;

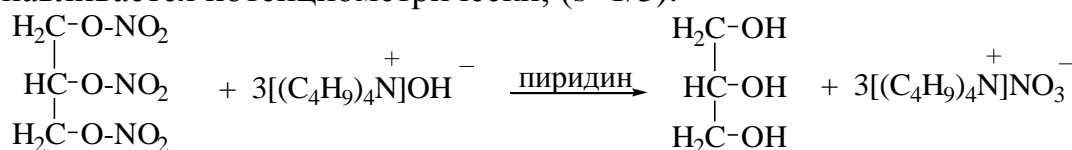
$m_T$  – масса навески субстанции, в миллиграммах;

$C$  – содержание  $\text{NaNO}_2$  в натрии нитрите, в процентах;

$A_R$  – оптическая плотность раствора, полученного из 10 мл раствора сравнения;

$m_S$  – масса навески натрия нитрита, в миллиграммах.

2. Алкалиметрия в неводной среде (в пиридине), титрант – тетрабутиламмония гидроксид (ГФУ). Точка эквивалентности устанавливается потенциометрически; ( $s=1/3$ ):



3. Фотоколориметрия, основанная на измерении светопоглощения ( $\lambda=410$  нм) продукта взаимодействия препарата с фенол-2,4-дисульфокислотой. Концентрацию нитроглицерина устанавливают с помощью



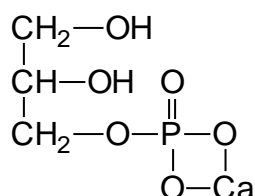
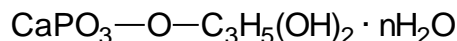


**Хранение.** В хорошо укупоренной таре, в прохладном защищенном от света месте.

Эринит, как и нитроглицерин, является взрывоопасным веществом.

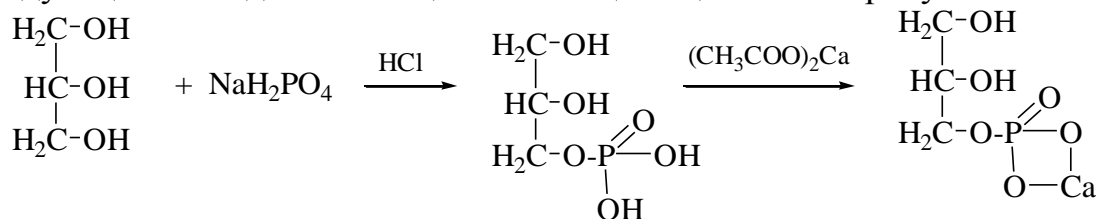
**Применение.** Спазмолитическое (коронарорасширяющее) средство.

## КАЛЬЦИЯ ГЛИЦЕРОФОСФАТ (CALCIUM GLYCERINOPHOSPHORICUM, CALCI GLYCEROPHOSPHAS)



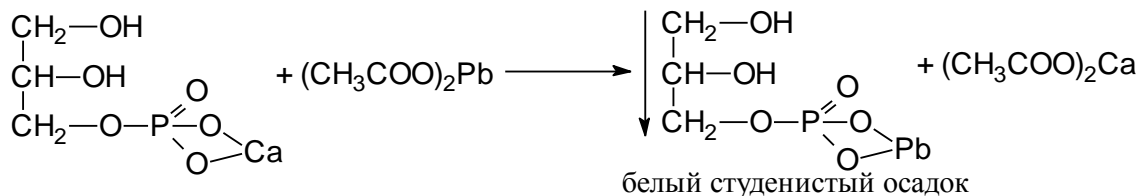
Глицеринофосфорнокальциевая соль, гидрат. Смесь α- и β-изомеров

**Получение.** Получают этерификацией глицерина избытком натрия дигидрофосфата в присутствии кислоты хлористоводородной, с последующим осаждением вещества кальция ацетатом в присутствии спирта:



**Идентификация.** 1. Субстанция дает характерные реакции на кальций.

2. Реакция на кислоту глицерофосфорную:



3. Реакция на остаток глицерина – при нагревании с калия гидросульфатом ощущается запах акролеина, а на бумаге, пропитанной калия тетрагидромеркуратом, образуется темное пятно (см. глицерин).

4. Полученный в реакции 3 остаток растворяют в кислоте азотной и фильтруют. Фильтрат дает характерные реакции на фосфаты:

1) с раствором серебра нитрата;

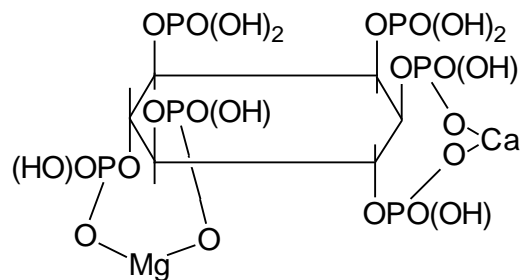
2) с молибдено-ванадиевым реактивом.

**Количественное определение.** Комплексометрия, индикатор – мурексид; (s=1).

**Хранение.** В хорошо укупоренной таре.

**Применение.** Общеукрепляющее и тонизирующее средство при гипотрофии, переутомлении, истощении нервной системы, рахите.

## ФИТИН (PHYTINUM)



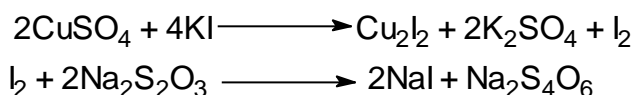
Фитин распространен в природе; содержится в семенах злаков: горохе, чечевице, конопле, подсолнечнике, картофеле и др. Представляет собой смесь кальциевых и магниевых солей инозитфосфорных кислот, главным образом, инозитгексафосфорной:

Получают из обезжиренных жмыхов или отходов крахмально-паточных производств, извлекаемых кислотой хлористоводородной разбавленной. Раствор очищают от белковых веществ и нейтрализуют раствором аммиака или натрия карбоната – при этом выделяется нерастворимый фитин. Добавлением кислоты хлористоводородной осадок может быть переведен в растворимую кислую соль и осажден спиртом в виде растворимого в воде фитина.

**Идентификация.** Раствор фитина в кислоте уксусной дает реакции на кальций и кислоту фосфорную.

**Количественное определение.** Куприйодометрия. Метод основан на взаимодействии фитина с раствором меди (II) сульфата с образованием медной соли инозитфосфорных кислот. Избыток раствора меди (II) сульфата определяют йодометрически, индикатор – крахмал. Параллельно проводят контрольный опыт.

Разность между титрованием контрольного и испытуемого раствора рассчитывают на фосфорный ангидрид ( $P_2O_5$ ); ( $s=1$ ):

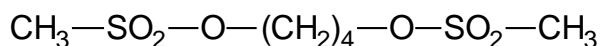


**Хранение.** В хорошо закупоренной таре, в сухом месте.

**Применение.** Фитин стимулирует цветение, усиливает рост и развитие костной ткани; улучшает функцию нервной системы при заболеваниях, связанных с недостатком фосфора в организме.

## МИЕЛОСАН (MYELOSANUM)

Busulfan\*



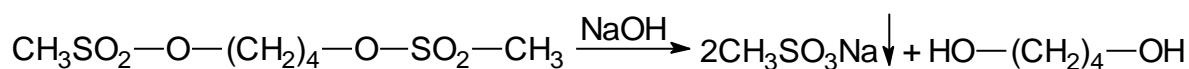
Бис-метилсульфоновый эфир бутандиола-1,4

**Описание.** Белый кристаллический порошок.

**Растворимость.** Очень мало растворим в воде и 95% спирте. Трудно растворим в ацетоне.

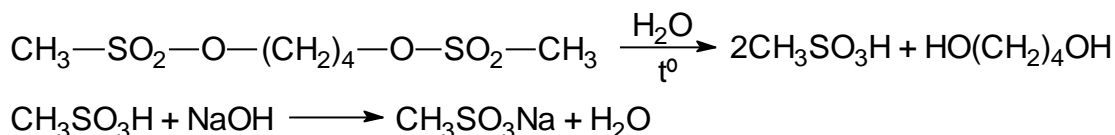
**Идентификация.**

1. При нагревании субстанции со спиртовым раствором натрия гидроксида образуется белый студенистый осадок:



2. После кипячения вещества с водным раствором натрия гидроксида раствор делят пополам: к одной части прибавляют 1 каплю раствора калия перманганата; появляется фиолетовое окрашивание, постепенно переходящее в зеленое. Другую часть раствора подкисляют кислотой серной разведенной и прибавляют 1 каплю раствора калия перманганата; окраска раствора не изменяется.

**Количественное определение.** Алкалиметрия после гидролиза, индикатор – фенолфталеин; (s=1/2):



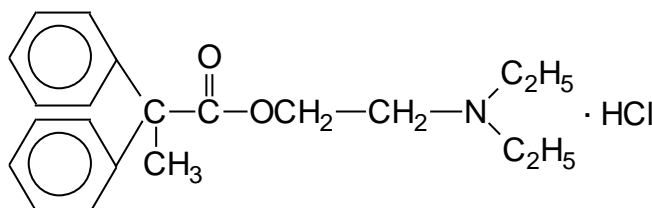
**Хранение.** В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света. При работе с миелосаном следует принимать меры, предохраняющие от попадания препарата на кожу и слизистые оболочки.

**Применение.** Противолейкемическое средство.

## Сложные эфиры арилалифатических кислот

### АПРОФЕН (APROPHENUM)

Aprofene\*



β-Диэтиламиноэтилового эфира 1,1-дифенилпропионовой кислоты гидрохлорид

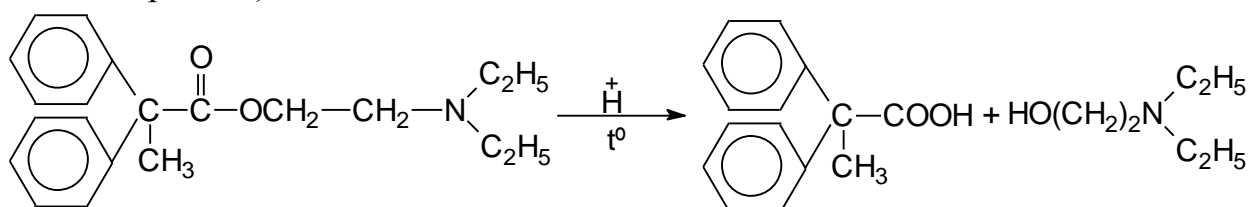
**Получение.** Реакцией взаимодействия кислоты дифенилпропионовой и β-диэтиламиноэтилхлорида.

**Описание.** Белый кристаллический порошок.

**Растворимость.** Легко растворим в воде, 95% спирте и хлороформе. Трудно растворим в ацетоне и бензоле.

**Идентификация.**

1. Реакция на хлориды с раствором серебра нитрата.
2. При растворении субстанции в кислоте серной концентрированной появляется зеленовато-желтое окрашивание. После взбалтывания раствор в течение продолжительного времени не стекает со стенок пробирки, оставляя их окрашенными.
3. К субстанции прибавляют раствор калия дихромата в кислоте серной. Пробирку накрывают кусочком фильтровальной бумаги, смоченной свежеприготовленным раствором натрия нитропруссиды и каплей пиперидина, и нагревают. Появляется синее пятно.
4. Реакция образования гидроксаматов железа (III) (сложноэфирная группа).
5. При прибавлении растворов меди (II) сульфата и аммония тиоцианата выделяется бурый осадок.
6. При взаимодействии с реактивом Марки образуется желтое окрашивание.
7. При выпаривании субстанции с кислотой азотной концентрированной и последующем прибавлении спиртового раствора калия гидроксида появляется фиолетовое окрашивание (реакция на 1,1-дифенилпропионовую кислоту, образующуюся в результате гидролиза):



8. При действии раствора аммония ванадата в кислоте серной концентрированной образуется зеленое окрашивание, переходящее в коричневое.

**Количественное определение.**

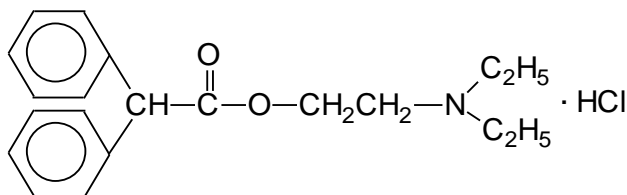
1. Ацидиметрия в неводной среде в присутствии ртути (II) ацетата, индикатор – кристаллический фиолетовый. Параллельно проводят контрольный опыт; (s=1).
2. В растворе для инъекций (Solutio Apropheni 1% pro injectionibus) и таблетках (Tabulettae Apropheni – 0,025) апрофен определяют алкалометрически (индикатор фенолфталеин); (s=1).
3. Аргентометрия (метод Фольгарда) по связанной кислоте хлористоводородной; (s=1).
4. Меркуриметрия; (s=1).

**Хранение.** В хорошо закупоренной таре.

**Применение.** Холинолитическое, спазмолитическое средство.

### СПАЗМОЛИТИН (SPASMOLYTINUM)

**Adiphenine hydrochloride\***



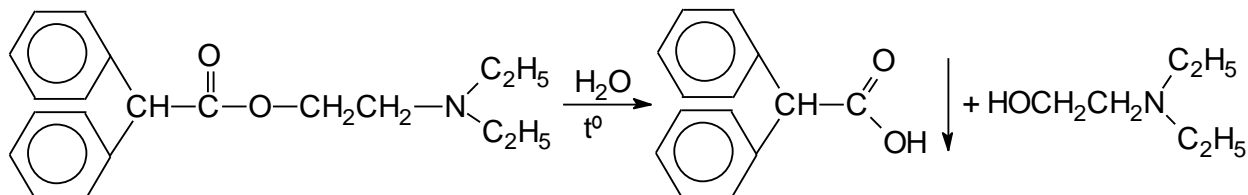
$\beta$ -Диэтиламиноэтилового эфира 1,1-дифенилуксусной кислоты гидрохлорид

**Описание.** Белый кристаллический порошок без запаха или с очень слабым запахом.

**Растворимость.** Легко растворим в воде и спирте, трудно – в хлороформе.

**Идентификация.**

1. При гидролизе субстанции образуется кислота дифенилуксусная, которую идентифицируют по характерной температуре плавления:



2. Субстанция дает характерные реакции на хлориды.

**Количественное определение.**

1. Ацидиметрия в неводной среде в присутствии ртути (II) ацетата, (s=1).

2. Алкалиметрия в присутствии органического растворителя; (s=1).

3. Аргентометрия (по Фольгарду); (s=1).

**Хранение.** В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия влаги и света.

**Применение.** Холинолитическое, спазмолитическое средство.

## *Литература.*

1. Державна фармакопея України. – 1-е вид. – Х.: РИРЕГ, 2001. – 556 с.
2. Державна фармакопея України. – 1-е вид., Доповнення 1. – Х.: РИРЕГ, 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: Вышейш. 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. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П. Безуглой. – К.: «Морион», 1999. – 896 с.