

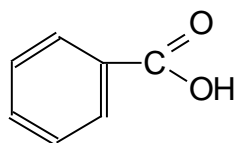


## **Лекарственные средства, производные ароматических кислот и оксикислот.**

### **План**

1. Лекарственные средства, производные бензойной кислоты: кислота бензойная, натрия бензоат – получение, методы анализа и применение.
2. Лекарственные средства, производные салициловой кислоты: кислота салициловая, натрия салицилат, кислота ацетилсалициловая, фенолсалицилат, метилсалицилат, салициламид, оксафенамид. Получение, методы анализа, применение.
3. Лекарственные средства, производные полиоксикислот. Дерматол. Получение, методы анализа и применение.

**Ароматические кислоты** – производные ароматических углеводородов, у которых один или несколько атомов водорода в бензольном ядре заменены на карбоксильную группу:



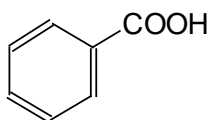
Введение карбоксильной группы в ароматический углеводород понижает токсичность, но одновременно появляется прижигающее действие.

Кислота бензойная ( $K_a=6,27 \cdot 10^{-5}$ ) немного сильнее по сравнению с уксусной ( $K_a=1,82 \cdot 10^{-5}$ ).

В медицине применяются ароматические кислоты, их соли, сложные эфиры и амиды.

### КИСЛОТА БЕНЗОЙНАЯ (ACIDUM BENZOICUM) (ГФУ)

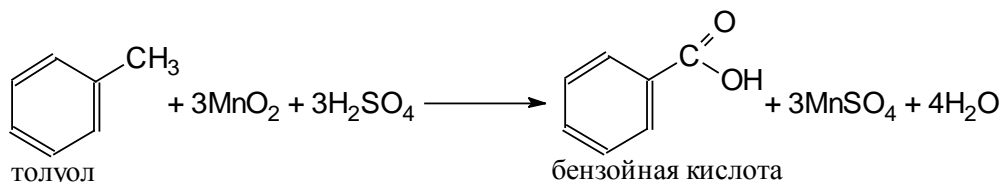
**Benzoic acid\***



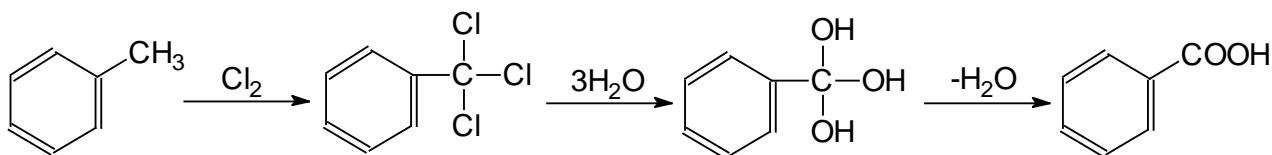
Бензолкарбоновая кислота

**Получение.** Бензойная кислота впервые открыта в бензойной смоле (Resina Benzoe – росном ладане) в 1608 г. Однако практически ее получают синтетически несколькими способами:

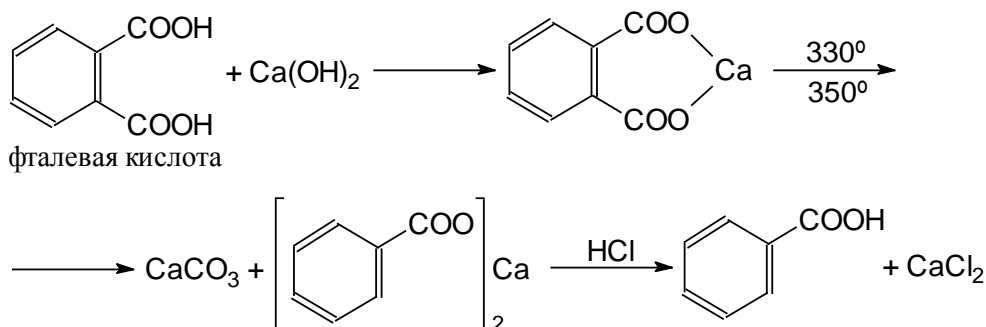
1. Окислением толуола:



2. Хлорированием толуола с последующим окислением образующегося бензотрихлорида:



3. Декарбокислированием фталевой кислоты:



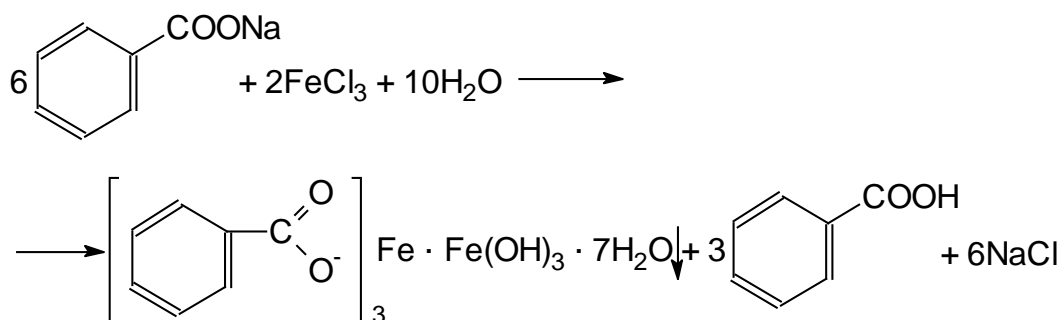
**Описание.** Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы, без запаха или с очень слабым специфическим запахом.

**Растворимость.** Мало растворима в воде, растворима в кипящей воде, легко растворима в 96 % спирте, эфире и жирных маслах.

**Идентификация.**

1. По температуре плавления, которая должна быть от 121 °С до 124 °С (ГФУ).

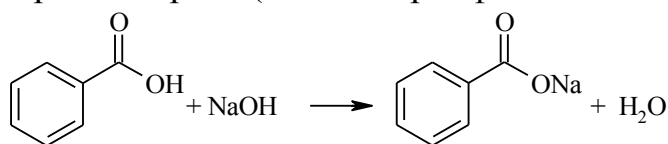
2. Характерна реакция с раствором железа (III) хлорида на бензоаты. В результате выпадает осадок – основной бензоат железа бледно-желтого цвета (ГФУ):



3. С раствором серебра нитрата образуется белый осадок.

**Количественное определение.**

Алкалиметрия в спиртовой среде (индикатор – феноловый красный); (s=1):

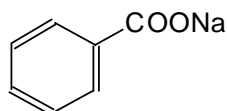


**Хранение.** В хорошо укупоренной таре.

**Применение.** Наружно в качестве противомикробного и фунгицидного средства. При приеме внутрь усиливает секрецию слизистых оболочек дыхательных путей, но как отхаркивающее средство применяют натриевую соль бензойной кислоты.

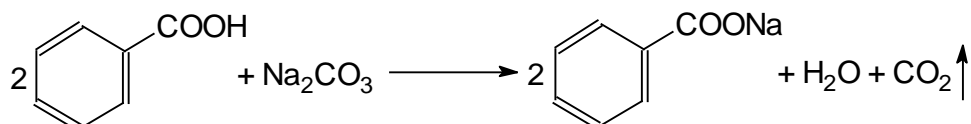
## НАТРИЯ БЕНЗОАТ (NATRII BENZOAS) (ГФУ)

Sodium benzoate\*



Натрия бензолкарбоксилат

**Получение.** Растворяют бензойную кислоту в растворе натрия карбоната:

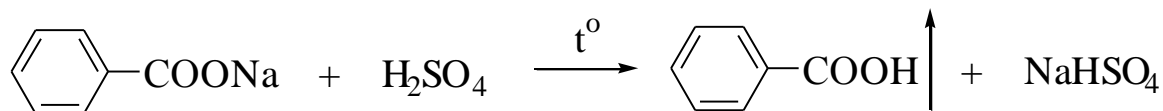


**Описание.** Кристаллический или гранулированный порошок или хлопья белого цвета. Слегка гигроскопичен.

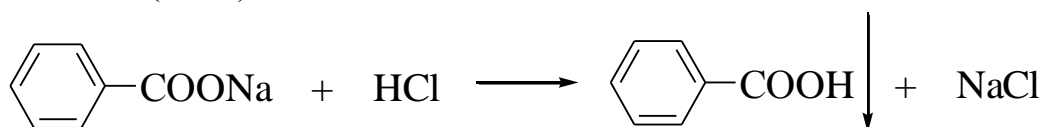
**Растворимость.** Легко растворим в воде, умеренно растворим в 90 % спирте.

**Идентификация.**

1. Субстанция дает реакции на бензоаты: в) при нагревании субстанции с кислотой серной концентрированной; на внутренних стенках пробирки образуется белый налет (ГФУ):



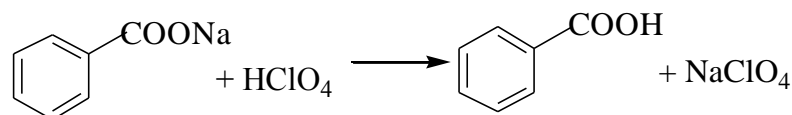
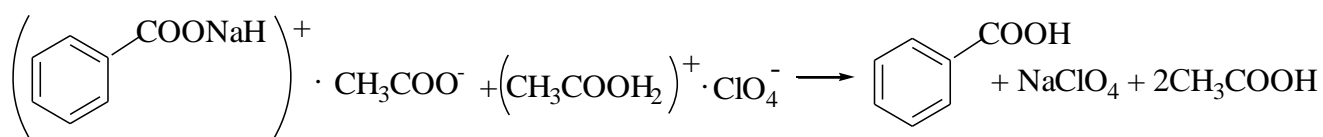
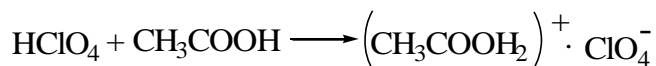
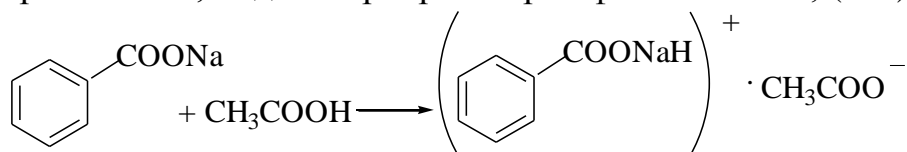
с) при взаимодействии с кислотой хлористоводородной концентрированной образуется белый осадок, температура плавления которого должна быть от 120°C до 124°C (ГФУ):



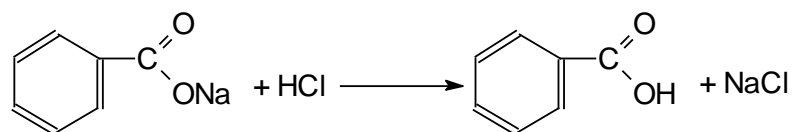
2. Субстанция дает реакцию на натрий (ГФУ).

**Количественное определение.**

1. Ацидиметрия в неводной среде (ГФУ). Субстанцию растворяют в кислоте уксусной безводной и титруют раствором кислоты хлорной до получения зеленого окрашивания, индикатор – раствор нафтолбензеина; (s=1):



2. Ацидиметрия. Титруют кислотой хлористоводородной в присутствии эфира, индикатор смешанный (метиловый оранжевый и метиленовый синий); (s=1):



**Хранение.** В хорошо закупоренной таре.

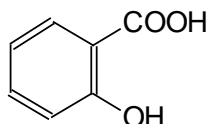
**Применение.** Внутрь как отхаркивающее при бронхитах и других заболеваниях верхних дыхательных путей в порошках и микстурах.

Применяют внутривенно (15% раствор) при абсцессе легкого, гнилостном бронхите.

Натрия бензоат применяют также для исследования антитоксической функции печени.

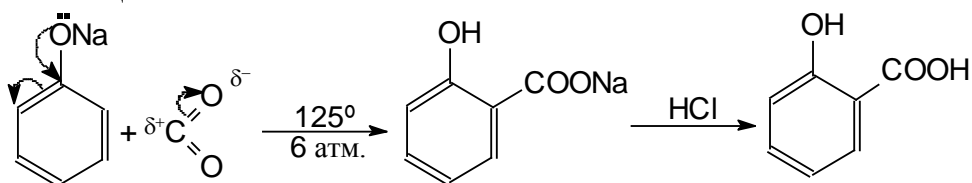
Используется для получения кофеин-бензоата натрия.

## КИСЛОТА САЛИЦИЛОВАЯ (ACIDUM SALICYLICUM)



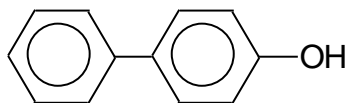
*o*-Оксибензойная кислота

**Получение.** По методу Кольбе усовершенствованным Шмидтом. Реакция идет с неионизированным твердым натрия фенолятом и углерода (IV) оксида при температуре 125°C. Происходит реакция электрофильного замещения в бензольном кольце:



При более высоких температурах 250°-300° и особенно из калия фенолята получается *para*-изомер.

При синтезе кислоты салициловой может образовываться небольшое количество оксидифенила:



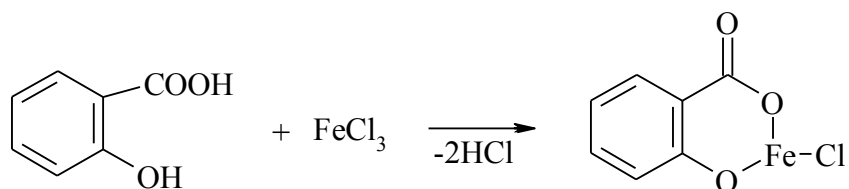
После растворения субстанции в растворе натрия карбоната, примесь оксидифенила извлекают эфиром.

**Описание.** Белые или бесцветные игольчатые кристаллы или легкий кристаллический порошок, сладковато-кислый на вкус.

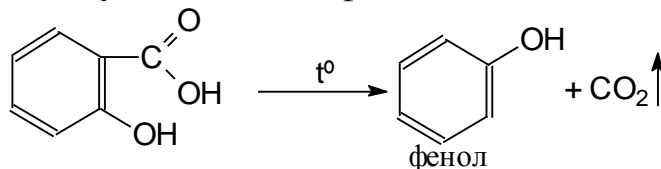
**Растворимость.** Мало растворим в холодной воде (1:500) и в кипящей воде (1:15), легко растворим в спирте (1:3) и эфире (1:2).

**Идентификация.**

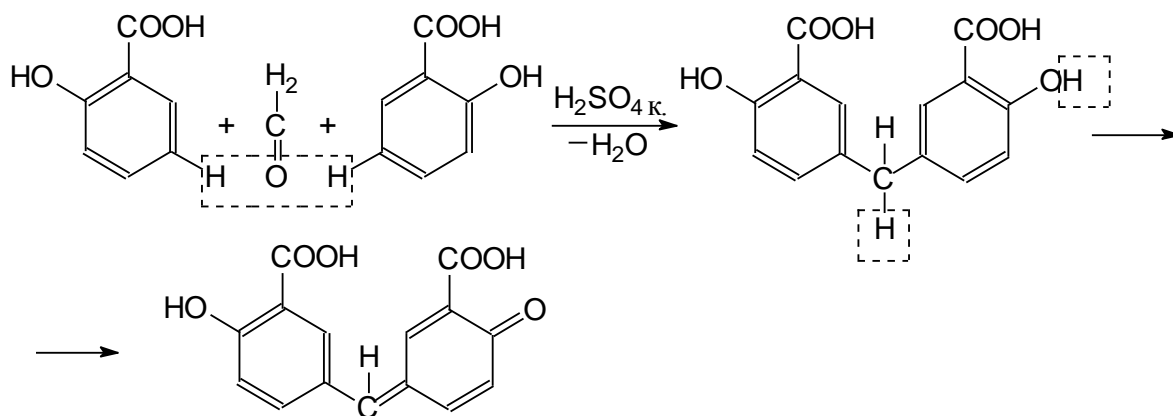
1. ИК-спектр поглощения субстанции должен соответствовать ИК-спектру ФСО салициловой кислоты (Ph. Eur.).
2. По температуре плавления, которая должна быть от 158 до 161°C.
3. Идентифицируют салицилат-ион реакцией с раствором железа (III) хлорида по образованию фиолетового окрашивания:



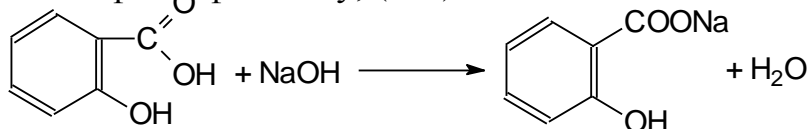
4. При нагревании кислоты салициловой в жестких условиях или в присутствии солей органических кислот (натрия цитрат) происходит ее декарбоксилирование и ощущается запах фенола:



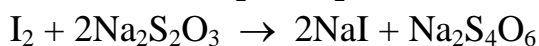
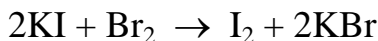
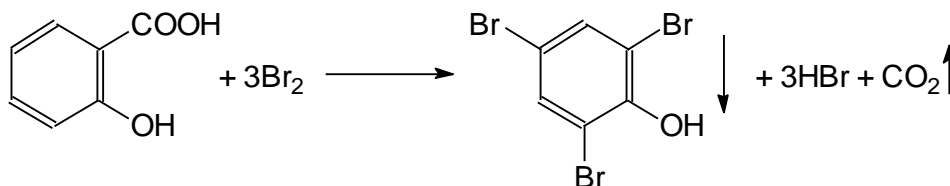
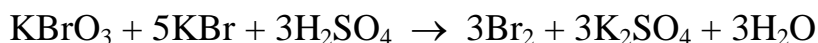
5. При взаимодействии с формальдегидом в присутствии кислоты серной концентрированной появляется красное окрашивание за счет образования красителя дифенилметанового ряда:



**Количественное определение.** 1. Алкалиметрия в среде спирта, нейтрализованного по фенолфталеину; (s=1):



2. Броматометрия, обратное титрование, индикатор – раствор крахмала; (s=1):



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

**Применение.** Наружно как антисептическое, отвлекающее, раздражающее и кератолитическое средство.

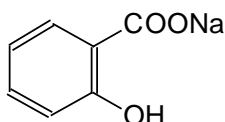
**Лекарственные формы:**

**Камфоцин** – линимент, применяющийся для втирания при ревматизме, артритах.

**Гальманин** – присыпка при потливости ног. Входит в состав мозольных пластырей.

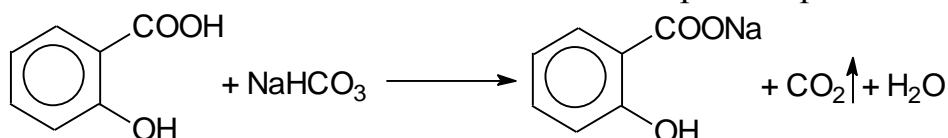
## НАТРИЯ САЛИЦИЛАТ (NATRII SALICYLAS) (ГФУ)

**Sodium salicylate\***



Натрия 2-гидроксибензолкарбоксилат

**Получение.** Взаимодействием салициловой кислоты с натрия гидрокарбонатом или эквивалентным количеством натрия гидроксида:



**Описание.** Кристаллический порошок белого цвета или мелкие бесцветные кристаллы, или блестящие пластинки.

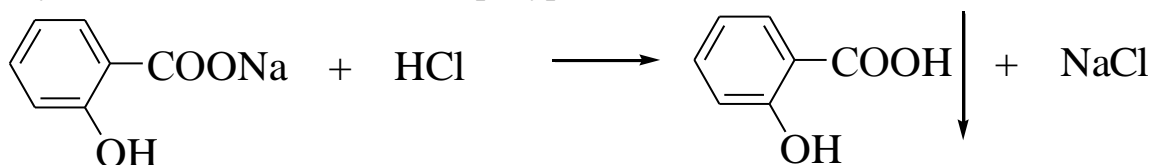
**Растворимость.** Легко растворим в воде, умеренно растворим в 96 % спирте.

**Идентификация.**

1. Инфракрасный спектр поглощения субстанции должен соответствовать ИК-спектру ФСО натрия салицилата (ГФУ).

2. Субстанция дает реакции на салицилаты (ГФУ): а) с раствором железа (III) хлорида образуется фиолетовое окрашивание, не исчезающее при добавлении кислоты уксусной (см. кислота салициловая);

в) при взаимодействии с кислотой хлористоводородной концентрированной образуется белый осадок с температурой плавления 156°C – 161°C:



3. Субстанция дает реакции на натрий (ГФУ).

**Количественное определение.**

1. Ацидиметрия в неводной среде (ГФУ) (см. натрия бензоат); (s=1).

2. Ацидиметрия в присутствии эфира (см. натрия бензоат); (s=1).

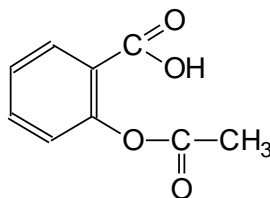
3. Броматометрия, обратное титрование; (s=1).

**Хранение.** В хорошо закупоренной таре, предохраняющей от действия света, в сухом месте.

**Применение.** Анальгезирующее, жаропонижающее и противовоспалительное средство.

**КИСЛОТА АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ (ACIDUM ACETYLSALICYLICUM) (ГФУ)**

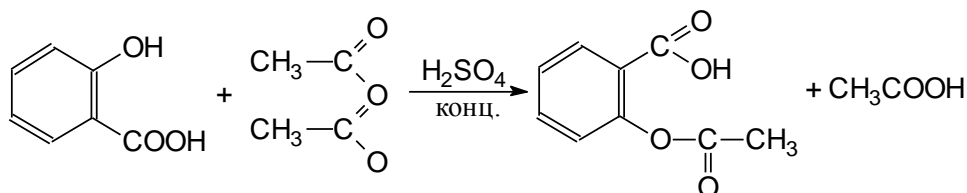
**Acetylsalicylic acid\***



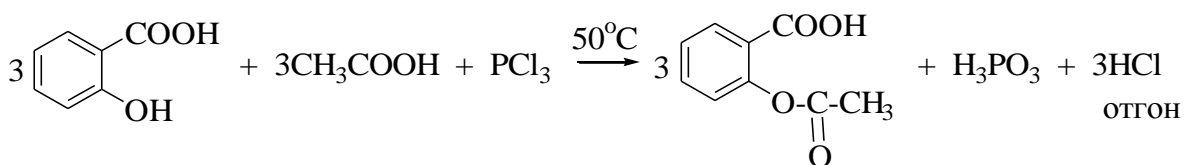
2-(Ацетокси)бензойная кислота

**Получение.** Кислоту ацетилсалициловую можно получить несколькими методами:

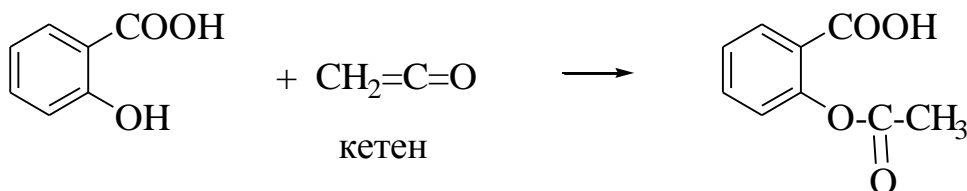
1.



2.



3.



**Описание.** Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы.

**Растворимость.** Мало растворима в воде, легко растворима в 96 % спирте, растворима в эфире.

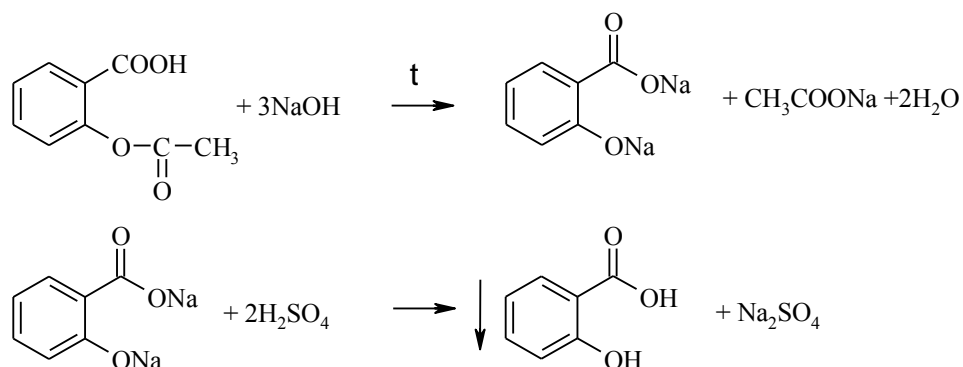
Плавится при температуре около 143°C (мгновенный метод).

**Идентификация.**

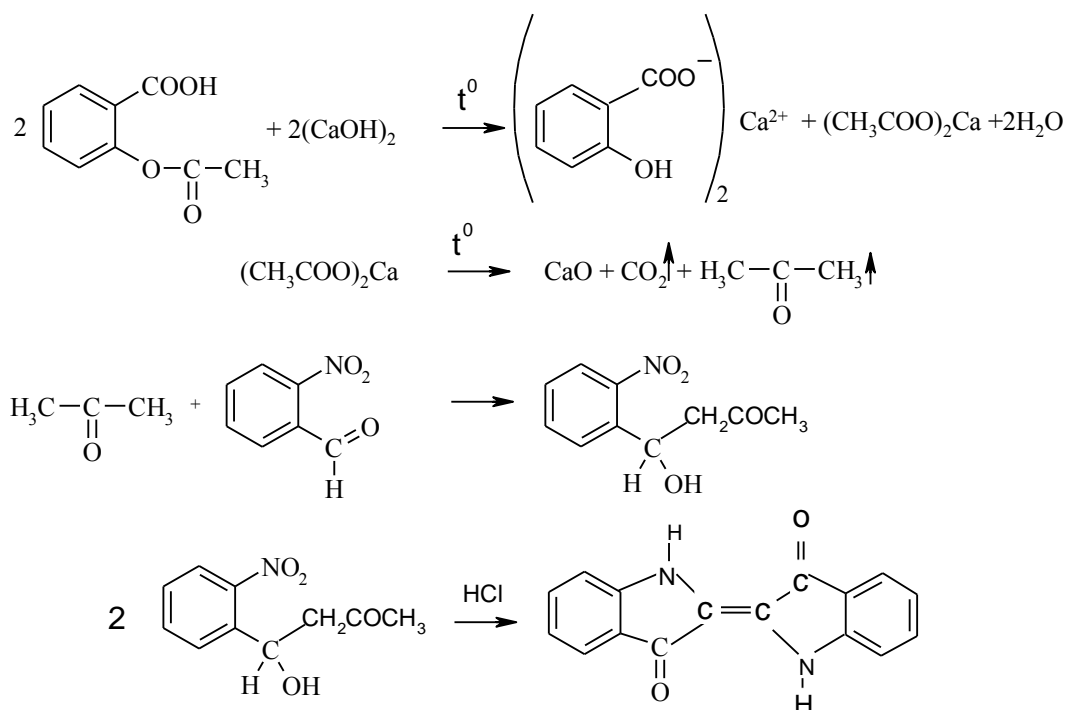
1. Инфракрасный спектр поглощения субстанции должен соответствовать ИК-спектру ФСО кислоты ацетилсалициловой (ГФУ).

2. После щелочного гидролиза субстанции и последующей нейтрализации кислотой серной разведенной выпадает белый кристаллический осадок с температурой плавления от 156°C до 161°C (ГФУ):

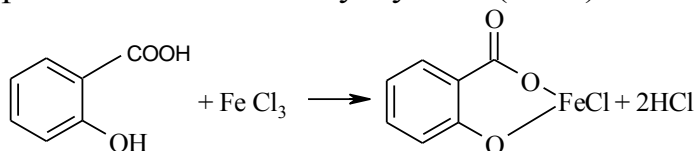




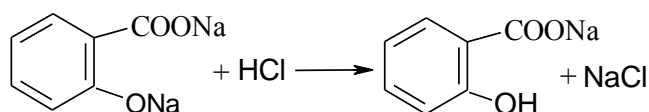
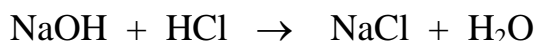
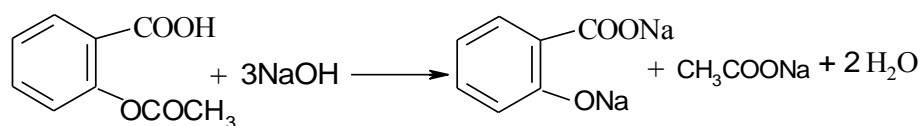
3. Субстанцию нагревают с кальция гидроксидом, образующиеся пары окрашивают фильтровальную бумагу, пропитанную раствором нитробензальдегида в желтовато-зелёный или голубовато-зелёный цвет, переходящий после подкисления кислотой хлористоводородной разведенной в голубой цвет (ГФУ):



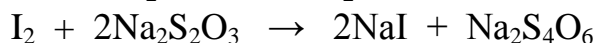
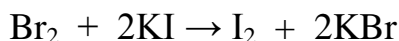
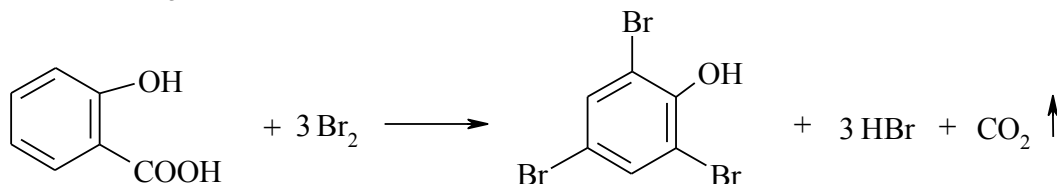
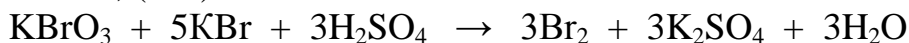
4. Осадок, полученный в испытании 2, дает реакцию на салицилаты с раствором железа (III) хлорида; появляется фиолетовое окрашивание, не исчезающее после прибавления кислоты уксусной (ГФУ):



**Количественное определение.** 1. Алкалиметрия, обратное титрование (ГФУ). Метод основан на омылении субстанции раствором натрия гидроксида, избыток которого оттитровывают кислотой хлористоводородной (индикатор – фенолфталеин); (s=1/2). Параллельно проводят контрольный опыт:



2. Броматометрия после гидролиза, обратное титрование, индикатор – раствор крахмала; (s=1):

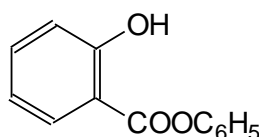


**Хранение.** В хорошо укупоренной таре.

**Применение.** Противовоспалительное, жаропонижающее, болеутоляющее средство. Применяется для предупреждения образования тромбов, при тромбозе сосудов сетчатки, при нарушении мозгового кровообращения. Для предупреждения осложнений и уменьшения приступов стенокардии при ишемической болезни сердца.

**Лекарственные формы.** Аскофен, новоцефальгин, цитрамон, седальгин, асфен.

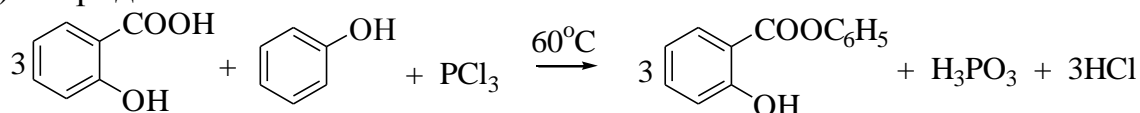
## ФЕНИЛСАЛИЦИЛАТ (PHENYLII SALICYLAS) САЛОЛ (SALOLUM)



Фениловый эфир салициловой кислоты

Фенилсалицилат был синтезирован и предложен как дезинфицирующее средство желудочно-кишечного тракта М.В. Ненцким в 1886 г. Положенный в основу этого синтеза принцип называется «принципом Ненцкого» или «принцип салола». Он заключается в том, что биологически активные вещества, производные органических кислот, предназначенные для воздействия на кишечник, следует вводить не в чистом виде, а в виде их сложных эфиров. Этим устраняется раздражающее действие кислоты на слизистую оболочку желудка. Салол постепенно омыляется в щелочной среде кишечника с образованием фенола и кислоты салициловой, оказывая антисептическое действие на кишечную флору.

**Получение.** На сплав фенола с салициловой кислотой действуют фосфора (III) хлоридом:

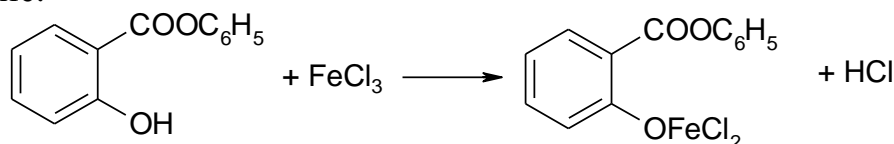


После прибавления всего фосфора (III) хлорида температуру повышают до  $100^\circ\text{C}$ , затем охлаждают до  $50\text{-}55^\circ\text{C}$ .

**Описание.** Белый кристаллический порошок или мелкие бесцветные кристаллы со слабым запахом.

**Растворимость.** Практически не растворим в воде; растворим в спирте и растворах едких щелочей; легко растворим в хлороформе; очень легко - в эфире.

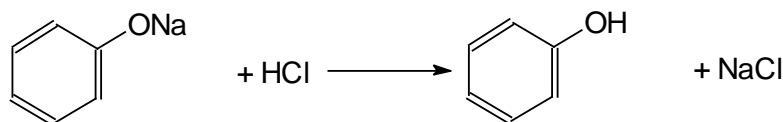
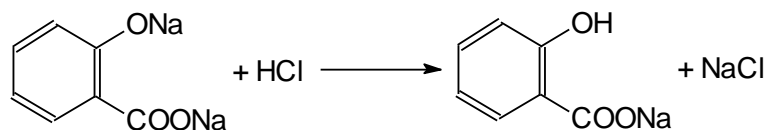
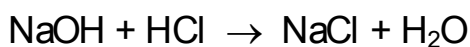
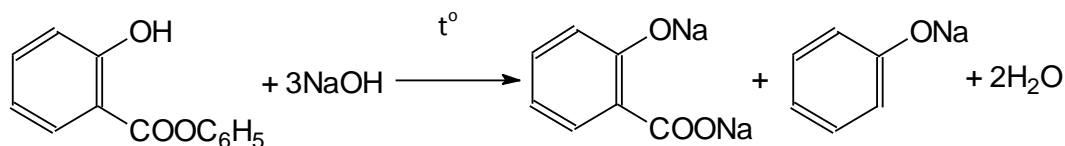
**Идентификация.** 1. С раствором железа (III) хлорида образует фиолетовое окрашивание:



2. После щелочного гидролиза вещества и подкисления кислотой хлористоводородной ощущается запах фенола и выпадает осадок кислоты салициловой с температурой плавления от  $156^\circ\text{C}$  до  $161^\circ\text{C}$ .

3. Субстанция после щелочного гидролиза дает реакцию на кислоту салициловую с формальдегидом (см. кислоту салициловую).

**Количественное определение.** 1. Кислотно-основное титрование после щелочного гидролиза. Избыток натрия гидроксида и образовавшиеся феноляты титруют раствором кислоты хлористоводородной, индикатор – бромкрезоловый пурпуровый ( $s=1$ ):



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

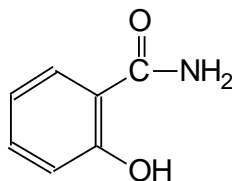
**Применение.** Применяют внутрь при заболеваниях кишечника (колитах, энтероколитах), а также циститах, пиелитах, пиелонефритах.

В щелочной среде кишечника салол распадается на фенол и салициловую кислоту, которая действует угнетающе на кишечную флору.

Лекарственные формы «Бесалол», «Уробесал», «Тансал».

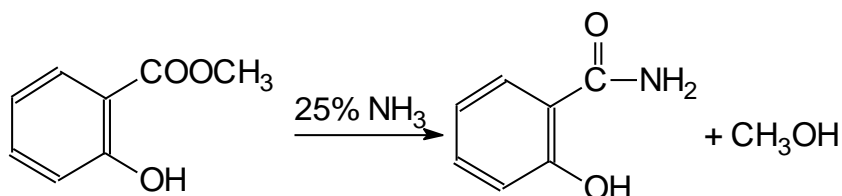
## САЛИЦИЛАМИД (SALICYLAMIDUM)

Salicylamide\*



Амид салициловой кислоты

**Получение.** Из метилсалицилата действием раствора аммиака:

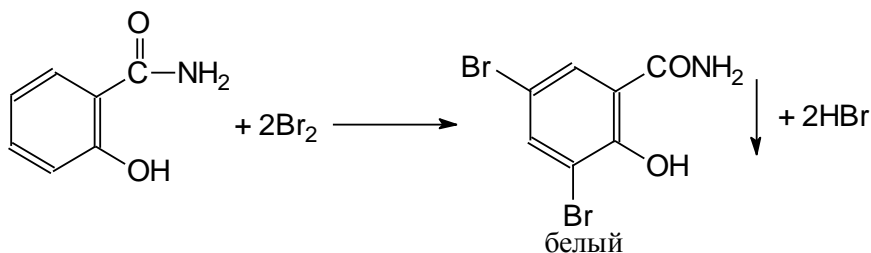


**Описание.** Белый кристаллический порошок без запаха. При нагревании возгоняется.

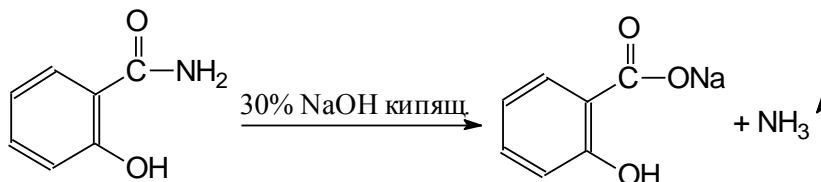
**Растворимость.** Очень мало растворим в воде. Растворим в 95% спирте, эфире, мало растворим в хлороформе.

**Идентификация.** 1. Общая реакция на фенольный гидроксил с раствором железа (III) хлорида (красно-фиолетовое окрашивание).

2. Образование дибромпроизводного с бромной водой:



3. Амидную группу определяют по выделению аммиака после щелочного гидролиза:



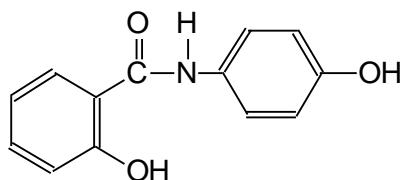
**Количественное определение.** Модифицированный метод определения азота в органических соединениях. Субстанцию гидролизуют 30% раствором натрия гидроксида. Выделившийся аммиак отгоняют в приемник с раствором кислоты хлористоводородной и избыток кислоты хлористоводородной оттитровывают раствором натрия гидроксида (см. аминокислоты алифатического ряда)

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

**Применение.** Болеутоляющее, жаропонижающее средство. Для уменьшения побочных явлений препарат принимают после еды и запивая большим количеством воды. Входит в состав свечей «Цефекон».

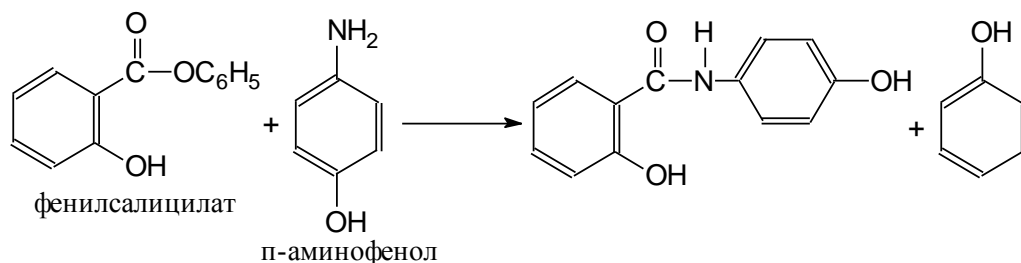
## ОКСАФЕНАМИД (ОХАРНЕНАМИДУМ)

**Osalmid\***



*n*-Оксифенилсалициламид

**Получение.**

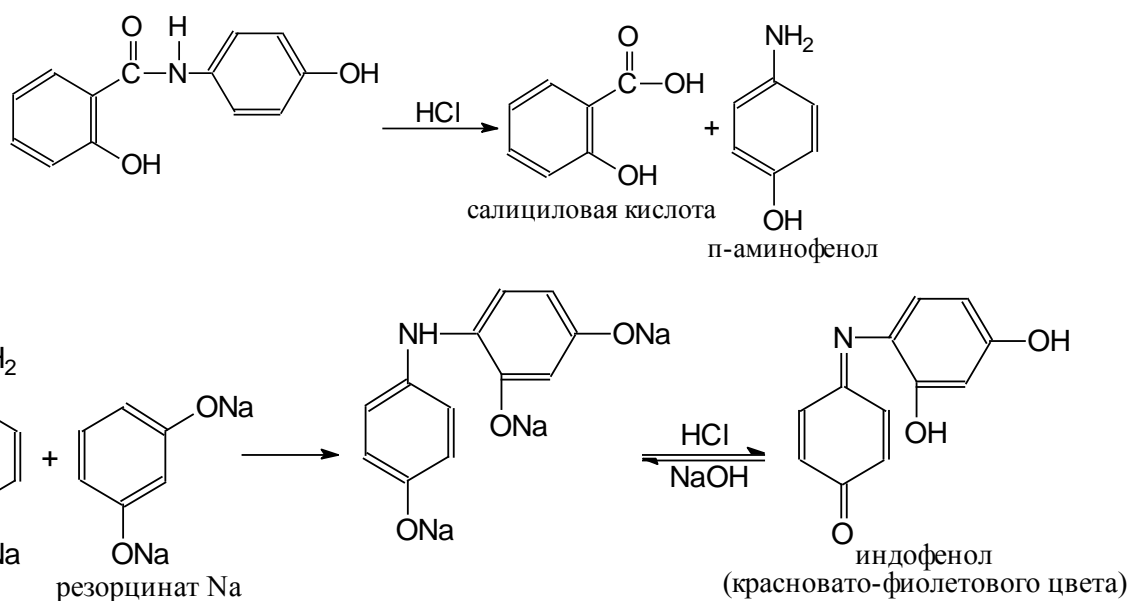


**Описание.** Белый или белый с лиловато-серым оттенком порошок без запаха.

**Растворимость.** Практически не растворим в воде, легко растворим в 95% спирте и растворах щелочей, трудно растворим в эфире.

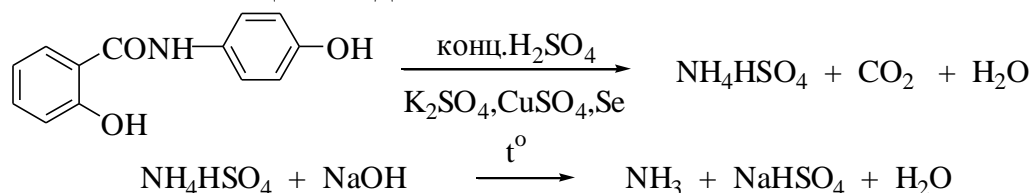
**Идентификация.**

1. После кислотного гидролиза реакционную смесь подщелачивают и добавляют резорцин:



2. С раствором железа (III) хлорида образуется красно-фиолетовое окрашивание.

**Количественное определение.** Методом определения азота в органических соединениях после минерализации кислотой серной в присутствии калия сульфата, меди (II) сульфата и селена. Полученный аммония гидросульфат кипятят с 30% раствором натрия гидроксида и образовавшийся аммиак определяют как в салициламиде:

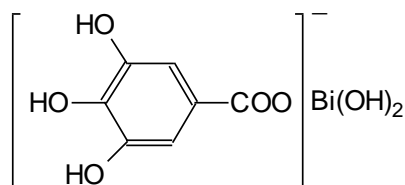


**Хранение.** В хорошо закупоренной таре, в защищенном от света месте.

**Применение.** Усиливает образование и выделение желчи, оказывает спазмолитическое действие и снимает или уменьшает спазм желчевыводящих путей. Применяют в качестве желчегонного средства.

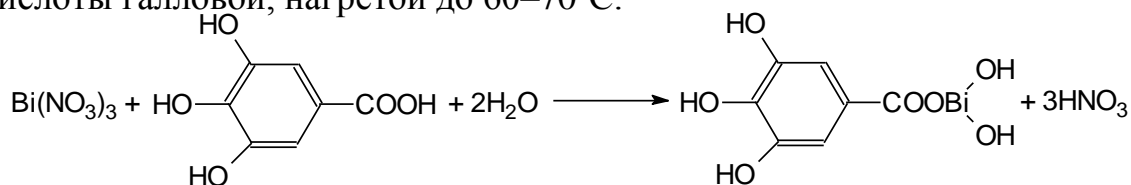
Из полиоксикарбоновых кислот применяется производное галловой кислоты – основной галлат висмута.

## ДЕРМАТОЛ (DERMATOLUM, BISMUTHUM SUBGALLICUM)



Висмута галлат основной

**Получение.** Растворяют висмута (III) нитрат в кислоте уксусной и разбавляют водой. Раствор нагревают до 30–40°C и добавляют раствор кислоты галловой, нагретой до 60–70°C.

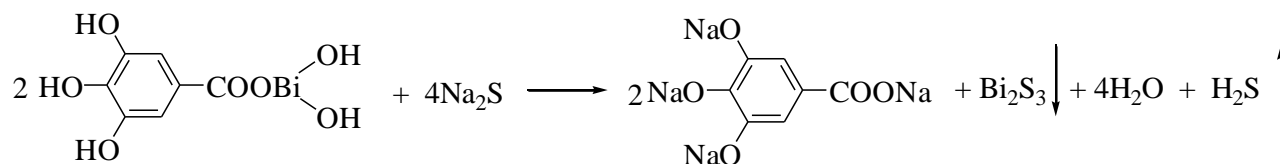


**Описание.** Аморфный порошок желтого цвета, без запаха и вкуса.

**Растворимость.** Практически не растворим в воде, 95% спирте и эфире; растворим при нагревании в минеральных кислотах с разложением; легко растворим в растворе натрия гидроксида, образуя желтый раствор, быстро краснеющий на воздухе.

**Идентификация.**

1. С раствором натрия сульфида появляется коричнево-черный осадок:



2. Полученную в реакции 1 смесь фильтруют и к фильтрату прибавляют раствор железа (III) хлорида; образуется черно-синее окрашивание (галловая кислота).

**Количественное определение.** Комплексометрия. После окисления в колбе Кьельдаля азотной и хлорной кислотой, титруют натрия эдетатом, индикатор пирокатехиновый фиолетовый (или ксиленовый оранжевый) до перехода синей (или красной) окраски в желтую. Расчет ведут на  $\text{Bi}_2\text{O}_3$  ( $s=1/2$ ).

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

**Применение.** Наружно как антисептическое, вяжущее и подсушивающее средство при воспалительных заболеваниях кожи и слизистых оболочек (язвы, экземы, дерматиты) в присыпках, мазях, свечах.

## 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. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П. Безуглой. – К.: «Морион», 1999. – 896 с.