

Лікарські речовини – похідні ароматичних кислот та оксикислот.

План

- 1. Лікарські речовини – похідні бензойної кислоти: кислота бензойна, натрію бензоат.**
- 2. Лікарські речовини – похідні саліцилової кислоти: кислота саліцилова, натрію саліцилат, кислота ацетилсаліцилова, фенілсаліцилат, саліциламід, оксафенамід.**
- 3. Лікарські речовини, похідні поліоксикислот. Дерматол.**

Ароматичні кислоти – похідні ароматичних вуглеводнів, які містять одну або декілька карбоксильних груп, безпосередньо зв'язаних з ароматичним ядром.

При введенні карбоксильної групи в ароматичний вуглеводень знижується токсичність сполуки, але одночасно з'являється припікаюча дія.

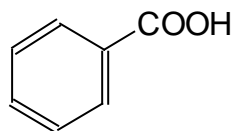
Ароматичні кислоти, зокрема бензойна, трохи сильніші порівняно з оцтовою, що пояснюється ефектом супряження карбоксильної групи з фенольним радикалом.

У медицині ароматичні кислоти застосовуються як слабкі антисептики, а їх солі – як носії специфічних аніонів.

ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ – ПОХІДНІ БЕНЗОЙНОЇ КИСЛОТИ

До лікарських засобів похідних бензойної кислоти належать сама кислота бензойна та її натрієва сіль – натрію бензоат.

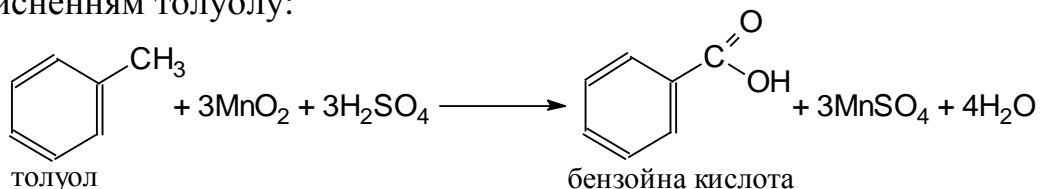
Кислота бензойна (*Acidum benzoicum*) (ДФУ)



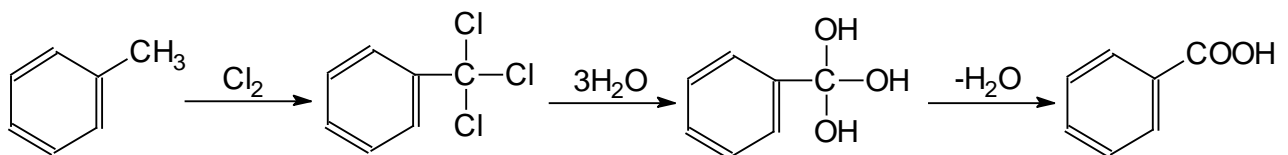
Бензолкарбонова кислота

Здобування. Кислота бензойна вперше відкрита в бензойній (росноладанній) смолі *Resina Benzoe* в 1608 році. Однак практично її отримують синтетично декількома способами:

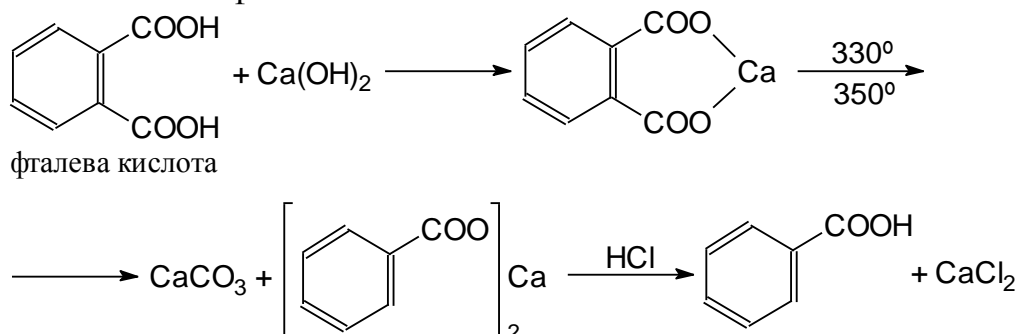
1. Окисненням толуолу:



2. Хлоруванням толуолу з подальшим гідролізом бензотрихлориду:



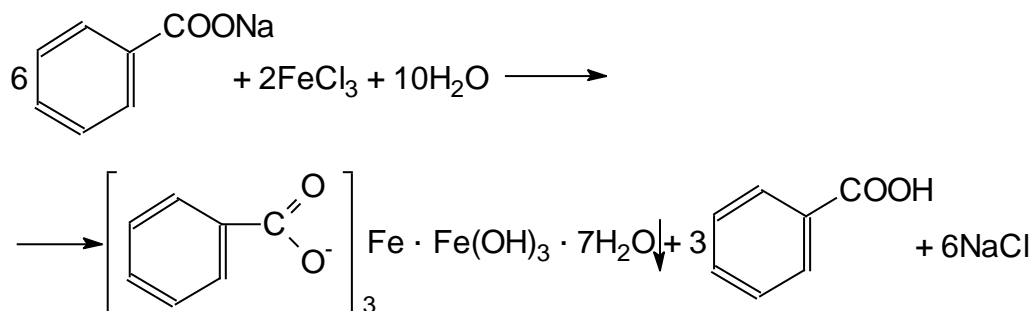
3. Декарбоксілюванням фталевої кислоти:



Властивості. Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали без запаху або з дуже слабким специфічним запахом. При нагріванні сублимується. Мало розчинний у воді, розчинний у киплячій воді, легко розчинний у 96%-вому спирті, ефірі і жирних оліях.

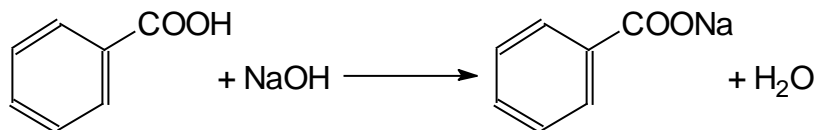
Ідентифікація. 1. За температурою плавлення.

2. Характерна реакція з феруму (III) хлоридом. Кислоту бензойну розчиняють у розчині натрію гідроксиду (реакція розчину повинна бути нейтральною). При додаванні розчину феруму (III) хлориду випадає рожево-жовтий осад основного феруму (III) бензоату:



2. Нефармакопейна реакція – з розчином аргентуму нітрату утворюється білий осад.

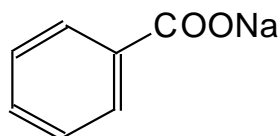
Кількісне визначення. Алкаліметрія у спиртовому середовищі, пряме титрування, індикатор – феноловий червоний, $s = 1$:



Зберігання. У добре закупореній тарі.

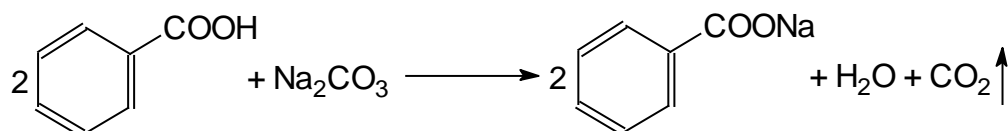
Застосування. Зовнішньо як протимікробний і фунгіцидний засіб.

Натрію бензоат (Natrii benzoas, Natrium benzoicum)



Натрію бензолкарбоксилат

Здобування. Розчиненням кислоти бензойної в розчині соди:

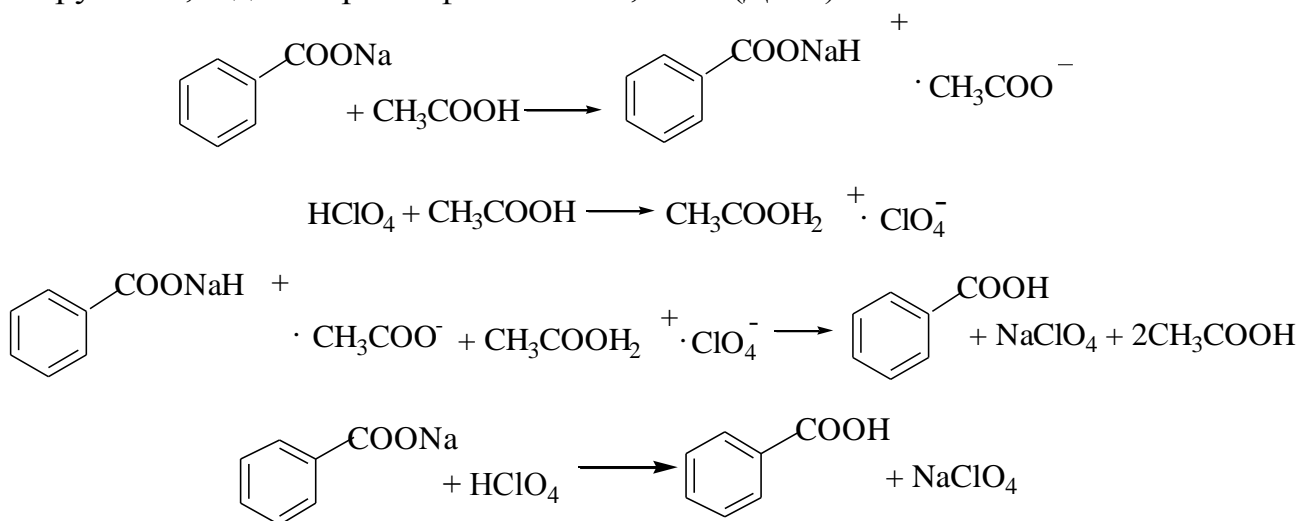


Властивості. Кристалічний або гранульований порошок або пластівці білого кольору, слабо гігроскопічний. Легко розчинний у воді, помірно розчинний у спирті 90%-вому.

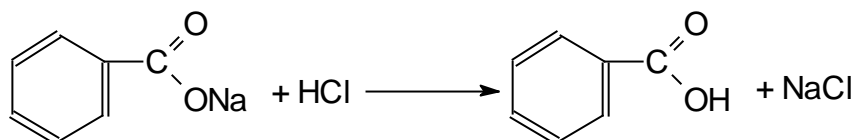
Ідентифікація. 1. Субстанція дає реакції на бензоати.

2. Субстанція дає реакції на натрій.

Кількісне визначення. 1. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування, індикатор – нафтолбензеїн, $s = 1$ (ДФУ):



2. Ацидиметрія, пряме титрування в присутності ефіру для екстракції кислоти бензойної, яка може впливати на рН розчину і змінювати забарвлення індикатору раніше точки еквівалентності, індикатор – суміш метилового оранжевого і метиленового синього, $s = 1$:

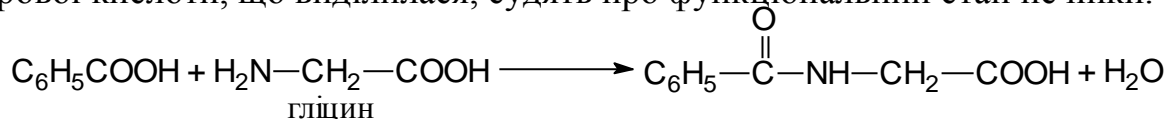


Зберігання. У добре закупореній тарі.

Застосування. Перорально як відхаркувальний засіб при бронхітах та інших захворюваннях верхніх дихальних шляхів у порошках і мікстурах.

Вводять також у вену (15%-вий розчин) при абсцесі легень, гнійному бронхіті.

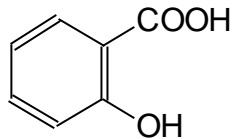
Натрію бензоат застосовують також для дослідження антитоксичної функції печінки. Суть методу в тому, що амінооцтова кислота (гліцин), що утворюється в печінці, вступає в реакцію з введеною в організм кислотою бензойною, внаслідок чого утворюється гіпурова кислота. А по кількості гіпурової кислоти, що виділилася, судять про функціональний стан печінки.



ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ – ПОХІДНІ САЛІЦИЛОВОЇ КИСЛОТИ

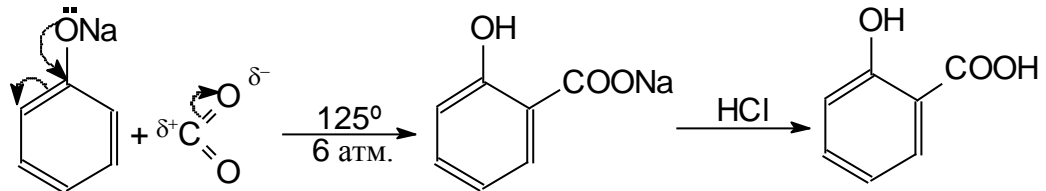
Саліцилова кислота широко розповсюджена в природі. Вона зустрічається в рослинах як у вільному стані, так і у вигляді метилового ефіру. В медичній практиці застосовується кислота саліцилова, її натрієва сіль, ефіри кислоти саліцилової по карбоксильній групі (метилсаліцилат, фенілсаліцилат) і фенольному гідроксилу (кислота ацетилсаліцилова), а також амідовані похідні кислоти саліцилової, такі як саліциламід, оксафенамід.

Кислота саліцилова (Acidum salicylicum)



o-Оксибензойна кислота

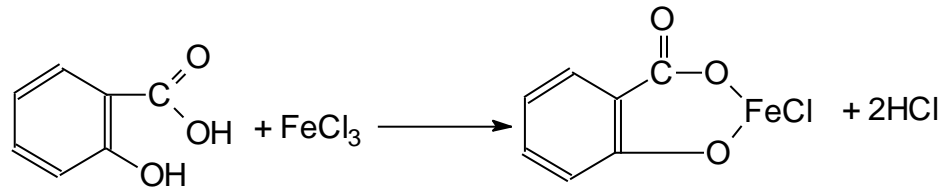
Здобування. За методом Кольбе, вдосконаленим Шмідтом. Взаємодією твердого натрію феноляту і вуглецю (IV) оксиду при температурі 125°C. Відбувається реакція електрофільного заміщення в бензольному кільці:



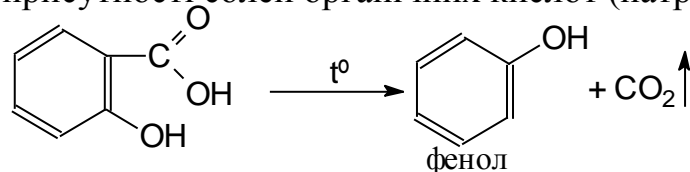
При більш високих температурах (250°-300°C) і особливо з калію феноляту утворюється *para*-ізомер.

Властивості. Білі дрібні голчаті кристали або дрібний кристалічний порошок без запаху. Леткий з водяною парою. При обережному нагріванні сублимується. Мало розчинний у воді, розчинний у киплячій воді, легко розчинний у спирті, ефірі, важко розчинний у хлороформі.

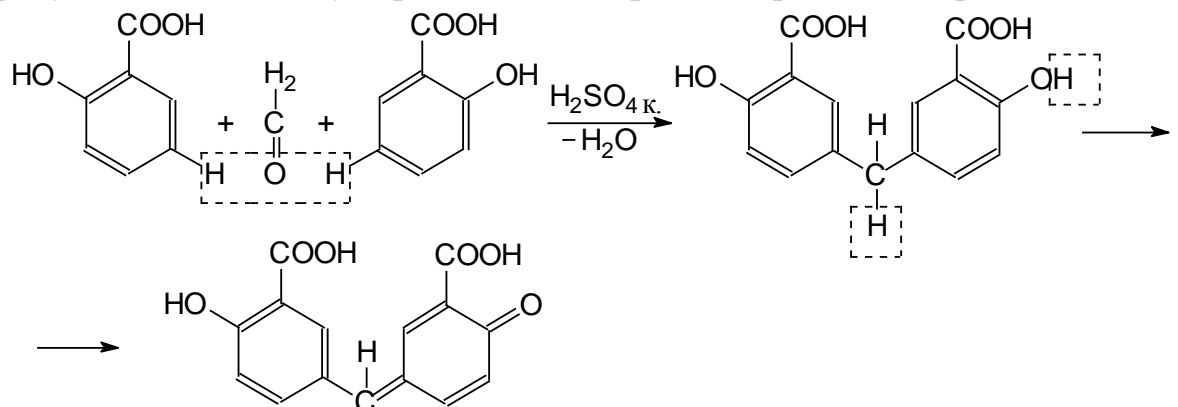
Ідентифікація. 1. Реакція з розчином феруму (III) хлориду – синьо-фіолетове забарвлення, яке зникає від додавання невеликої кількості кислоти хлористоводневої і зберігається в присутності кислоти оцтової:



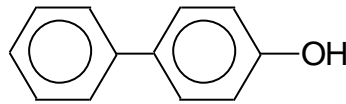
2. При нагріванні кислоти саліцилової понад 160°C відбувається її декарбоксілювання з утворенням фенолу (запах). Аби запобігти сублимації, реакцію проводять у присутності солей органічних кислот (натрію цитрату):



3. Реакція утворення ауринового барвника з розчином формальдегіду у присутності кислоти сульфатної концентрованої (реактив Маркі):

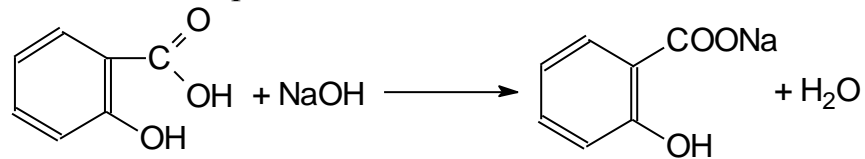


Випробування на чистоту. Під час синтезу кислоти саліцилової можуть утворюватися невеликі кількості оксидифенілу:

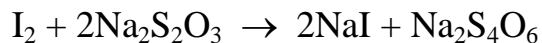
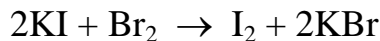
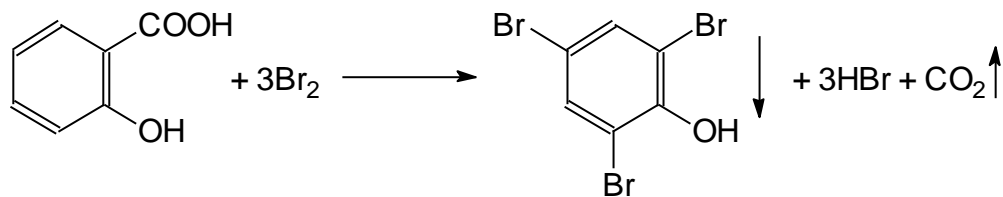
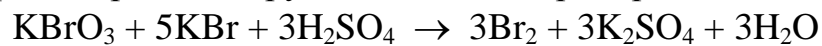


Лікарську речовину розчиняють у розчині натрію карбонату, в якому оксидифеніл не розчиняється, його екстрагують ефіром, ефірний шар відділяють, випаровують, залишок зважують.

Кількісне визначення. 1. Алкаліметрія, пряме титрування. Оскільки субстанція мало розчинна у воді, як розчинник використовують спирт, заздалегідь нейтралізований за фенолфталеїном, титрують розчином натрію гідроксиду з тим же індикатором, $s = 1$:



2. Броматометрія, зворотне титрування, індикатор – крохмаль, $s = 1$:



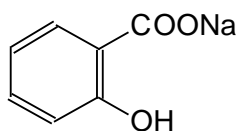
Зберігання. У добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

Застосування. Зовнішньо як антисептичний, відволікаючий, подразнювальний і кератолітичний засіб.

Лікарські форми. *Камфоцин* – лінімент, до складу якого входить кислота саліцилова – застосовується при ревматизмі, артритях.

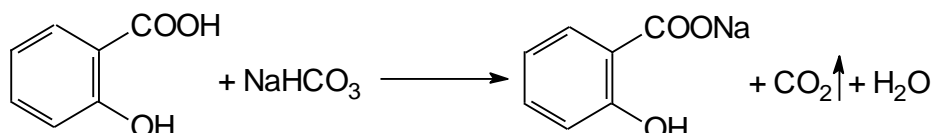
Гальманін – присипка при пітливості ніг. Кислота саліцилова входить до складу мозольних пластирів.

Натрію саліцилат (Natrii salicylas) (ДФУ)



Натрію 2-гідроксибензолкарбоксілат

Здобування. Взаємодією кислоти саліцилової з натрію гідрокарбонатом або еквівалентною кількістю натрію гідроксиду:



Властивості. Кристалічний порошок білого кольору, або дрібні безбарвні кристали, або блискучі пластівці. Легко розчинний у воді, помірно розчинний 96%-вому спирті.

Ідентифікація. 1. За фізико-хімічними константами: ІЧ-спектроскопія.

2. Субстанція дає реакції на саліцилати.

3. Субстанція дає реакції на натрій.

Кількісне визначення. 1. Ацидиметрія у неводному середовищі (ДФУ) (див. натрію бензоат), $s = 1$.

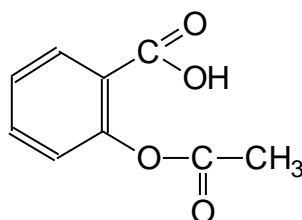
2. Ацидиметрія у присутності ефіру, $s = 1$ (див. натрію бензоат).

2. Броматометрія, аналогічно кислоті саліциловій.

Зберігання. У добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла, у сухому місці.

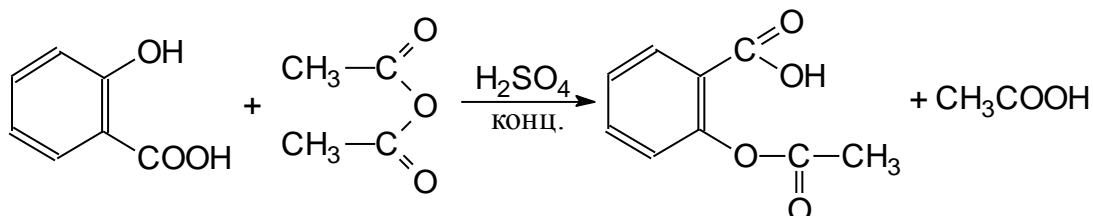
Застосування. Анальгетичний, жарознижуючий та протизапальний засіб.

Кислота ацетилсаліцилова (Acidum acetylsalicylicum) (ДФУ)

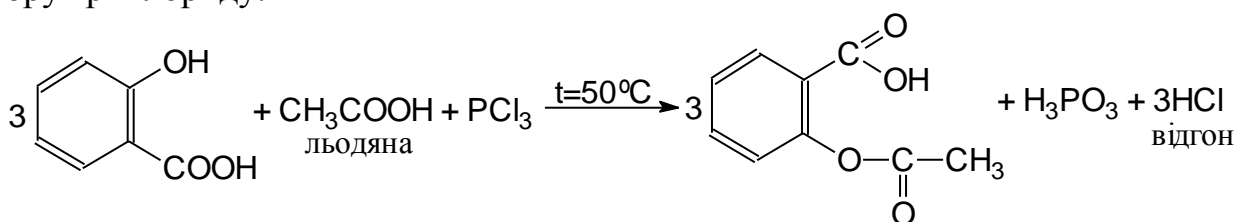


2-(ацетокси)бензойна кислота

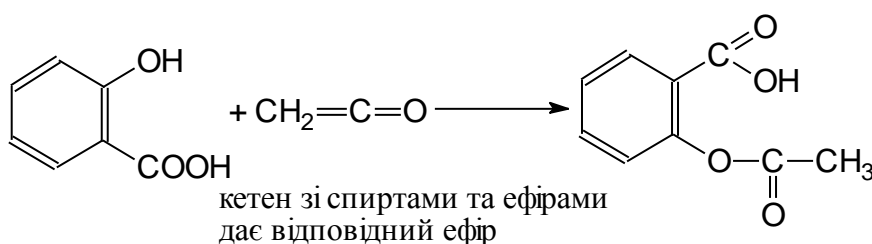
Здобування. 1. Ацетилюванням кислоти саліцилової оцтовим ангідридом:



2. Ацетилюванням кислоти саліцилової кислотою оцтовою в присутності фосфору трихлориду:



3. Взаємодією кислоти саліцилової з кетеном:

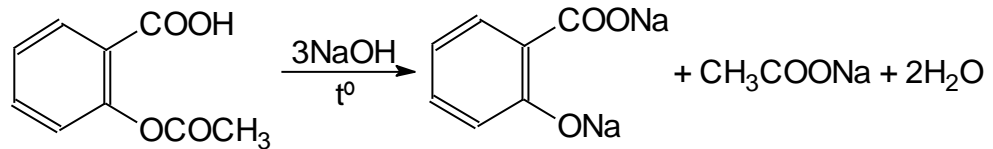


Властивості. Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали. Лікарський засіб стійкий в сухому повітрі, у вологому поступово

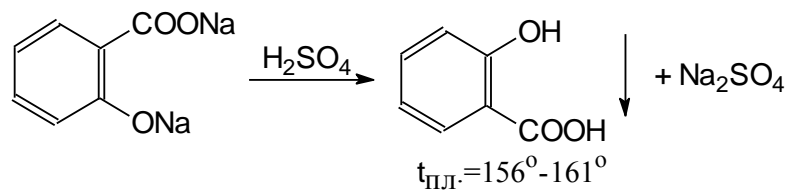
гідролізується з утворенням оцтової і саліцилової кислот. Мало розчинний у воді, легко розчинний у 96%-вому спирті, розчинний в ефірі, розчинах їдких лугів та карбонатів лужних металів.

Ідентифікація. 1. ІЧ-спектроскопія.

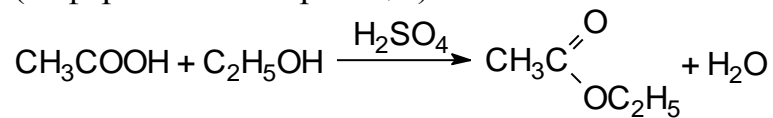
2. Лікарський засіб піддають лужному гідролізу:



Потім підкислюють кислотою сульфатною розведеною - спостерігається утворення білого кристалічного осаду кислоти саліцилової, який ідентифікують за температурою плавлення (ДФУ):

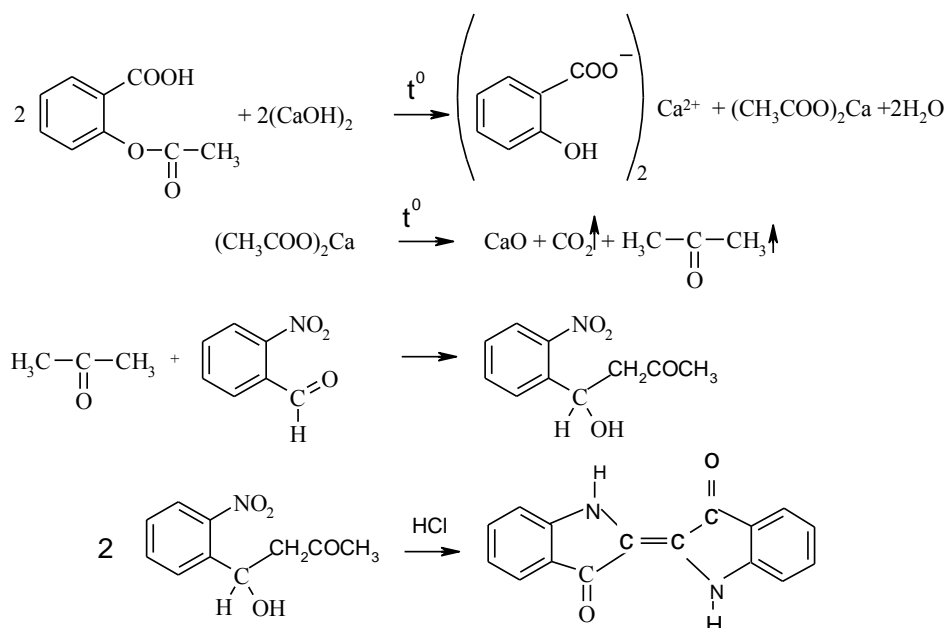


Реакційну суміш фільтрують, до фільтрату додають спирт і кислоту сульфатну концентровану: утворюється оцтовоетиловий ефір, який має характерний запах (нефармакопейна реакція):



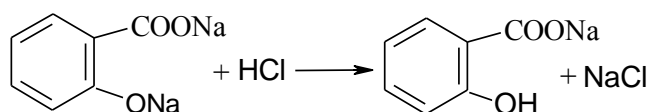
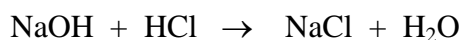
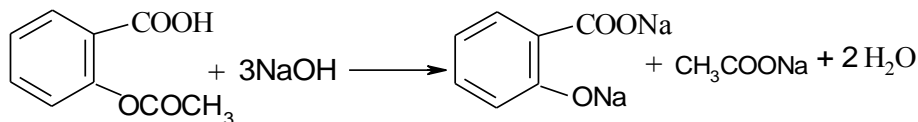
Кислоту саліцилову, що міститься в осаді, ідентифікують з розчином феруму (III) хлориду за утворенням фіолетового забарвлення (ДФУ).

2. При прожарюванні з кальцію гідроксидом утворюється ацетон, пари якого забарвлюють фільтрувальний папір, змочений *o*-нітробензальдегідом, у жовто-зелений, блакитно-зелений, а при змочуванні розчином кислоти хлористоводневої – блакитний колір (ДФУ):

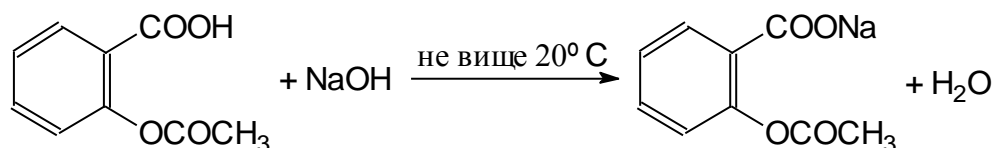


3. Нефармакопейна реакція. Кислотний гідроліз. При додаванні кислоти сульфатної концентрованої з'являється запах кислоти оцтової. Якщо потім додати до суміші розчин формальдегіду, виникає рожеве забарвлення (кислота саліцилова).

Кількісне визначення. 1. Алкаліметрія, зворотне титрування (ДФУ). Метод ґрунтується на омиленні субстанції розчином натрію гідроксиду, надлишок якого відтитровують кислотою хлористоводневою (індикатор – фенолфталеїн); (s=1/2). Паралельно проводять контрольний дослід:



2. Алкаліметрія, пряме титрування, в нейтралізованому за фенолфталеїном спирті, s=1:



При температурі вище 20°C лікарська речовина може частково гідролізуватися.

3. Броматометрія після гідролізу (див. кислоту саліцилову).

Зберігання. У добре закупореній тарі.

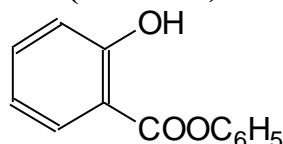
Застосування. Протиревматичний, протизапальний, жарознижувальний, болезаспокійливий засіб, а також для попередження утворення тромбів, при тромбозі судин сітківки, порушенні мозкового кровообігу, для попередження ускладнень і зменшення приступів стенокардії при ішемічній хворобі серця.

Протипоказання. Виразкова хвороба шлунка, дванадцятипалої кишки, при порушенні зсідання крові, в перші три місяці вагітності.

Лікарські форми. Цитрамон, Седальгін, Алька-Прим, Тромбо-АСС та інші.

Фенілсаліцилат (Phenylii salicylas)

Салол (Salolum)

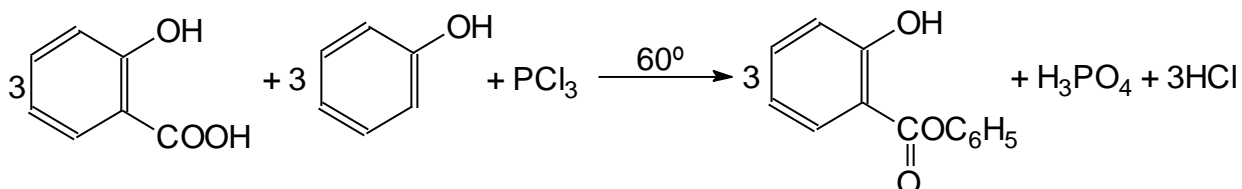


Феніловий ефір саліцилової кислоти

Салол був синтезований і запропонований як дезинфікуючий засіб шлунково-кишкового тракту М.В.Ненцьким у 1886 році. Покладений в основу цього синтезу принцип називається «принципом салолу». Він полягає

в тому, що активні речовини, які мають подразнюючу або токсичну дію, потрібно вводити не в чистому вигляді, а у вигляді їх складних ефірів. Проходячи через шлунок, салол не змінюється, а в лужному середовищі кишечника гідролізується дуже повільно з утворенням фенолу, саліцилової кислоти, які не накопичуються у великих кількостях, що забезпечує тривалу і м'яку антисептичну дію на кишкову флору. Це положення стосується інших лікарських засобів аналогічної будови.

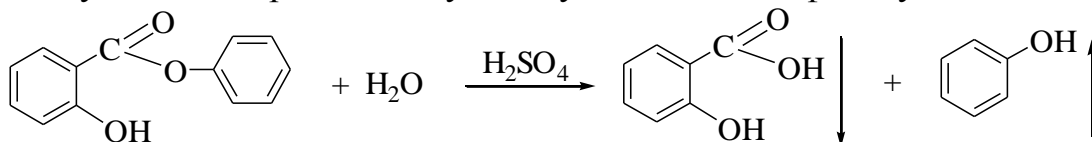
Здобування. На суміш натрію феноляту з натрію саліцилатом діють хлоридом фосфору:



Властивості. Білий кристалічний порошок або дрібні безбарвні кристали зі слабким запахом. Практично нерозчинний у воді, розчинний у спирті і розчинах їдких лугів; легко розчинний у хлороформі, дуже легко розчинний в ефірі.

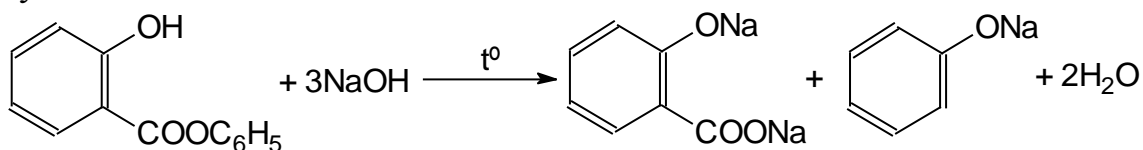
Ідентифікація. 1. Фенілсаліцилат не змочується водою і тому не реагує із феруму (III) хлоридом у водному середовищі, але його спиртовий розчин дає фіолетове забарвлення з розчином феруму (III) хлориду.

2. При додаванні до фенілсаліцилату кислоти сульфатної концентрованої і води відбувається гідроліз засобу і відчувається запах фенолу:

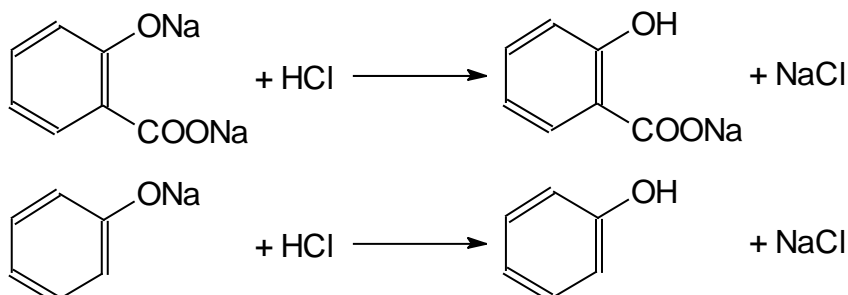
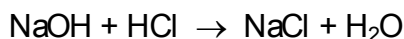


Якщо до реакційної суміші додати розчин формальдегіду, з'являється рожеве забарвлення (див. кислоту саліцилову).

Кількісне визначення. 1. Алкаліметрія, зворотне титрування після лужного гідролізу:



Надлишок натрію гідроксиду й утворені феноляти титрують розчином кислоти хлористоводневої в присутності індикатору – бромкрезолового пурпурового:



Невідтитрованим залишається натрію саліцилат, який має нейтральну реакцію відносно бромкрезолового пурпурового.

З рівнянь реакцій видно, що на гідроліз однієї молекули фенолсаліцилату витрачається 1 моль натрію гідроксиду, отже, $s=1$.

Паралельно проводять контрольний дослід.

2. Броматометрія за продуктами гідролізу (кислота саліцилова та фенол), зворотне титрування, індикатор – крохмаль, $s = 1/2$.

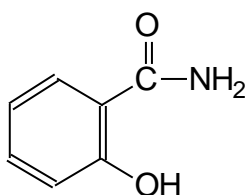
Зберігання. У добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

Застосування. Застосовують при захворюваннях кишковика (коліті, ентероколітах), а також циститах, пієлітах, пієлонефритах.

Лікарські форми. «Бесалол», «Уробесал», «Тансал», „Фенкортозол”.

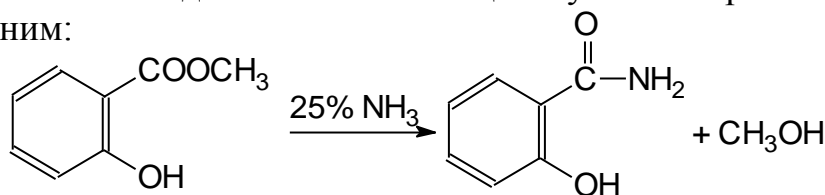
Саліциламід (Salicylamidum)

Salicylamide*



Амід саліцилової кислоти

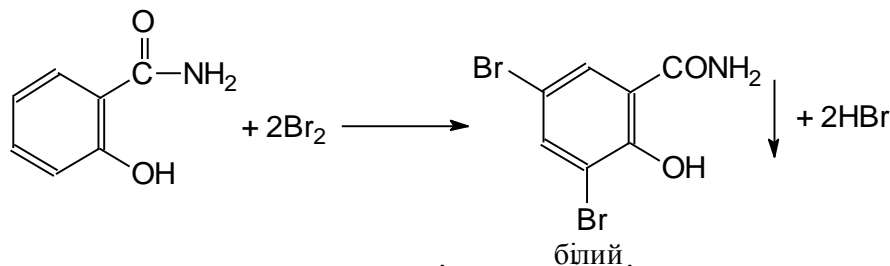
Здобування. Взаємодією метилсаліцилату з розчином аміаку концентрованим:



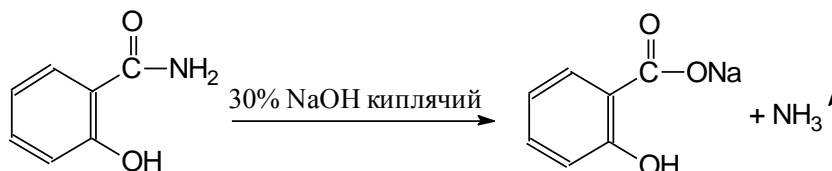
Властивості. Білий кристалічний порошок без запаху. При нагріванні сублимується. Дуже мало розчинний у воді, малорозчинний у хлороформі, розчинний у 95%-вому спирті, ефірі.

Ідентифікація. 1. Реакція на фенольний гідроксил з феруму (III) хлоридом – утворюється червоно-фіолетове забарвлення.

2. Утворення дибромпохідного:

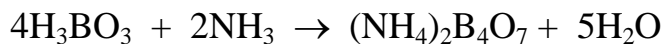
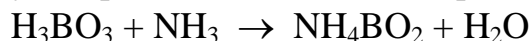


3. Амідну групу визначають за виділенням аміаку в результаті лужного гідролізу при кип'ятінні з 30%-вим розчином натрію гідроксиду:



Кількісне визначення. Модифікований метод К'ельдаля.

Лікарську речовину гідролізують лугом. Аміак, який виділився, відганяють у приймач з кислотою борною і суміш амонію мета- та тетраборатів відтитровують розчином кислоти хлористоводневої.



Паралельно проводять контрольний дослід.

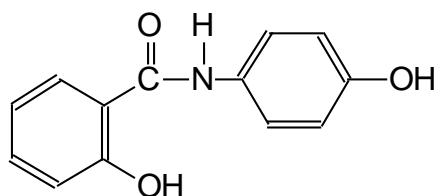
Зберігання. У добре закупореній тарі, у захищеному від світла місці.

Застосування. Болезаспокійливий, жарознижуючий засіб. Для зменшення побічних явищ лікарський засіб приймають після їжі, запиваючи великою кількістю води.

Входить до складу свічок «Цефекон».

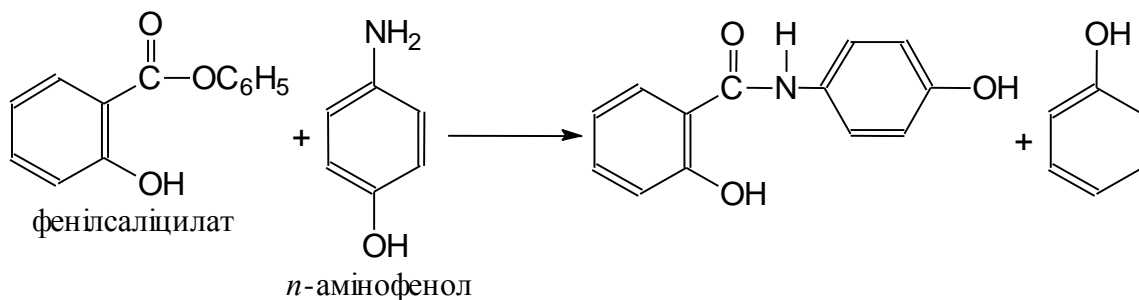
Оксафенамід (Oxaphenamidum)

Osalmid*



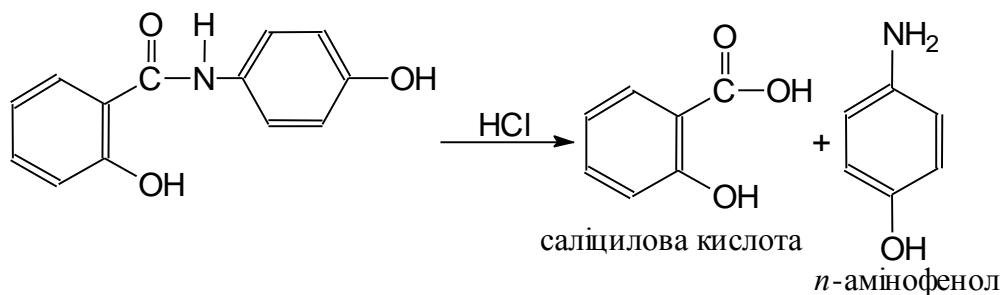
n-Оксифенілсаліциламід

Здобування. Здійснюють за такою схемою:

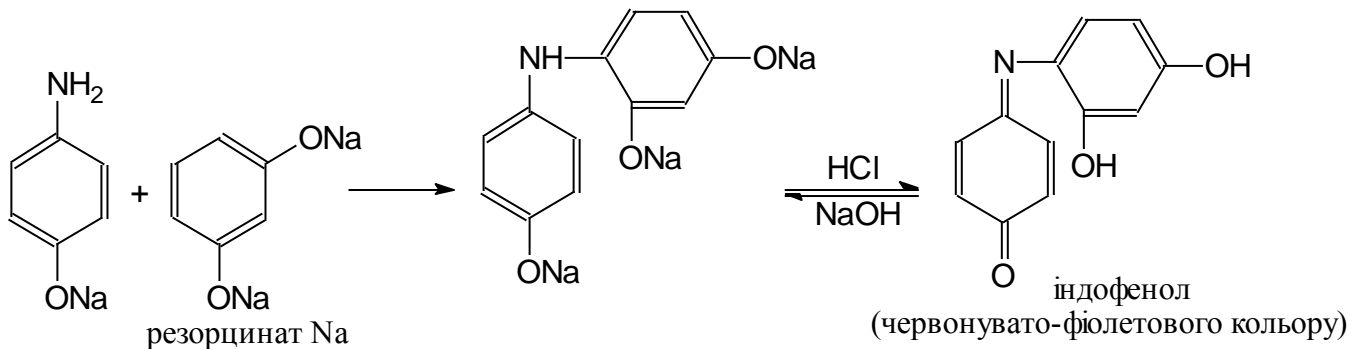


Властивості. Білий, іноді з лілово-сірим відтінком порошок без запаху. Практично не розчинний у воді, легко розчинний у 95%-вому спирті і розчинах лугів, важко розчинний в ефірі.

Ідентифікація. 1. Проводять кислотний гідроліз:



Далі для визначення *p*-амінофенолу створюють лужне середовище і додають резорцин – з'являється червоно-фіолетове забарвлення:



У процесі реакції утворюється натрію індофенолят синього кольору, який окиснюється киснем повітря до індофенолу червоного кольору.

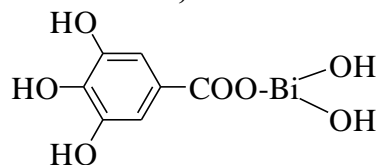
2. Спиртовий розчин оксафенаміду забарвлюється в червоно-фіолетовий колір від додавання розчину феруму (III) хлориду.

Кількісне визначення. Визначення азоту в органічних сполуках (метод К'ельдаля) (див. мепротан).

Зберігання. У добре закупореній тарі, у захищеному від світла місці.

Застосування. Жовчогінний засіб. Посилює утворення і виділення жовчі, має спазмолітичну дію і знімає або зменшує спазм жовчовивідних шляхів.

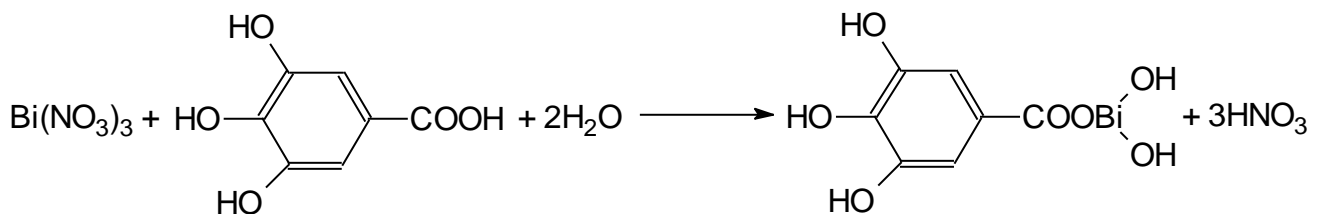
Дерматол (*Dermatolum, Bismuthum subgallicum*)



Бісмуту галат основний

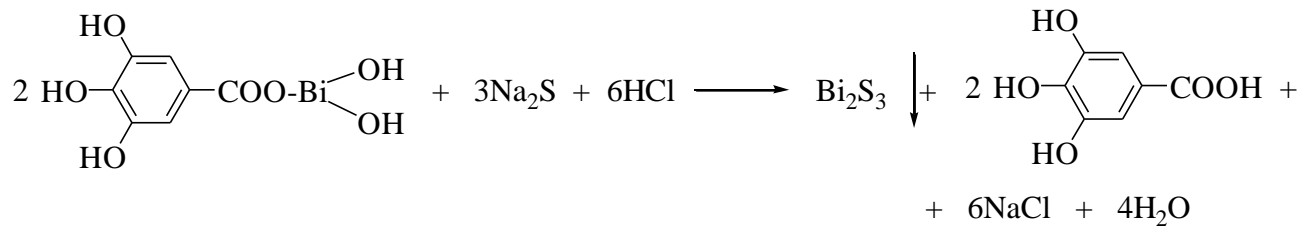
Бісмуту дигідрокси-3,4,5-тригідроксибензоат

Здобування. Бісмуту нітрат розчиняють в оцтовій кислоті і розбавляють водою. Розчин нагрівають до 30-40°C і додають гарячий розчин кислоти галової:



Властивості. Аморфний порошок жовтого кольору, без запаху і смаку. Практично не розчинний у воді, 95%-вому спирті та ефірі, розчинний при нагріванні в мінеральних кислотах з розкладанням. Легко розчиняється у розчині натрію гідроксиду, утворюючи жовтий розчин, що швидко червоніє на повітрі.

Ідентифікація. 1. З розчином натрію сульфід у кислому середовищі з'являється коричнево-чорне забарвлення:



Реакційну суміш фільтрують, фільтрат кип'ять до видалення запаху сірководню і додають розчин феруму (III) хлориду - утворюється чорно-синє забарвлення (галова кислота).

Кількісне визначення. Комплексонометрія після мінералізації лікарського засобу з сумішшю кислот азотної та хлорної, індикатор – пірокатехіновий фіолетовий або ксиленоловий оранжевий, $s = 1/2$ у перерахунку на вісмуту оксид; $s = 1$ у перерахунку на бісмут (ДФУ) (див. вісмуту нітрат основний).

Зберігання. У добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

Застосування. Зовнішньо як антисептичний, в'язучий і підсушуючий засіб при запальних захворюваннях шкіри і слизових оболонок (виразки, екземи, дерматити) в присипках, мазях, свічках.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна Фармакопея України. – 1-е вид. –Х.: PIPER, 2001. – 531 с.
2. Державна Фармакопея України. – 1-е вид. Доповнення 1–Х.: PIPER, 2004. – 494 с.
3. Державна Фармакопея України. – 1-е вид. Доповнення 2–Харків: Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”, 2008. – 620 с.
4. Фармацевтична хімія. Підручник для вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. навч. закл. III- IV рівнів акредитації /За загальною редакцією П.О. Безуглого. – Вінниця, Нова книга, 2008. -560 с.
5. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. – В 2 ч. Ч.2. Специальная фармацевтическая химия: Учеб. для фармац. ин-тов и фак. мед. ин-тов. – Пятигорск, 1996. – 608 с.