

## **Лікарські речовини з групи вітамінів.**

### **ПЛАН**

- 1. Лікарські засоби з групи вітамінів. Загальна характеристика, класифікація.**
- 2. Вітаміни аліфатичного ряду, методи аналізу.**
- 3. Вітаміни аліциклічного та ароматичного ряду. Властивості та методи аналізу.**
- 4. Вітаміни гетероциклічного ряду: похідні піридину, оксиметилпіридину. Властивості та методи аналізу.**
- 5. Піримідинотіазолові, ізоаллоксазинові, птеринові вітаміни. Властивості та методи дослідження.**
- 6. Вітаміни похідні хроману та корину. Загальна характеристика.**

Вітаміни – це органічні сполуки різної хімічної структури. Вони входять до складу ферментних систем, які є біологічними каталізаторами хімічних реакцій, що протікають у живій клітині та беруть участь в обміні речовин. Організм людини і тварин не синтезує вітаміни або синтезує їх у недостатній кількості (нікотинова кислота) і тому повинен отримувати їх з їжею. В деяких випадках вітаміни утворюються в тканинах тварин у результаті хімічних перетворень речовин, які є їх попередниками (провітамінами).

Спочатку існувала класифікація вітамінів за літерами латинської абетки, тобто в міру відкриття окремих вітамінів їх позначали буквами латинського алфавіта, а також класифікували їх за біологічним значенням.

Так, вітамін Е – токоферол (такий, що несе дітонародження), С – антискорбутний. Було введено також класифікацію за фізичними властивостями, згідно з якою всі вітаміни ділилися за розчинністю на дві великі групи: водо- та жиророзчинні.

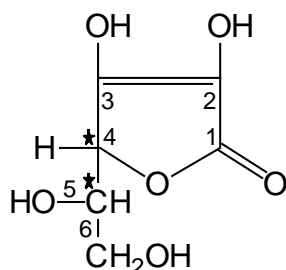
Найвдалішою можна вважати хімічну класифікацію, згідно з якою всі вітаміни ділять на такі групи:

- I. Вітаміни аліфатичного ряду: кислота аскорбінова (вітамін С), кислота пангамова (вітамін В<sub>15</sub>), кислота пантотенова (вітамін В<sub>3</sub>).
- II. Вітаміни аліциклічного ряду: ретиноли (вітаміни групи А), кальцифероли (вітаміни групи D).
- III. Вітаміни ароматичного ряду: вітаміни групи К.
- IV. Вітаміни гетероциклічного ряду: токофероли (вітаміни групи Е), біофлавоноїди (вітаміни групи Р), нікотинова кислота та її амід (вітаміни групи РР), піридоксини (вітаміни групи В<sub>6</sub>), тіамін (вітамін В<sub>1</sub>), кислота фолієва (вітамін В<sub>с</sub>), рибофлавін (вітамін В<sub>2</sub>), кобаламіни (вітаміни групи В<sub>12</sub>).

## ВІТАМІНИ АЛІФАТИЧНОГО РЯДУ

До похідних поліокси-γ-лактонів ненасичених карбонових кислот належить кислота аскорбінова. Багатий на неї рослинний світ: свіжі овочі, фрукти, глиця та ін. У промисловості кислоту аскорбінову синтезують з *D*-глюкози.

### Кислота аскорбінова (*Acidum ascorbicum*) (ДФУ)



(*R*)-5-[(*S*)-1,2-дигідроксіетил]-3,4-дигідрокси-5*H*-фуран-2-он

**Властивості.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору або безбарвні кристали, що змінюють колір під впливом повітря і вологи. Легко розчинна у воді, розчинна у 96%-вому спирті, практично не розчинна в ефірі. Плавиться при температурі близько 190°C із розкладанням.

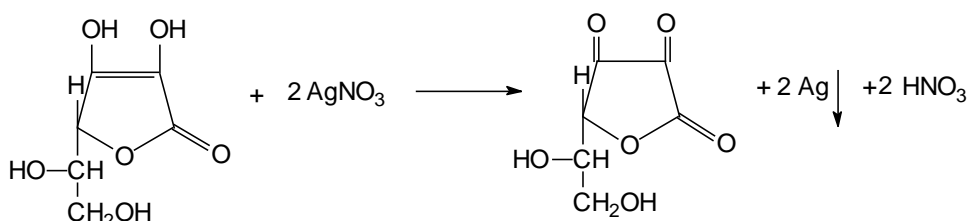
За рахунок ендіольного угруповання вона проявляє відновні й кислотні властивості.

Її кислотний характер прийнято пояснювати рухомістю гідрогена гідроксильної групи в положенні 3; при титруванні лугом кислота аскорбінова поводить себе як одноосновна кислота.

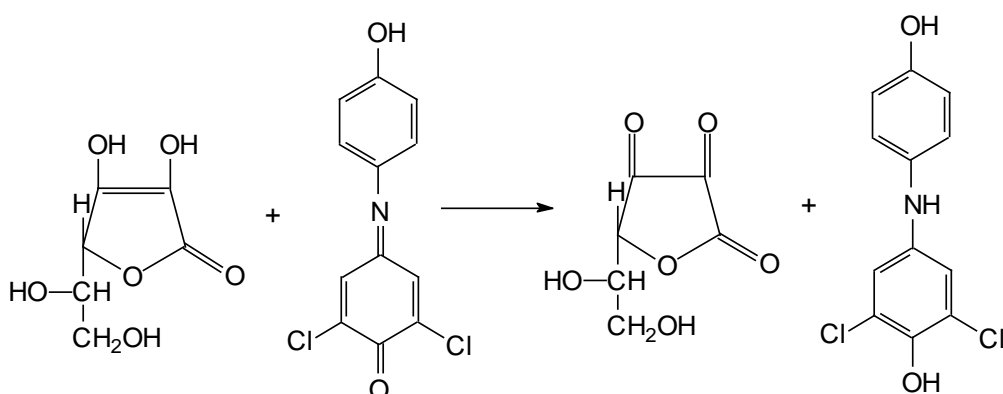
### Ідентифікація.

1. За фізико-хімічними константами: УФ- та ІЧ-спектроскопія, визначення рН та питомого оптичного обернення.

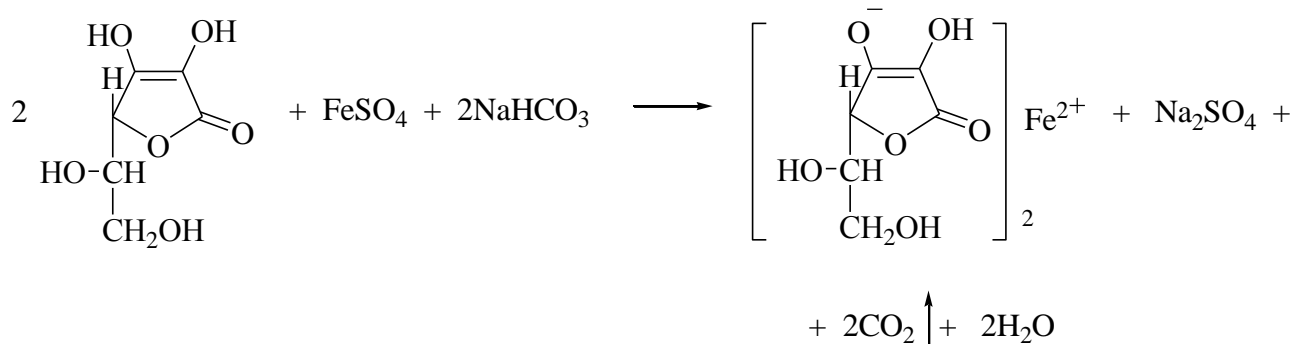
2. До розчину кислоти аскорбінової додають кислоту нітратну розведену та розчин аргентуму нітрату – випадає сірий осад металічного срібла:



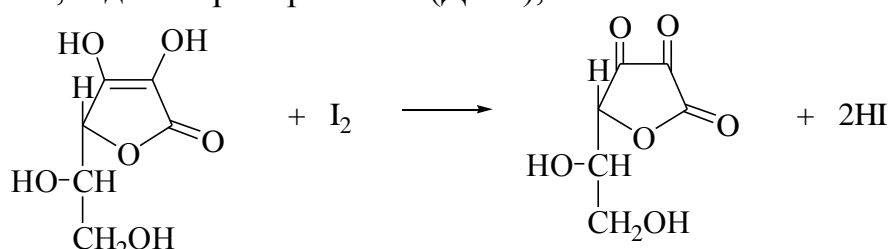
3. Нефармакопейні реакції: а) при додаванні до розчину кислоти аскорбінової по краплям розчин 2,6-дихлорфеноліндофенолу його синє забарвлення зникає:



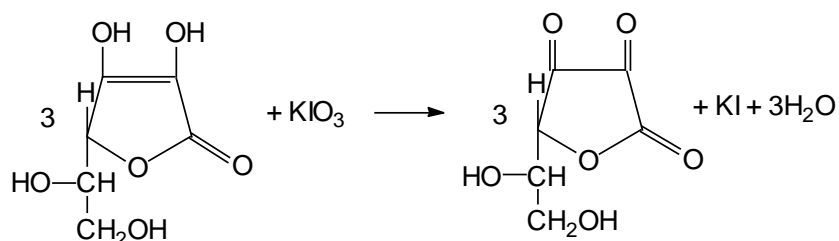
б) Кислота аскорбінова з феруму (II) сульфатом у присутності натрію гідрокарбонату утворює феруму аскорбінат, забарвлений у фіолетовий колір:



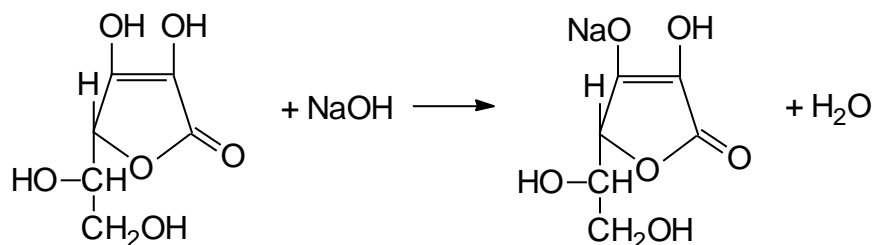
**Кількісне визначення.** 1. Йодометрія в присутності кислоти сульфатної розведеної, пряме титрування, індикатор – крохмаль (ДФУ),  $s = 1$ :



2. Йодатометрія (в розчинах для ін'єкцій ДФУ), пряме титрування в кислому середовищі в присутності калію йодиду, індикатор – крохмаль,  $s = 3$ . У момент еквівалентності надлишок розчину калію йодаду викликає синє забарвлення розчину:



$\text{KIO}_3 + 5\text{KI} + 6\text{HCl} \longrightarrow 3\text{I}_2 + 6\text{KCl} + 3\text{H}_2\text{O}$   
3. Алкаліметрія, пряме титрування, індикатор – фенолфталеїн,  $s = 1$ :



4. Титрування розчином натрію 2,6-дихлорфеноліндофеноляту,  $s = 1$ . Метод використовують для визначення вмісту кислоти аскорбінової в рослинній сировині.

5. Інші редокс-методи (йодохлорометрія, цериметрія та ін.).

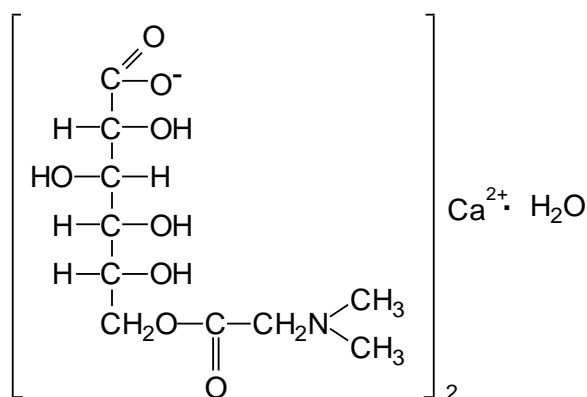
**Зберігання.** У добре закупореній тарі із темного скла.

**Застосування.** У профілактичних і лікувальних цілях при скорбуті (цинзі), кровотечах різної етіології, інфекційних захворюваннях та інтоксикаціях, захворюваннях печінки та нирок.

До вітамінів аліфатичного ряду, **похідних ефірів глюконової кислоти**, належить кислота пангамова (вітамін В<sub>15</sub>). У медицині використовують її кальцієву сіль.

Кислота пангамова входить до складу рисових висівок, дріжджів, крові, печінки. За хімічною структурою це ефір D-глюконової і диметиламінооцтової кислот.

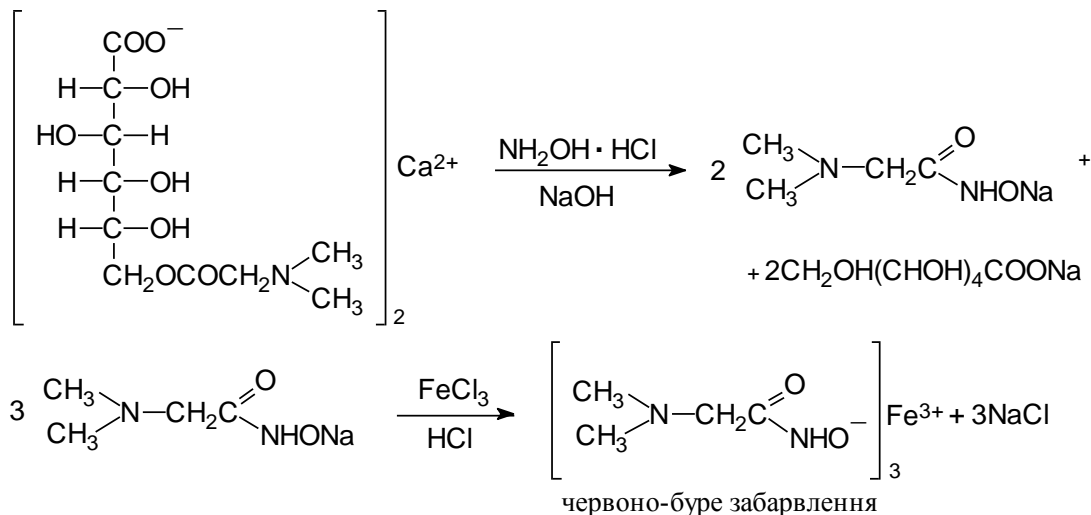
### Кальцію пангамат (Calcii pangamas)



**Властивості.** Білий, іноді з жовтуватим відтінком кристалічний порошок з характерним запахом. Гігроскопічний. Легко розчинний у воді і практично не розчинний в органічних розчинниках.

#### Ідентифікація.

1. За фізико-хімічними константами: ІЧ-спектроскопія.
2. Субстанція дає реакції на іони кальцію.
3. Залишок кислоти глюконової підтверджують за реакцією з солями феруму (III) по утворенню світло-зеленого забарвлення.
4. При нагріванні розчину субстанції з натрію гідроксидом відчувається запах амінів.
5. Реакція утворення забарвленого феруму гідроксамату (складноестерна група):



**Кількісне визначення.**

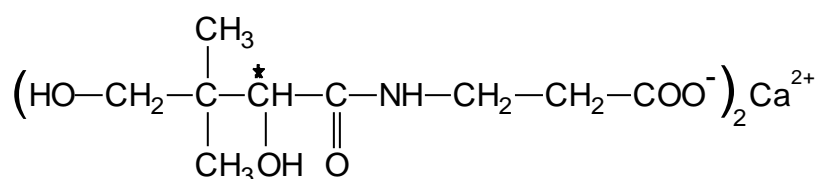
Враховуючи, що субстанція, окрім кальцію пангамату, містить 25% кальцію глюконату й 6% кальцію хлориду, кількісно визначають вміст:

- 1) нітрогену – методом ацидиметрії в неводному середовищі (3,6-4,2%);
- 2) кальцію – методом комплексометрії (5,8-7,4%);
- 3) хлоридів – методом зворотної аргентометрії за Фольгардом (не більше 2,2%);
- 4) суму карбоксильних груп – методом іонообмінної хроматографії (11,0-15,0%).

**Зберігання.** У сухому місці, у добре закупорених склянках.

**Застосування.** При різноманітних формах атеросклерозу, цирозу печінки, алкоголізмі та інших захворюваннях. Використовують у вигляді таблеток. Кальцію пангамат позитивно впливає на обмін речовин – поліпшує ліпідний обмін, підвищує засвоєння тканинами кисня.

До вітамінів аліфатичного ряду, **похідних β-амінокислот**, належить кислота пантотенова. Багаті на неї дріжджі, ікра, печінка та яєчний жовток. У медичній практиці застосовують:

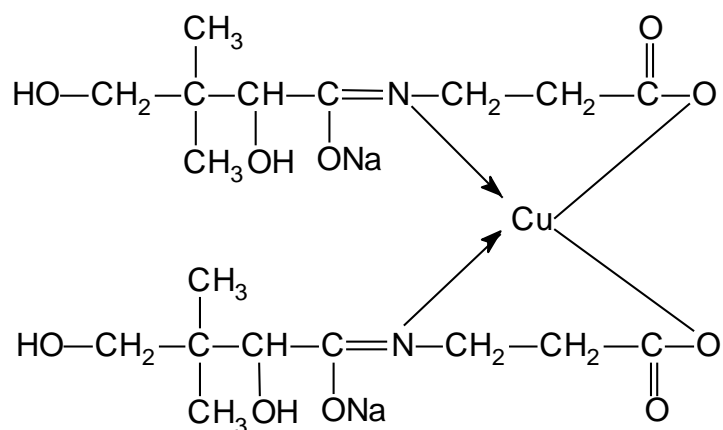
**Кальцію пантотенат (Calcii pantothenas)**

Кальцієва сіль *D*-(+)-α,γ-діокси-β,β-диметилбутирил-*N*-амід-β`-амінопропіонової кислоти

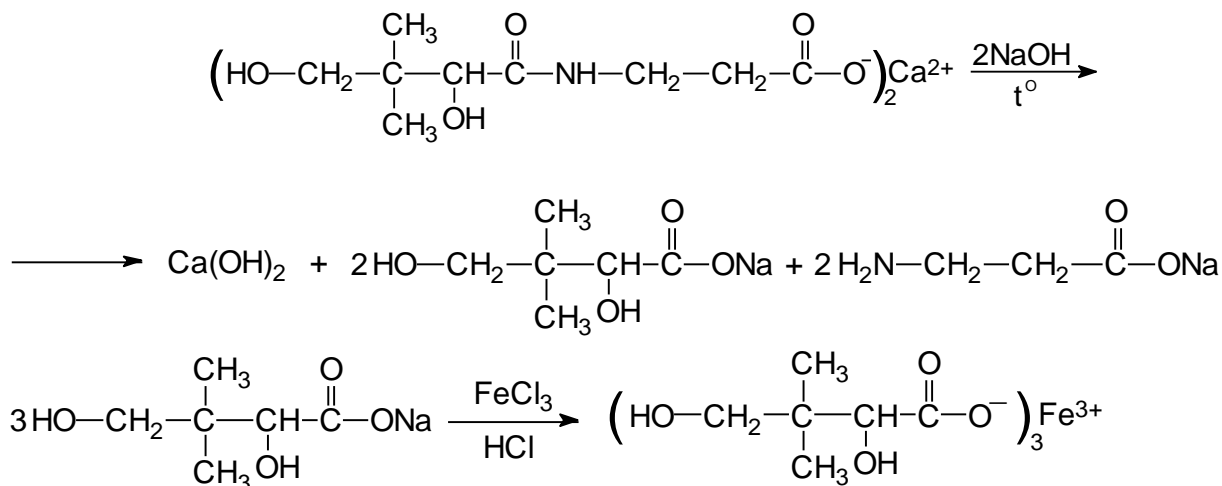
**Властивості.** Білий дрібнокристалічний порошок без запаху. Легко розчинний у воді, дуже мало розчинний в органічних розчинниках.

**Ідентифікація.**

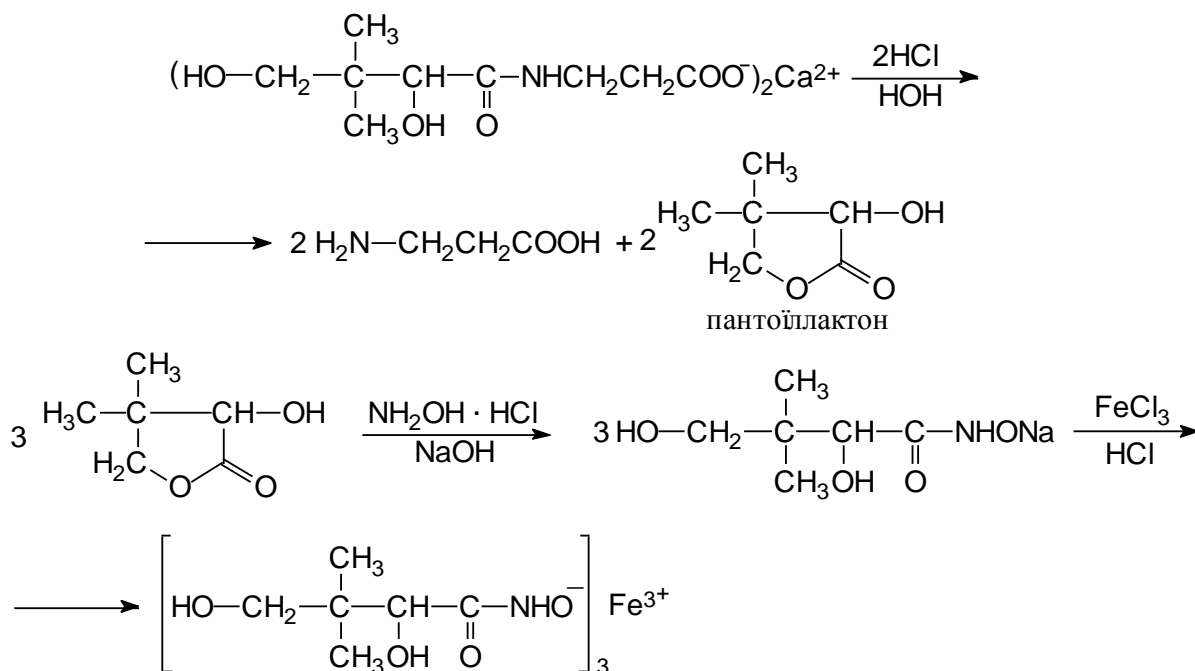
1. За фізико-хімічними константами: питоме обертання від +25 до +28° (5%-вий водний розчин).
2. Субстанція дає реакції на іони кальцію.
3. З розчином купруму (II) сульфатом у лужному середовищі субстанція утворює комплекс синього кольору (β-аланін):



4. Залишок  $\alpha,\gamma$ -діокси- $\beta,\beta$ -диметилмасляної кислоти визначають після лужного гідролізу. Субстанцію кип'ять з розчином натрію гідроксиду, після охолодження підкислюють кислотою хлористоводневою і додають розчин феруму (III) хлориду – утворюється жовте забарвлення:



5. Реакція утворення забарвленого феруму гідроксамату:



### Кількісне визначення.

Вміст катіонів кальцію (8,2-8,6%) визначають комплексонометрично, а вміст нітрогену (5,7-6,0%) – за методом визначення нітрогену в органічних сполуках.

**Зберігання.** У сухому місці при кімнатній температурі, у добре закупорених склянках.

**Застосування.** Для лікування невралгії, екземи, алергії, поліневриту та інших захворювань, пов'язаних з порушенням обмінних процесів, а також при запальних процесах.

## ВІТАМІНИ АЛІЦИКЛІЧНОГО РЯДУ

До вітамінів аліцикличного ряду належать **ретиноли** (вітаміни групи А) і **кальцифероли** (вітаміни групи D). Ретинол отримано з печінки риб. Провітамінами вітаміну А є  $\alpha$ -,  $\beta$ - і  $\gamma$ -каротини.

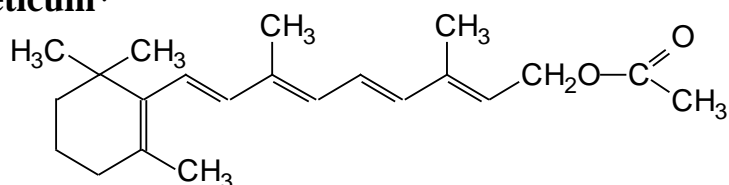
До вітамінів групи D, які називають кальциферолами, або антирахітичними, належать **похідні циклогексанолетиленгідридану**.

Містяться вітаміни групи D в яєчному жовтку, ікрі, коров'ячому маслі, молоці. Значна їх кількість супроводжує ретинол у печінці й жировій тканині риб і морських тварин.

У медицині застосовують ретинолу ацетат і ергокальциферол.

### Ретинолу ацетат (Retinoli acetat)

*Axerophtholum aceticum\**



*транс-9,13-Диметил-7-(1,1,5-триметилциклогексен-5-іл-6)-нонатетраен-7,9,11,13-олу-15 ацетат*

**Властивості.** Білі або блідо-жовті кристали зі слабким запахом. Надзвичайно нестійкі під дією кисню повітря і світла. Практично не розчинні у воді, розчинні у 95%-вому спирті, хлороформі, ефірі та оліях.

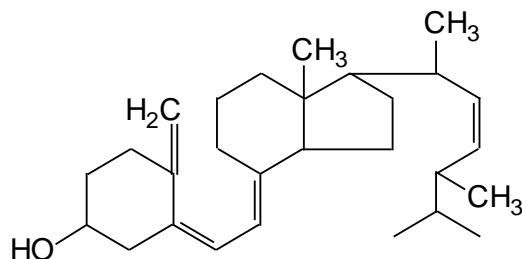
**Ідентифікація.** Кольорова реакція зі стибію (III) хлоридом у хлороформному середовищі – виникає синє забарвлення.

**Кількісне визначення.** УФ-спектрофотометрія.

**Зберігання.** У зв'язку з тим, що субстанція легко окиснюється, зберігають її в запаяних у потоці азоту ампулах, які вберігають від дії світла, при температурі не вище +5°. Олійні розчини ретинолу ацетатц зберігають у заповнених доверху, добре закупорених склянках із темного скла при температурі не вище +10°C.

**Застосування.** При авітамінозі, захворюваннях і ураженнях шкіри, захворюваннях очей.

### Ергокальциферол (Ergocalciferolum) (ДФУ)



*(5Z,7E,22E)-9,10-Секоергоста-5,7,10(19),22-тетраен-3 $\beta$ -ол*



**Властивості.** Кристалічний порошок білого або злегка жовтуватого кольору або білі або майже білі кристали. Практично не розчинний у воді, легко розчинний у 96%-вому спирті, розчинний у жирних оліях.

**Ідентифікація.** 1. Методом ІЧ-спектроскопії.

2. При взаємодії з розчином стибію (III) хлориду в присутності ацетилхлориду утворюється оранжево-рожеве забарвлення. Ця реакція використовується також для визначення домішок методом тонкошарової хроматографії і кількісного вмісту методом фотоколориметрії.

**Кількісне визначення** проводять методом рідинної хроматографії (ДФУ).

**Зберігання.** Ергокальціферол зберігають у повітронепроникному контейнері, під азотом, у захищеному від світла місці, при температурі від 2°C до 8°C.

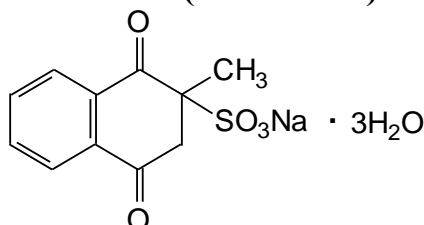
**Застосування.** Для профілактики і лікування рахіту, а також при кісткових захворюваннях, пов'язаних з порушенням кальцієвого обміну. Вітаміни групи D – ефективний засіб для лікування всіх форм вовчанки та інших захворювань шкіри.

## ВІТАМІНИ АРОМАТИЧНОГО РЯДУ

До вітамінів ароматичного ряду належать **похідні 2-метил-1,4-нафтохінону** (вітаміни групи К). Вони мають антигеморагічну дію і беруть участь в утворенні протромбіну.

У медичній практиці використовується синтетичний аналог вітамінів групи К – вікасол.

### Вікасол (Vikasolum)

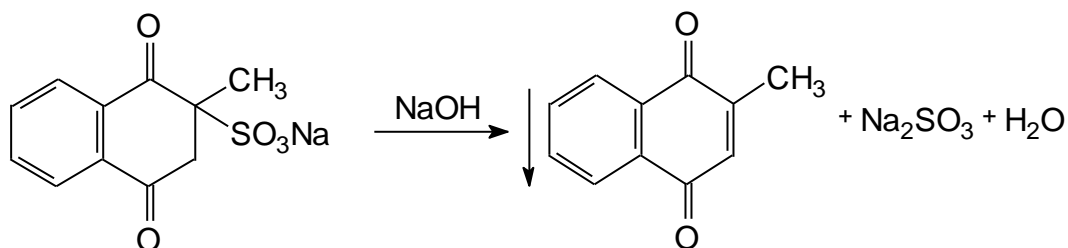


Натрію 2,3-дигідро-2-метил-1,4-нафтохінон-2-сульфонат

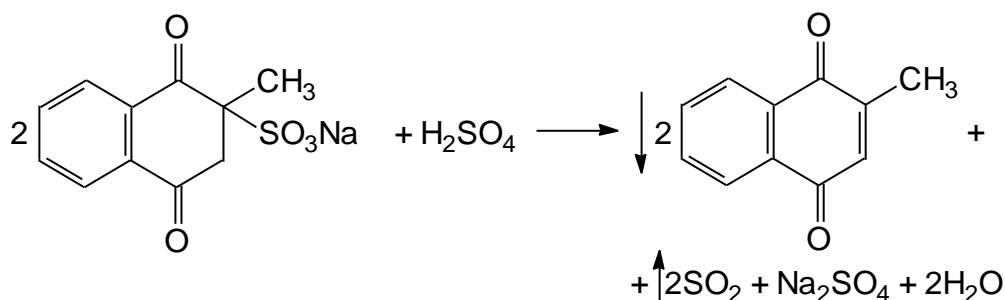
**Властивості.** Білий, іноді з жовтуватим відтінком кристалічний порошок без запаху. Легко розчинний у воді, важко розчинний у спирті, дуже мало розчинний в ефірі.

**Ідентифікація.**

1. При взаємодії з розчином натрію гідроксиду випадає осад 2-метил-1,4-нафтохінону, який екстрагують хлороформом, очищують від домішок і визначають температуру плавлення (104-107°C):



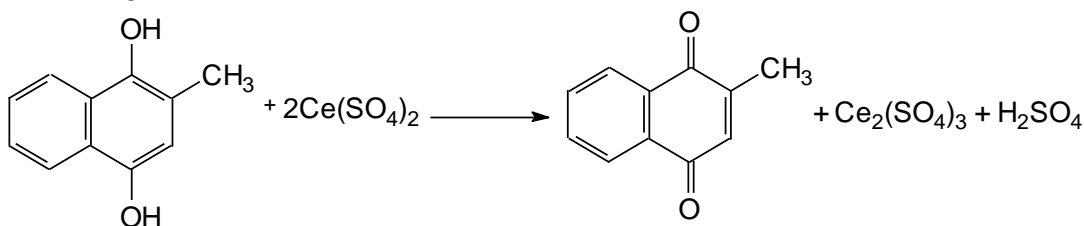
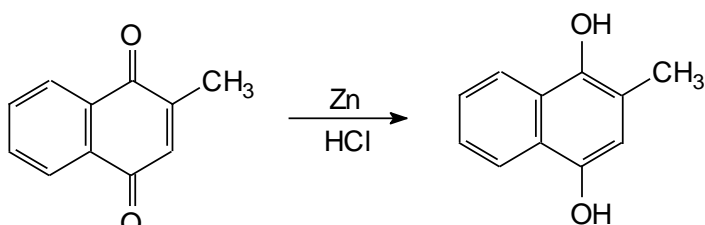
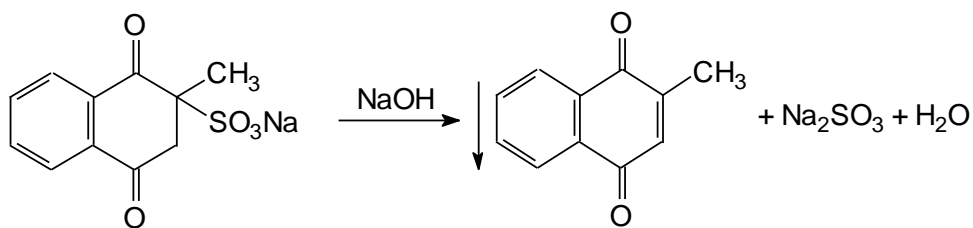
2. При взаємодії вікасолу з кислотою сульфатною концентрованою відчувається запах сірчастого газу:



3. Субстанція дає реакції на іони натрію.

#### Кількісне визначення.

Цериметрія, пряме титрування, індикатор - *o*-фенантролін,  $s = 1/2$ . Взаємодією з натрію гідроксидом осаджують 2-метил-1,4-нафтохінон, який екстрагують хлороформом. Після видалення хлороформу його відновлюють у кислому середовищі до 2-метил-1,4-діоксинафталіну, який потім титрують розчином церію (IV) сульфату до появи зеленого забарвлення:



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

**Застосування.** Для підвищення зсідання крові при різноманітних кровотечах.

## ВІТАМІНИ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНОГО РЯДУ

### ПОХІДНІ ПІРИДИНУ

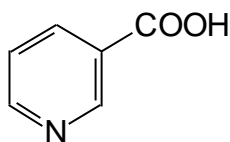
До вітамінів, похідних піридину, належать нікотинова кислота, її амід (вітаміни РР) та оксиметилпіридинові вітаміни (група В<sub>6</sub>).

У природній сировині зустрічається не сама нікотинова кислота, а нікотинамід, який входить до складу багатьох ферментів. Таким чином, нікотинова кислота є провітаміном нікотинаміду.

Фармакопейними лікарськими засобами є нікотинова кислота, нікотинамід та піридоксину гідрохлорид.

### Кислота нікотинова (Acidum nicotinicum) (ДФУ)

#### Nicotinic acid\*

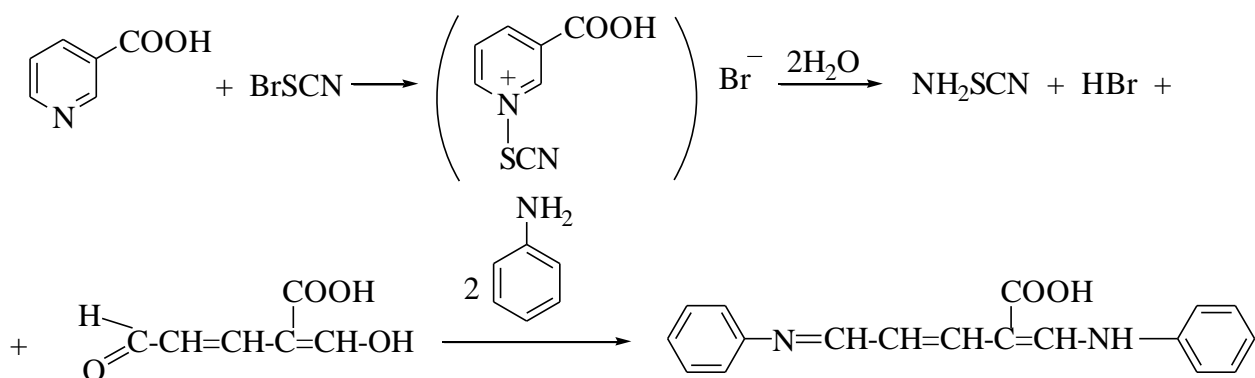
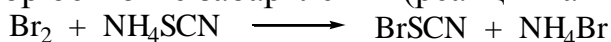


Піридин-3-карбонова кислота

**Властивості.** Кристалічний порошок білого кольору. Розчинна у киплячій воді і киплячому 96%-вому спирті, помірно розчинна у воді, практично не розчинна в ефірі. Розчиняється в розведених розчинах гідроксидів і карбонатів лужних металів.

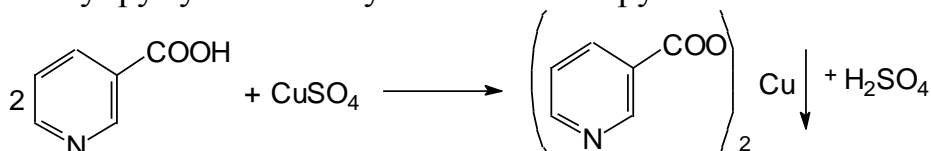
#### Ідентифікація.

1. За фізико-хімічними властивостями: температура плавлення, ІЧ-спектроскопія.
2. Субстанція при взаємодії з розчином ціаноброміду і подальшому додаванні розчину аніліну утворює жовте забарвлення (реакція на піридиновий цикл):

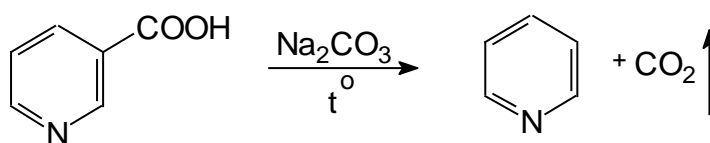


3. Нефармакопейні реакції: а) реакція на піридиновий цикл з 2,4-динітрохлорбензолом.

б) утворення купруму нікотинату синього кольору:



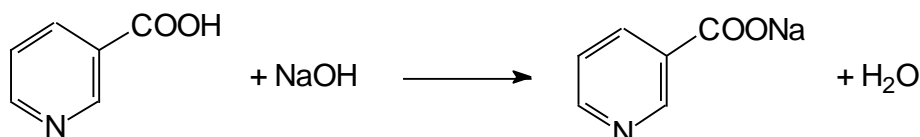
в) при нагріванні речовини з безводним натрія карбонатом виникає запах піридину:



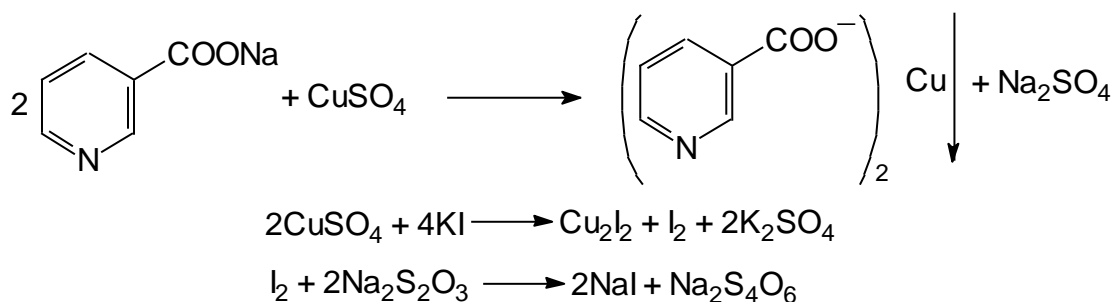
### Кількісне визначення.

1. Алкаліметрія, пряме титрування, індикатор – фенолфталеїн,  $s = 1$ .

Паралельно проводять контрольний дослід (ДФУ):



2. У розчинах для ін'єкцій кількісний вміст кислоти нікотинової визначають купрійодометричним методом після нейтралізації розчином натрію гідроксиду. Купруму нікотинат відфільтровують, у фільтраті надлишок купруму сульфату визначають йодометрично, індикатор – крохмаль,  $s = 2$ :



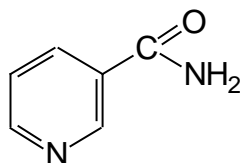
Паралельно проводять контрольний дослід.

**Зберігання.** У добре закупореній тарі, що зберігає від дії світла.

**Застосування.** Протипелагрічний засіб. Кислота нікотинова має судинорозширювальну та гіпохолестеринемічну дію, тому її призначають при захворюваннях печінки, спазмах судин кінцівок, нирок, мозку, при інфекційних захворюваннях. Викликає побічну дію: почервоніння обличчя, відчуття приливу крові до голови.

### Нікотинамід (Nicotinamidum) (ДФУ)

**Nicotinamide\***

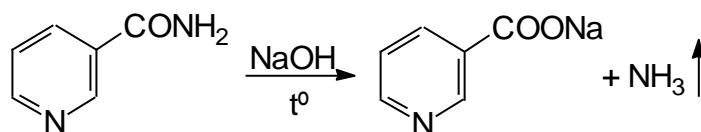


Піридин-3-карбоксамід

**Властивості.** Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали. Легко розчинний у воді і етанолі.

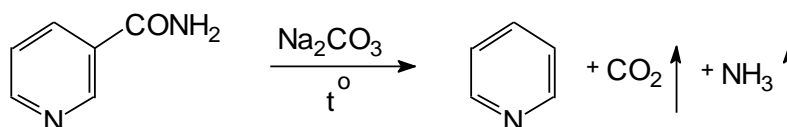
**Ідентифікація.**

1. За фізико-хімічними константами: температура плавлення, ІЧ-спектроскопія.
2. Виділення амоніаку при нагріванні речовини з розчином натрію гідроксиду:

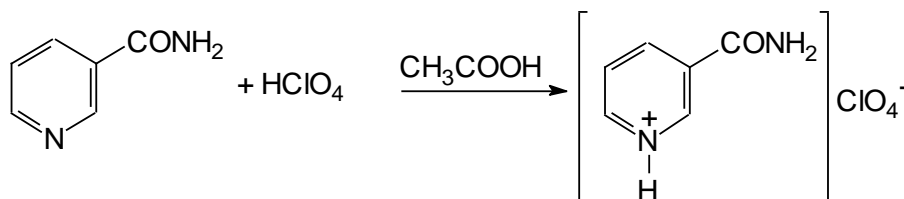


3. Реакція утворення основи Шиффа при взаємодії із ціанбромідним реактивом і аніліном (див. кислоту нікотинуву).

4. Нефармакопейна реакція. Нікотинамід розкладається при нагріванні з кристалічним натрію карбонатом – з'являється запах піридину:

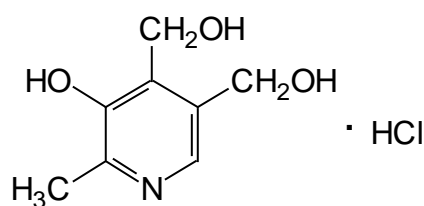


**Кількісне визначення.** Ацидиметрія в неводному середовищі у суміші кислоти оцтової безводної і оцтового ангідриду, індикатор – кристалічний фіолетовий,  $s = 1$ . Паралельно проводять контрольний дослід (ДФУ):



**Зберігання.** У щільно закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

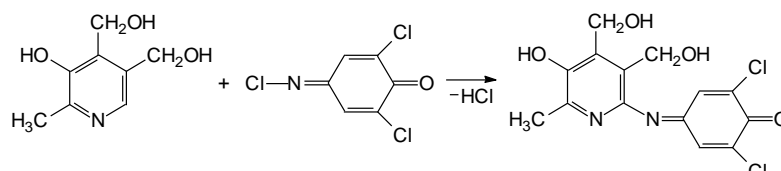
**Застосування.** Аналогічно кислоті нікотинувої, але він не викликає таких побічних реакцій.

**Піридоксину гідрохлорид (Pyridoxini hydrochloridum) (ДФУ)**

(5-Гідрокси-6-метилпіридин-3,4-дііл)-диметанолу гідрохлорид

**Властивості.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Легко розчинний у воді, мало розчинний у 96%-вому спирті. Плавиться при температурі близько 205°C із розкладанням.

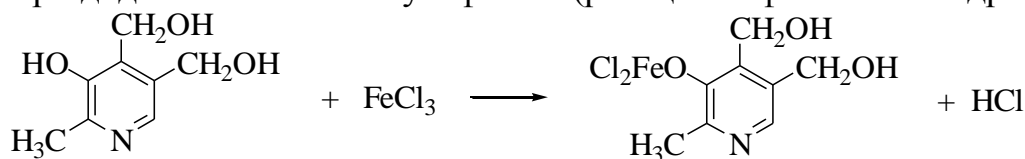
**Ідентифікація.** 1. За фізико-хімічними константами: ІЧ- та УФ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія (як проявник використовують 2,6-дихлорхінонхлорімід):



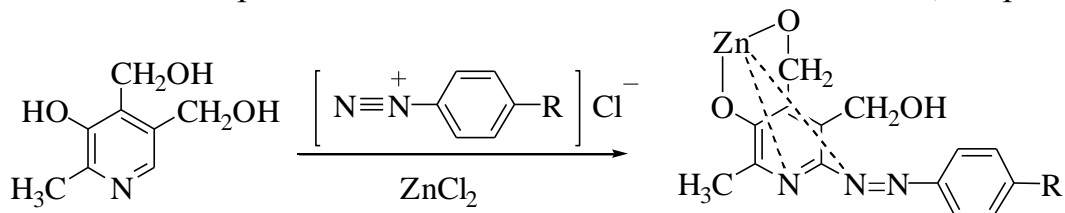
2. Субстанція дає характерні реакції на хлориди.

3. Нефармакопейні реакції:

а) при взаємодії з розчином феруму (III) хлориду утворюється червоне забарвлення, яке зникає при додаванні кислоти сульфатної (реакція на фенольний гідроксил):

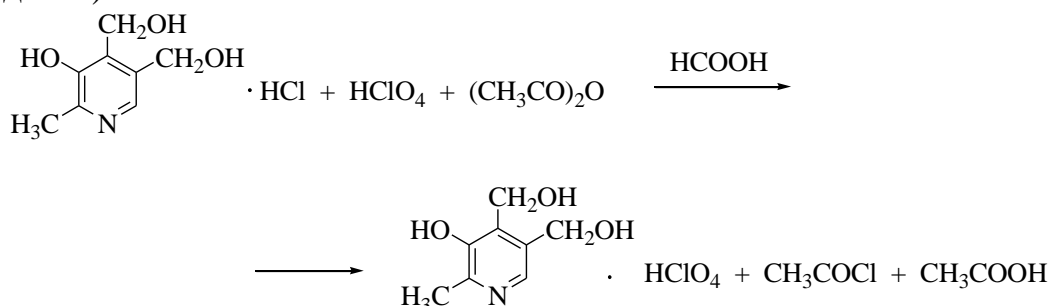


б) піридоксин вступає в реакцію азосполучення із солями діазонію. Утворені азобарвники дають забарвлені комплекси із солями важких металів, зокрема цинку:

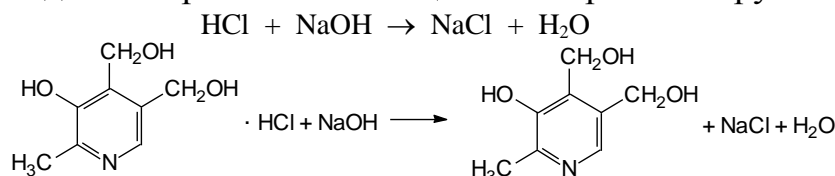


### Кількісне визначення.

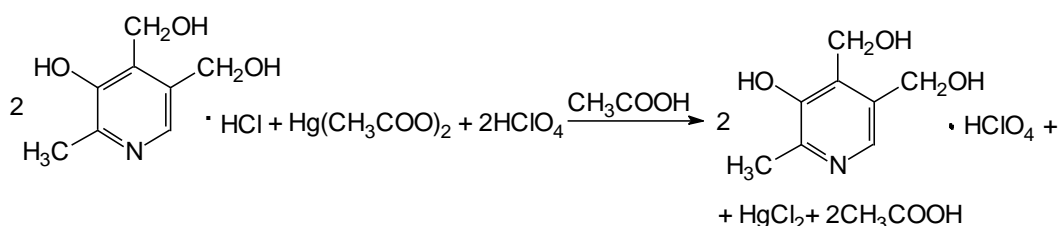
1. Ацидиметрія в неводному середовищі у суміші кислоти мурашиної і оцтового ангідриду потенціометрично,  $s = 1$ . Паралельно проводять контрольний дослід (ДФУ, додаток):



2. Алкаліметрія, пряме титрування у суміші 0,01 М розчину кислоти хлористоводневій і 96%-вого спирту потенціометрично (ДФУ). У розрахунок беруть об'єм титр анту між двома стрибками потенціалів на кривій титрування:



3. Ацидиметрія в неводному середовищі у присутності ртуті (II) ацетату, індикатор – кристалічний фіолетовий. Паралельно проводять контрольний дослід,  $s = 1$ :



**Зберігання.** У добре закупорених склянках із темного скла, у прохолодному місці.

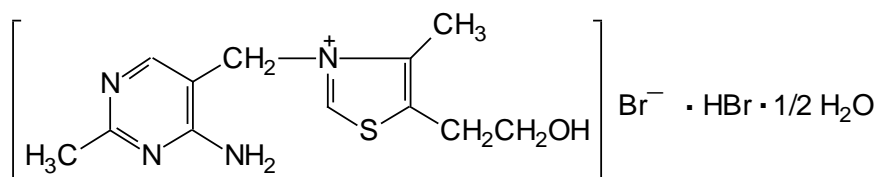
**Застосування.** При різноманітних формах паркінсонізму, хорей, гострих і хронічних гепатитах.

## ПОХІДНІ ПІРИМІДИНУ І ТІАЗОЛУ

Молекула піримідино-тіазолових вітамінів (вітамінів В<sub>1</sub> – тіамінів) складається з двох гетероциклів – піримідину і тіазолу, з'єднаних між собою метиленою групою.

У медичній практиці використовуються тіаміну гідробромід, тіаміну гідрохлорид, дифосфорного естеру тіаміну гідрохлорид (кокарбоксілаза).

### Тіаміну гідробромід (Thiamini hydrobromidum) (ДФУ) Thiamine hydrobromide\*

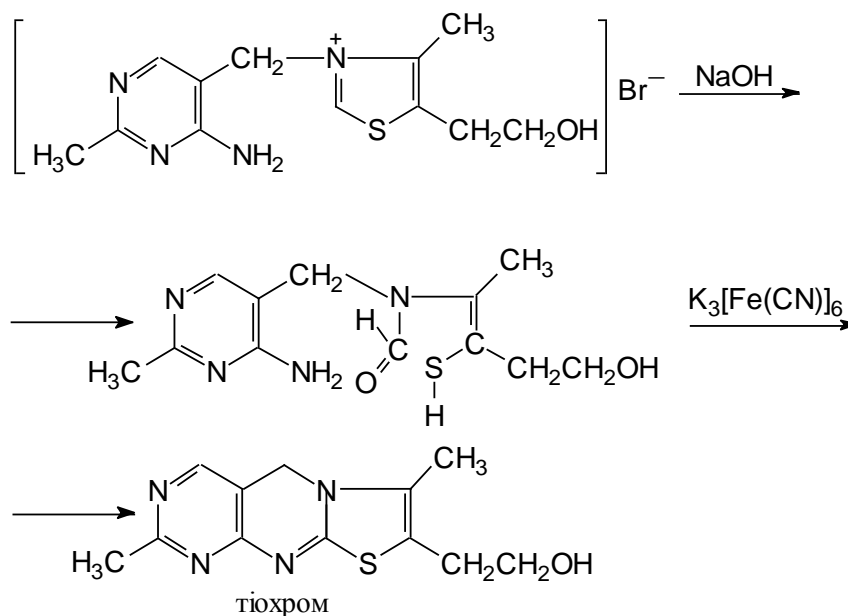


3-[(4-аміно-2-метилпіримідин-5-іл)метил]-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолу броміду гідробромід

**Властивості.** Кристалічний порошок білого або білого з жовтавим відтінком кольору зі специфічним запахом. Легко розчинний у воді, мало розчинний у 96%-вому спирті, практично не розчинний в ефірі.

#### Ідентифікація.

1. Методом ІЧ-спектроскопії.
2. Окиснюється калію феріціанідом у лужному середовищі з утворенням тіохрому, який екстрагують ізоаміловим або бутиловим спиртом – спиртовий шар дає блакитну флуоресценцію в УФ-світлі:

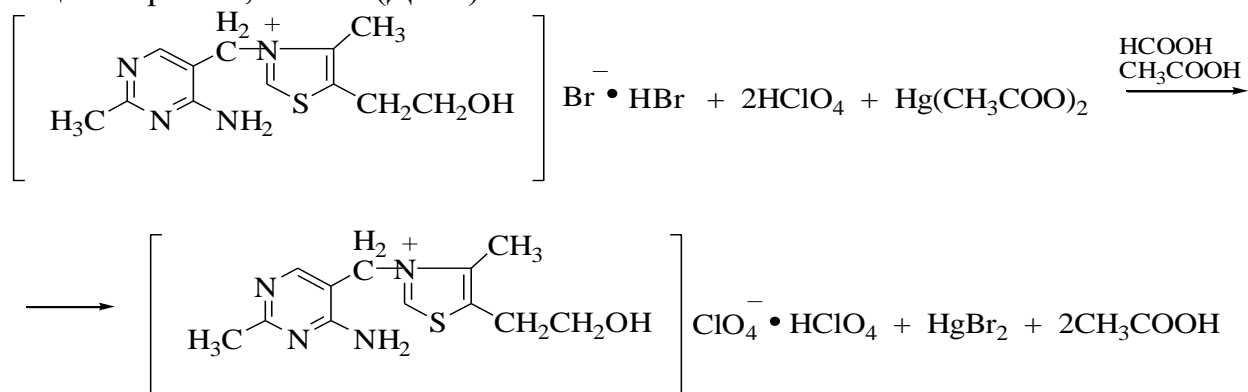


Реакцію окиснення повторюють в присутності натрію сульфїту і в більш лужному середовищі – флуоресценція не спостерігається.

3. Субстанція дає характерні реакції на броміди.

**Кількісне визначення.**

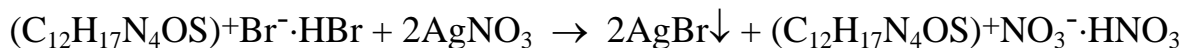
1. Ацидиметрія в неводному середовищі в присутності ртуті (II) ацетату потенціометрично,  $s = 1/2$  (ДФУ):



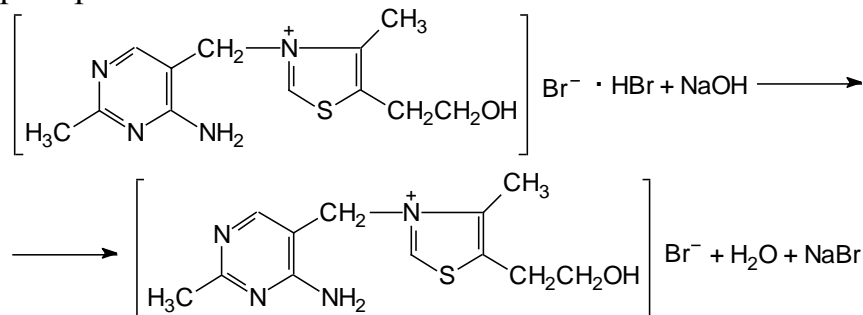
2. Гравіметрія після осадження лікарської речовини кремневольфрамовою кислотою. Склад осаду:  $\text{SiO}_2 \cdot 12\text{WO}_3 \cdot 2\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{OS}$ .

3. Алкаліметрія, пряме титрування, індикатор – бромтимоловий синій або фенолфталеїн,  $s = 1$ .

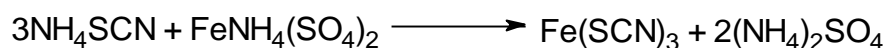
3. Аргентометрія за методом Фаянса, індикатор – бромфеноловий синій,  $s = 1/2$ :



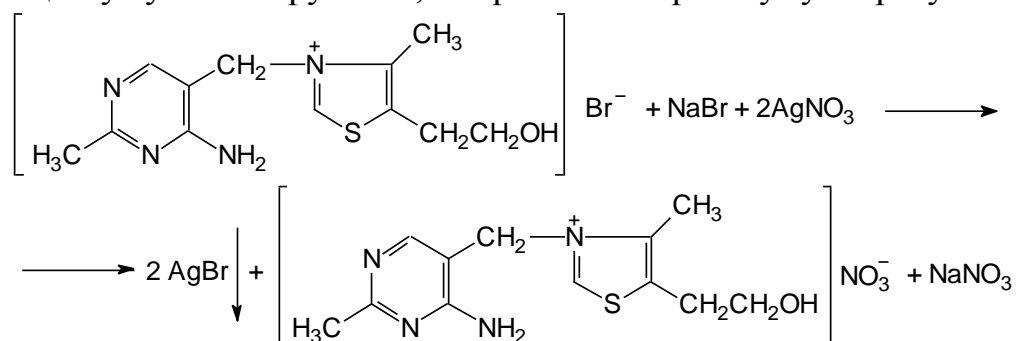
4. Аргентометрія після нейтралізації розчину речовини лугом. Наважку тіаміну броміду титрують розчином натрію гідроксиду до блакитно-зеленого забарвлення, індикатор – бромтимоловий синій:



Потім розчин підкислюють кислотою нітратною, додають індикатор – феруму (III) амонія сульфат і 0,1 мл 0,1 М розчину амонію тіоціанату – з'являється червоне забарвлення внаслідок утворення феруму (III) тіоціанату:

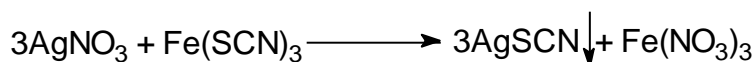


Реакційну суміш титрують 0,1 М розчином аргентуму нітрату:



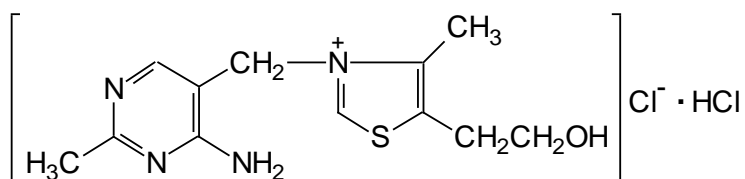


У точці еквівалентності надлишок аргентуму нітрату вступає в реакцію з феруму (III) тіоціанатом – розчин знебарвлюється:



Вміст тіаміну броміду розраховують за різницею об'ємів аргентуму нітрату, амонію тіоціанату і натрію гідроксиду,  $s = 1$ .

### Тіаміну гідрохлорид (Thiamini hydrochloridum) (ДФУ) Thiamine hydrochloride\*



3-[(4-аміно-2-метилпіримідин-5-іл)метил]-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолу  
хлориду гідрохлорид

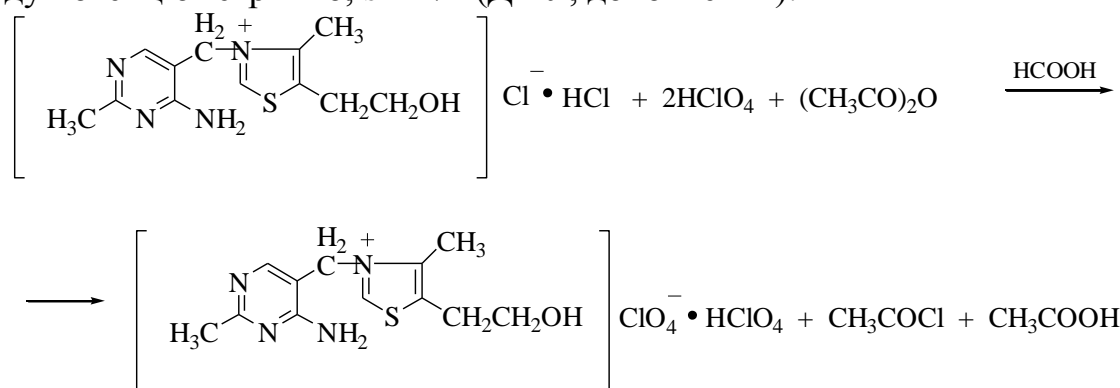
**Властивості.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору або безбарвні кристали. Легко розчинний у воді, розчинний у гліцерині, мало розчинний у 96%-вому спирті.

#### Ідентифікація.

1. Методом: ІЧ-спектроскопії.
2. Утворення тіохрому аналогічно тіаміну гідроброміду.
3. Субстанція дає характерні реакції на хлориди.

#### Кількісне визначення.

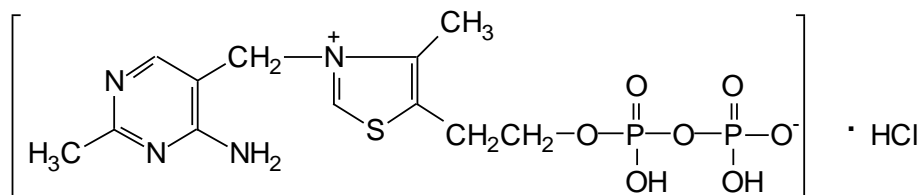
1. Ацидиметрія в неводному середовищі у суміші кислоти мурашиної і оцтового ангідриду потенціометрично,  $s = 1/2$  (ДФУ, доповнення):



2. Алкаліметрія у суміші 0,01 M розчину кислоти хлористоводневій і 96%-вого спирту потенціометрично (ДФУ). У розрахунок беруть об'єм титранту між двома стрибками потенціалів на кривій титрування,  $s = 1/2$ .

**Зберігання.** Тіаміну гідробромід та гідрохлорид зберігають у герметично закритій тарі, що оберігає від дії світла.

**Застосування.** Призначають їх при різноманітних захворюваннях, особливо пов'язаних із порушенням функції нервової системи.

**Кокарбоксилаза (Cocarboxylasum)****Cocarboxylase\***

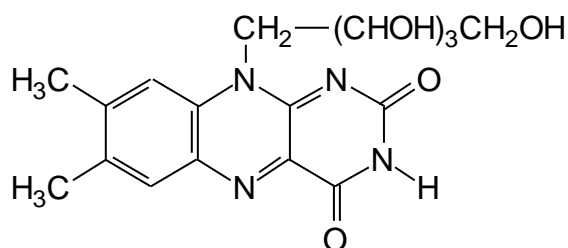
Дифосфорного естеру тіаміну гідрохлорид

**Застосування.** Кокарбоксилаза регулює вуглеводний обмін в організмі. Призначають її при аритмії, недостатності коронарного кровообігу та інших серцево-судинних захворюваннях.

**ПОХІДНІ ІЗОАЛОКСАЗИНУ**

Уперше ізоалоксазинові вітаміни (вітамін В<sub>2</sub>) було виділено з молочної сироватки. Назва вітаміну В<sub>2</sub> „рибофлавін” походить від того, що він містить залишок багатоатомного спирту, похідного рибози, та його розчини мають жовтий колір (лат. *flavus* – жовтий).

Рибофлавін міститься в сироватці молока, печінці, нирках, пекарських і пивних дріжджах; у злаках – пшоні, ячміні; у овочах – шпинаті і томатах.

**Рибофлавін (Riboflavinum) (ДФУ)****Riboflavine\***

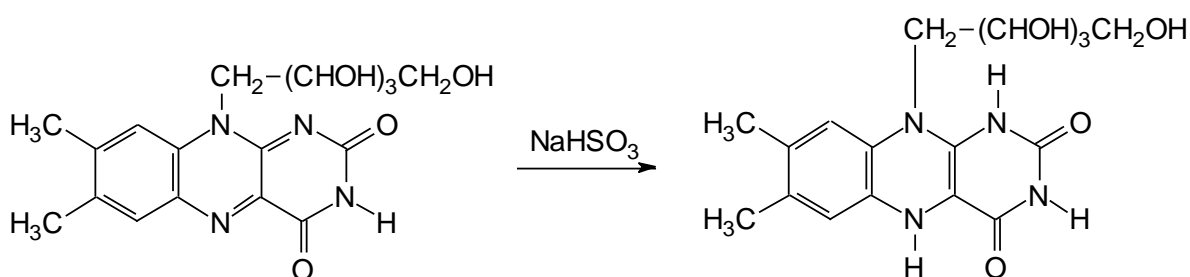
7,8-Диметил-10-[(2S,3S,4R)-2,3,4,5-тетрагідроксипентил]бензо[g]птеридин-2,4(3H,10H)-діон

**Властивості.** Кристалічний порошок жовтого або оранжево-жовтого кольору. Дуже мало розчинний у воді, практично не розчинний у 96%-вому спирті. (Субстанція легко розчинна в розчині 9 г/л натрію хлориду, чим у воді). Розчини розкладаються під дією світла, особливо в присутності луку. Виявляє поліморфізм.

**Ідентифікація.**

1. За фізико-хімічними константами: питоме обертання, ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.
2. Розчин субстанції у проникаючому світлі, має блідо-зеленувато-жовте забарвлення, у відбітому світлі – інтенсивну жовтувато-зелену флуоресценцію, що зникає при додаванні мінеральних кислот або лугів (ДФУ).

При додаванні натрію гідросульфїту зникає і флуоресценція, і забарвлення розчину:

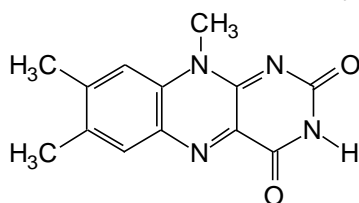


лейкорибофлавін

3. Нефармакопейні реакції: а) при додаванні до рибофлавіну кислоти сульфатної концентрованої з'являється червоне забарвлення, яке переходить в жовте від додавання води.

б) з розчином аргентуму нітрату утворює оранжево-червоне забарвлення (наявність імідної групи).

**Випробування на чистоту.** Визначають люміфлавін, який утворюється внаслідок змін у хімічній будові речовини під дією світла і лужного середовища:



Визначення домішки люміфлавіну ґрунтується на розчинності його в хлороформі (рибофлавін в хлороформі не розчинний) – забарвлення фільтрату не повинно перевищувати еталон (ДФУ).

Визначення домішки люміфлавіну проводять методом тонкошарової хроматографії (ДФУ, доповнення).

**Кількісне визначення.**

1. Спектрофотометрія (ДФУ).
2. Фотоколориметрія.
3. Флюорометрія.
4. Алкаліметрія за замісником після взаємодії з розчином аргентуму нітрату,  $s = 1$ .

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

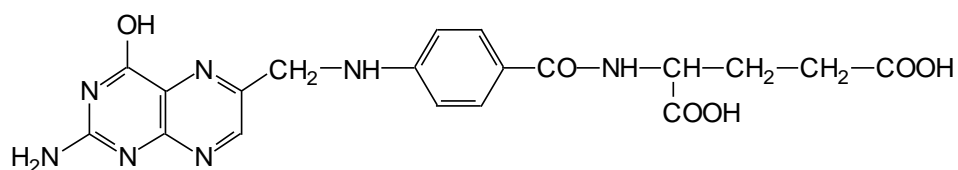
**Застосування.** При авітамінозах, різноманітних захворюваннях очей, дерматитах, променевій хворобі.

## ПОХІДНІ ПТЕРИНУ

Птеринові вітаміни, до числа яких належить кислота фолієва (вітамін В<sub>9</sub>), містяться в зеленому листі шпинату, петрушки, салату; в бобових і злакових культурах (пшениця, жито, кукурудза), а також в дріжджах, печінці. Кислота фолієва відіграє важливу роль у процесах кровотворення, а також є фактором росту мікроорганізмів.

### Кислота фолієва (Acidum folicum) (ДФУ)

#### Folic acid\*



(2S)-2-[[[4-[[[2-аміно-4-оксо-1,4-дигідро-6-іл)метил]аміно]бензоїл]аміно]пентандіонова кислота

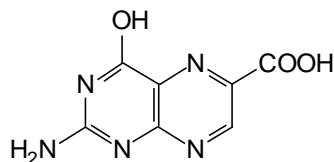
**Властивості.** Кристалічний порошок жовтуватого або оранжевого кольору. Практично не розчинний у воді і більшості органічних розчинників. Розчиняється в розведених кислотах і розчинах лугів. Розкладається під дією світла, гігроскопічна.

Молекула кислоти фолієвої складається з трьох основних частин: 2-аміно-4-оксиптеридину (птерин), *m*-амінобензойної кислоти і зв'язаного з нею залишку глютамінової кислоти.

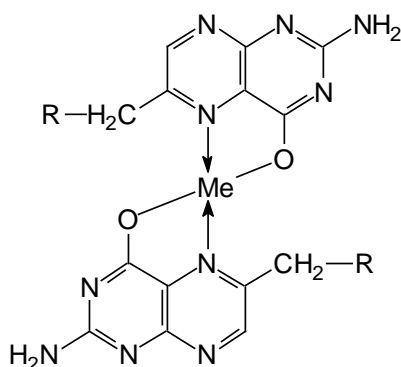
Кислота фолієва є амфотерною сполукою: основні властивості зумовлені азотами птеридину, кислі – карбоксильними групами і гідроксилом у положенні 4.

#### Ідентифікація.

1. За фізико-хімічними константами: питоме обертання, методом рідинної хроматографії, методом тонкошарової хроматографії.
2. Нефармакопейні реакції: а) реакція окиснення під дією калію перманганату з утворенням птеридин-6-карбонової кислоти (2-аміно-4-гідрокси-6-птеридинкарбонова кислота), що має блакитну флуоресценцію в УФ-світлі:



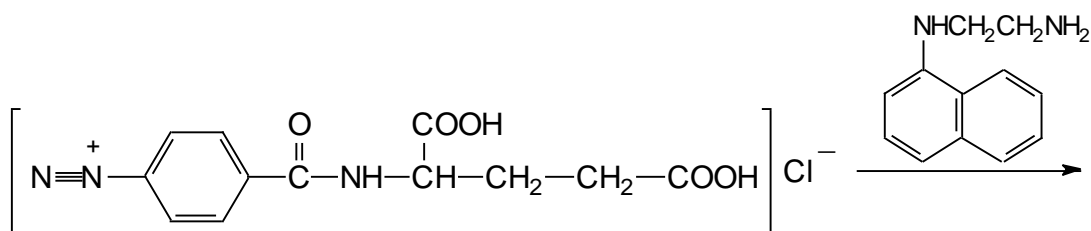
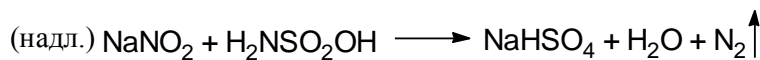
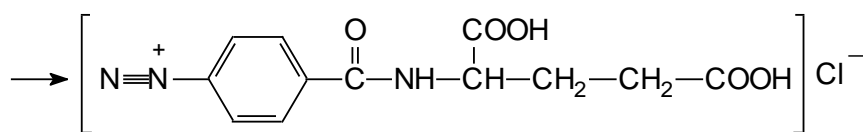
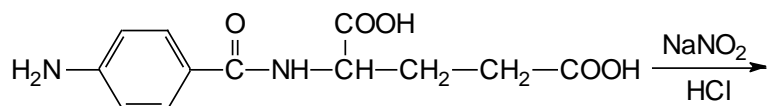
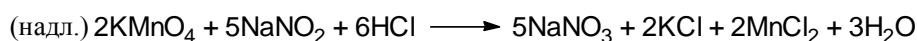
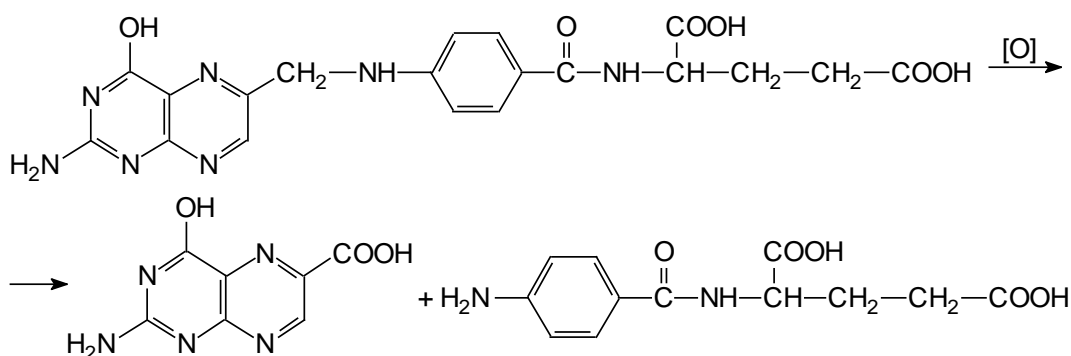
б) завдяки кислотним властивостям кислота фолієва з солями важких металів утворює нерозчинні забарвлені комплекси. Так, із купруму (II) сульфатом – зелений осад, з кобальту нітратом – темно-жовтий осад, з феруму (III) хлоридом – червоно-жовтий. Загальна формула цих солей:

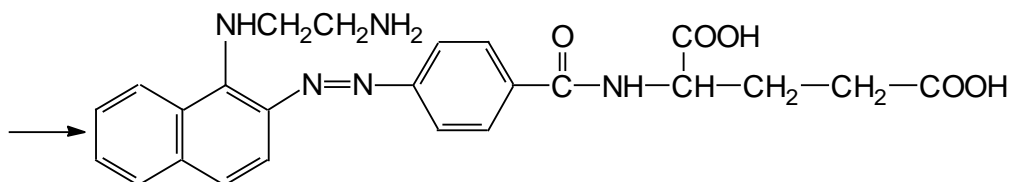


### Кількісне визначення.

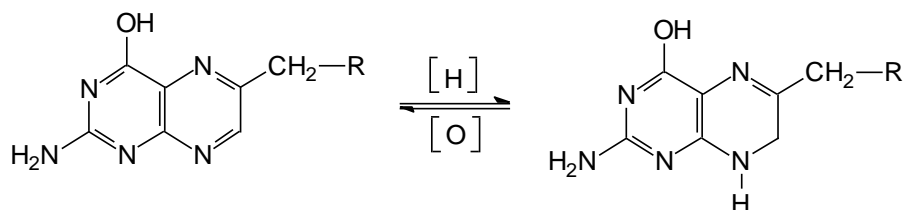
1. Методом рідинної хроматографії (ДФУ).

2. Фотокolorиметричний метод. В основі методики фотокolorиметричного визначення лежить окиснення кислоти фолієвої калію перманганатом з утворенням *p*-амінобензоїлглутамінової кислоти, її діазотування та азосполучення з *N*-(1-нафтил)-етилендіаміну дигідрохлоридом. У результаті утворюється забарвлений в фіолетовий колір азобарвник:





3. Полярнографічний метод. У цьому методі використовують здатність кислоти фолієвої відновлюватися в середовищі натрію карбонату до 7,8-дигідрофолієвої кислоти:



7,8-Дигідрофолієва кислота легко окислюється до фолієвої навіть киснем повітря, тому полярнографічну чарунку постійно продувають азотом.

**Зберігання.** В добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

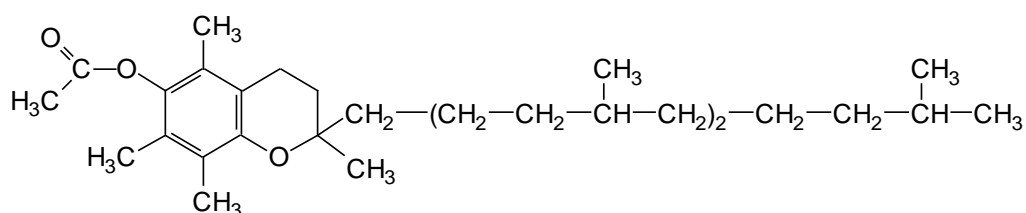
**Застосування.** Для посилення еритропоезу, при деяких видах анемії, у тому числі при анеміях і лейкопеніях, викликаних ліками та іонізуючою радіацією.

### ПОХІДНІ ХРОМАНУ

Вітаміни гетероциклічного ряду, **похідні хроману** (вітаміни групи Е – токоферолі), містяться в оліях (кукурудзяній, бавовниковій, льняній, арахісовій, облепиховій та ін.), а також у зелених частинах рослин, особливо в молодих паростках злаків. Вони також є в невеликій кількості в молоці, вершковому маслі, яєчних жовтках, м'ясі, жирах.

У медичній практиці застосовують токоферолу ацетат.

#### Токоферолу ацетат (Tocopheroli acetat)

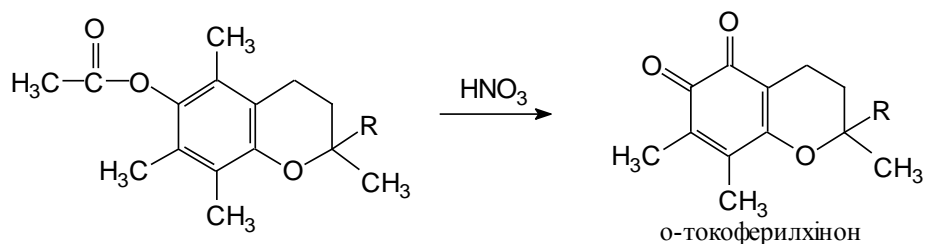


(±)-2,5,7,8-Тетраметил-2-(4',8',12'-триметилтридецил)-6-ацетоксихроман.

**Властивості.** Світло-жовта, прозора, густа, масляниста рідина зі слабким запахом. Практично не розчинна у воді, розчинна в 95%-вому спирті і дуже легко розчинна в ефірі, ацетоні, хлороформі та оліях. Під дією світла токоферолу ацетат окиснюється і темніє.

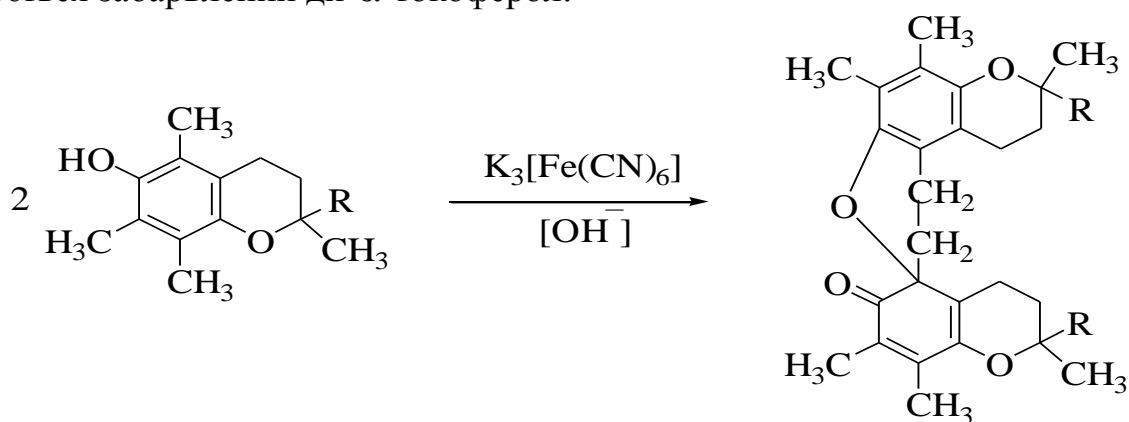
#### Ідентифікація.

1. Окиснення кислотою нітратною, що димить, при нагріванні на водяному нагрівнику – з'являється червоно-оранжеве забарвлення (*o*-токоферилхінон):



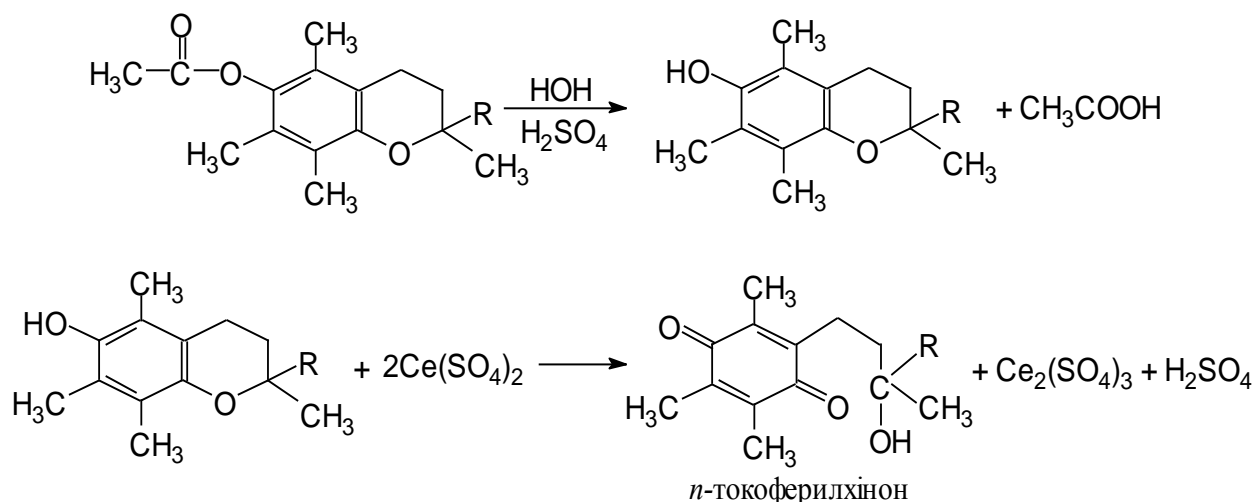
2. Токоферолу ацетат гідролізують розчином калію гідроксиду в абсолютному спирті (при нагріванні), потім додають кислоту сульфатну концентровану – відчувається запах етилацетату.

3. При окисненні токоферолу калію фериціанідом у лужному середовищі утворюється забарвлений ди- $\alpha$ -токоферол:



### Кількісне визначення.

Цериметрія, пряме титрування після гідролізу, індикатор – дифеніламін,  $s = 1/2$ :



Паралельно проводять контрольний дослід.

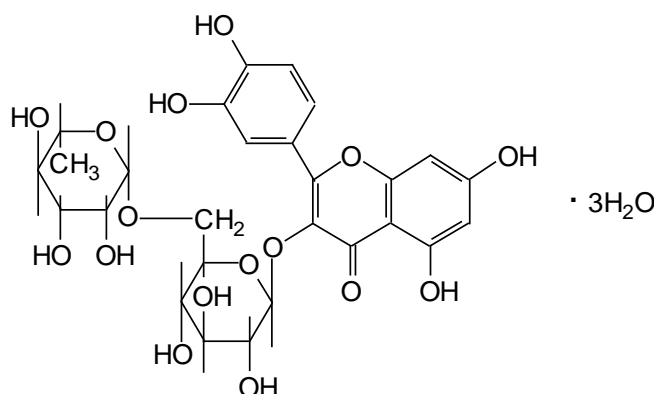
Для кількісного визначення токоферолу ацетату можна використовувати фотоколориметричний, хроматографічний і спектрофотометричний методи.

**Зберігання.** В герметично закритих, заповнених доверху склянках із темного скла, у прохолодному, захищеному від світла місці.

**Застосування.** При нервових захворюваннях, м'язових дистрофіях, склерозі, для поліпшення зору, при променевої хворобі.

Вітаміни, **похідні фенілхроману** (біофлавоноїди), належать до вітамінів групи Р. З індивідуальних речовин, які проявляють Р-вітамінну активність, широке застосування в медицині має рутин.

### Рутин (Rutinum)



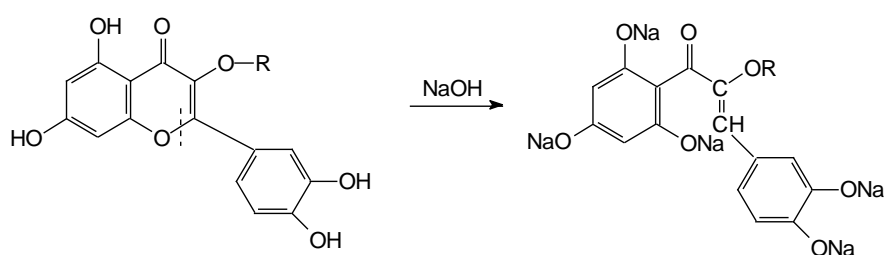
3-Рутинозид кверцетину або 3-рамноглікозил-3,5,7,3',4'-пентаоксифлавонон

**Властивості.** Зеленкувато-жовтий дрібнокристалічний порошок без запаху і смаку. Практично нерозчинний у воді, мало розчинний у спирті, розчинний у розбавлених розчинах лугів.

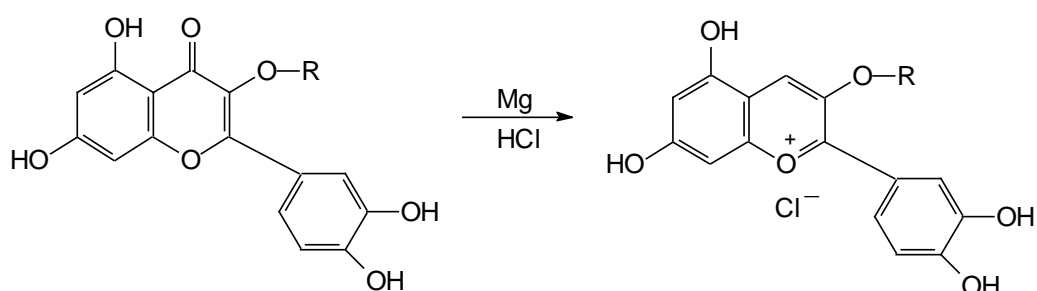
Рутин є глікозидом і при кислотному гідролізі дає аглікон кверцетин і дисахарид – рутинозу, яка складається з глюкози і рамнози.

#### Ідентифікація.

1. При розчиненні субстанції в розчині натрію гідроксиду з'являється жовто-оранжеве забарвлення. В результаті реакції флавоноїд перетворюється в балкон:



2. Рутин відновлюється воднем у кислому середовищі, при цьому утворюються пірилієві солі, які мають червоне забарвлення (ціанінова реакція). Для проведення цієї реакції до спиртового розчину субстанції додають кислоту хлористоводневу концентровану і магнієвий порошок:





3. Залишок глюкози виявляють після кислотного гідролізу за реакцією з мідно-тарtratним реактивом.

4. Наявність двох максимумів поглинання в УФ-спектрі при 259 и 362,5 нм.

**Кількісне визначення.** Спектрофотометрія.

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

**Застосування.** Рутин регулює проникність судин, посилює дію кислоти аскорбінової. Використовують його для профілактики і лікування гіпо- та авітамінозу Р.

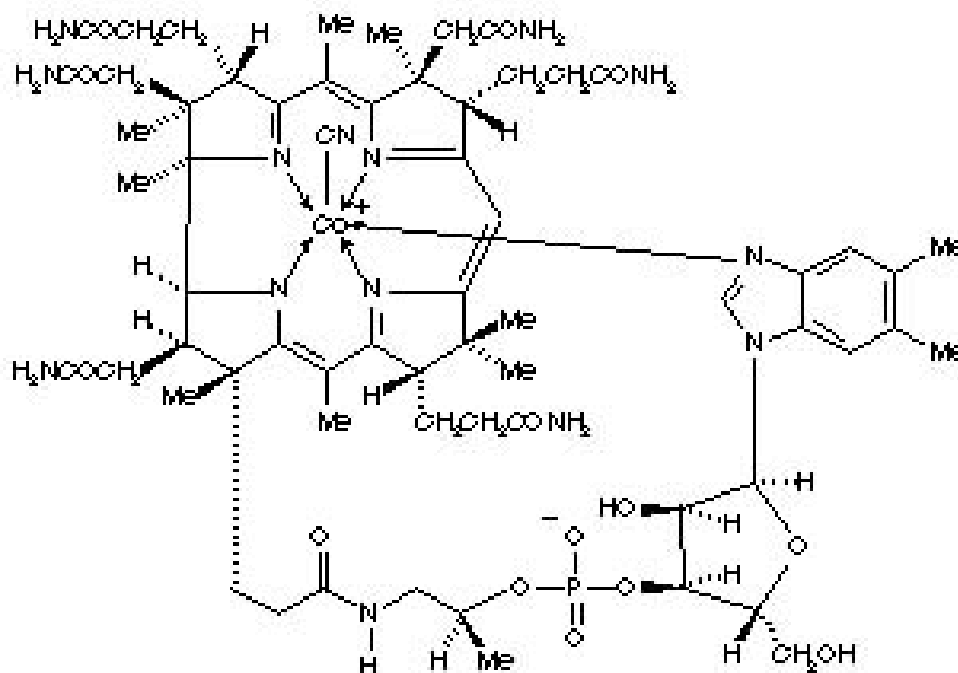
### ПОХІДНІ КОРИНУ

Коринові вітаміни (групи  $B_{12}$ ) було виявлено в природних продуктах тваринного походження, головним чином, у внутрішніх органах. Так, найбагатшим джерелом вітаміну  $B_{12}$  є нутрощі риб, високий його вміст у печінці кита і ще більший у м'ясі молюсків. В організмі людини і тварин  $B_{12}$  синтезується мікрофлорою кишечника і накопичується в печінці, нирках, стінках кишечника.

Вітамін  $B_{12}$  здобувають з відходів при виробництві антибіотиків стрептоміцину і хлортетрацикліну.

Молекула ціанокобаламіну складається з двох основних частин. Перша – нуклеотид, що містить 5,6-диметилбензімідазол, зв'язаний з рибозою, яка, у свою чергу, пов'язана естерним зв'язком з кислотою фосфорною. Нуклеотид з'єднаний з макроциклічною кориновою системою (друга частина) пептидним зв'язком. Атом нітрогену 5,6-диметилбензімідазолу в положенні 3 пов'язаний координаційним зв'язком з атомом кобальту. Кобальт утворює хелатну сполуку з ціаногрупою і з атомами нітрогену гідрованих пірольних циклів коринової системи.

### Ціанокобаламін (Cyanocobalaminum)



**Властивості.** Кристалічний порошок темно-червоного кольору, без запаху, гігроскопічний. Важко розчинний у воді, розчинний у 95%-вому спирті, практично не розчинний в ефірі, хлороформі, ацетоні.

**Ідентифікація.**

1. Визначення УФ-спектральних характеристик.
2. Іони кобальту визначають після мінералізації шляхом сплавлення з калію гідросульфатом за взаємодією з натрію 1-нітросо-2-нафтол-3,6-дисульфонатом – з'являється червоне забарвлення.

**Кількісне визначення.** Спектрофотометрія.

**Зберігання.** У добре закупореній тарі, в асептичних умовах, у захищеному від світла місці.

**Застосування.** При злоякісному недокрів'ї, різноманітних видах анемії, захворюваннях печінки, нервової системи, захворюваннях шкіри та ін.

## 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. Державна Фармакопея України. - 1-е вид. Доповнення 3–Харків: Державне підприємство „Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”, 2009. – 280 с.
5. 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.
6. 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.
7. European Pharmacopoeia. Third Edition. Supplement?2004/ Council of Europe? Strasbourg.