

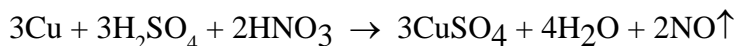
Лікарські речовини, похідні елементів I та VIII груп періодичної системи Д.І. Менделєєва

План лекції:

1. Лікарські засоби купруму й аргентуму
2. Лікарські засоби феруму
3. Лікарські речовини з радіоактивними ізотопами (радіофармацевтичні лікарські засоби)
4. Особливості аналізу радіоактивних лікарських засобів
5. Радіофармацевтичні лікарські засоби

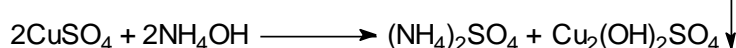
Лікарські засоби купруму й аргентуму

Здобування. Розчиненням чистого купруму в кислоті сірчаній концентрованої в присутності кислоти нітратної концентрованої:



Розчин випарюють (видаляються H_2SO_4 , HNO_3 , NO), залишок розчиняють у воді – з нього викристалізовується $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

Ідентифікація. 1. З розчином аміаку розведеного утворюється синій осад основної солі:

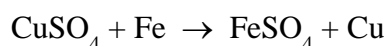


Осад розчиняється у надлишку реактиву з утворенням комплексної солі темно-синього кольору: $\text{Cu}_2(\text{OH})_2\text{SO}_4 + 6\text{NH}_4\text{OH} + (\text{NH}_4)_2\text{SO}_4 \rightarrow 2[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]\text{SO}_4 + 8\text{H}_2\text{O}$

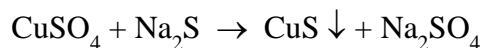
2. Субстанція дає реакцію на сульфати.

Нефармакопейні реакції:

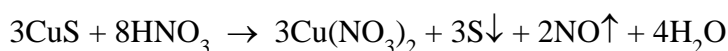
3. Водний розчин (1:20) міді (II) сульфату при зануренні заліза покриває його червоним нальотом металічного купруму:



4. З розчином натрію сульфід утворює чорний осад купруму (II) сульфід, розчинний у кислоті нітратній з виділенням жовтого осаду сульфуру:

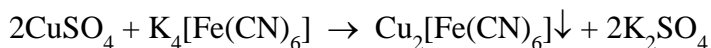


чорний



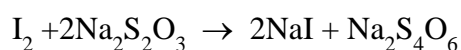
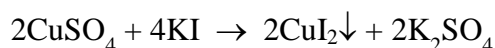
жовтий

5. При дії на розчин міді (II) сульфату калію фероціанідом утворюється червоно-коричневий осад, розчинний у розчині амоніаку:



6. Характерною реакцією на іони купруму (II) є взаємодія з багатоатомними спиртами, аміно- та оксикислотами (гліцерин, кислота глюконова та ін.) з утворенням комплексних сполук інтенсивно-синього кольору.

Кількісне визначення. Йодометрія за замісником. До наважки субстанції додають калію йодид у присутності кислоти сульфатної і титрують розчином натрію тіосульфату, індикатор – крохмаль, $s = 1$:



Зберігання. У добре закупореній тарі.

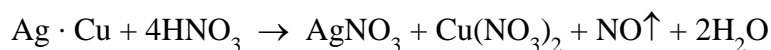
Застосування. Зовнішньо – антисептичний, в'яжучий, припікаючий, внутрішньо – блювотний засіб.

Срібла нітрат (Argenti nitras) (ДФУ)



Здобування. Розчиненням мідно-срібного сплаву в кислоті азотній при нагріванні:

t °C

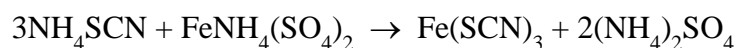
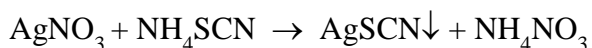


Ідентифікація.

Субстанція дає реакції на срібло і нітрати.

Випробування на чистоту. *Алюміній, свинець, мідь і вісмут* визначають за розчинністю у суміші розчину аміаку концентрованого і води – розчин має бути прозорим і безбарвним.

Кількісне визначення. Тіоціанатометрія, пряме титрування, індикатор – феруму (III) амонію сульфат, s =1:



Титрування проводять у середовищі кислоти нітратної розведеної до червонувато-жовтого забарвлення.

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

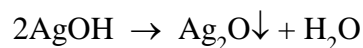
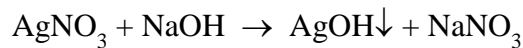
Застосування. Антисептичний, припікаючий засіб.

Колоїдні засоби аргентуму (коларгол, протаргол)

Вихідними продуктами здобування колоїдних лікарських засобів аргентуму є білки (яєчний білок або казеїн) і срібла нітрат.

Після обробки білка водяною парою або розчинами кислот чи лугів утворюються лізальбінова та протальбінова кислоти, які мають відновлювальні властивості.

При дії на AgNO_3 натрію гідроксиду утворюється аргентуму оксид:



Очищений аргентуму оксид Ag_2O змішують з розчином натрію лізальбінату або натрію протальбінату. В результаті відновлюється срібло, яке в колоїдному вигляді зв'язується з білком.

Коларгол містить не менше ніж 70% аргентуму.

Протаргол містить 8% аргентуму та 92% натрію лізальбінату або протальбінату.

Коларгол (Collargolum)

Ідентифікація. 1. При нагріванні лікарської речовини відбувається обуглювання, з'являється запах паленого рогу.

2. Залишок після озолення речовини розчиняють у кислоті азотній і фільтрують. При додаванні до фільтрату кислоти хлористоводневої утворюється білий осад аргентуму хлориду.

3. Біуретова реакція (див. гідроперит).

4. Відмінність від протарголу: золь лікарського засобу (1:50) при додаванні кислоти хлористоводневої розведеної утворює темно-бурий осад сріблорозальбінової кислоти. При додаванні луку знов утворюється золь.

Кількісне визначення. Лікарський засіб мінералізують у колбі К'ельдаля кислотами сірчаною та азотною концентрованими, після чого визначення проводять тіоціанатометричним методом (див. срібла нітрат). Вміст аргентуму не менше 70%.

Зберігання. У добре закупорених склянках із темного скла, в захищеному від світла місці.

Застосування. В'яжучий, антисептичний, протизапальний засіб. Застосовують для промивання гнійних ран, сечового міхура при циститах та уретритах, у вигляді очних крапель при гнійних кон'юнктивітах та бленорей.

Протаргол (Protargolum)

Властивості. Коричнево-жовтий порошок без запаху, слабо-гіркий та в'яжучий на смак. Легко розчинний у воді, не розчинний в 95% спирті, ефірі. Гігроскопічний.

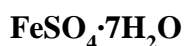
Ідентифікація, кількісне визначення, зберігання, застосування. Аналогічно коларголу.

Аргентуму в протарголі повинно бути 7,8-8,3%.

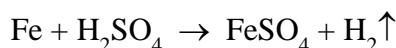
Лікарські засоби феруму

Побічна підгрупа восьмої групи об'єднує тріади *d*-елементів, першою з яких є тріада ферум, кобальт, нікель. Серед них найважливішим з медичної точки зору є ферум, який відіграє важливу роль у життєдіяльності людини і тварин. Він входить до складу гемоглобіну, міоглобіну, бере участь у процесах газообміну, стимулюю функцію кровотворних органів. У медичній практиці знаходять застосування солі Fe^{2+} , зокрема сульфат.

Заліза сульфат гептагідрат(*Ferrosi sulfas heptahydricus*) (ДФУ)



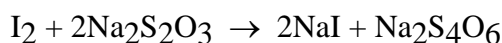
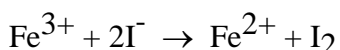
Здобування. Надлишок відновленого феруму розчиняють у 25-30%-вому розчині кислоти сульфатної при нагріванні до 80°C :



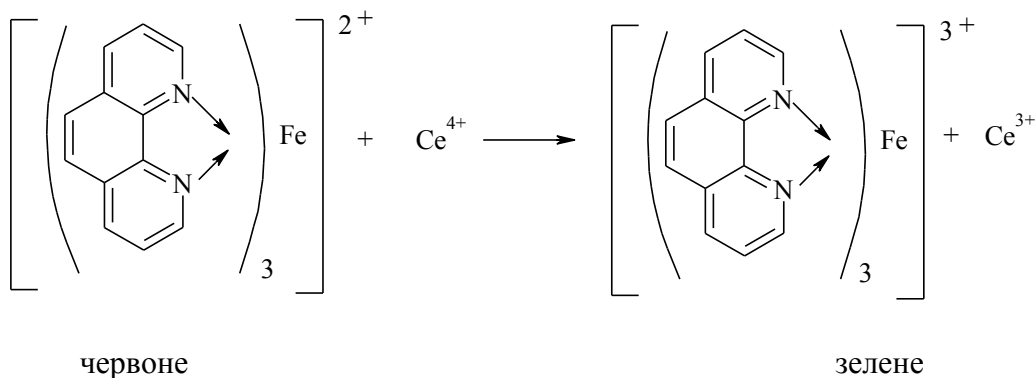
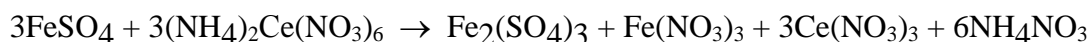
Одержаний розчин випарюють і сушать при 30°C , оскільки при 64°C лікарська речовина плавиться у власній кристалізаційній воді.

Ідентифікація. Субстанція дає реакції на залізо та сульфати.

Випробування на чистоту. Заліза (III)-іони визначають кількісно методом йодометрії за замісником:



Кількісне визначення. 1. Цериметрія, пряме титрування, індикатор – фероїн, $s=1$ (ДФУ). Натрію гідрокарбонат розчиняють у суміші кислоти сульфатної і води. Після припинення бурхливого виділення бульбашок до розчину додають субстанцію і титрують розчином амонію церію нітрату до зникнення червоного забарвлення:



2. Перманганатометрія, пряме титрування, $s = 5$:



Зберігання. У добре закупорених склянках, для попередження вивітрювання й окиснення.

Застосування. При залізодефіцитних анеміях.

Лікарські речовини з радіоактивними ізотопами (радіофармацевтичні лікарські засоби)

Останнім часом для діагностики та лікування злоякісних новоутворень використовують радіоактивні лікарські засоби. Крім того, радіофармацевтичні лікарські засоби дозволяють діагностувати захворювання серцево-судинної системи, нирок, жовчних шляхів, щитовидної залози і т. ін.

Перевага їх використання полягає в простоті застосування та відносній нешкідливості.

Особливості аналізу радіоактивних лікарських засобів

Особливістю оцінки якості радіоактивних лікарських засобів є застосування поряд з хімічним та фізико-хімічним радіометричного методу аналізу.

Ідентифікація радіонукліда в лікарській речовині вважають підтвердженою, якщо апаратурний спектр його іонізуючого випромінювання ідентичний спектру стандартного зразка того самого радіонукліда, знятого за таких самих умов.

При відсутності стандартних зразків джерел та розчинів з потрібним радіонуклідом для встановлення тотожності радіонукліда слід визначати інтенсивність і конкретні значення енергій окремих ліній спектру іонізуючого випромінювання.

Вимірювання активності радіонуклідів проводять по β - або γ -випромінюванням, а також рентгенівським випромінюванням залежно від типу випромінювання даного нукліда.

Визначають радіонуклідну чистоту методом ядерної спектроскопії та радіометрії із застосуванням при необхідності різних методів кількісного хімічного виділення домішок, що значно підвищує ефективність аналізу.

Радіонуклідний аналіз включає три основних етапи:

- 1) виявлення радіонуклідних домішок;
- 2) ідентифікація домішок;
- 3) визначення активності.

Радіонуклідна чистота, як правило, має бути не нижче 99,5%.

Радіохімічну чистоту найчастіше досліджують методами хроматографії та електрофорезу.

Термін зберігання визначається такими чинниками:

- стабільністю хімічного та радіохімічного складу лікарської речовини;
- зменшенням активності лікарського засобу з часом за законом радіоактивного розпаду;
- зростанням відносного вмісту радіонуклідних домішок, які живуть тривалий час і мають періоди напіврозпаду більші, ніж основний радіонуклід.

Радіофармацевтичні лікарські засоби

При проникненні в живий організм радіоактивні ізотопи можуть накопичуватися в окремих органах (тканинах) або рівномірно розподілятися по всьому організму. Їх біологічна дія залежить від кількості речовини, типу й енергії випромінювання, періоду напіврозпаду, фізико-хімічних властивостей, шляхів уведення або проникнення в організм. Ці властивості є підставою для застосування радіоактивних ізотопів, які мають β - і γ -випромінювання, як діагностичних і лікувальних засобів.

Представниками цієї групи лікарських засобів є натрію фосфат, мічений фосфором-32, і натрію 2-йодгіпурат, мічений йодом-131, для ін'єкцій.

Розчин натрію фосфату, міченого фосфором-32, для ін'єкцій
(Solutio Natrii phosphatis phosphoro-32 notati pro injectionibus)
 $\text{Na}_2\text{H}(\text{}^{32}\text{P})\text{O}_4$

Ідентифікація.

1. З цирконію нітратом у кислоті азотній концентрованій утворюється білий пухкий осад.
2. Крива поглинання β -випромінювання лікарської речовини повинна бути ідентичною кривій поглинання β -випромінювання стандартного зразка розчину ${}^{32}\text{P}$.
3. Активність лікарського засобу зменшується з періодом напіврозпаду 14,2 дня.
Радіохімічний склад визначають хроматографічно (на папері).

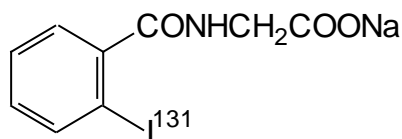
Питому активність вимірюють лічильником з детектором β -випромінювання шляхом порівняння швидкостей рахування від досліджуваного розчину та стандартного зразка розчину ${}^{32}\text{P}$.

Кількісне визначення. Спектрофотометрія (за реакцією з амонію ванадатом та амонію молібдатом). Оптичну густину розчину вимірюють при 410 нм і розраховують вміст фосфору в мг/мл.

Зберігання. У спеціальних шафах для радіоактивних речовин. Термін зберігання не більше 2 місяців.

Застосування. З лікувальною метою при поліцитемії, мієломній хворобі, хронічному лейкозі, для діагностики злоякісних новоутворень.

**Розчин натрію *o*-йодгіпурату, міченого йодом-131, для ін'єкцій
(Solutio Natrii *o*-iodhippuratis Iodo-131 notati pro injectionibus)**



Ідентифікація. Установлюють спектрофотометрично та за спектром γ -випромінювання.

Активність лікарського засобу зменшується з періодом напіврозпаду 8 днів.

Радіохімічний склад визначають хроматографічно (на папері).

Вимірювання питомої активності проводять по γ - або β -випромінюванню.

Кількісне визначення. УФ-спектрофотометрія.

Зберігання. У спеціальних шафах для радіоактивних речовин при температурі +4-+10°C.
Термін зберігання не більше 20 днів.

Застосування. Для дослідження функціональної діяльності нирок.

Література

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: Вышейш. шк., 1985. – 240 с.
23. Технология и стандартизация лекарств. Сб. научных трудов ГНЦЛС /Под ред. В.П. Георгиевского и Ф.А. Конева. – Харьков: ООО «Рирег», 1996. – 777 с.
24. British Pharmacopoeia, 1999. – CD-ROM, v. 3.0.
25. European Pharmacopoeia. Third Edition. Supplement, 1998. Council of Europe Strasbourg.
26. Надлежащая производственная практика лекарственных средств /Под ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П. Безуглой. – К.: «Морион», 1999. – 896 с.