

## **Лікарські речовини – похідні простих і складних ефірів**

### **План**

- 1. Загальна характеристика простих ефірів.**
- 2. Лікарські речовини – похідні простих аліфатичних і арилаліфатичних ефірів– ефір медичний, дифенгідраміну гідрохлорид.**
- 3. Загальна характеристика складних ефірів неорганічних кислот.**
- 4. Лікарські речовини – похідні складних ефірів мінеральних кислот – амлінітрит, розчин гліцерину тринітрату, кальцію гліцерофосфат, фітін.**

## ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ – ПОХІДНІ ПРОСТИХ АЛІФАТИЧНИХ І АРИЛАЛІФАТИЧНИХ ЕФІРІВ

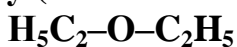
Прості ефіри (етери) – це оксигеновмісні органічні сполуки загальної формули R–O–R'.

Нижчі аліфатичні ефіри –леткі сполуки, що мають характерний запах; на повітрі або під впливом окисників легко утворюють вибухонебезпечні пероксиди і гідропероксиди. Це необхідно враховувати при здобуванні, зберіганні, дослідженні, застосуванні.

Фармакопейними лікарськими засобами, похідними простих ефірів, є ефір медичний, дифенгідраміну гідрохлорид.

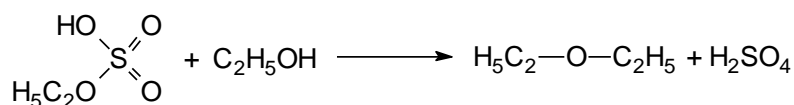
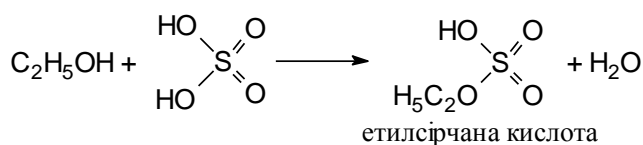
### Ефір медичний (Aether medicinalis)

### Ефір для наркозу (Aether anaestheticus) (ДФУ)



Діетиловий ефір

**Здобування.** Нагріванням до 135°C суміші етилового спирту і кислоти сульфатної концентрованої в етерифікаторах:



Отриманий діетиловий ефір відганяють через холодильник до приймача.

Для отримання максимального виходу ефіру необхідно підтримувати оптимальний температурний режим (130-140°C). При недотриманні технологічного режиму відбувається утворюються побічні продукти, які за хімічними властивостями можна розділити на чотири групи:

- кислоти (CH<sub>3</sub>COOH, H<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> і H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, яка не прореагувала);
- пероксиди (водню пероксид, діоксиетилу пероксид, оксіетилу гідропероксид, етилідену пероксид);
- ненасичені сполуки (етилен, вініловий спирт);
- альдегіди (оцтовий альдегід).

При зберіганні діетилового ефіру (особливо при недотриманні умов зберігання) під впливом світла і кисню повітря утворюються подібні побічні продукти. Крім того, ефір може містити домішки води та етанолу.

При зберіганні і роботі з діетиловим ефіром необхідно дотримуватися правил техніки безпеки (*Вогненебезпечно! Вибухонебезпечно!*).

Існують два лікарських засоби діетилового ефіру: ефір медичний і ефір для наркозу (*Aether pro narcosi*), які відрізняються ступенем чистоти.

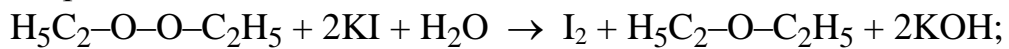
**Властивості.** Прозора, безбарвна рідина. Летка, дуже рухлива, дуже вогненебезпечна. Пари ефіру з повітрям, киснем і азоту закисом утворюють у

певних концентраціях вибухову суміш. Розчинний у 15 частинах води, змішується з 96%-вим спиртом, бензолом, хлороформом, петролейним ефіром, жирними та ефірними оліями.

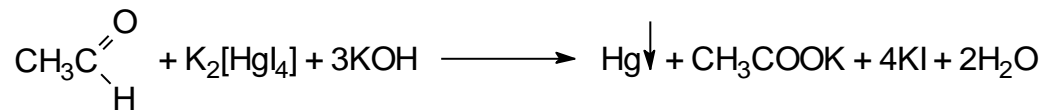
**Ідентифікація і ступінь чистоти** лікарських засобів можна підтвердити за допомогою фізичних констант: відносної густини і температури кипіння. Перед визначенням температурних меж перегонки і нелеткого залишку спочатку визначають вміст домішки пероксидів – при наявності пероксидів указані визначення проводити не можна.

**Випробування на чистоту.** В обох лікарських засобах визначають такі домішки:

1. кислотність – алкаліметрично за фенолфталеїном у водній витяжці;
2. пероксиди – при додаванні розчину крохмалю з калію йодиду – розчин не має забарвлюватися:



3. альдегіди – з реактивом Несслера:



У нижньому шарі має спостерігатися лише слабка опалесценція.

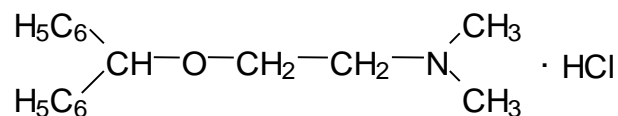
У лікарській речовині також визначають речовини зі стороннім запахом, нелеткий залишок, воду.

**Кількісне визначення** не проводять.

**Зберігання.** У добре закупорених флаконах із темного скла, у захищеному від світла і вогню прохолодному місці.

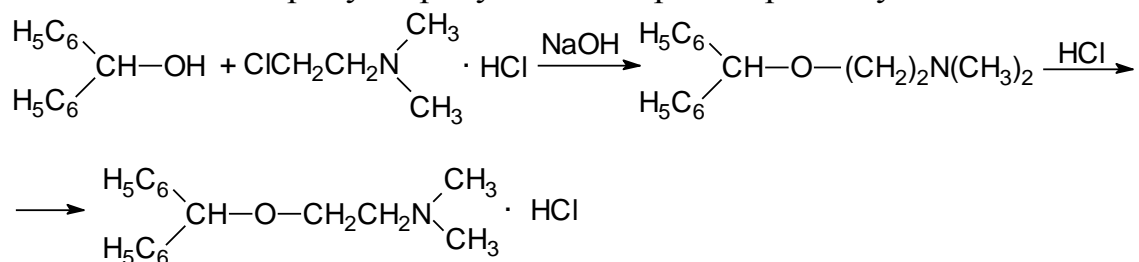
**Застосування.** Як розчинник для приготування настоянок, екстрактів, деяких зовнішніх лікарських форм. Застосовується також в аналітичній практиці. Ефір для наркозу використовують дуже обмежено.

### Дифенгідраміну гідрохлорид (Diphenhydramine hydrochloride) (ДФУ) Димедрол (Dimedrolum)



2-(дифенілметокси)-N,N-диметилетанаміну гідрохлорид

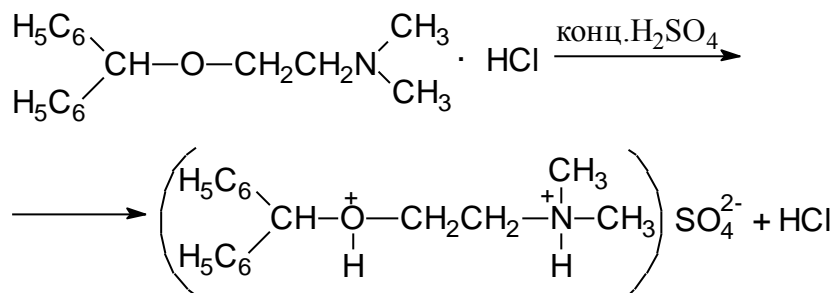
**Здобування.** Взаємодією бензгідролу та гідрохлориду β-диметиламіноетилхлориду в присутності натрію гідроксиду:



**Властивості.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Дуже легко розчинний у воді, легко розчинний у 96% спирті.

**Ідентифікація.** 1. За фізико-хімічними константами: температурою плавлення, ІЧ-спектроскопія, УФ-спектроскопія.

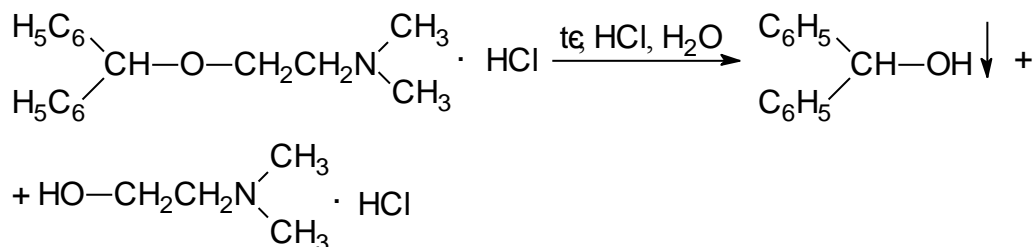
2. Реакція утворення оксонієвої солі при взаємодії з конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  – з'являється інтенсивне жовте забарвлення, що переходить у червоне при додаванні кислоти нітратної концентрованої. Одержаний розчин розбавляють водою, охолоджують і додають хлороформ; хлороформний шар забарвлюється в інтенсивний фіолетовий колір:



3. Субстанція дає реакції на хлориди.

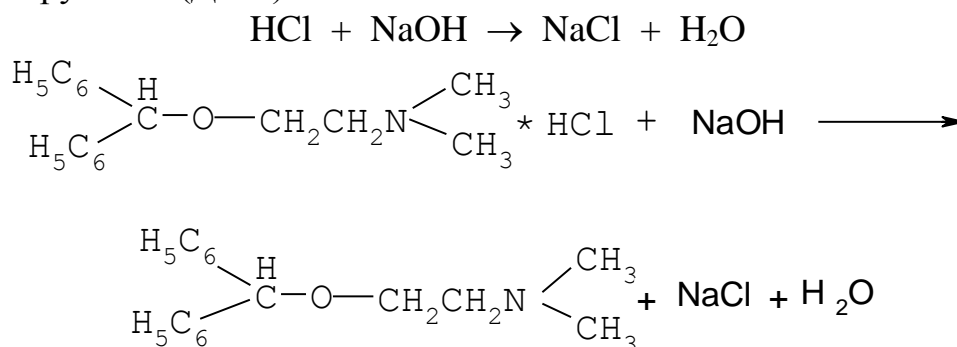
4. Нефармакопейні реакції: а) при додаванні суміші кислот азотної і сірчаної концентрованих (1:9) з'являється червоне забарвлення, яке при розбавленні водою переходить у коричневе, жовте, оранжеве. При додаванні хлороформу хлороформний шар забарвлюється у фіолетовий колір.

б) Реакція кислотного гідролізу:

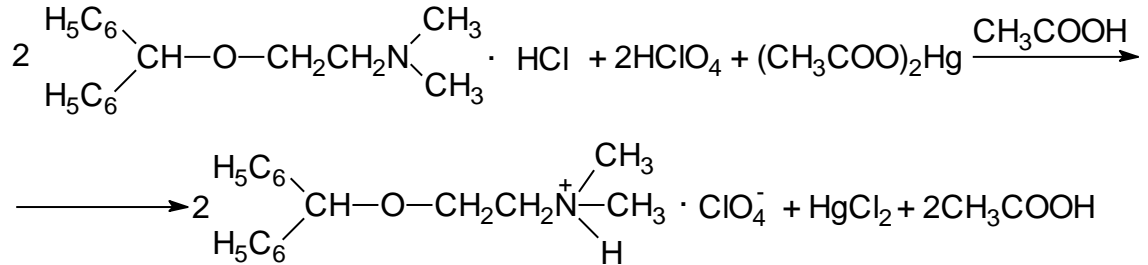


Перевіряють температуру плавлення бензгідролу, який утворився (62-67°C).

**Кількісне визначення.** 1. Алкаліметрія в суміші спирту і 0,01 М розчину кислоти хлористоводневої, пряме титрування, потенціометричне,  $s = 1$ . У розрахунок беруть об'єм титр анту між двома стрибками потенціалів на кривій титрування (ДФУ):

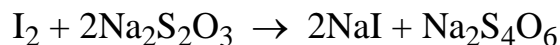
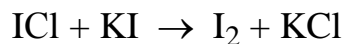
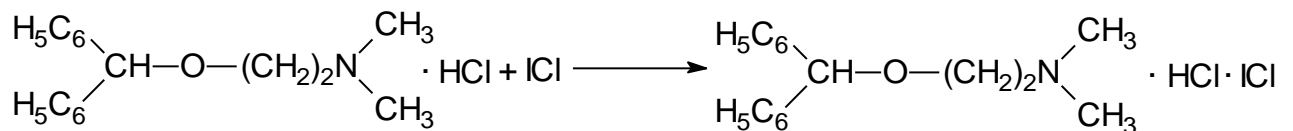


2. Ацидиметрія в неводному середовищі. Лікарський засіб розчиняють у кислоті оцтовій льодяній, додають розчин меркурію (II) ацетату (для зв'язування кислоти хлористоводневої) і титрують розчином кислоти хлорної в кислоті оцтовій льодяній до зеленкувато-блакитного забарвлення, індикатор – кристалічний фіолетовий,  $s = 1$ :



Паралельно проводять контрольний дослід.

3. Йодохлорометрія, зворотне титрування, індикатор – крохмаль,  $s = 1$ :



Паралельно проводять контрольний дослід.

4. Алкаліметрія за зв'язаною HCl у присутності ефіру, пряме титрування, індикатор – фенолфталеїн,  $s = 1$ .

5. Аргентометрія за зв'язаною HCl за методом Фольгарда,  $s = 1$ .

**Зберігання.** У добре закупореній тарі, яка захищає від дії світла і вологи, оскільки лікарський засіб гігроскопічний і може поступово гідролізуватися.

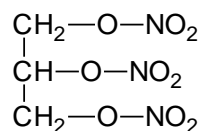
**Застосування.** Протигістамінний (протиалергічний) засіб.

## ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ – ПОХІДНІ СКЛАДНИХ ЕФІРІВ НЕОРГАНІЧНИХ КИСЛОТ

Складні ефіри неорганічних кислот можна розглядати як неорганічні оксигеновмісні кислоти, в яких атом водню заміщений органічним радикалом.

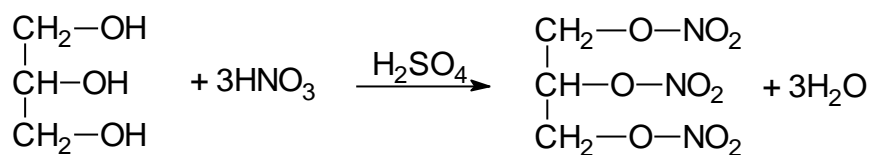
За фізіологічною дією важливе значення мають складні ефіри азотної і фосфорної кислот.

### Гліцерину тринітрату розчин (Glyceroli trinitratis solutio) (ДФУ) Розчин нітрогліцерину (Solutio Nitroglycerini)



Пропан-1,2,3-триїлу тринітрат

**Здобування.** Синтезують нітрогліцерин при  $-15^{\circ}\text{C}$ , пропускаючи (тонким струменем) безводний гліцерин через суміш кислот сірчаної та азотної концентрованих:

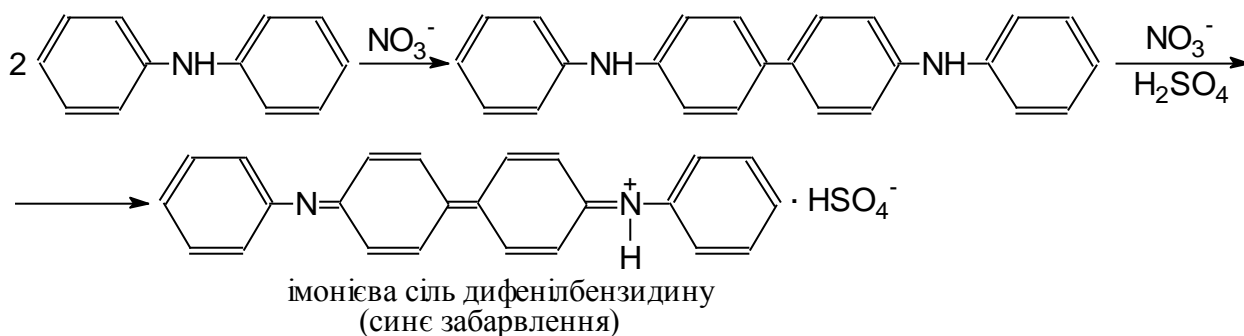


**Властивості.** Етанольний розчин гліцерину тринітрату являє собою прозору, безбарвну або світло-жовтого кольору рідину. Змішується з ацетоном і етанолом. (Чистий гліцерину тринітрат являє собою безбарвну рідину. Легко розчинний в етанолі, змішується з ацетоном і не змішується з водою).

**Ідентифікація.** 1. За фізико-хімічними константами: ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

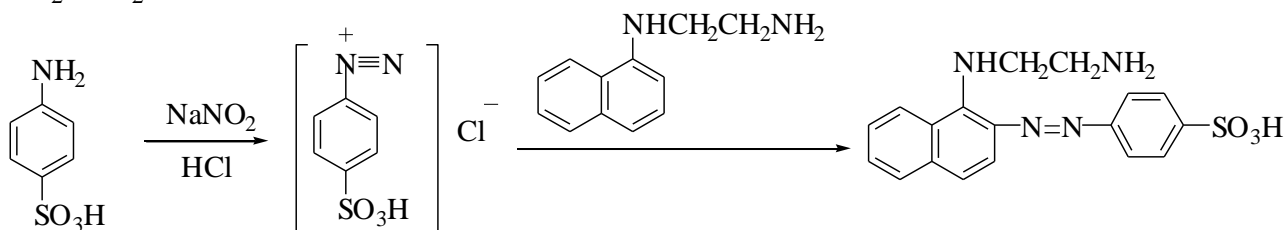
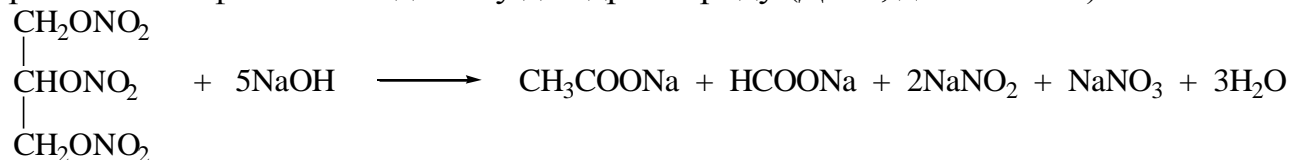
2. Субстанція дає реакції на нітрати.

3. Нефармакопейні реакції: а) з розчином дифеніламіну в кислоті сірчаній концентрованій (залишки кислоти нітратної):



б) реакція на залишок гліцерину після лужного гідролізу лікарської речовини – спирт відганяють, залишок нагрівають з калію бісульфатом – з'являється запах акролеїну (див. гліцерин).

**Кількісне визначення.** 1. Абсорбційна спектрофотометрія у видимій області спектру ( $\lambda=540$  нм). Метод базується на визначенні оптичної густини забарвленого продукту, який утворюється після лужного гідролізу речовини взаємодією з розчином кислоти сульфанілової у кислому середовищі і розчином нафтилетилендіаміну дигідрохлориду (ДФУ, доповнення):



Вміст гліцерину тринітрату, у міліграмах, розраховують за формулою:

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

де  $A_T$  – оптична густина розчину, одержаного із 10 мл випробуваного розчину;

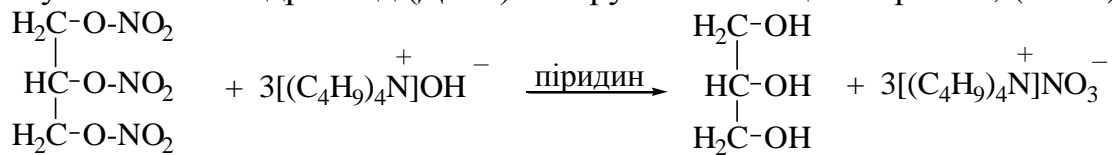
$m_T$  – маса наважки субстанції, у міліграмах;

$C$  – вміст  $\text{NaNO}_2$  в натрію нітриті, у відсотках;

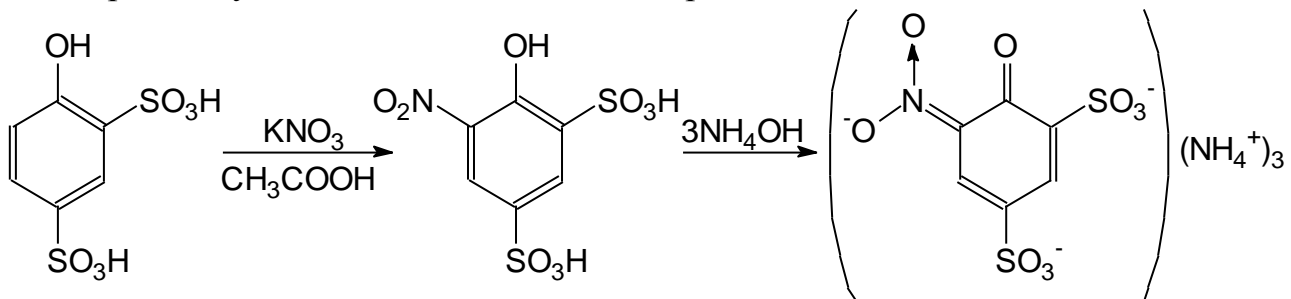
$A_R$  – оптична густина розчину, одержаного із 10 мл розчину порівняння;

$m_S$  – маса наважки натрію нітриту, у міліграмах.

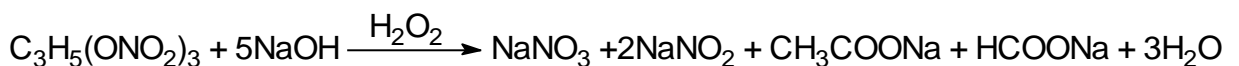
2. Алкаліметрія у неводному середовищі (у пиридині), титрант – тетрабутиламонію гідроксид (ДФУ). Титрують потенціометрично; ( $s=1/3$ ):



3. Фотометрія, яка базується на вимірюванні світлопоглинання ( $\lambda=410$  нм) продукту взаємодії нітратів, утворених у результаті гідролізу нітрогліцерину з фенол-2,4-дисульфокислотою. Концентрацію нітрогліцерину визначають за допомогою калібрувального графіка, який побудовано за продуктом взаємодії реактиву з хімічно чистим калію нітратом:

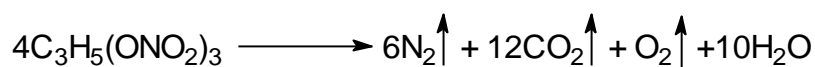


4. Кислотно-основне титрування в присутності  $\text{H}_2\text{O}_2$ :



Надлишок натрію гідроксиду відтитрують розчином  $\text{HCl}$  за фенолфталеїном. Паралельно проводять контрольний дослід,  $s = 1/5$ .

**Зберігання.** Розведені розчини зберігають у захищеному від світла місці, при температурі від  $2^\circ\text{C}$  до  $15^\circ\text{C}$ . Більш концентровані розчини зберігають у захищеному від світла місці, при температурі від  $15^\circ\text{C}$  до  $20^\circ\text{C}$ . При здобуванні і зберіганні лікарського засобу необхідно бути обережним, оскільки при нагріванні до  $180^\circ\text{C}$  або від удару він вибухає:



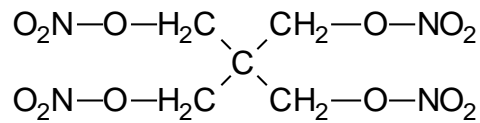
*Розлиті нітрогліцерин або його розчин необхідно відразу ж залити лугом!*

При контакті зі шкірою може викликати головний біль.

**Застосування.** Спазмолітичний (коронаророзширювальний) засіб. Лікарські засоби нітрогліцерину пролонгованої дії – сустак, нітронг.

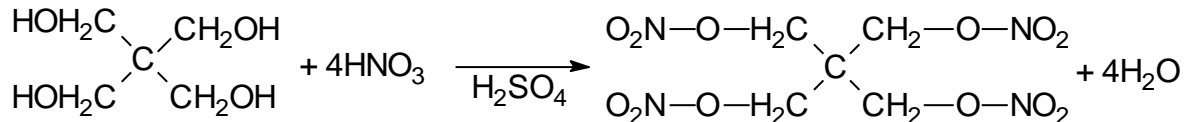
### Ериніт (Erynitum)

#### Pentaerythrityl tetranitrate\*



Тетранітрат пентаеритриту

**Отримання.** Реакцією естерифікації пентаеритриту кислотою нітратною:



**Властивості.** Білий кристалічний порошок. Практично не розчинний у воді, розчинний в етанолі, ефірі та ацетоні.

**Ідентифікація.** 1. Реакція після гідролізу на нітрати з дифеніламіном (див. нітрогліцерин).

2. Спиртовий фрагмент ериніту після гідролізу виявляють реакцією бензоїлювання. Одержаний пентаеритриту тетрабензоат має температуру плавлення 99-101°C.

**Кількісне визначення** ериніту в таблетках проводять гравіметрично після екстракції ацетоном і упарювання розчину. При розрахунку беруть до уваги вміст стеаринової кислоти (допоміжна речовина), яку відтитровують натрію гідроксидом в ДМФА або ацетоні.

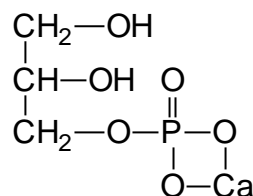
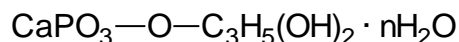
**Зберігання.** У добре закупореній тарі, в прохолодному захищеному від світла місці.

*Ериніт*, як і нітрогліцерин, є вибухонебезпечна речовина.

**Застосування.** Спазмолітичний (коронаророзширювальний) засіб.

### Кальцію гліцерофосфат

#### (Calcium glycerinophosphoricum, Calcii glycerophosphas)



Гліцеринофосфорнокальцієва сіль, гідрат. Суміш α- і β-ізомерів

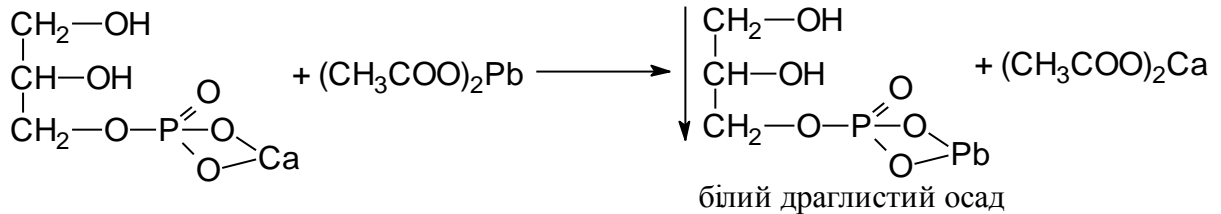
**Отримують** естерифікацією гліцерину надлишком натрію дигідрофосфату в присутності кислоти хлористоводневої. Домішку дигліцерофосфатів гідролізують лугом, кальцію гліцерофосфат осаджують з реакційного середовища додаванням кальцію ацетату й етанолу.



**Властивості.** Білий дрібнокристалічний порошок без запаху, гіркуватий на смак. Розчинний у розбавленій кислоті хлористоводневій, не розчинний у спирті, ефірі і хлороформі.

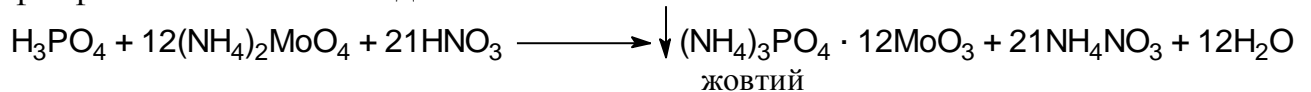
**Ідентифікація.** 1. Субстанція дає реакції на кальцій.

2. Кислоту гліцерофосфору визначають за реакцією з плюмбуму (II) ацетатом:



3. Реакція на залишок гліцерину – при нагріванні з калію бісульфатом у тиглі до обуглення відчувається запах акролеїну (див. гліцерин).

4. Залишок у тиглі розчиняють в  $\text{HNO}_3$  і фільтрують; фільтрат дає реакцію на фосфати з амонію молібдатом:



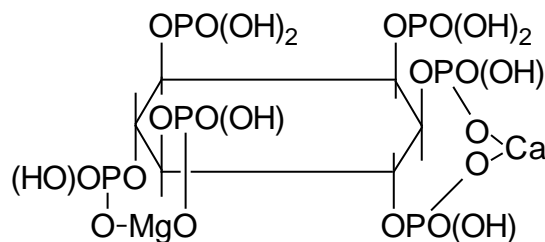
**Кількісне визначення.** Комплексометрія після розчинення субстанції у кислоті хлористоводневій розведений, пряме титрування, індикатор – мурексид,  $s = 1$ .

**Зберігання.** У добре закупореній тарі.

**Застосування.** Загальнозміцнюючий і тонізуючий засіб при гіпотрофії, перевтомі, виснаженні нервової системи, рахіті.

### Фітин (Phytinum)

Суміш кальцієвих і магнієвих солей інозитфосфорних кислот, головним чином, інозитгексафосфорної кислоти:



Фітин поширений у природі; міститься в насінні злаків, гороху, сочевиці, коноплях, соняшнику, картоплі та ін.

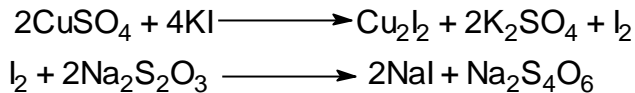
**Здобування.** Отримують зі знежиреної макухи або відходів крохмалепакового виробництва, які обробляють кислотою хлористоводневою розведеною. Розчин очищають від білкових речовин і нейтралізують розчином аміаку або натрію карбонату – при цьому виділяється нерозчинний фітин. Додаванням кислоти хлористоводневої осад може бути переведений у розчинну кислоту сіль, яку осаджують спиртом у вигляді розчинного у воді фітину.

**Властивості.** Білий аморфний порошок без запаху. Дуже мало розчинний у воді, розчинний у кислоті хлористоводневій розведеної.

**Ідентифікація.** 1. Субстанцію збовтують з кислотою оцтовою і фільтрують. Фільтрат дає реакцію на кальцій.

2. Розчин субстанції в кислоті азотній в присутності амонію нітрату дає реакцію на фосфати з амонію молібдатом (див. кальцію гліцерофосфат).

**Кількісне визначення.** Купрійодометрія, зворотне титрування, індикатор – крохмаль,  $s=1$ . Метод ґрунтується на взаємодії фітину з розчином купруму сульфату, у фільтраті після видалення купруму інозитфосфатів надлишок купруму сульфату визначають йодометрично:



Паралельно проводять контрольний дослід.

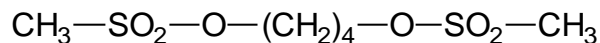
Різницю між титруванням контрольного і досліджуваного розчинів перераховують на фосфорний ангідрид.

**Зберігання.** У добре закупореній тарі в сухому місці.

**Застосування.** Фітин стимулює кровотворення, посилює ріст і розвиток кісткової тканини; поліпшує функцію нервової системи при захворюваннях, пов'язаних з нестачею фосфору в організмі.

### Мієлосан (Myelosanum)

**Busulfan\***

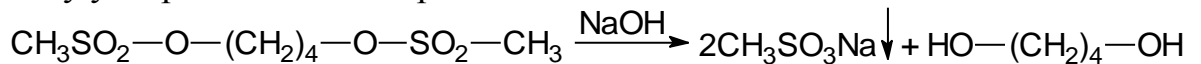


Біс-метилсульфоновий ефір бутандіолу-1,4

**Властивості.** Білий кристалічний порошок. Дуже мало розчинний у воді і 95%-вому спирті. Важко розчинний в ацетоні.

**Ідентифікація.** 1. За фізико-хімічними константами: температура плавлення, ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

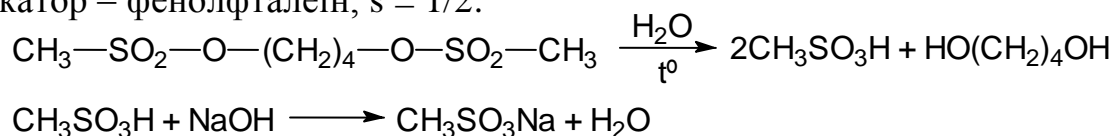
2. При нагріванні лікарського засобу зі спиртовим розчином натрію гідроксиду утворюється білий драглистий осад:



3. При кип'ятінні лікарського засобу з водним розчином натрію гідроксиду з'являється характерний запах. Отриманий розчин ділять на дві частини: до однієї додають 1 краплю розчину калію перманганату – з'являється фіолетове забарвлення, що поступово переходить в зелене. Другу частину підкислюють кислотою сульфатною розведеною і теж додають 1 краплю розчину калію перманганату – забарвлення розчину не змінюється.

4. Сустанція після мінералізації дає реакції на сульфати.

**Кількісне визначення.** Алкаліметрія після гідролізу, пряме титрування, індикатор – фенолфталеїн,  $s = 1/2$ :

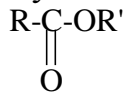


**Зберігання.** У добре закупореній тарі, яка вберігає від дії світла. При роботі з міелосаном потрібно вживати заходів, що оберігають від попадання лікарського засобу на шкіру і слизові оболонки.

**Застосування.** Антилейкемічний засіб.

## ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ – ПОХІДНІ СКЛАДНИХ ЕФІРІВ АРИЛАЛІФАТИЧНИХ КИСЛОТ

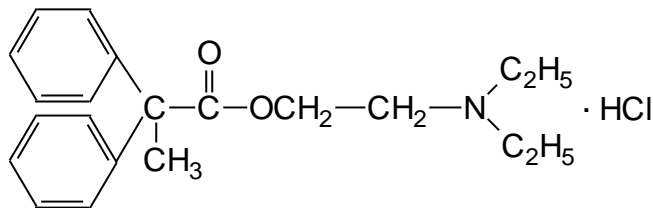
Складні ефіри – органічні сполуки загальної формули



У медичній практиці застосовують ряд складних ефірів, похідних дифенілоцтової, дифенілпропіонової, дифенілтіоцтової, бензилової кислот, зокрема, апрофен, спазмолітин.

### Апрофен (Aprophenum)

**Aprofene\***



$\beta$ -Діетиламіноетилового ефіру 1,1-дифенілпропіонової кислоти гідрохлорид

**Здобування.** Реакцією взаємодії дифенілпропіонової кислоти і  $\beta$ -діетиламіноетилхлориду.

**Властивості.** Білий кристалічний порошок. Легко розчинний у воді, 95%-вому спирті і хлороформі, важко розчинний в ацетоні і бензолі.

**Ідентифікація.** 1. Субстанція дає реакцію на хлориди.

2. При розчиненні субстанції в кислоті сірчаній концентрованої з'являється зеленувато-жовте забарвлення. Після збовтування розчин протягом тривалого часу не стікає зі стінок пробірки, залишаючи їх забарвленими.

3. До субстанції додають розчин калію дихромату в кислоті сірчаній. Пробірку накривають фільтрувальним папером, змоченим свіжоприготовленим розчином натрію нітропрусиду, краплею піперидину і нагрівають. З'являється синя пляма.

4. Реакція утворення гідроксаматів феруму (складноєфірна група).

5. При додаванні розчинів купрум(II) сульфату і амонію тіоціанату виділяється бурий осад.

6. При взаємодії з реактивом Маркі утворюється жовте забарвлення.

7. Реакція Віталі-Морена. При випарюванні субстанції з кислотою нітратною концентрованою і подальшому додаванні спиртового розчину калію гідроксиду з'являється фіолетове забарвлення.

8. При взаємодії з розчином амонію ванадату в кислоті сірчаній концентрованій утворюється зелене забарвлення, що переходить у коричневе.

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

2. У розчині для ін'єкцій (Solutio Apropheni 1% pro injectionibus) і таблетках (Tabulettae Apropheni 0,025) апрофен визначають алкаліметрично, прямим титруванням, індикатор – фенолфталеїн,  $s = 1$ .

3. Аргентометрія за зв'язаною кислотою хлористоводневою, зворотне титрування,  $s = 1$ .

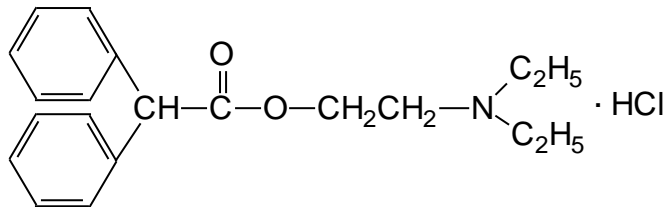
4. Меркуриметрія,  $s = 1$ .

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

**Застосування.** Холінолітичний, спазмолітичний засіб.

### Спазмолітин (Spasmolytinum)

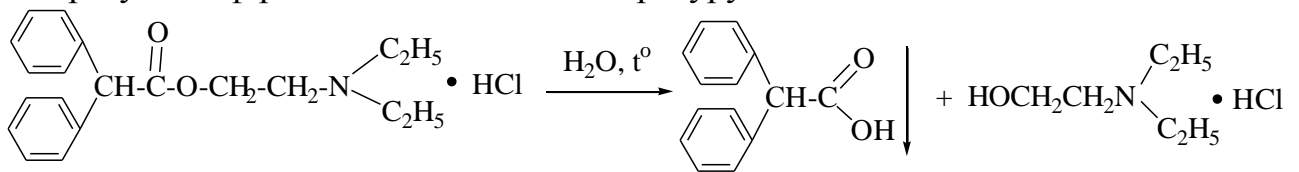
#### Adiphenine hydrochloride\*



$\beta$ -Діетиламіноетилового ефіру 1,1-дифенілоцтової кислоти гідрохлорид

**Властивості.** Білий кристалічний порошок без запаху або з ледь відчутним запахом. Легко розчинний у воді та спирті, важко розчинний в хлороформі.

**Ідентифікація.** 1. Після гідролізу субстанції дифенілоцтову кислоту екстрагують ефіром і визначають температуру її плавлення:



2. Субстанція дає реакцію на хлориди.

**Кількісне визначення.** 1. Ацидиметрія в неводному середовищі в присутності ртуті (II) ацетату,  $s = 1$ .

2. Алкаліметрія в присутності органічного розчинника, що не змішується з водою,  $s = 1$ .

3. Аргентометрія за зв'язаною кислотою хлористоводневою, зворотне титрування,  $s = 1$ .

**Зберігання.** У добре закупореній тарі, яка вберігає від дії світла та вологи.

**Застосування.** Холінолітичний, спазмолітичний засіб.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Державна Фармакопея України. – 1-е вид. –Х.: РІРЕР, 2001. – 531 с.
2. Державна Фармакопея України. – 1-е вид. Доповнення 1–Х.: РІРЕР, 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.