

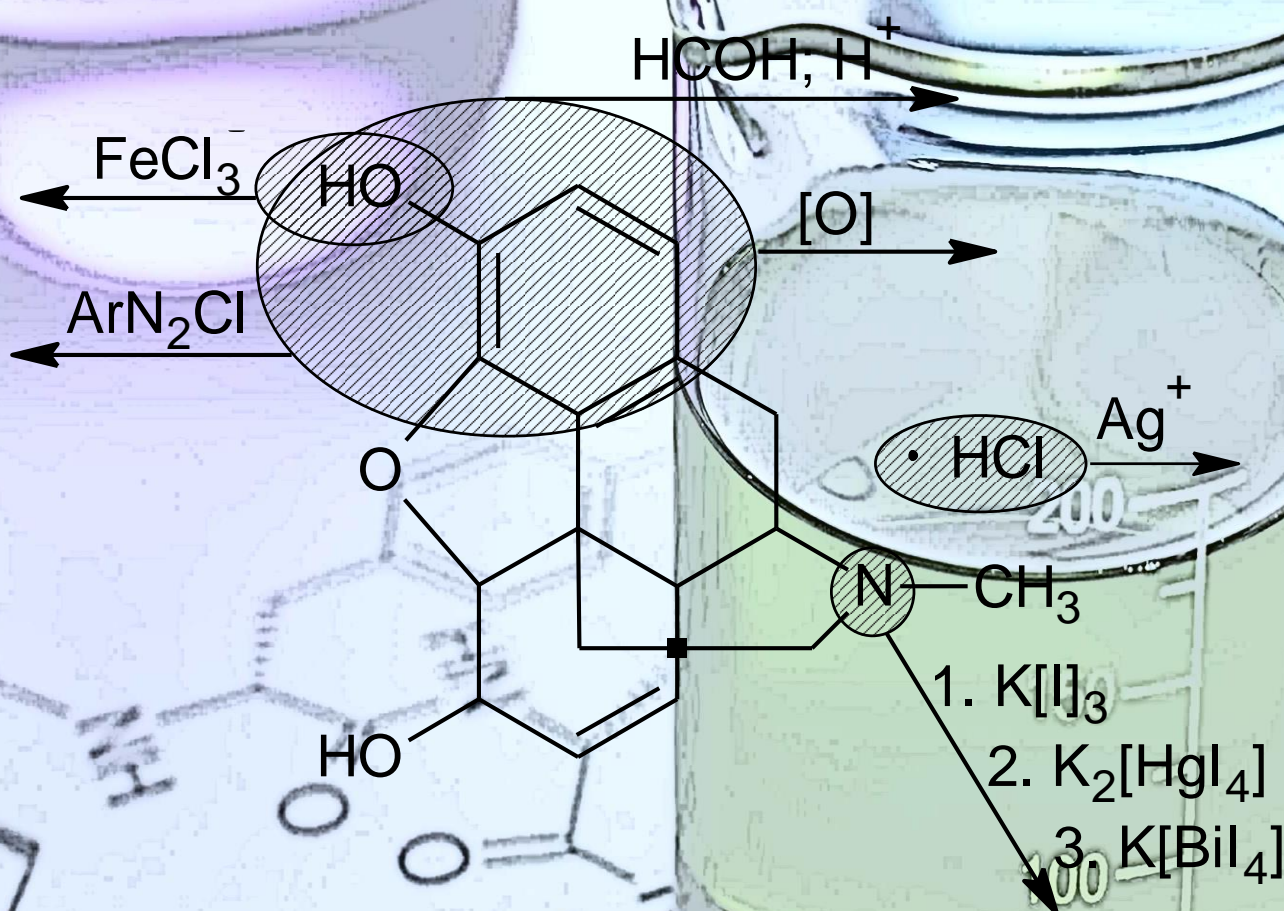
Володимир ГЕЛЬМБОЛЬДТ

Христина ГОЛУБЧИК

Тетяна ЛОЖИЧЕВСЬКА

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ЗА ФАРМАКОЛОГІЧНОЮ КЛАСИФІКАЦІЄЮ.

Частина 2



Одеса – 2022

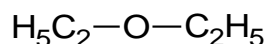
Зміст	
I. ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ	
1. Засоби для наркозу	
1.1.	Ефір медичний
1.2.	Галотан
1.3.	Азоту закис
1.4.	Тіопентал-натрій
1.5.	Гексенал
Тестові завдання за темою	
Ситуаційні задачі за темою	
2. Психотропні лікарські засоби. Частина 1	
2.1.	Нейролептики
2.1.1.	Аміназин
2.1.2.	Дипразин
2.1.3.	Трифтазин
2.1.4.	Пропазин
2.1.5.	Етаперазин
2.1.6.	Етмозин
2.1.7.	Хлорпротіксен
2.1.8.	Галоперидол
2.2.	Атидепресенти
2.2.1.	Імізін
2.2.2.	Амітріптілін
2.2.3.	Ніаламід
2.2.4.	Трансамін
Тестові завдання за темою	
Ситуаційні задачі за темою	
3. Психотропні лікарські засоби. Частина 2	
3.1.	Транквілізатори
3.1.1.	Діазепам
3.1.2.	Феназепам
3.1.3.	Оксазепам
3.1.4.	Нітразепам
3.1.5.	Клоназепам
3.1.6.	Хлордізепоксид
3.1.7.	Мепротан
3.1.8.	Амізіл
Тестові завдання за темою	
Ситуаційні задачі за темою	
4. Психотропні лікарські засоби. Частина 3	
4.1.	Седативні засоби
4.1.1.	Натрію бромід
4.1.2.	Калію бромід
4.2.	Психостимулятори
4.2.1.	Фенамін
4.2.2.	Пірідрол

4.2.3. Кофеїн-бензоат натрію	
4.2.4. Кокаїн	
Тестові завдання за темою	
Ситуаційні задачі за темою	
5. Протисудмні та протиепілептичні	
5.1. Фенобарбітал	
5.2. Карбамазепін	
5.3. Дифенін	
5.4. Клоназепам	
5.5. Гексамідин	
5.6. Натрію вальпроат	
Тестові завдання за темою	
Ситуаційні задачі за темою	
6. Протипаркінсонічні засоби	
6.1. Леводопа	
6.2. Бромокриптін	
6.3. Селегілін	
6.4. Мідантан	
6.5. Циклодол	
Тестові завдання за темою	
Ситуаційні задачі за темою	
7. Блювотні та Протиблювотні засоби	
7.1. Блювотні	
7.1.1. Міді сульфат	
7.1.2. Цинку сульфат	
7.2. Протиблювотні	
7.2.1. Скополамін	
7.2.2. Діпразін	
7.2.3. Етаперазин	
7.2.4. Трифтазин	
Тестові завдання за темою	
Ситуаційні задачі за темою	
8. Протикашльові засоби	
8.1. Кодеїн та Кодеїну фосфат	
8.2. Етилморфін	
8.3. Лібексин	
Тестові завдання за темою	
Ситуаційні задачі за темою	
9. Ноотропні засоби	
9.1. Пірацетам	
9.2. ГАМК	
9.3. Пікамілон	
9.4. Гліцин	

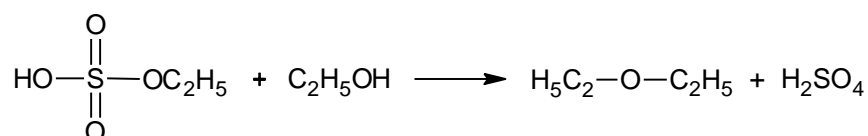
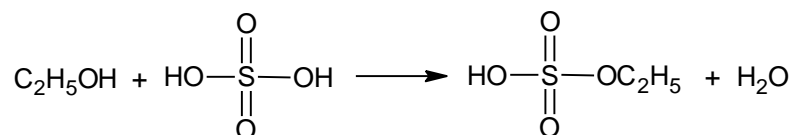
Тестові завдання за темою	
Ситуаційні задачі за темою	
10. Антигістамінні засоби	
10.1. Димедрол	
10.2. Супрастін	
10.3. Діазолін	
10.4. Діпразін	
Тестові завдання за темою	
Ситуаційні задачі за темою	
ЛІТЕРАТУРА	

1. ЗАСОБИ ДЛЯ НАРКОЗУ

1.1. Ефір медичний (Ефір для наркозу)



Добування. Синтезують нагріванням до 135°C суміші етилового спирту і кислоти сульфатної концентрованої в етерифікаторах:



Властивості: безбарвна, прозора, легка, дуже рухлива, легкозаймиста рідина, із своєрідним запахом та пекучим смаком. Температура кипіння +34-35°C.

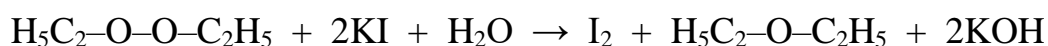
Ідентифікація:

1. Відносна густина – 0,714 г/см³.
2. Температура кипіння – 34,65°C.

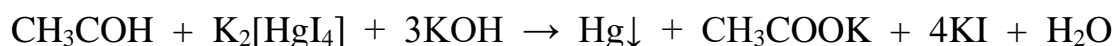
Випробування на чистоту:

Кислотність – алкаліметрично за бромтимоловим у спиртовому розчині;

Пероксиди – при додаванні розчину крохмалю й калію йодиду розчин не повинен забарвлюватися:



Альдегіди – з лужним розчином калію тетраїодмеркурату (реактив Несслера):

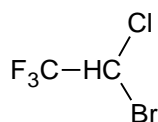


У нижньому шарі має спостерігатися лише слабка опалесценція.

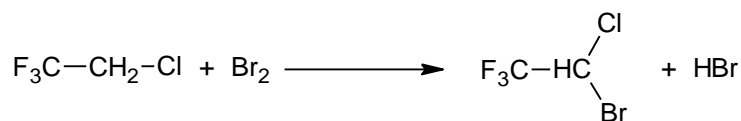
У лікарської речовині також визначають речовини зі стороннім запахом, нелеткий залишок, воду.

Кількісне визначення. Не проводять.

1.2. Галотан (Фторотан)



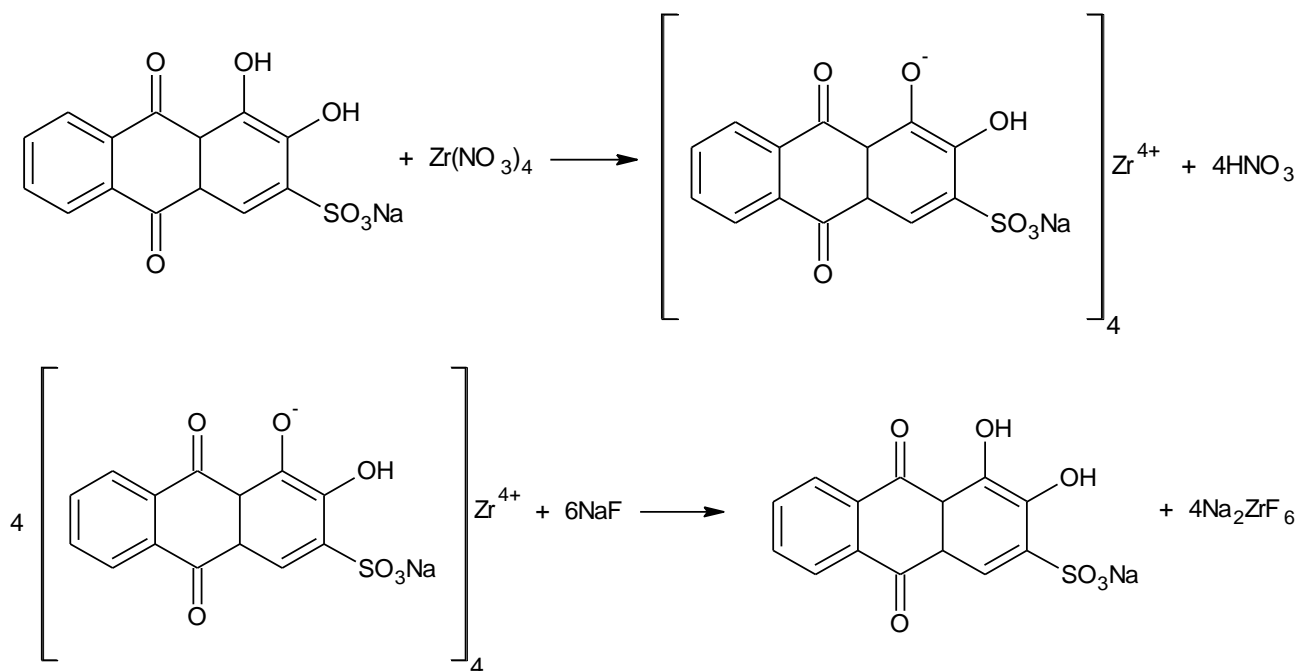
Добування. Синтезують бромовання 1,1,1-трифтор-2-хлор-2-брометану:



Властивості: Безбарвна, прозора, рухлива, легколетюча рідина із запахом, що нагадує запах хлороформу, солодким і пекучим смаком. Щільність 1,865-1,870 г/см³. Температура кипіння (перегонки) 49-51 °С. Мало розчинний у воді (0,345%), змішується з безводним спиртом, ефіром, хлороформом, трихлоретиленом, оліями. Коефіцієнт розподілу олія/вода 330. Пружність парів при температурі +20°С дорівнює 241,5 мм рт. ст.

Ідентифікація.

1. Густина – 1,865 – 1,870 г/см³.
2. Температура кипіння – 49 – 51°С.
3. Показник заломлення – 1,3695 – 1,3705.
4. ІЧ-спектроскопія.
5. Для визначення фтору субстанцію сплавають з металічним натрієм. Фторид-іони відкривають сумішшю цирконію нітрату та алізаринового червоного – червоний колір розчину переходить у ясно-жовтий:



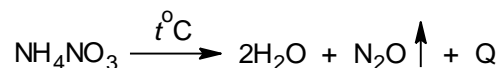
Кількісне визначення. Не проводять.

Метаболізм. 80-85% виділяється легеньми та нирками, 15-20% метаболізується печінкою до бромідів та трифтороцтової кислоти.

1.3. Азоту закис (Нітрогену (I) оксид)



Добування. Отримують нагріванням сухого амонію натрату. Розкладання починається при 170°C та супроводжується виділенням тепла:



Отриманий нітрогену (I) оксид скраплюють при 15-23 МПа (150 – 225 атм.)

Властивості: безбарвний газ, важчий за повітря, з характерним запахом. Відносна густина дорівнює 1,527. Добре розчиняється у воді (1:2), крові і не розчиняється у ліпідах. При 0 °C і тиску 30 атм., а також при звичайній температурі і тиску 40 атм. згущається в безбарвну рідину. Закис азоту у чистому виді, як і в суміші з повітрям і киснем самовільно не вибухає і не запалюється, але підтримує горіння. Не займається, але підтримує горіння. У суміші з ефіром, циклопропаном, хлоретилом у певних концентраціях вибухонебезпечний.

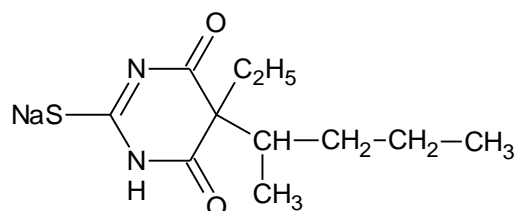
Ідентифікація:

1. Тліюча скапка при внесенні в посуд із натрогену (I) оксидом займається яскравим полум'ям.
2. При змішуванні нітрогену (I) оксиду з рівним об'ємом нітрогену (II) оксиду не повинен з'являтися червоний дим (відмінність від кисню).

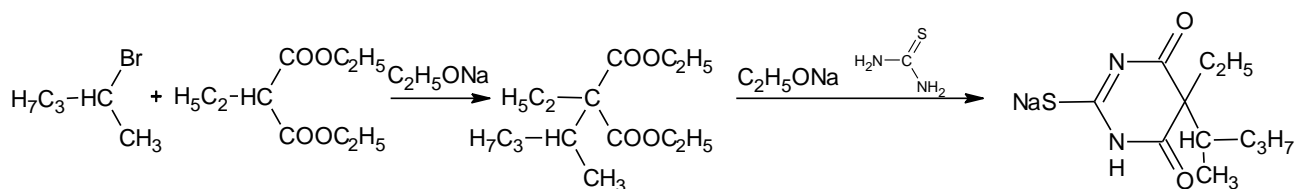
Випробування на чистоту. Відповідно до вимог АНД в лікарському засобі не допускається наявність домішок: карбону (II) та (IV) оксидів, арсину, фосфіну, гідрогенсульфіду, галогенів, відновників, та окисників, основ та кислот.

Кількісне визначення. Не проводять.

1.4. Тіопентал-натрій



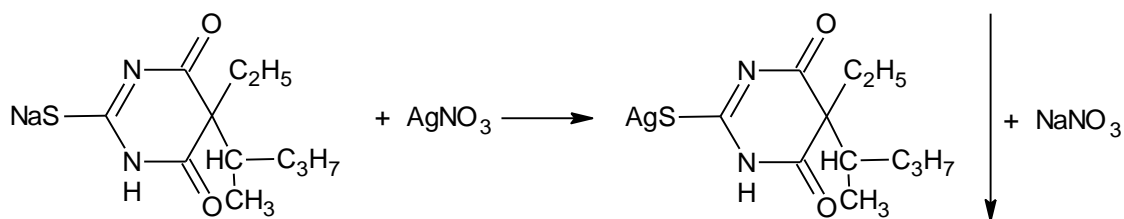
Добування. Синтезують алкилуванням етилмалонового естеру 2-бромпентаном в присутності натрію етилату. Отриманий естер вводять у реакцію гетероциклізації з тіосечовиною, також використовують у якості основи натрію етилат:



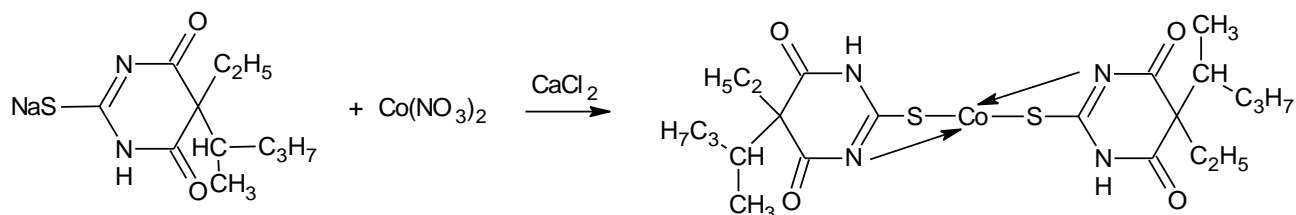
Властивості: Суха пориста маса світло-жовтого або жовтувато-зеленого кольору зі специфічним запахом, гігроскопічна. Дуже легко розчинна у воді та етанолі, практично не розчинна в ефірі.

Ідентифікація:

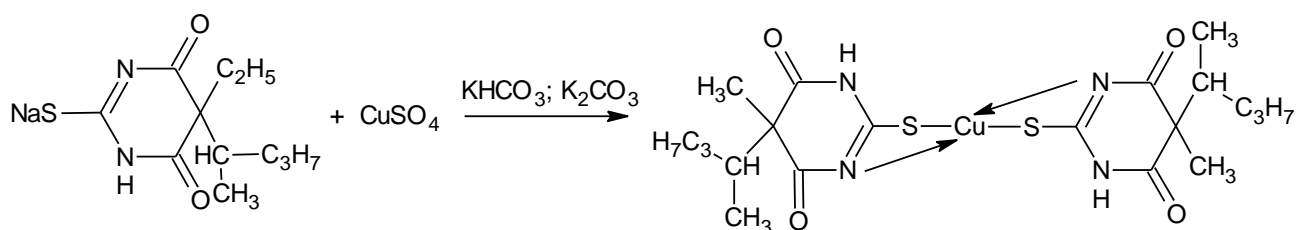
1. Визначення температури плавлення основи – 156 – 162 °С.
2. ІЧ-спектроскопія.
3. ТШХ.
4. Утворення комплексних солей з катіонами важких металів:
 - 4.1.3 аргентуму нітратом – білий з жовтим відтінком осад:



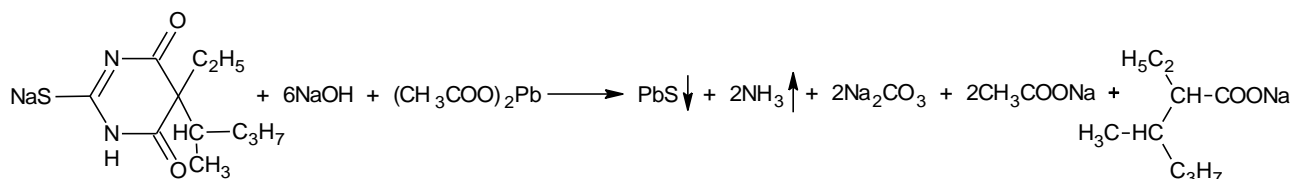
- 4.2.3 кобальту (II) нітратом у присутності кальцію хлориду – синьо-фіолетове забарвлення та осад:



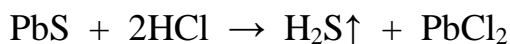
- 4.3.3 купруму (II) сульфатом в присутності калію гідрокарбонату і калію карбонату – жовто-зелене забарвлення із завіссю:



1. Субстанція дає реакції на натрій.
2. Субстанція дає реакції на сульфати після сухої мінералізації з сумішшю натрію карбонату і калію нітрату.
3. Визначення сульфуру при нагріванні субстанції з розчинами плюмбуму (II) ацетату і натрію гідроксиду. Утворюється чорний осад:

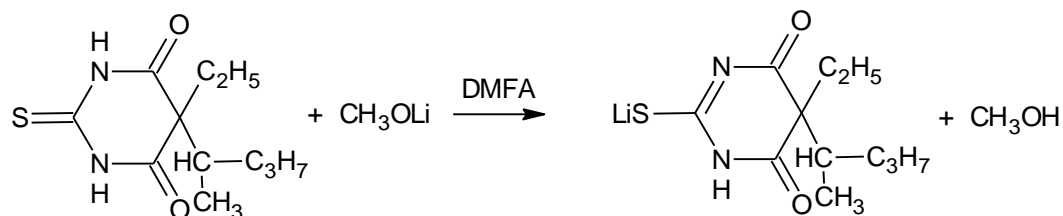
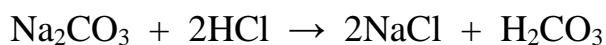
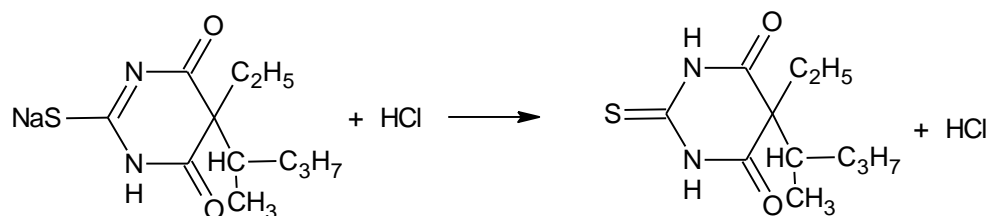


Після підкислення виділяється гідрогенсульфід:

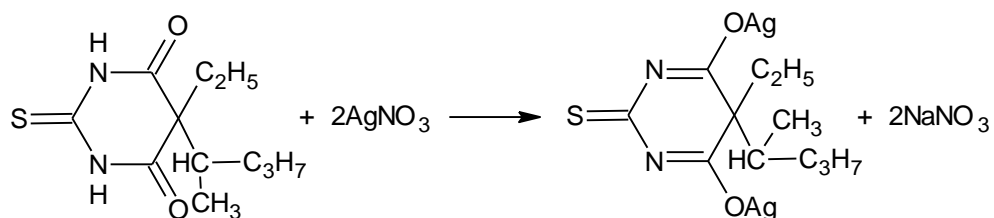


Кількісне визначення:

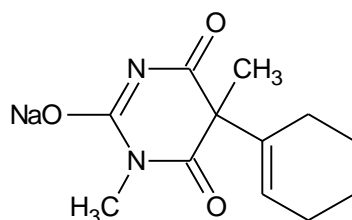
1. Тіопентал-натрі переводять у кислотну форму і титрують розчином літію метилату:



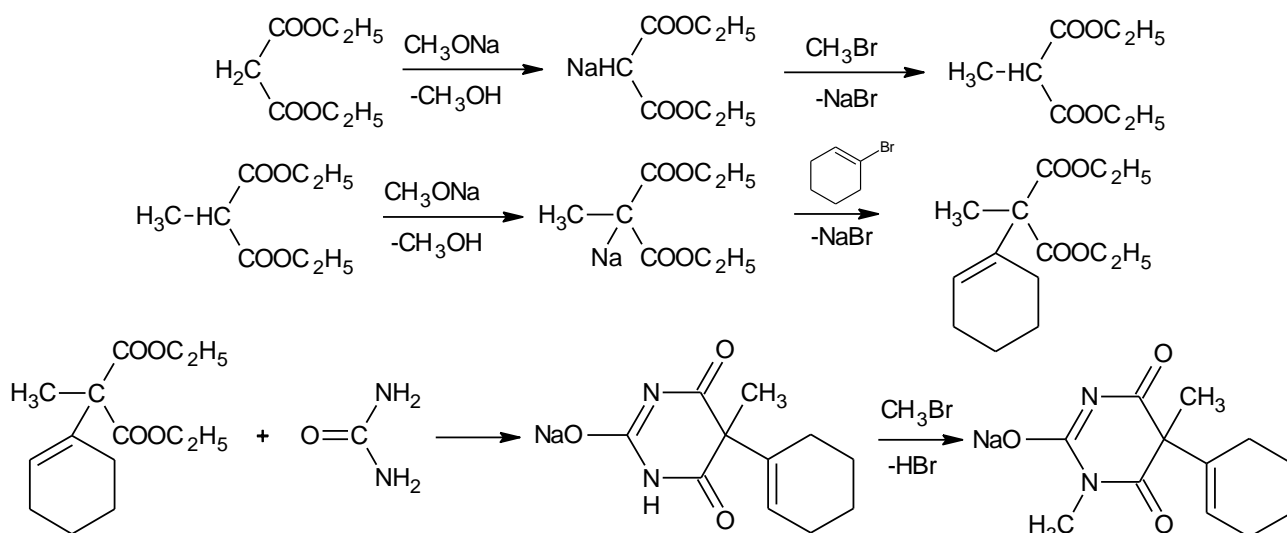
2. Аргентометрія. Наважку тіопентал-натрій розчиняють у 5 %-вому розчині безводного натрію карбонату і титрують розчином аргентуму нітрату без індикатора до появи незникаючої каламуті:



1.5. Гексенал



Добування. Синтез засновано на добуванні відповідного маленового естеру з наступною конденсацією з сечовиною:



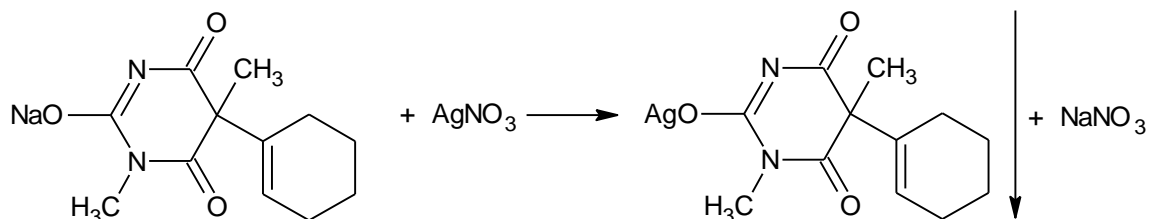
Властивості: Біла піноподібна маса. На повітрі під впливом вуглекислого газу та пари води розкладається. Гігроскопічний. Дуже легко розчинний у воді та спирті, практично нерозчинний в ефірі. Водні розчини гексеналу є нестійкими, легко гідролізуються, розкладаються при стерилізації.

Ідентифікація:

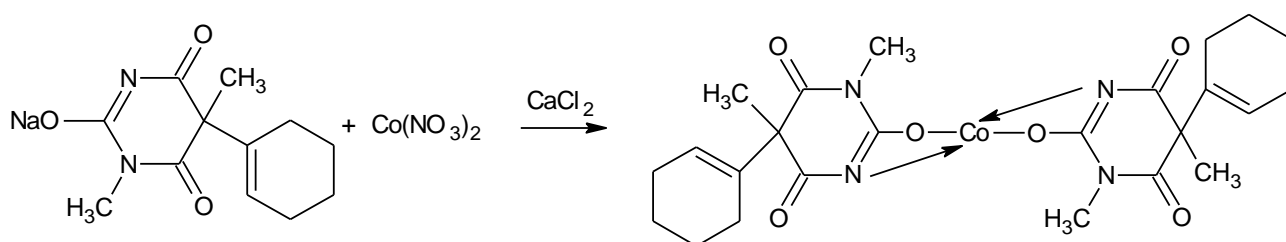
1. Визначення температури плавлення основи – 145 – 147 °С.
2. ІЧ-спектроскопія.
3. ТШХ.

4. Утворення комплексних солей з катіонами важких металів:

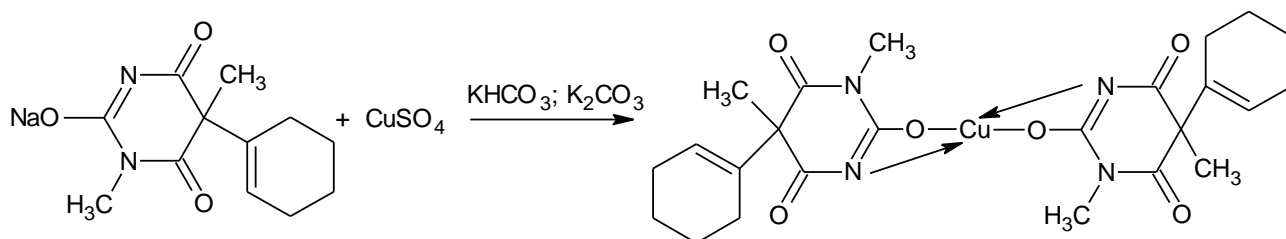
4.1.3 аргентуму нітратом – білий осад:



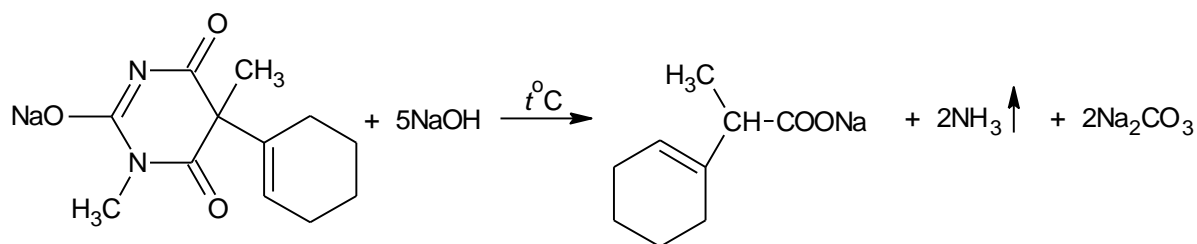
4.2.3 кобальту (II) нітратом у присутності кальцію хлориду – синьо-фіолетове забарвлення та осад:



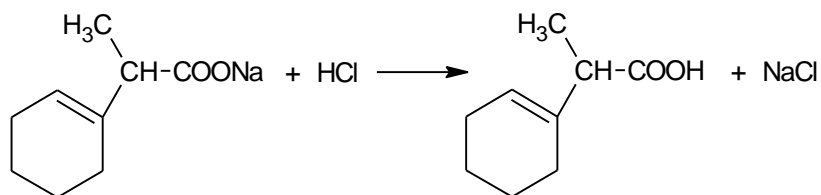
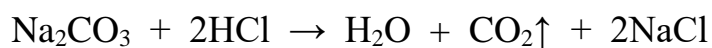
4.3.3 купруму (II) сульфатом в присутності калію гідрокарбонату і калію карбонату – блакитне забарвлення, що переходить в яскраво-синє, після чого випадає білий осад:



5. Реакція сплавлення з натрію гідроксидом з утворенням солей дизаміщених похідних оцтової кислоти, амоніаку і натрію карбонату:

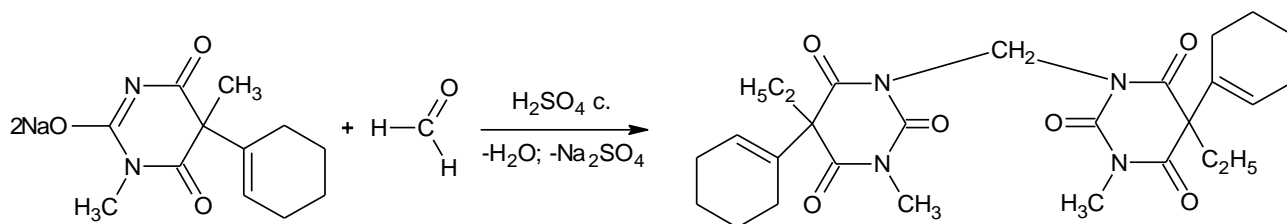


При подальшому підкисленні виділяються бульбашки газу (CO_2) і відчувається характерний запах заміщених похідних оцтової кислоти:

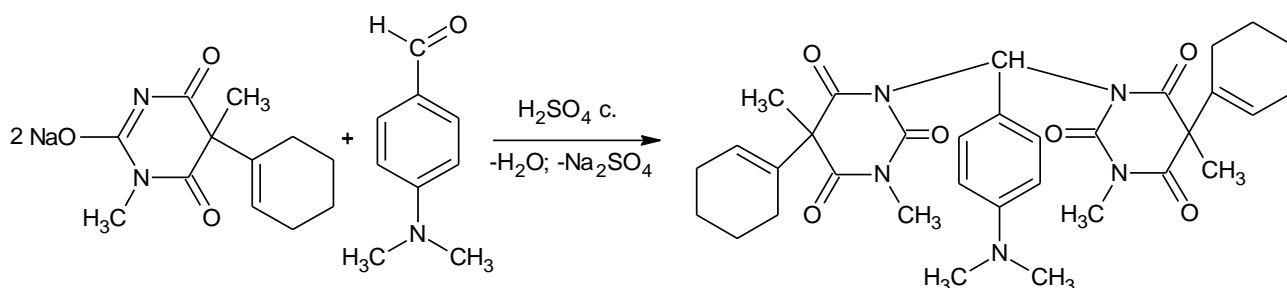


6. Реакції утворення забарвлених продуктів при конденсації:

6.1.3 формальдегідом і кислотою сульфатною концентрованою утворюється темно-червоне забарвлення з зеленою флуоресценцією:

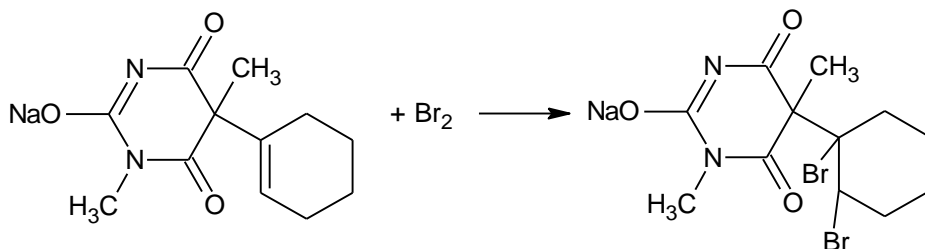


6.2.3 *n*-диметиламінобензальдегідом і кислотою сульфатною концентрованою утворюється жовте забарвлення:



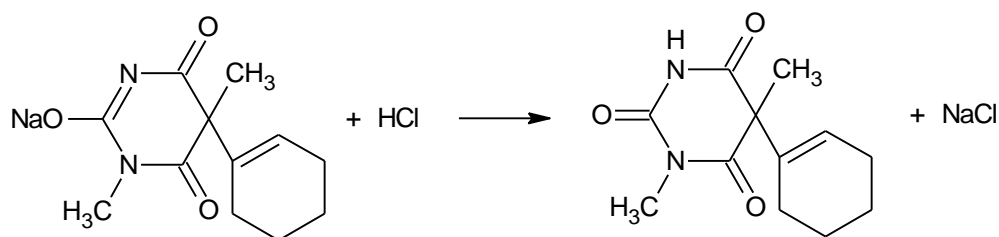
7. Субстанція дає реакції на натрій.

8. Гексенал знебарвлює розчин калію перманганату і бромну воду (за рахунок наявності подвійного зв'язку):



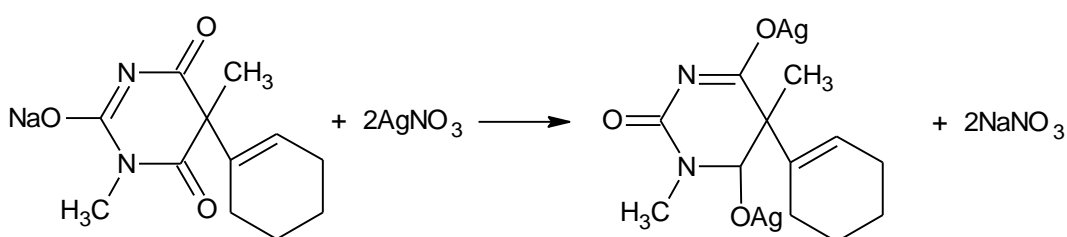
Кількісне визначення:

1. Ацидиметрія у водному середовищі, індикатор метиловий оранжевий:



2. Гравіметрія. Кислотну форму екстрагують ефіром з кислого розчину. Ефір відганяють, залишок висушують і зважують.

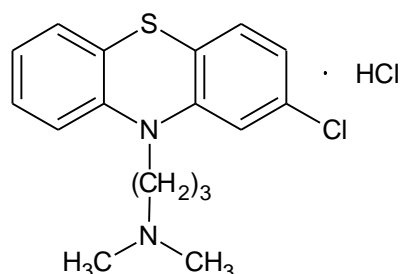
3. Аргентометрія. Наважку гексеналу розчиняють у 5 %-вому розчині безводного натрію карбонату і титрують розчином аргентуму нітрату без індикатора до появи незникаючої каламуті:



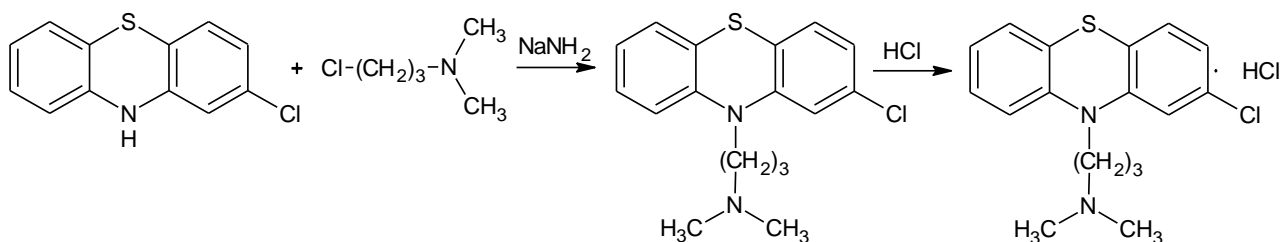
2. ПСИХОТРОПНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ. Частина 1

2.1. Нейролептики

2.1.1. Аміназин (Хлорпромазину гідрохлорид)



Добування. Синтезують взаємодією 2-хлорфенотіазину з 3-диметиламінопропілхлоридом у присутності натрію аміду з наступною взаємодією з хлористоводневою кислотою:



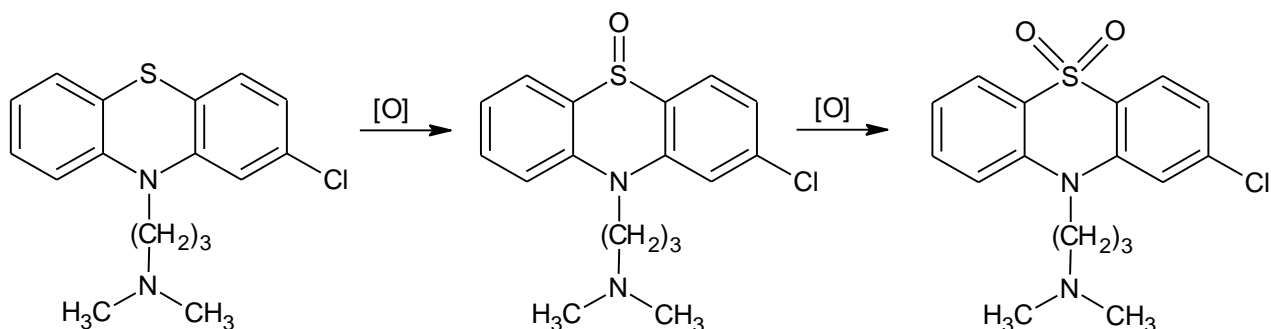
Ідентифікація:

1. ІЧ-спектроскопія.
2. УФ-спектроскопія.

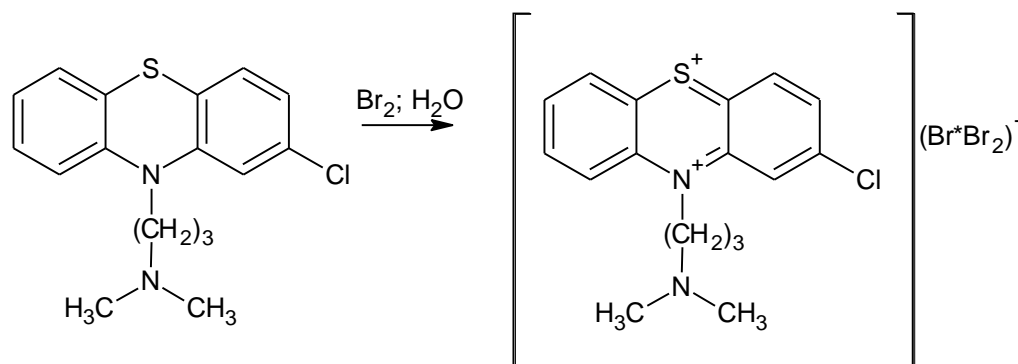
3. ТШХ.

4. Субстанція дає реакції на хлориди.

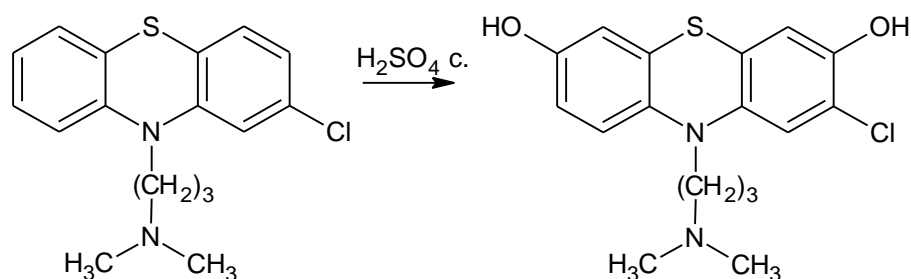
5. Реакція окиснення. Утворюється червоне забарвлення:



6. Утворення забарвлених комплексів з бромною водою. Утворюється прозорий світло-малиновий розчин:

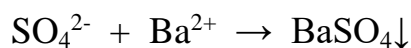


7. З кислотою сульфатною концентрованою утворюється малинове забарвлення:



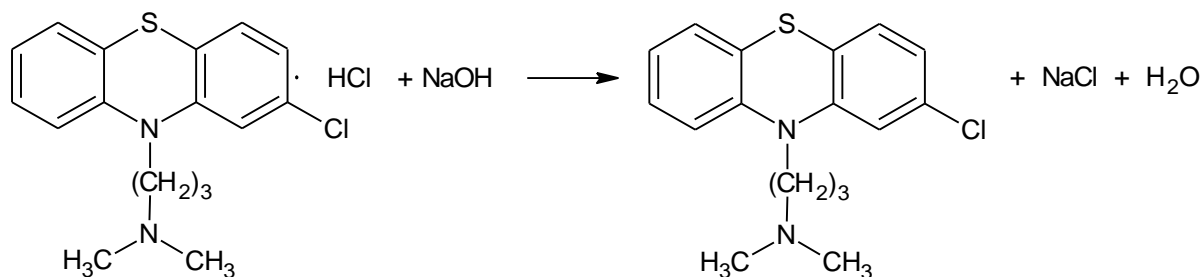
8. За рахунок наявності третинного гетероциклічного атому азоту аміназин утворює осад з загальноалкалоїдними реактивами.

9. Атом сульфуру фізначають після мінералізації (суміш натрію карбонату і натрію нітрату) розчином барію хлориду:

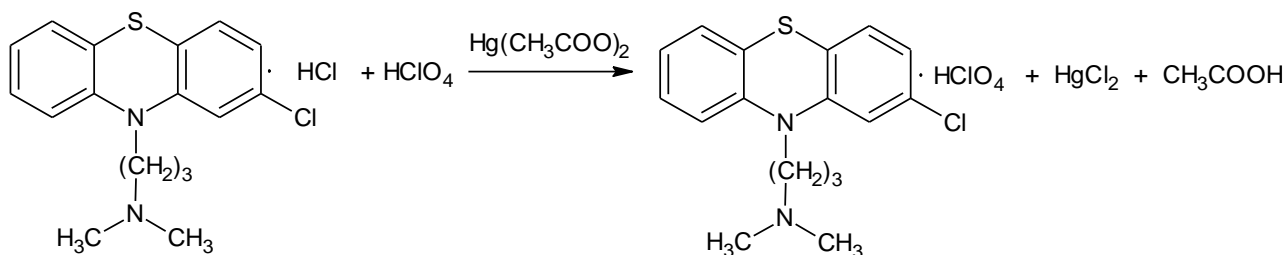


Кількісне визначення:

1. Алкаліметрія у суміші спирту та розчину кислоти хлористоводневої з потенціометричним фіксуванням кінцевої точки титрування:



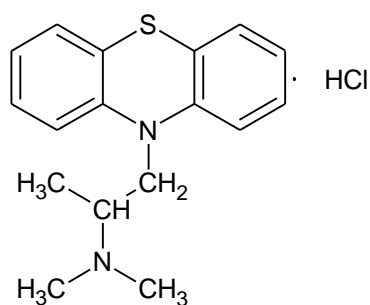
2. Ацидиметрія в неводному середовищі. Титрують кислотою перхлоратною в присутності меркурію (II) ацетату. Як індикатори використовують: у середовищі ацетону – метиловий оранжевий; у середовищі льодяної оцтової кислоти – кристалічний фіолетовий:



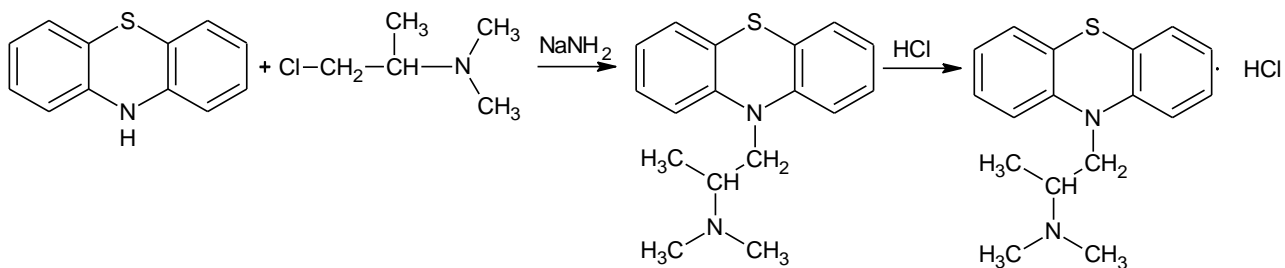
3. Цериметрія.
4. Йодометрія, йодохлорметрія.
5. Спектрофотометрія.
6. Фотоколориметрія.

Метаболізм. Шлях метаболізму похідних фенотіазину включають гідроксилювання, кон'югування з глюкуроною кислотою, N-окислення, окислення атомів сірки, деалкілювання.

2.1.2. Дипразин (Прометазину гадрохлорид)

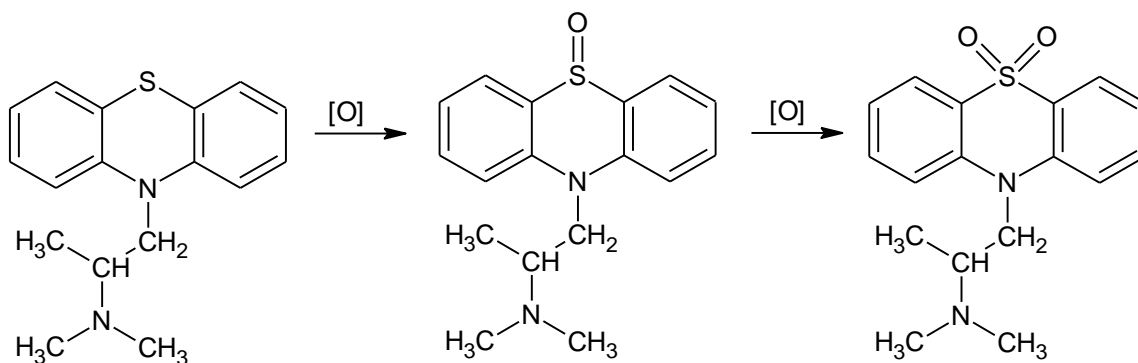


Добування. Синтезують взаємодією фенотіазину з 3-метиламіно-2-метилетилхлоридом у присутності натрію аміду з наступною взаємодією з хлористоводневою кислотою:

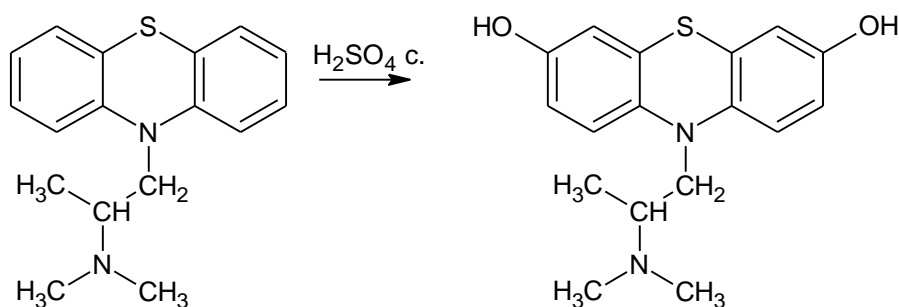


Ідентифікація:

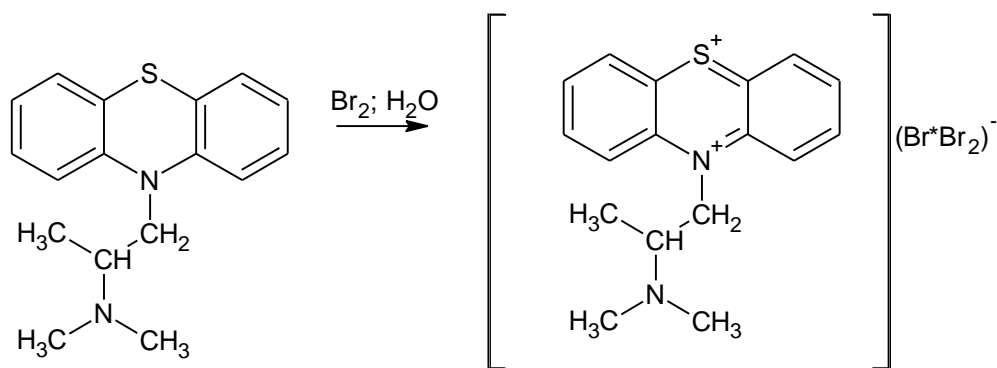
1. ІЧ-спектроскопія.
2. УФ-спектроскопія.
3. ТШХ.
4. Субстанція дає реакції на хлориди.
5. Реакція окиснення. Утворюється оранжеве забарвлення та оранжево-червоний осад:



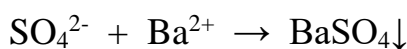
6. З кислотою сульфатною концентрованою утворюється червоне або червоно-оранжеве забарвлення:



7. Утворення забарвлених комплексів з бромною водою. Утворюється каламутний темно-вишневий розчин із зависсю:

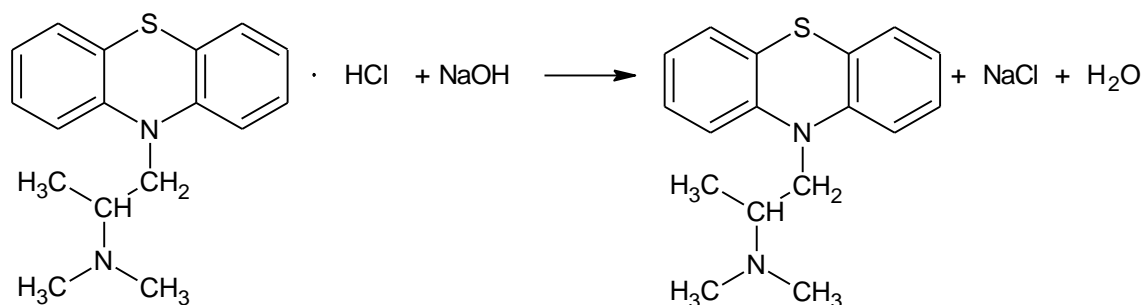


8. За рахунок наявності третинного гетероциклічного атому азоту дипразин утворює осад з загальноалкалоїдними реактивами.
9. Атом сульфуру фізначають після мінералізації (суміш натрію карбонату і натрію нітрату) розчином барію хлориду:

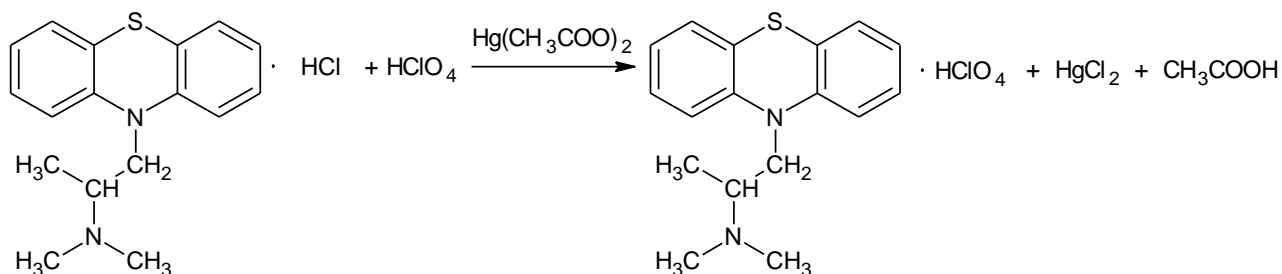


Кількісне визначення:

1. Алкаліметрія у суміші спирту та розчину кислоти хлористоводневої з потенціометричним фіксуванням кінцевої точки титрування:



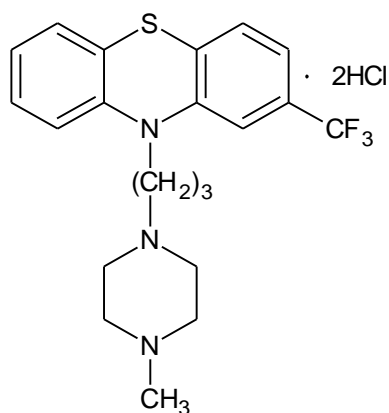
2. Ацидиметрія в неводному середовищі. Титрують кислотою перхлоратною в присутності меркурію (II) ацетату. Як індикатори використовують: у середовищі ацетону – метиловий оранжевий; у середовищі льодяної оцтової кислоти – кристалічний фіолетовий:



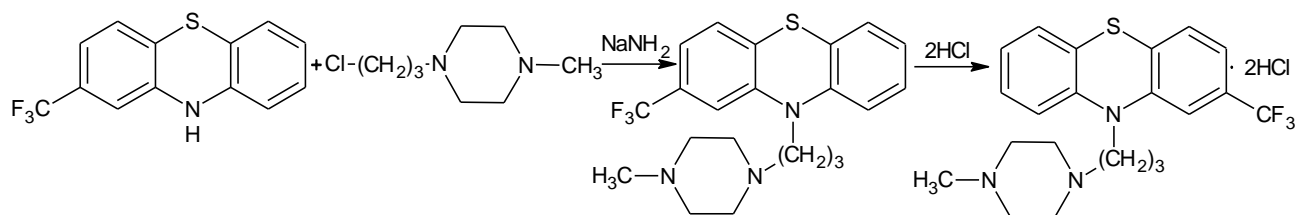
3. Цериметрія.
4. Йодометрія, йодохлориметрія.
5. Спектрофотометрія.
6. Фотоколориметрія.

Метаболізм. Шлях метаболізму похідних фенотіазину включають гідроксилювання, кон'югування з глюкуроною кислотою, N-окислення, окислення атомів сірки, деалкілювання.

2.1.3. Трифтазин (Трифторперазину гідрохлорид)

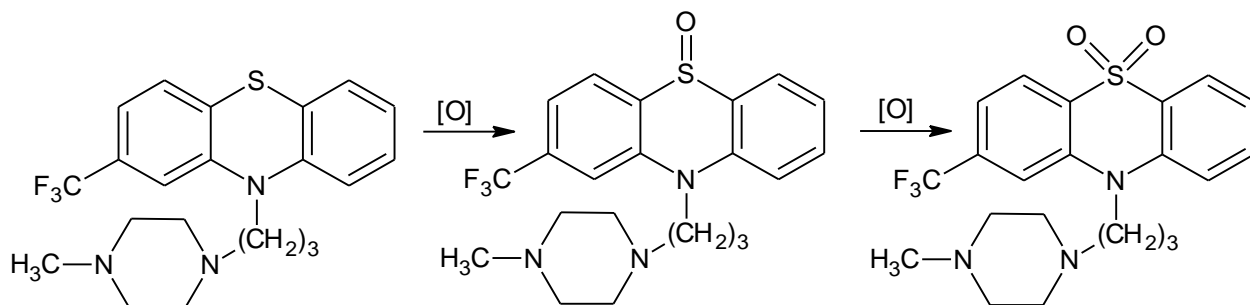


Добування. Синтезують алкилуванням 2-трифторфенотіазину 4-метил-1-піперазинпропілхлоридом:

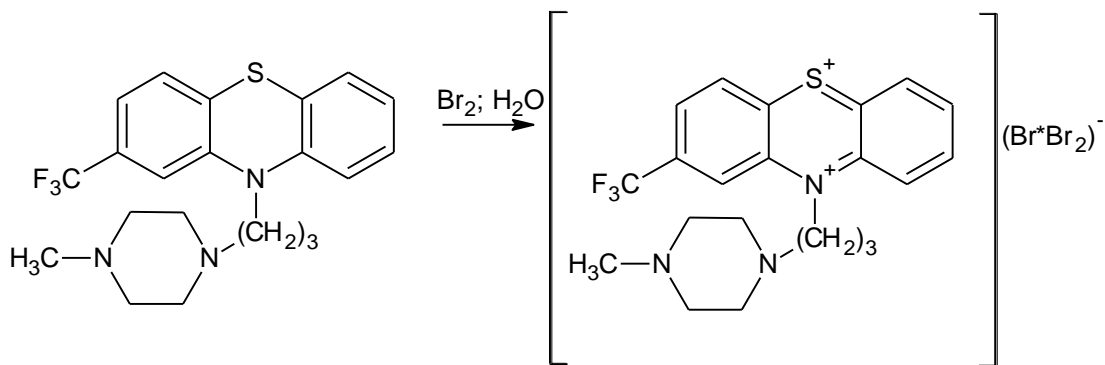


Ідентифікація:

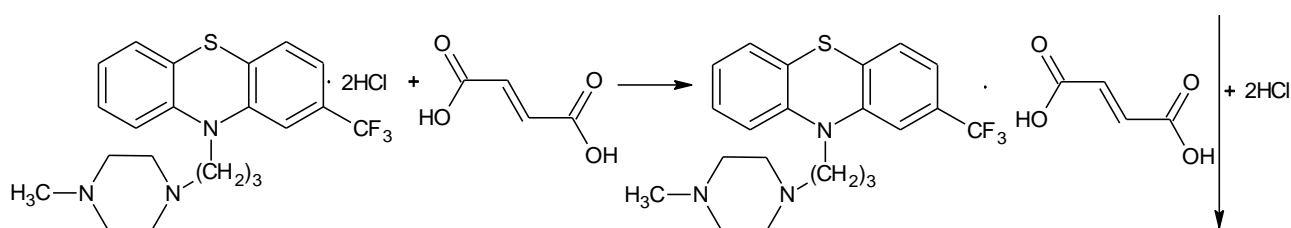
1. ІЧ-спектроскопія.
2. УФ-спектроскопія.
3. ТШХ.
4. Субстанція дає реакції на хлориди.
5. Реакція окиснення. Утворюється темно-червоне забарвлення, яке переходить у блідно-жовте:



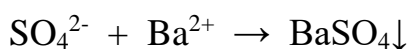
6. Утворення забарвлених комплексів з бромною водою. Утворюється червоне забарвлення:



7. За рахунок наявності третинного гетероциклічного атому азоту трифтазин утворює осад з загальноалкалоїдними реактивами.
8. Трифторперазину шідрохлорид ідентифікують за температурою плавлення малеату, яка повинна бути близько 192°C:

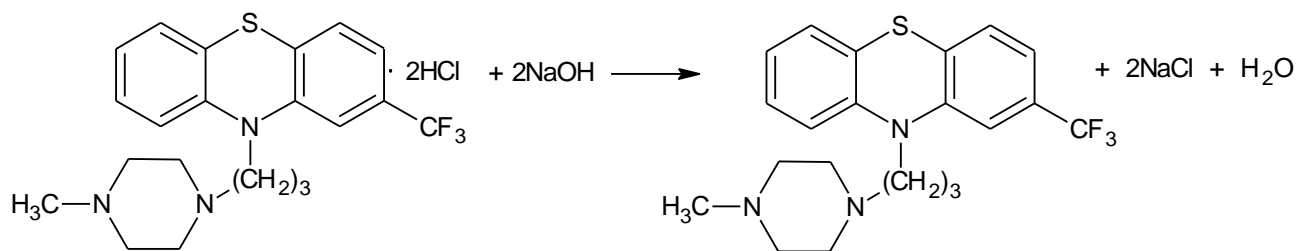


9. Атом сульфуру фізначають після мінералізації (суміш натрію карбонату і натрію нітрату) розчином барію хлориду:

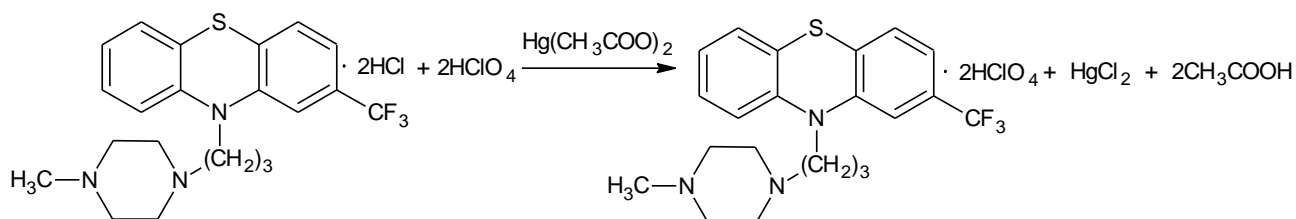


Кількісне визначення:

1. Алкаліметрія у суміші спирту та розчину кислоти хлористоводневої з потенціометричним фіксуванням кінцевої точки титрування:



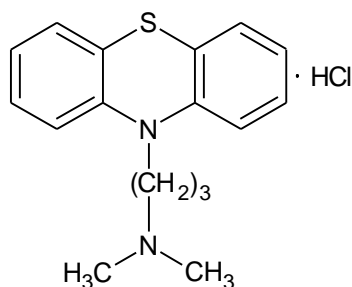
2. Ацидиметрія в неводному середовищі. Титрують кислотою перхлоратною в присутності меркурію (II) ацетату. Як індикатори використовують: у середовищі ацетону – метиловий оранжевий; у середовищі льодяної оцтової кислоти – кристалічний фіолетовий:



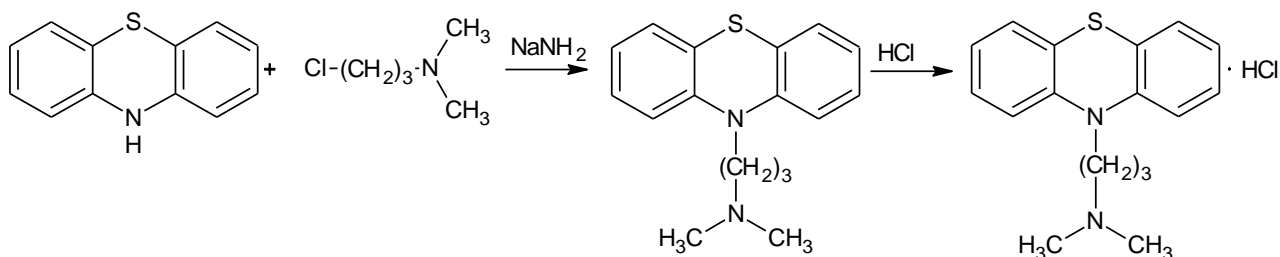
3. Цериметрія.
4. Йодометрія, йодохлорметрія.
5. Спектрофотометрія.
6. Фотоколориметрія.

Метаболізм. Шлях метаболізму похідних фенотіазину включають гідроксилування, кон'югування з глюкуроною кислотою, N-окиснення, окиснення атомів сірки, деалкілування.

2.1.4. Пропазин (Промазина гідрохлорид)

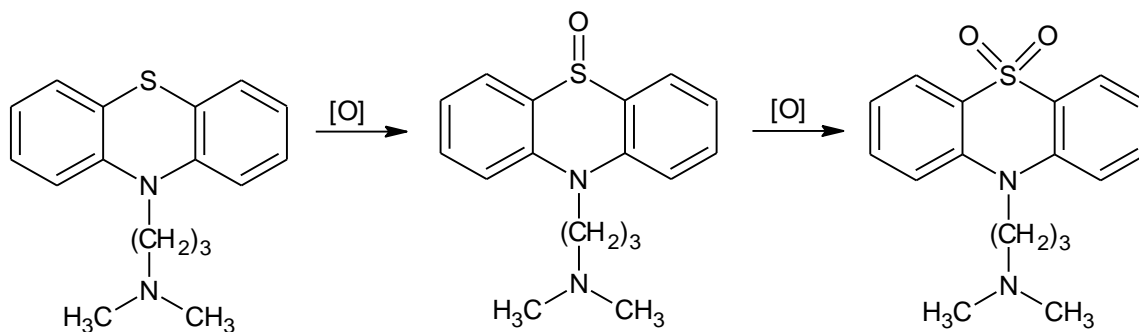


Добування. Синтезують алкилуванням фенотіазину 3-диметиламінопропілхлоридом:

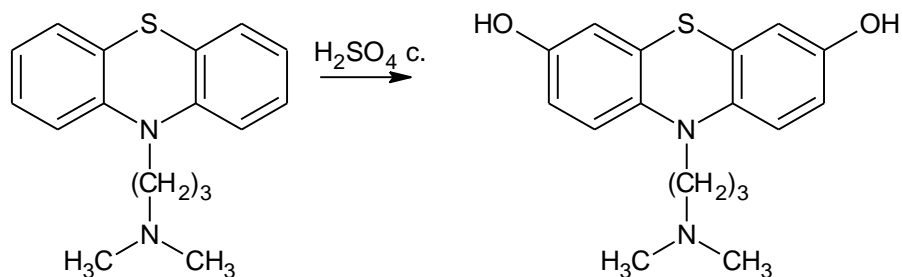


Ідентифікація:

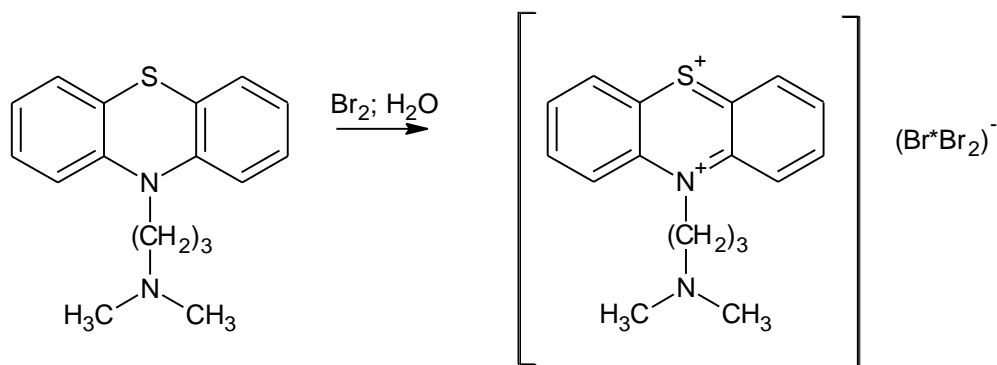
1. ІЧ-спектроскопія.
2. УФ-спектроскопія.
3. ТШХ.
4. Субстанція дає реакції на хлориди.
5. Реакція окиснення. Утворюється вишнево-червоне забарвлення:



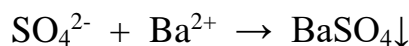
6. З кислотою сульфатною концентрованою утворюється червоно-оранжеве забарвлення:



7. Утворення забарвлених комплексів з бромною водою. Утворюється прозорий коричнево-червоний розчин:

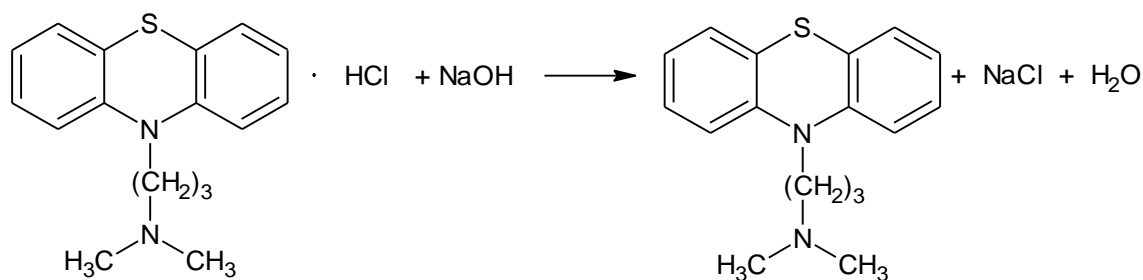


8. За рахунок наявності третинного гетероциклічного атому азоту пропазин утворює осад з загальноалкалоїдними реактивами.
 9. Атом сульфуру фізначають після мінералізації (суміш натрію карбонату і натрію нітрату) розчином барію хлориду:

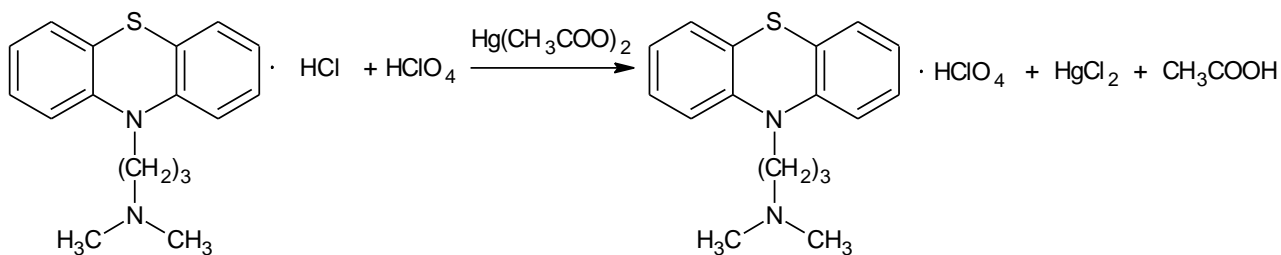


Кількісне визначення:

1. Алкаліметрія у суміші спирту та розчину кислоти хлористоводневої з потенціометричним фіксуванням кінцевої точки титрування:



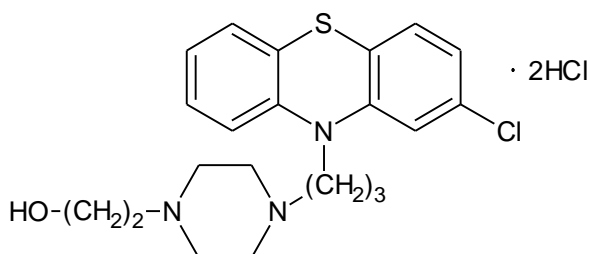
2. Ацидиметрія в неводному середовищі. Титрують кислотою перхлоратною в присутності меркурію (II) ацетату. Як індикатори використовують: у середовищі ацетону – метиловий оранжевий; у середовищі льодяної оцтової кислоти – кристалічний фіолетовий:



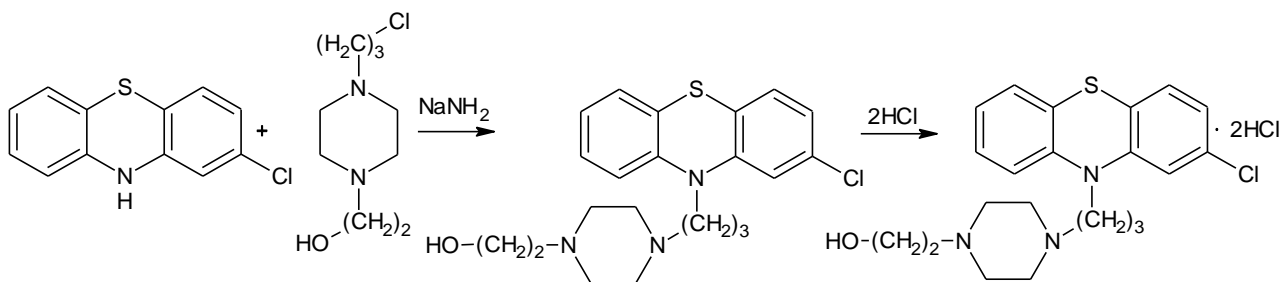
3. Цериметрія.
4. Йодометрія, йодохлорметрія.
5. Спектрофотометрія.
6. Фотоколориметрія.

Метаболізм. Шлях метаболізму похідних фенотіазину включають гідроксилювання, кон'югування з глюкуроною кислотою, N-окислення, окислення атомів сірки, деалкілювання.

2.1.5. Етаперазин (Перфеназину гідрохлорид)

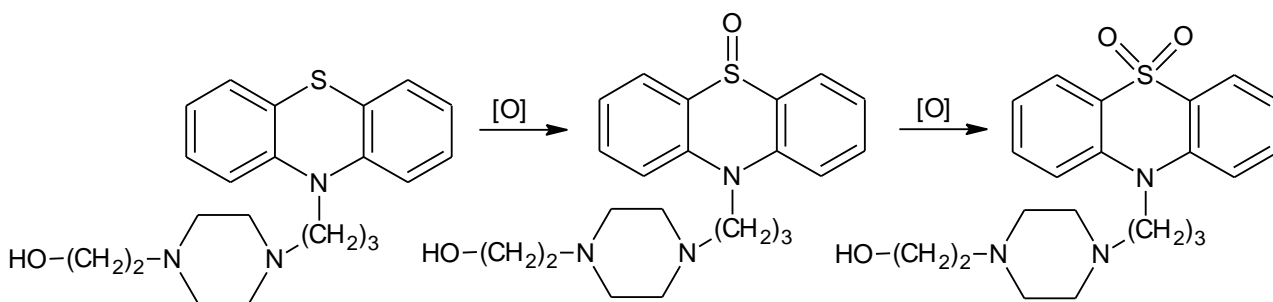


Добування. Синтезують алкилуванням 2-хлорфенотіазину 1-оксиетилпіперазиніл-4-пропілхлоридом:

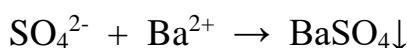


Ідентифікація:

1. ІЧ-спектроскопія.
2. УФ-спектроскопія.
3. ТШХ.
4. Субстанція дає реакції на хлориди.
5. Реакція окиснення. Утворюється червоно-оранжеве забарвлення:

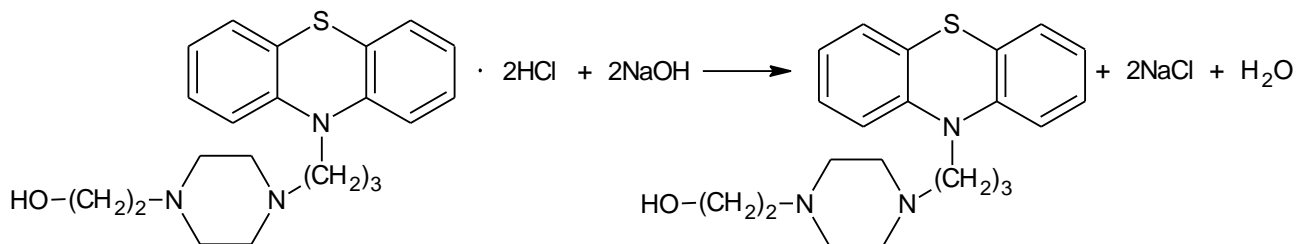


6. За рахунок наявності третинного гетероциклічного атому азоту етаперазин утворює осади з загальноалкалоїдними реактивами.
7. Атом сульфуру фізначають після мінералізації (суміш натрію карбонату і натрію нітрату) розчином барію хлориду:

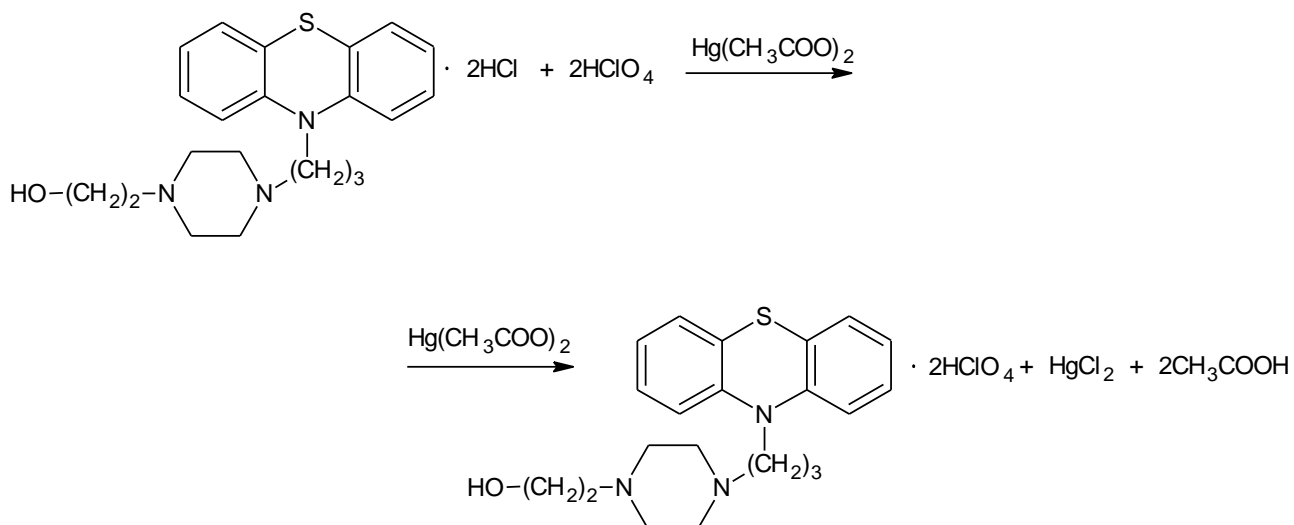


Кількісне визначення:

1. Алкаліметрія у суміші спирту та розчину кислоти хлористоводневої з потенціометричним фіксуванням кінцевої точки титрування:



2. Ацидиметрія в неводному середовищі. Титрують кислотою перхлоратною в присутності меркурію (II) ацетату. Як індикатори використовують: у середовищі ацетону – метиловий оранжевий; у середовищі льодяної оцтової кислоти – кристалічний фіолетовий:

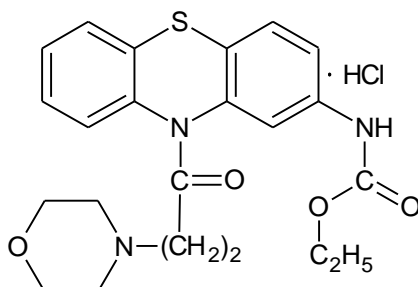


3. Цериметрія.
4. Йодометрія, йодохлорметрія.
5. Спектрофотометрія.

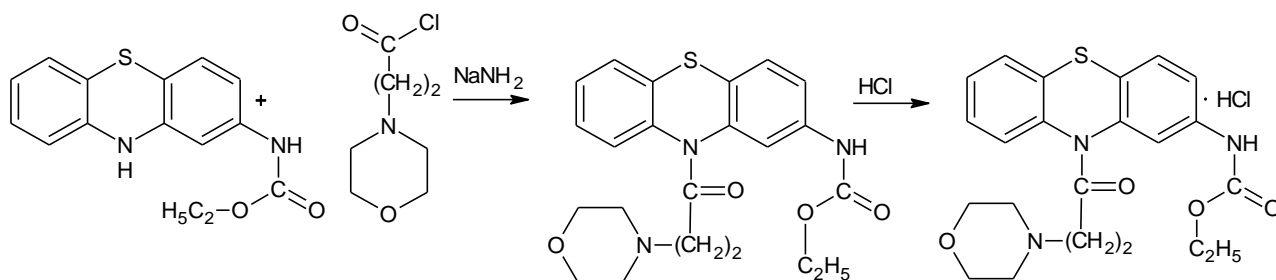
6. Фотоколориметрія.

Метаболізм. Шлях метаболізму похідних фенотіазину включають гідроксилювання, кон'югування з глюкуроною кислотою, N-окислення, окислення атомів сірки, деалкілювання.

2.1.6. Етмозин (Морацізину гідрохлорид)

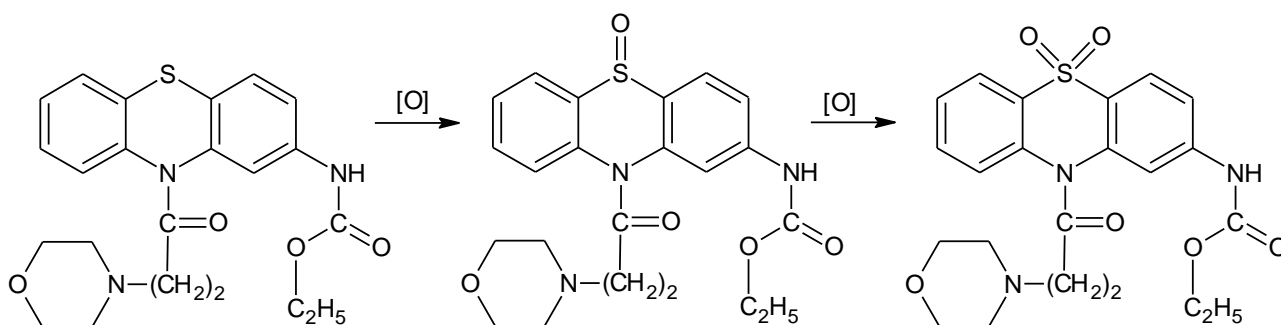


Добування. Синтезують алкилуванням 2-карбетоксиамінофенотіазину морфолінопропіонілхлоридом:

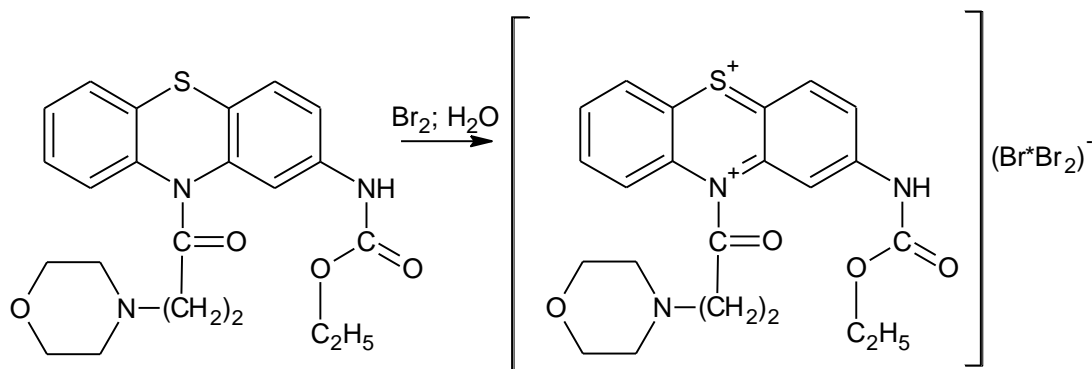


Ідентифікація:

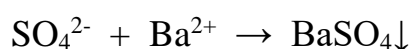
1. Ч-спектроскопія.
2. УФ-спектроскопія.
3. ТШХ.
4. Субстанція дає реакції на хлориди.
5. Реакція окиснення. Утворюється малинове забарвлення:



6. Утворення забарвлених комплексів з бромною водою. Утворюється спочатку світло-бузковий, а потім яскраво-фіолетовий розчин:

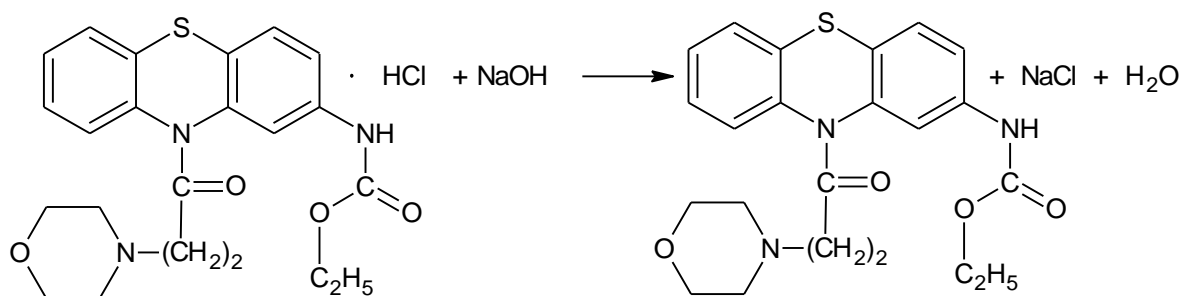


7. За рахунок наявності третинного гетероциклічного атому азоту пропазин утворює осад з загальноалкалоїдними реактивами.
8. Атом сульфуру фізначають після мінералізації (суміш натрію карбонату і натрію нітрату) розчином барію хлориду:

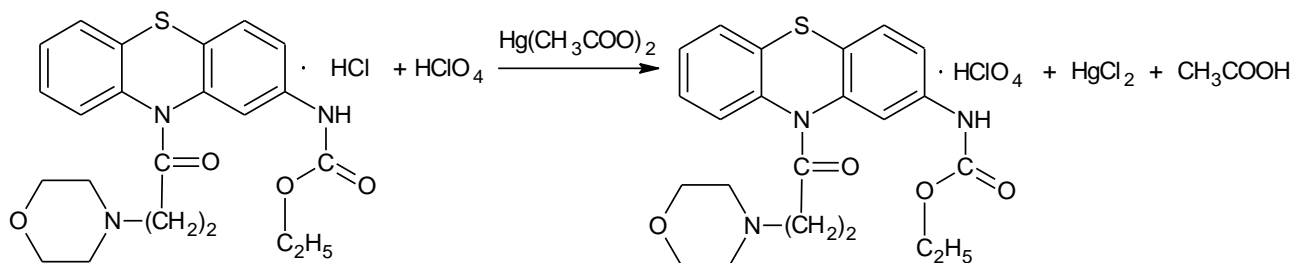


Кількісне визначення:

1. Алкаліметрія у суміші спирту та розчину кислоти хлористоводневої з потенціометричним фіксуванням кінцевої точки титрування:



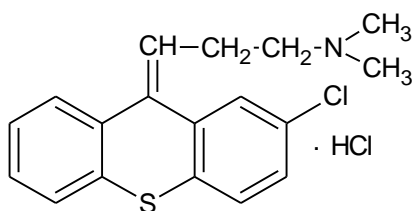
2. Ацидиметрія в неводному середовищі. Титрують кислотою перхлоратною в присутності меркурію (II) ацетату. Як індикатори використовують: у середовищі ацетону – метиловий оранжевий; у середовищі льодяної оцтової кислоти – кристалічний фіолетовий:



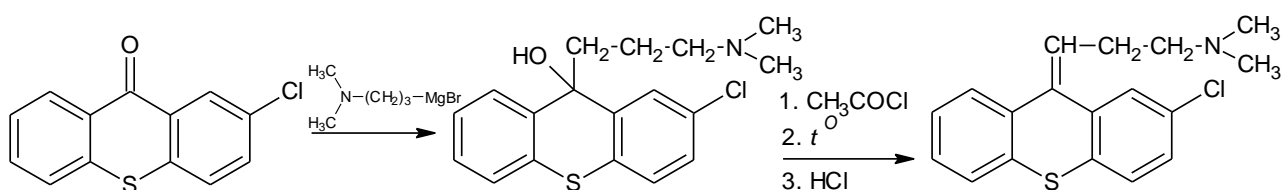
3. Цериметрія.
4. Йодометрія, йодохлорметрія.
5. Спектрофотометрія.
6. Фотоколориметрія.

Метаболізм. Шлях метаболізму похідних фенотіазину включають гідроксилювання, кон'югування з глюкуроною кислотою, N-окислення, окислення атомів сірки, деалкілювання.

2.1.7. Хлорпротіксен



Добування. Вихідною сполукою, для синтезу хлорпротіксену, виступає – 2-хлортіоксантон:

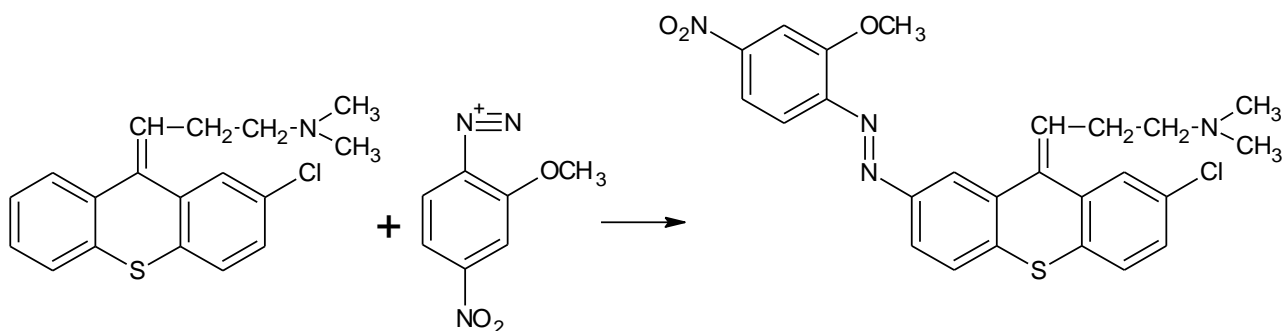


Ідентифікація:

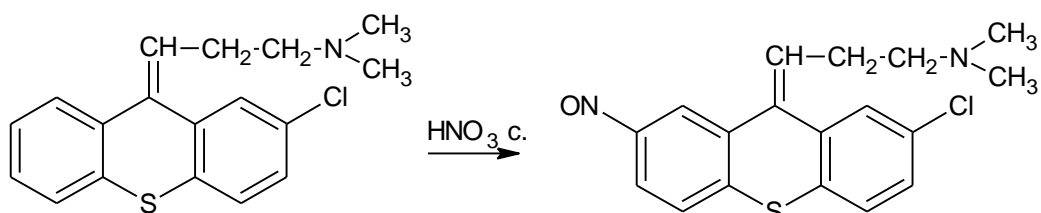
1. ІЧ-спектроскопія.

2. Субстанція дає реакції на хлориди.

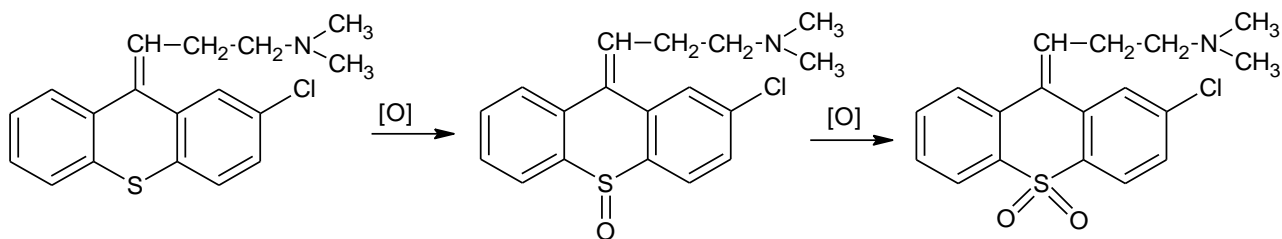
3. При додаванні суспензії "Швидкої червоної солі" утворюється темно-червоне забарвлення:



4. При додаванні концентрованої азотної кислоти утворюється зелена флуоресценція:

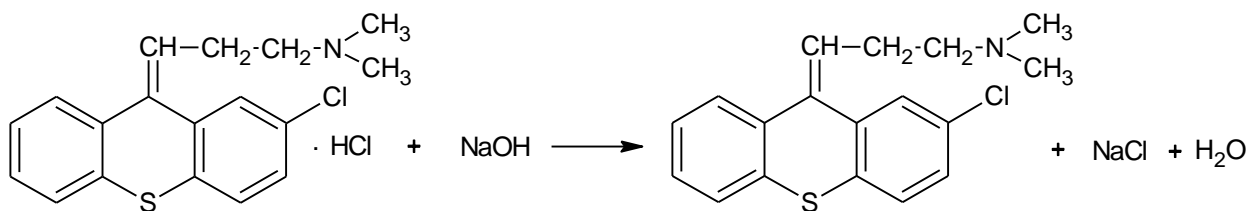


5. При окисненні, з використанням: сульфатної концентрованої кислоти, бромної води і т.д., утворюється спочатку моноссульфоксид (оранжево-червоний), потім сульфодіоксид (червоний):

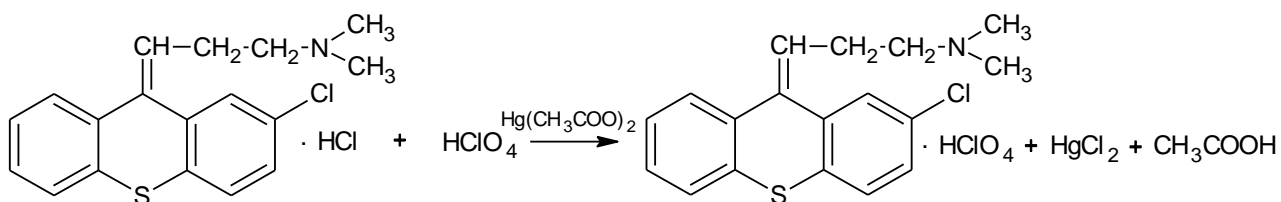


Кількісне визначення:

1. Алкаліметрія у водно-спиртовому середовищі. Кінцеву точку титрування визначають поненціометрично. Титрант спиртовий розчин натрію гідроксиду:

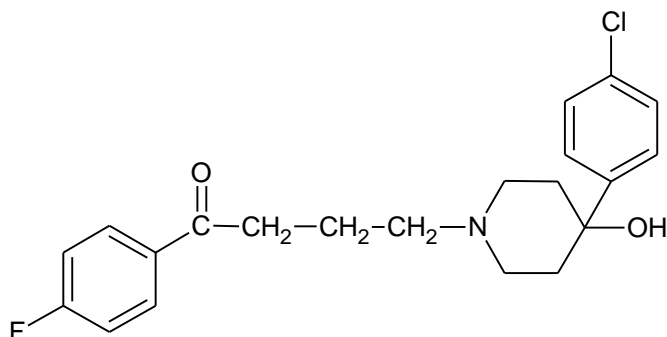


2. Ацидиметрія у неводному середовищі. Титрант – розчин перхлоратної кислоти в присутності ледяної оцтової кислоти та ацетату ртуті (II). Індикатор кристалічний фіолетовий:

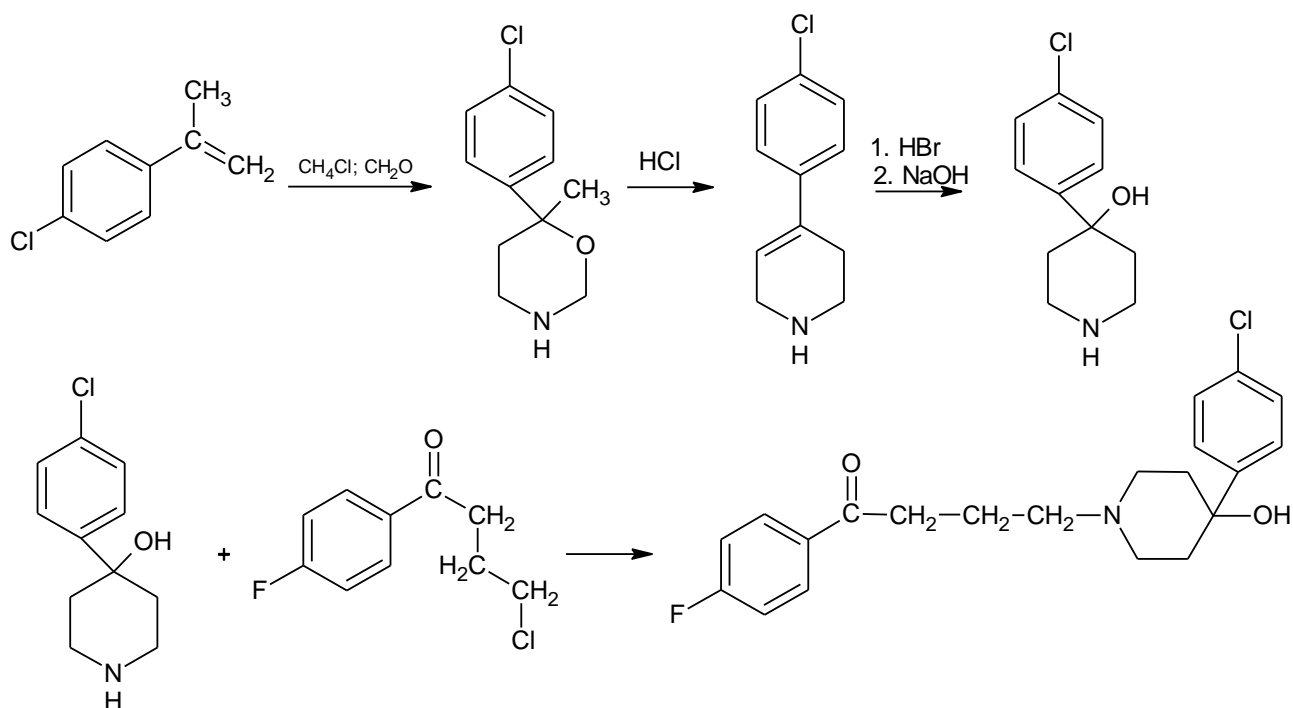


Метаболізм. У стінках кишечника та печінки піддається пресистемному метаболізму. Виводиться із сечею та калом, насамперед у формі метаболітів (при добовій дозі 300 мг – близько 29% у вигляді хлорпротиксену, 41% – хлорпротиксену сульфоксиду).

2.1.8. Галоперидол

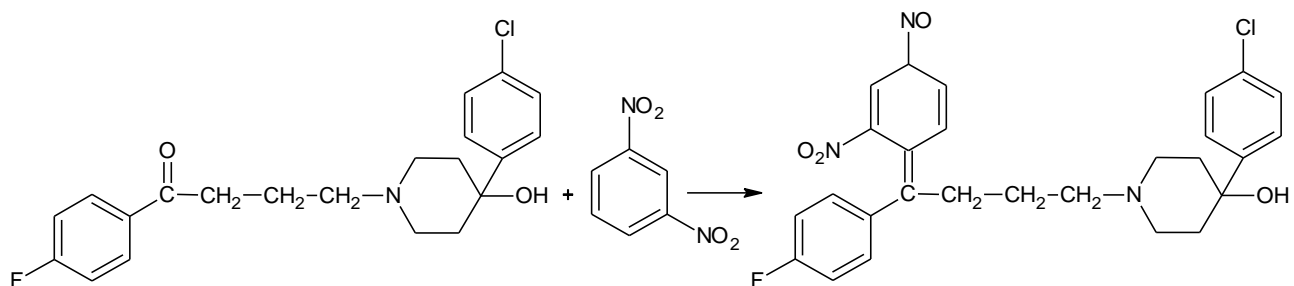


Добування. Вихідною сполукою, для синтезу галоперидолу, виступає – 2-(4-хлорфеніл)пропен:



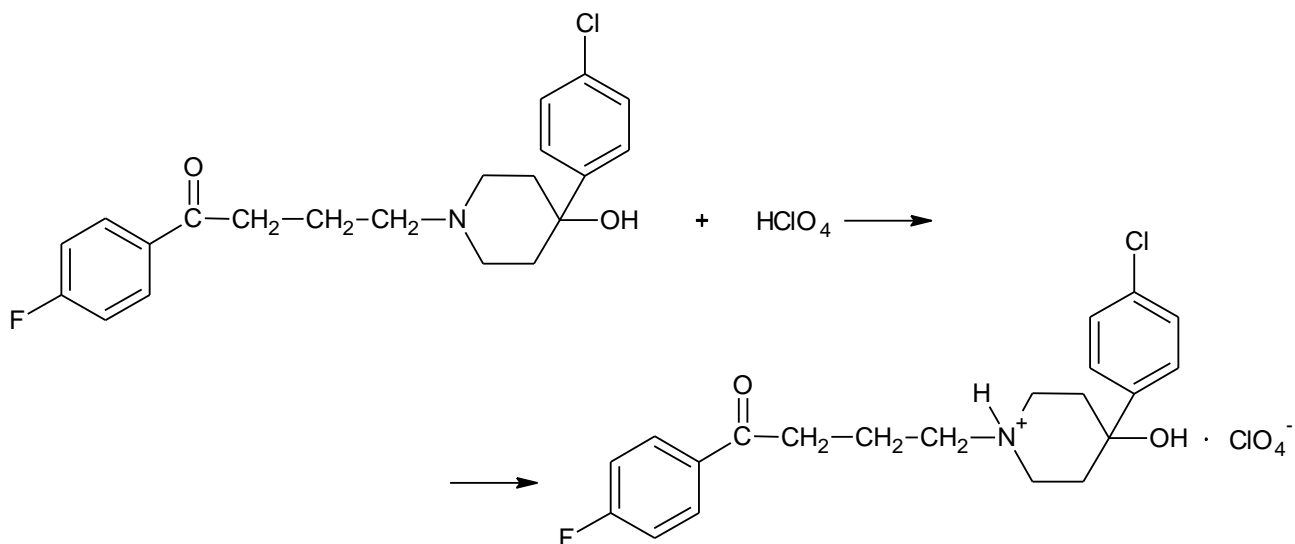
Ідентифікація:

1. Температура плавлення 150 – 153°C.
2. ІЧ-спектроскопія.
3. ТШХ.
4. З розчином динітробензолу утворюється коричнево-червоне забарвлення:



5. Після нагрівання в тиглі протягом 10 хвилин, з безводним карбонатом натрію, субстанція дає реакції на хлориди.

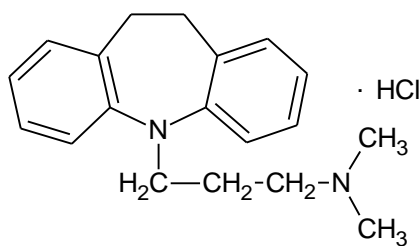
Кількісне визначення. Ацидиметрія в неводному середовищі в суміші крижаної оцтової кислоти та метилетилкетону. Титрант – перхлоратна кислота. Індикатор – нафтолбензеїн.



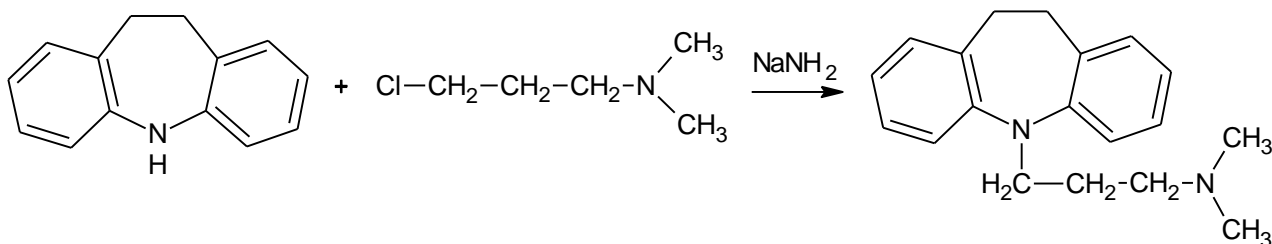
Метаболізм. Галоперидол в організмі зазнає біотрансформації приблизно на 40%. Метаболізується у печінці. Окисне дезалкілювання дає 1-(4-фторобензоїл)-про-піонову кислоту та її кон'югат з гліцином, а також 4-фторофенілоцтову кислоту, її кон'югат з гліцином та 4-фторофенілацетурову кислоту, які є фармакологічно неактивними сполуками. При відновленні галоперидолу утворюється вторинний спирт, який часто називають відновленим галоперидолом (RHAL). Ця сполука має фармакологічну активність (близько 25% активності вихідної речовини) і може окислюватися знову в галоперидол. Галоперидол екскретується із сечею (40%) та калом (60%).

2.2. Антидепресанти

2.2.1. Імізін (Іміпраміну гідрохлорид. Тофраніл. Сурплікс)



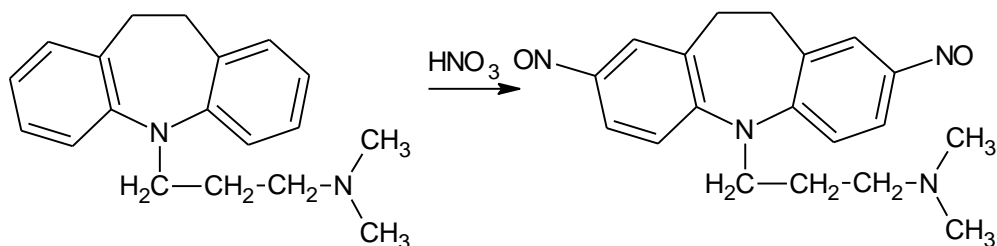
Добування. Синтез іміпраміну здійснюють за наступною схемою:



Ідентифікація:

1. Температура плавлення – 170 – 174°C.
2. ІЧ-спектроскопія.

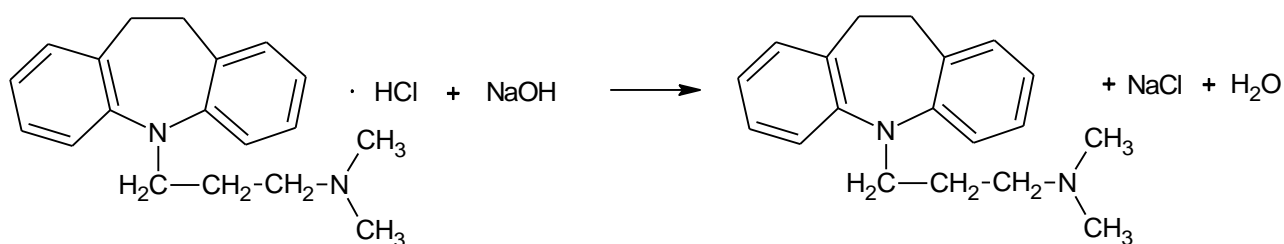
3. З азотною кислотою утворюється інтенсивне синє забарвлення:



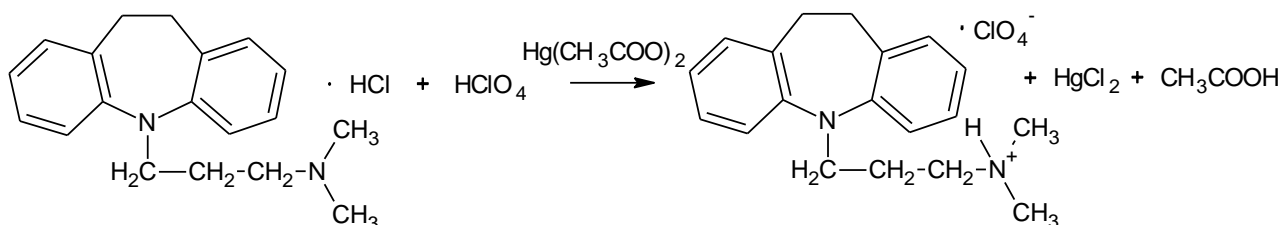
4. Субстанція дає реакції на хлориди.

Кількісне визначення:

1. Алкаліметрія у водно-спиртовому середовищі. Титрант – натрію гідроксид. Кінцеву точку титрування визначають потенціометрично:

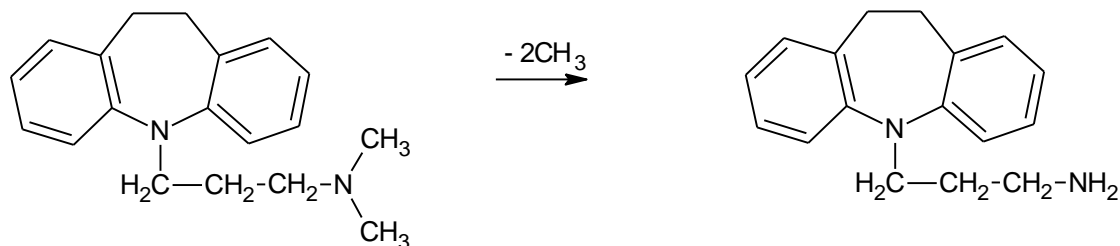


2. Ацидиметрія у неводному середовищі у присутності ледяної оцтової кислоти та ацетату ртуті (II). Кінцеву точку титрування визначають як потенціометрично, так і за зміною забарвлення індикатора (кристалічний фіолетовий):

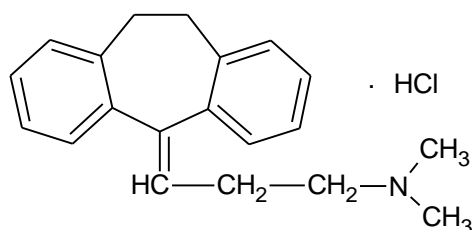


Метаболізм. Інтенсивно метаболізується у печінці. Співвідношення між дезметиліміпраміном - метаболітом, що має виражену антидепресивну активність, та іміпраміном у плазмі крові становить приблизно 1.5:15.

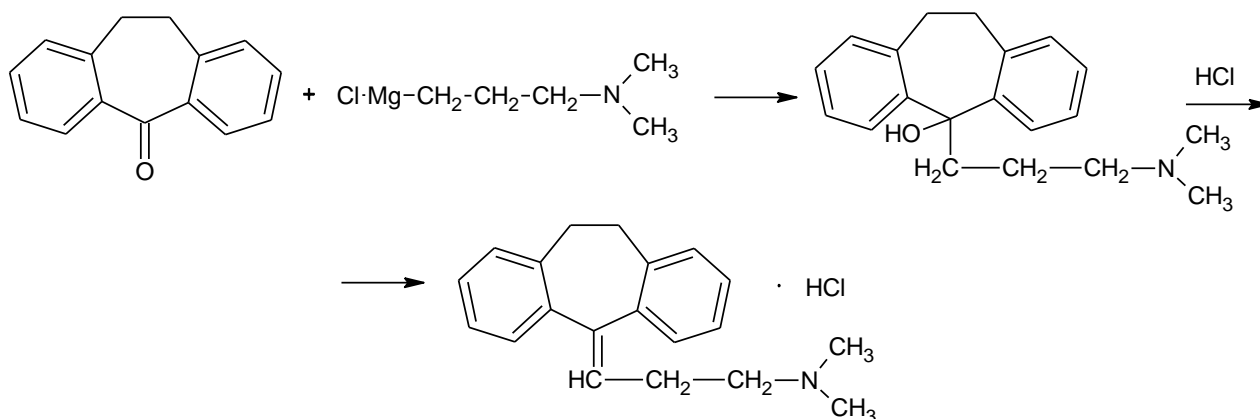
Протягом 24 годин до 40% дози іміпраміну виділяється із сечею у вигляді неактивних метаболітів, 1-2% – у незміненому вигляді.



2.2.2. Амітріптілін



Добування. Синтезують амітриптілін за наступною схемою:

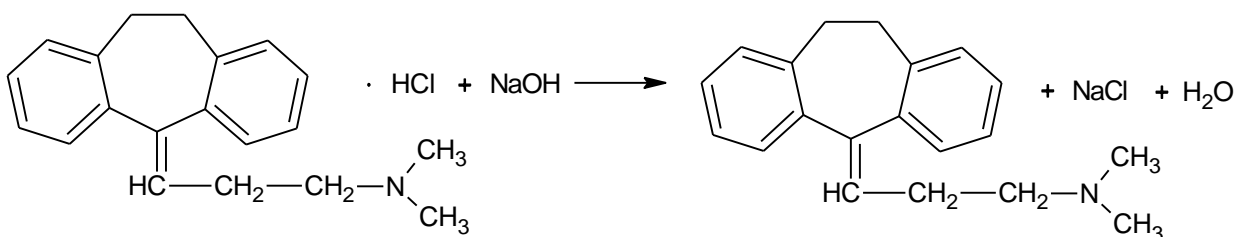


Ідентифікація:

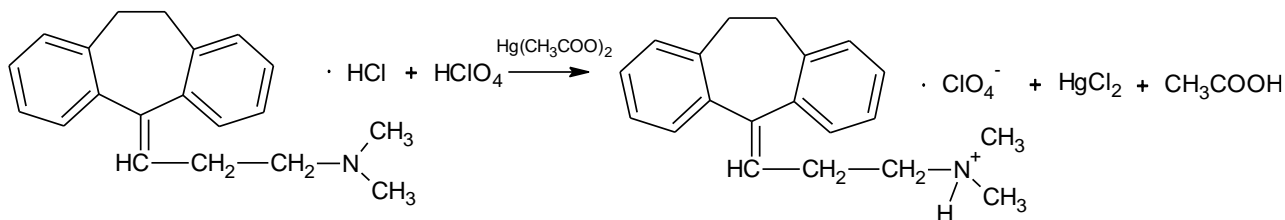
1. ІЧ-спектроскопія.
2. Рідинна хроматографія.
3. Субстанція дає реакції на хлориди.

Кількісне визначення:

1. Алкаліметрія у водно-спиртовому середовищі. Титрант – натрію гідроксид. Кінцеву точку титрування визначають потенціометрично:

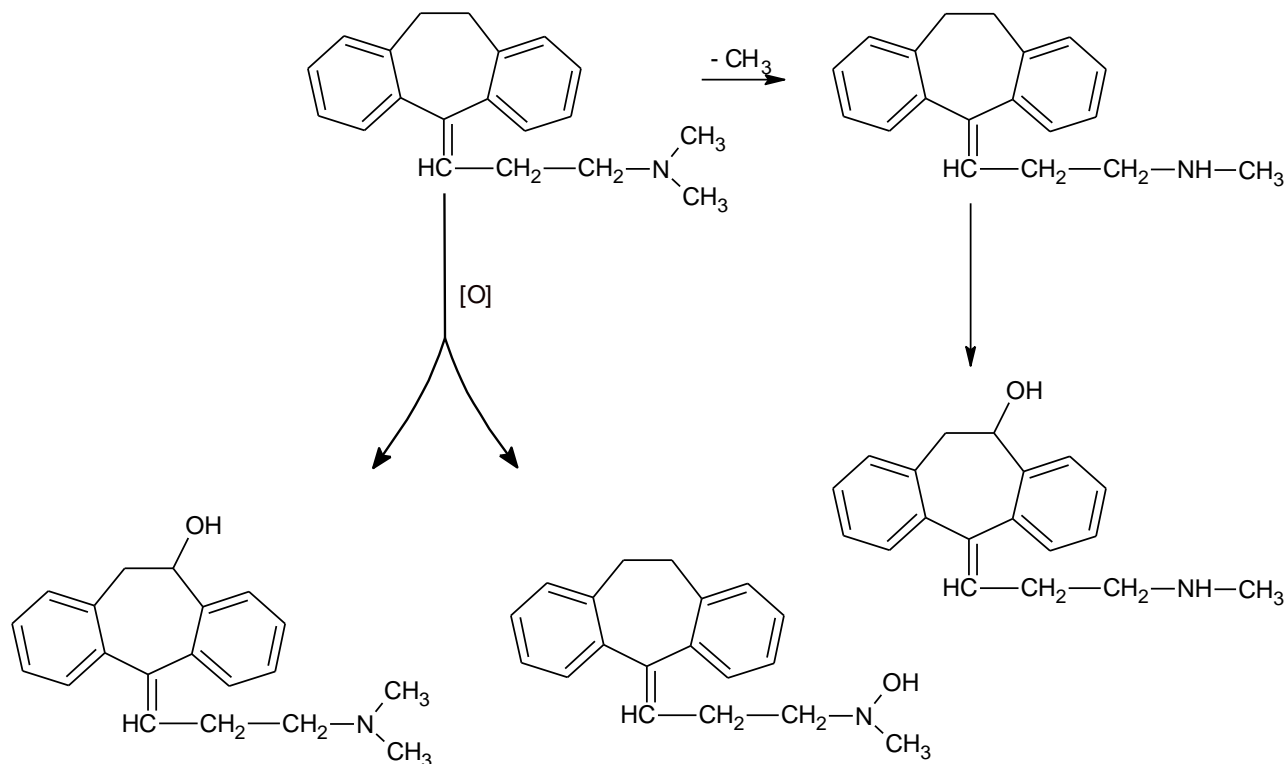


2. Ацидиметрія в неводному середовищі в присутності крижаної оцтової кислоти та ацетатом ртуті (II):

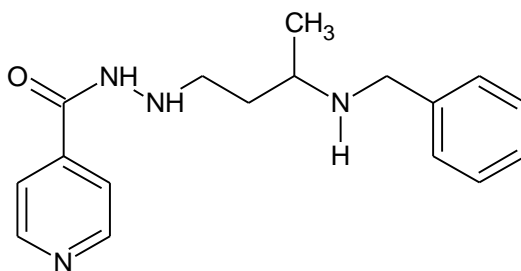


Метаболізм. Амітриптілін метаболізується у печінці та значною мірою (близько 50 %) піддається метаболізму при первинному проходженні через печінку. При цьому амітриптілін піддається N-деметилування ізоферментами

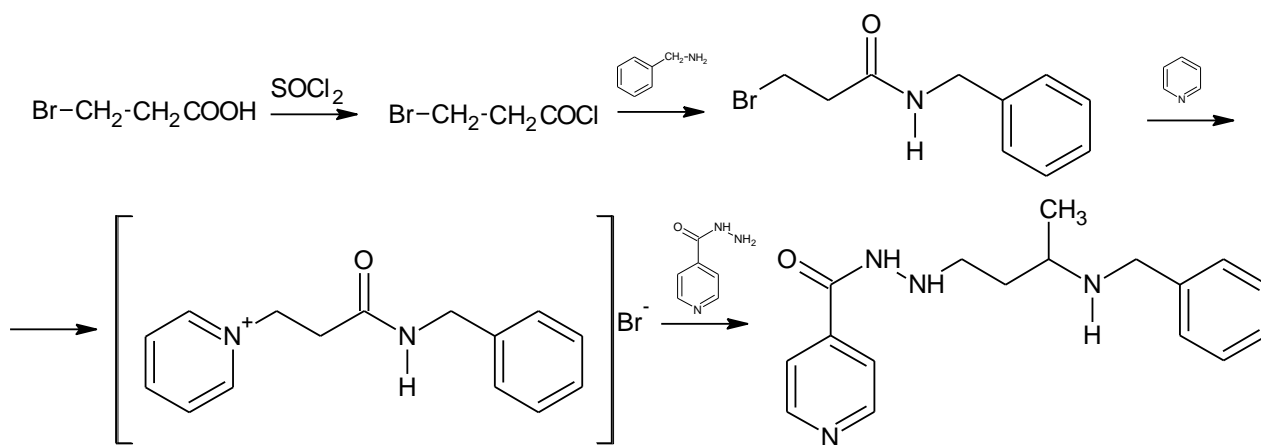
цитохрому Р450 з утворенням активного метаболіту - нортриптиліну. Амітриптилін, і нортриптилін також піддаються у печінці гідроксилюванню. N-окси- та 10-гідроксиметаболіт амітриптиліну та 10-гідроксинортриптилін теж активні. І амітриптилін, і нортриптилін кон'югуються з глюкуроною кислотою, і ці кон'югати стають неактивними.



2.2.3. Ніаламід

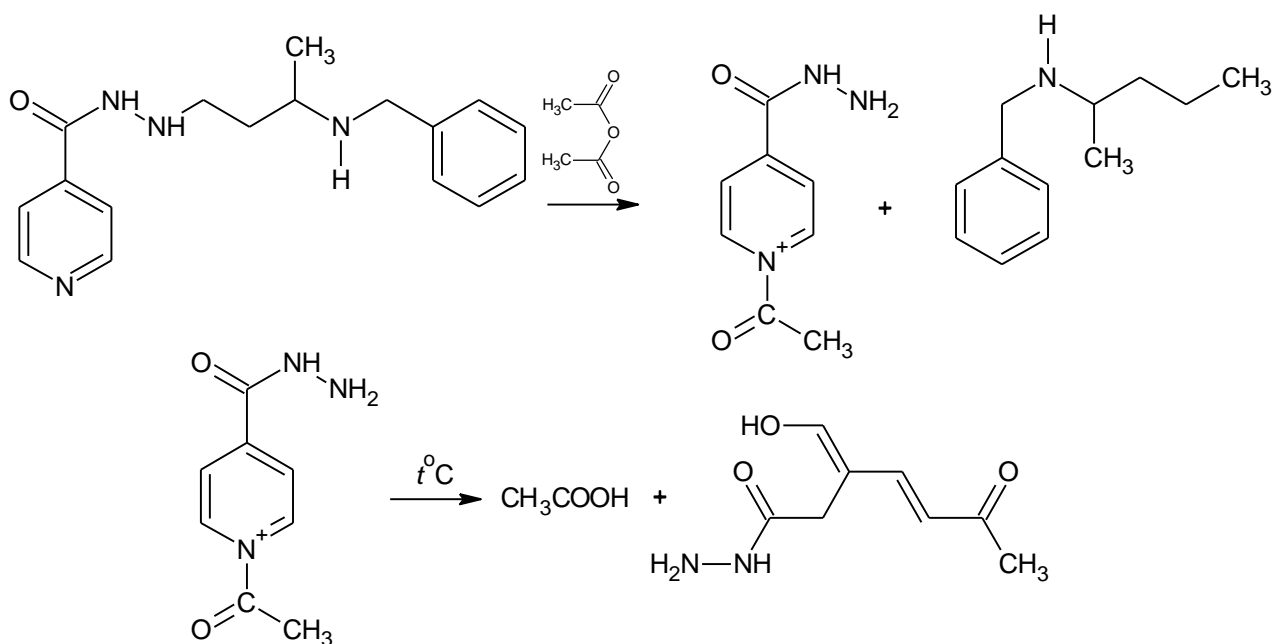


Добування. Вихідною сполукою для отримання ніаламіду є β-бромпропанова кислота:

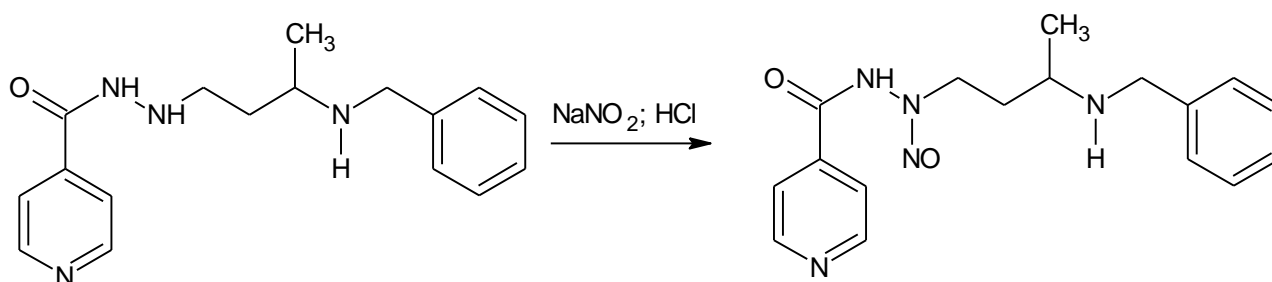


Ідентифікація:

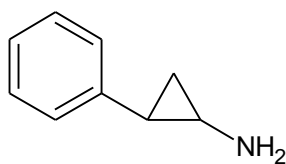
1. Температура плавлення – 151 – 153°C.
2. УФ-спектроскопія.
3. Реакції на піридиновий цикл. При нагріванні на киплячій водній бані з оцтовим ангідридом у присутності лимонної кислоти. Суміш набуває вишневого фарбування.



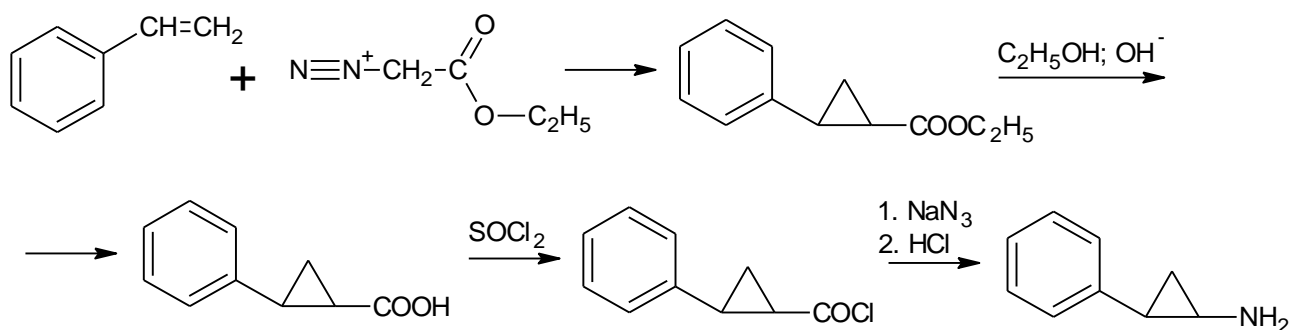
Кількісне визначення. Нітритометрія. Метод заснований на утворенні нітрозопохідного наїламіду. Титрант – нітрит натрію. Індикатор – суміш тропеоліну 00 та метиленового синього.



2.2.4. Трансамін (Транілципромін. Пармодалін. Парнат.)



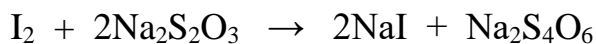
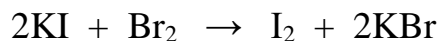
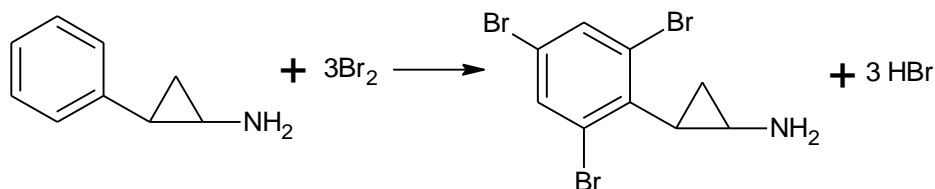
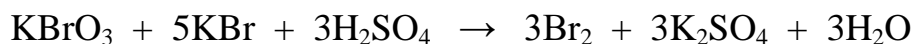
Добування. Синтез здійснюють з етилового ефіру 2-фенілциклопропанкарбонової кислоти, яку отримують взаємодією стиrolу з діазооцтовим ефіром:



Ідентифікація:

1. ІЧ-спектроскопія.
2. Мас-спектроскопія.

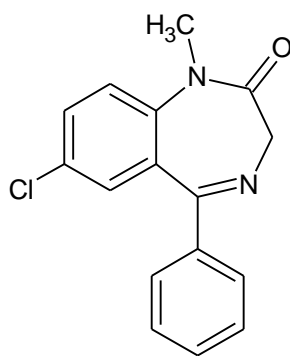
Кількісне визначення. Броматометрія. Зворотне титрування. Титрант – натрію тіосульфат. Індикатор – крохмаль.



3. ПСИХОТРОПНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ. ЧАСТИНА 2

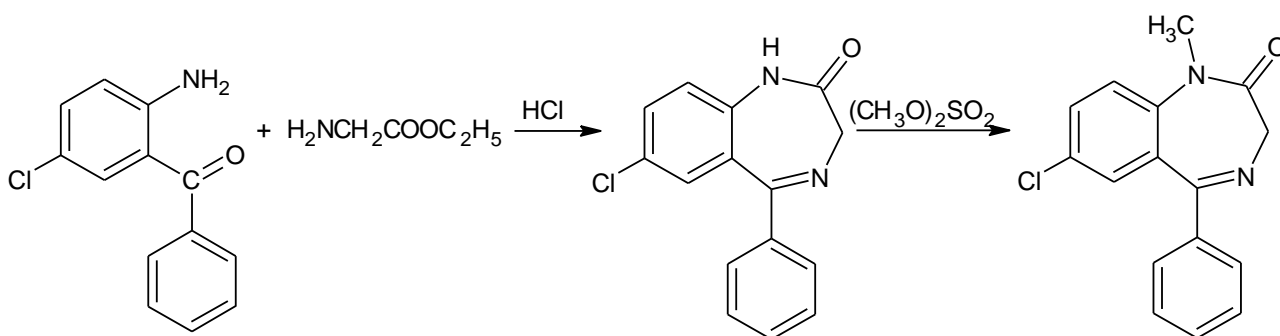
3.1. Транквілізатори

3.1.1. Діазепам (Сибазол, Седуксен, Валіум)

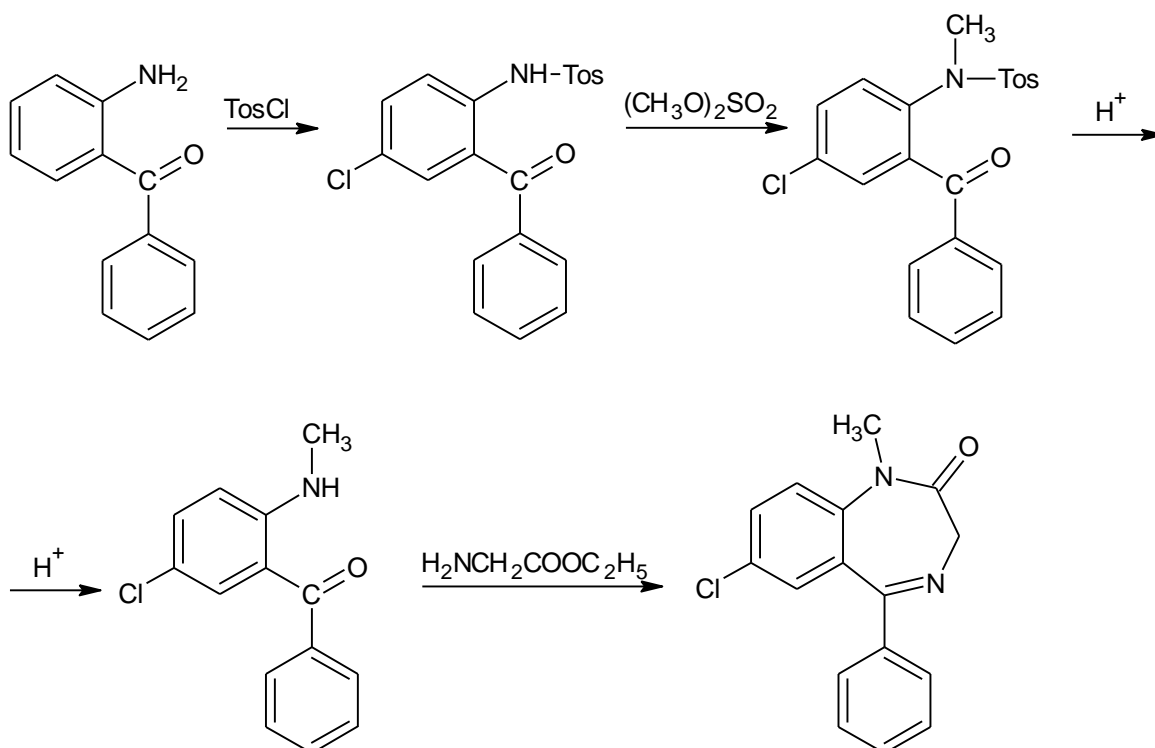


Добування:

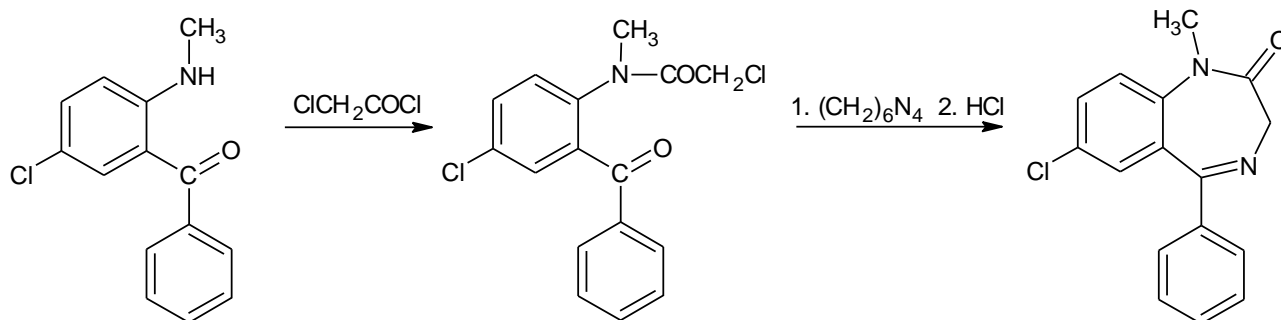
1. Циклоконденсація 2-аміно-5-хлорбензофенону з гідрохлоридом етилового естеру гліцину. Амідний атом нітрогену метилують диметилсульфатом:



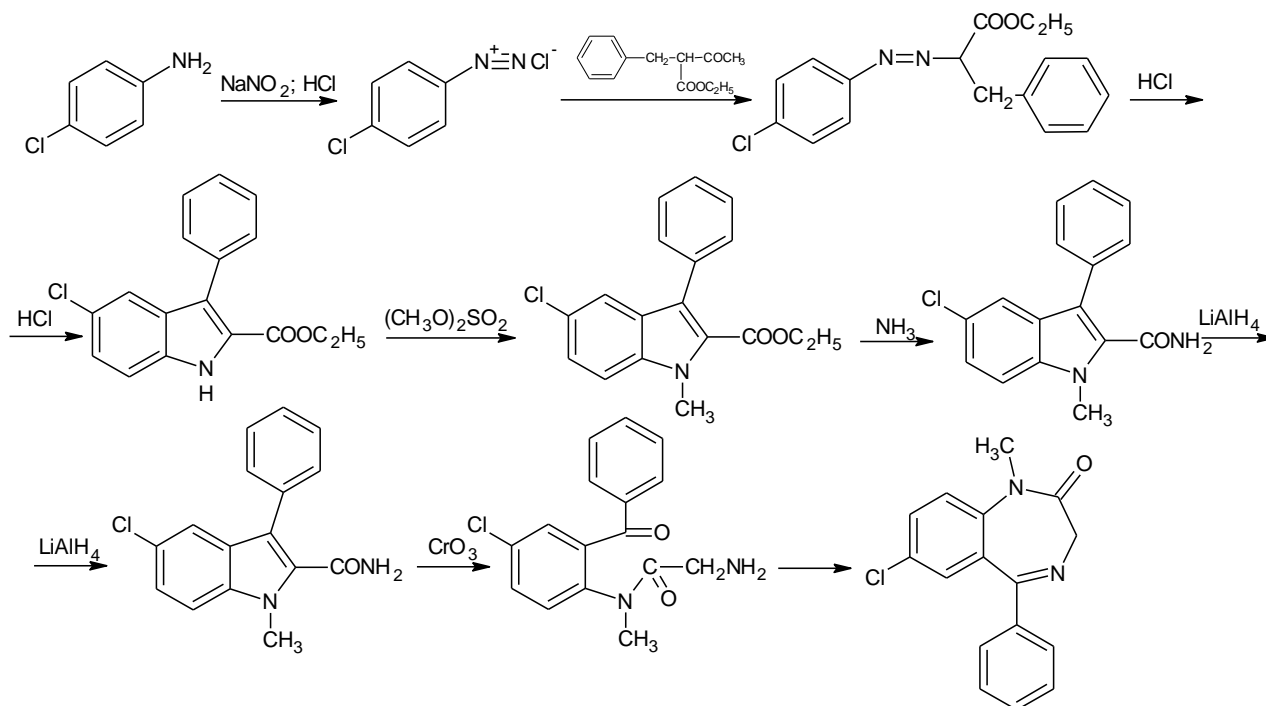
2. Тозилують 2-аміно-5-хлорбензофенону п-толуолсульфохлоридом з наступним алкілуванням диметилсульфатом. Отриманий продукт реакції піддають кислотному гідролізу з наступною циклоконденсації з гідрохлоридом етилового естеру гліцину:



3. 2-метиламіно-5-хлорбензофенон ацилюють хлорангідридом хлороцтової кислоти. Отриманий продукт реакції реагує з уротропіном. Потім піддають кислотному гідролізу:

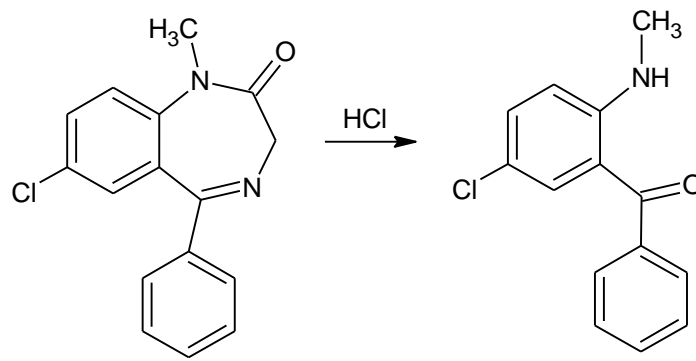


4. Утворення солі діазонію з 5-хлораніліну з наступним азосполученням з бензилацетооцтовим ефіром у лужному середовищі. Далі у присутності соляної кислоти за реакцією Фішера трансформують у етиловий естер 5-хлор-3-фениліндоліл-2-карбонової кислоти. Алкілування за атомом нітрогену за допомогою диметилсульфатом. Далі взаємодія з аміаком приведе до утворення відповідного аміду з наступним відновленням літію алюмогідридом. За допомогою хромового ангідриду, утворюється розкриття циклу з наступною конденсацією:

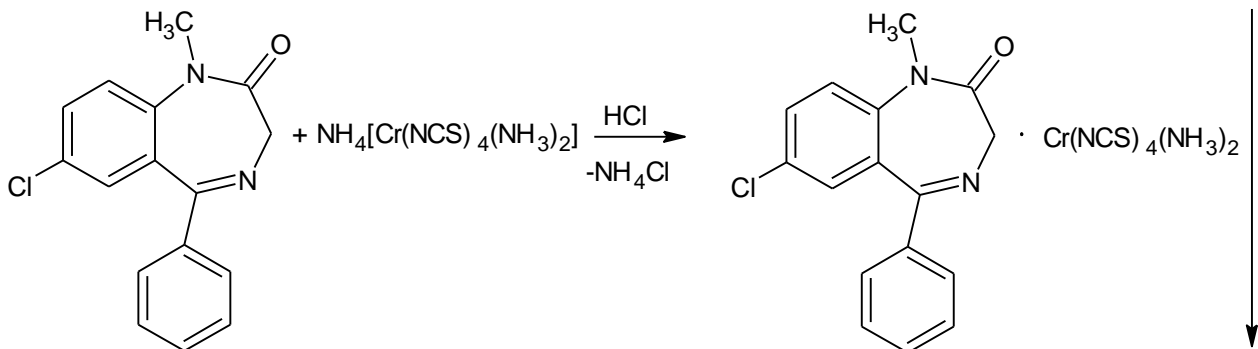


Ідентифікація:

1. УФ-спектроскопія. В суміші етанолу 96% і 0.1 М розчину кислоти хлористоводневої три максимума поглинання – при 240, 284 і 360 нм, та мінімуми поглинання при 262 і 330 нм.
2. Кислотний гідроліз. Після гідролізу утворюється 2-метиламіно-5-хлорбензофенон, який має жовте забарвлення:



3. Піроліз. При нагріванні наважку у сухої пробірці над полум'ям пальника, утворюється зеленого кольору плав, який не змінює колір після додавання етанолу в незалежності від рН середовища.
4. Мінералізація. Сплавлення з натрію гідроксидом. Утворюється гідроксилами, який ідентифікують за допомогою лакмусового паперу.
5. Після мінералізації субстанція дає реакції на хлориди.
6. Реакції на третинний атом нітрогену:
 - а) З сіллю Рейнеке при підкислені розведеною хлористоводневою кислотою, утворюється рожевого кольору, який розчинний в ацетоні:



7. +

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2016.
2. Державна фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2014. — Т.1. — 1128 с.; — Т.2. — 724 с.; — Т.3. — 732 с.
3. Державна Фармакопея України / ДП "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Харків: "РІРЕГ", 2001. Доповнення 4. — 2011. — 540 с.
4. Державна Фармакопея України / ДП "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Харків: "РІРЕГ", 2001. Доповнення 3. — 2009. — 280 с.
5. Державна Фармакопея України / ДП "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Харків: "РІРЕГ", 2001. Доповнення 2. — 2008. — 620 с.

6. Державна Фармакопея України / ДП "Науково-експертний фармакопейний центр". – 1-е вид. – Харків: "РІРЕГ", 2001. Доповнення 1. – 2004. – 520 с.
7. Державна Фармакопея України. 1-е видання. – Х.: "РІРЕГ", 2001. – 531 с.
8. European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 10th Edition. – 2021.
9. Фармацевтична хімія / П.О. Безуглий, В.А. Георгіянц, І.С. Гриценко, І.В. та ін.: за ред. П.О. Безуглого. – Вінниця: Нова книга, 2017. – 456 с.
10. Фармацевтичний аналіз: навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. / П.О. Безуглий, В.А. Георгіянц, І.С. Гриценко та ін.; за заг. ред. В.А. Георгіянц. – Х.: НФаУ: Золоті сторінки, 2013. – 552 с.
11. Туркевич М., Владзімірська О., Лесик Р. Фармацевтична хімія (стероїдні гормони, їх синтетичні замінники і гетероциклічні сполуки як лікарські засоби). Підручник. – Вінниця: Нова Книга, 2003. – 464 с.
12. Фармацевтична хімія. Загальна та спеціальна фармацевтична хімія. Лікарські засоби неорганічної природи: лабораторно-практичні заняття. Навчальний посібник / Л.Г. Мішина. – Вінниця: ПП «ТД «Едельвейс і К»», 2010. – 384 с.
13. Медична хімія: навч. посіб. для студентів вищих навчальних закладів / І.С. Гриценко, С.Г. Таран, Л.О. Перехода та ін.; за заг. ред. І.С. Гриценка. – Харків: НФаУ: Золоті сторінки, 2017. – 552 с.
14. Від субстанції до ліків: Навч. посібник / [Безуглий П. А., Болотов В. В., Гриценко І. С. та ін.]; за ред. В. П. Черниха - Х.: Вид-во НФаУ: Золоті сторінки, 2005. - 1244 с.
15. Цуркан О.О. Фармацевтична хімія. Аналіз лікарських речовин за функціональними групами: навч. посіб. / О.О. Цуркан, І.В. Ніженковська, О.О. Глушаченко. – К.: ВСВ «Медицина», 2012. – 152 с.
16. Медична хімія: навч. посіб. для студентів вищих навчальних закладів / І.С. Гриценко, С.Г. Таран, Л.О. Перехода та ін.; за заг. ред. І.С. Гриценка. – Харків: НФаУ: Золоті сторінки, 2017. – 552 с.