



**ЗАПОРОЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ
ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ФАРМАЦИЯ»**

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРОИЗВОДНЫЕ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ

доц. Кучеренко Л.И., 2016

Анализ качества лекарственных средств органической природы из группы галогенпроизводных углеводородов жирного ряда; спиртов; фенолов; альдегидов; ароматических и алифатических аминов; алифатических, ароматических карбоновых кислот и бензосульфокислот; производных пяти - и шестичленных гетероциклов

Конкретные цели:

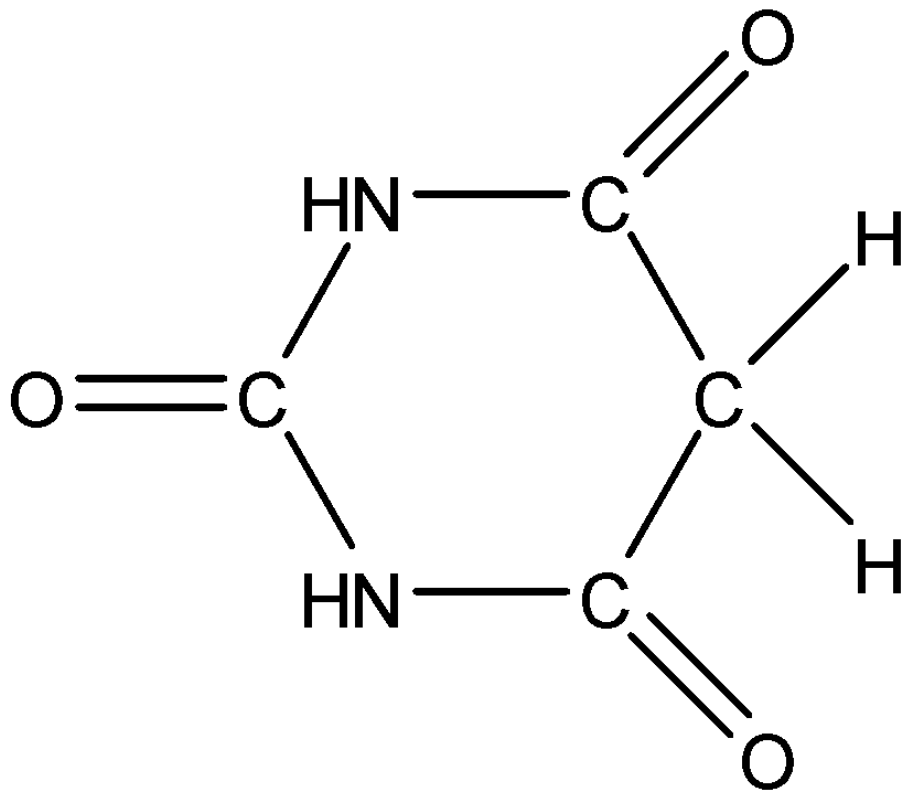
- Предложить и объяснить физические и физико-химические методы анализа органических лекарственных веществ.
- Усвоить свойства лекарственных средств алифатической структуры (галогенпроизводные алифатических углеводородов, производные спиртов и альдегидов, карбоновых кислот и их солей, аминокислот, простых и сложных эфиров, ароматических соединений).
- Предложить методы получения лекарственных средств алифатической структуры.
- Предложить методы получения лекарственных средств ароматической структуры.
- Предложить методы получения лекарственных средств гетероциклической структуры.

Анализ качества лекарственных средств органической природы из группы галогенпроизводных углеводородов жирного ряда; спиртов; фенолов; альдегидов; ароматических и алифатических аминов; алифатических, ароматических карбоновых кислот и бензосульфокислот; производных пяти - и шестичленных гетероциклов

Конкретные цели:

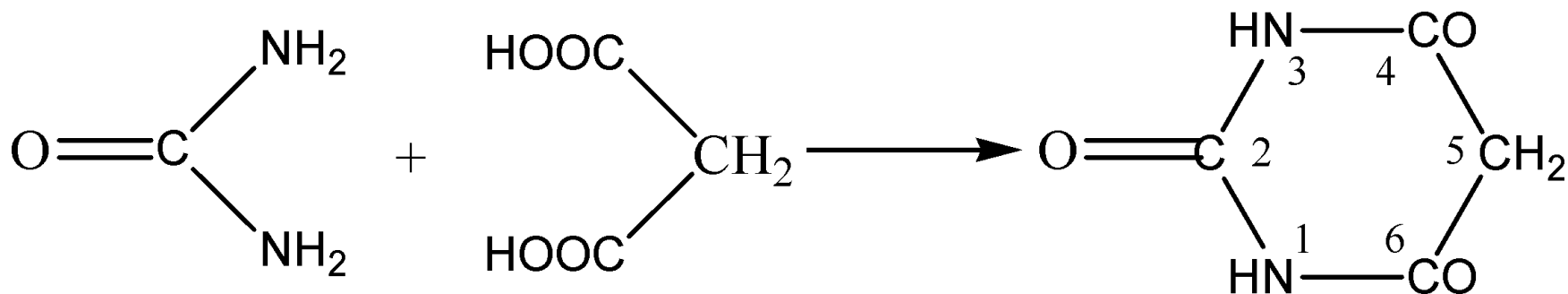
- Объяснять особенности методов анализа лекарственных средств алифатической, ароматической и гетероциклической структуры.
- Использовать химические методы анализа органических лекарственных средств алифатической, ароматической и гетероциклической структуры, оценить качество исследуемых субстанций.
- Объяснять особенности хранения лекарственных средств алифатической структуры (галогенпроизводные алифатических углеводородов, производные спиртов и альдегидов, карбоновых кислот и их солей, аминокислот, простых и сложных эфиров, ароматических и гетероциклических соединений) и их применение в медицине.

Барбитуровая кислота

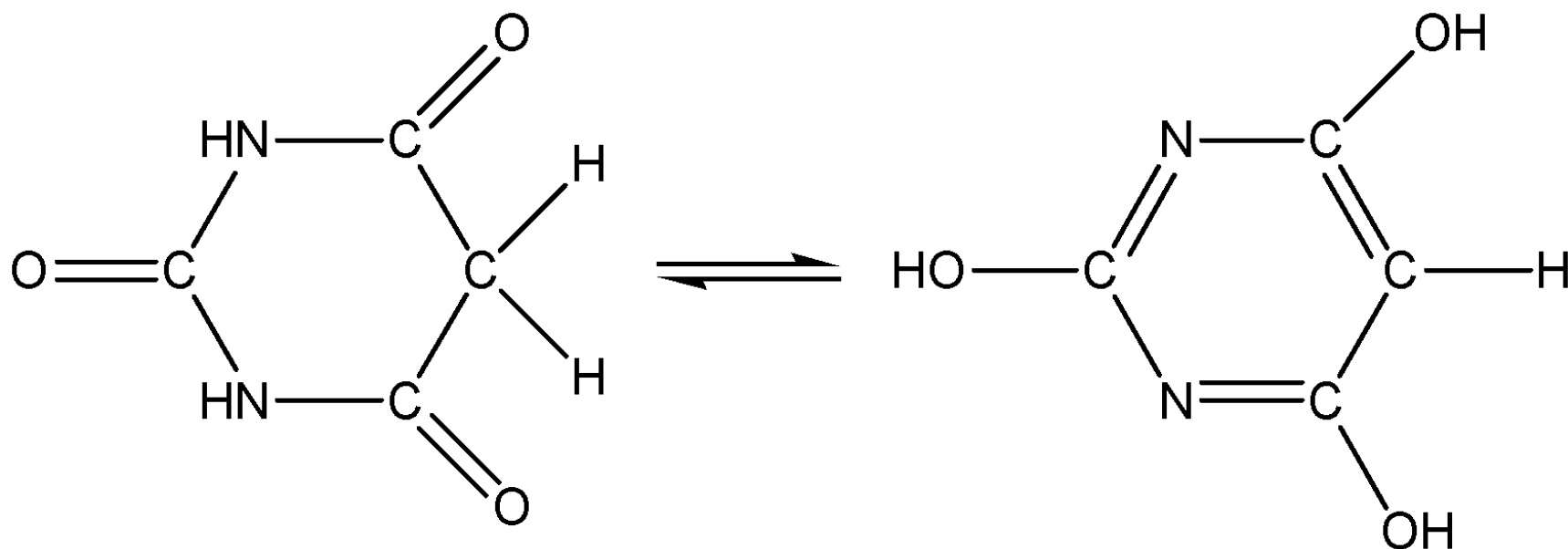


ПРОИЗВОДНЫЕ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ

- Барбитуровая кислота представляет собой циклический уреид – продукт конденсации мочевины с двухосованной малоновой кислотой:

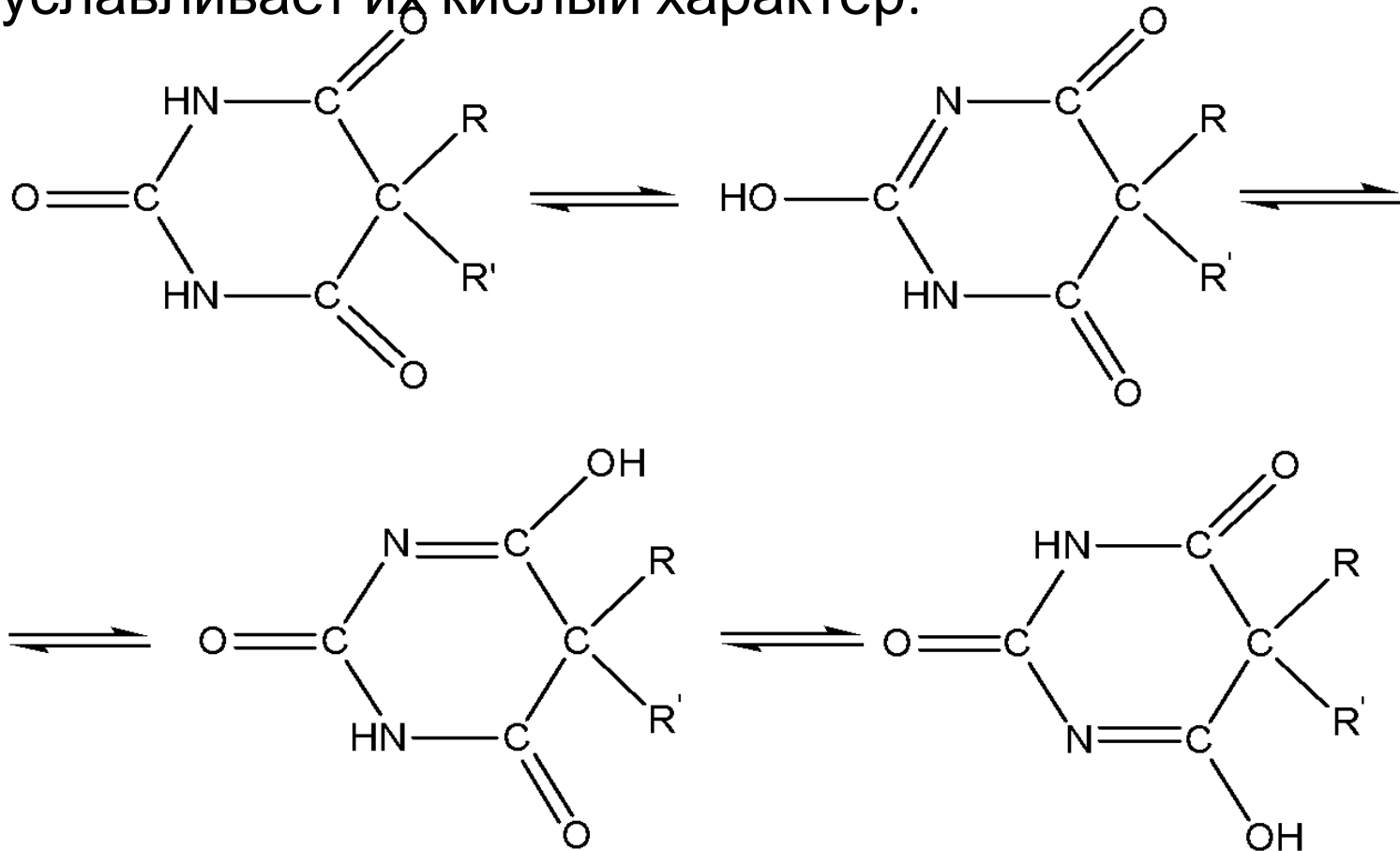


ПРОИЗВОДНЫЕ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ



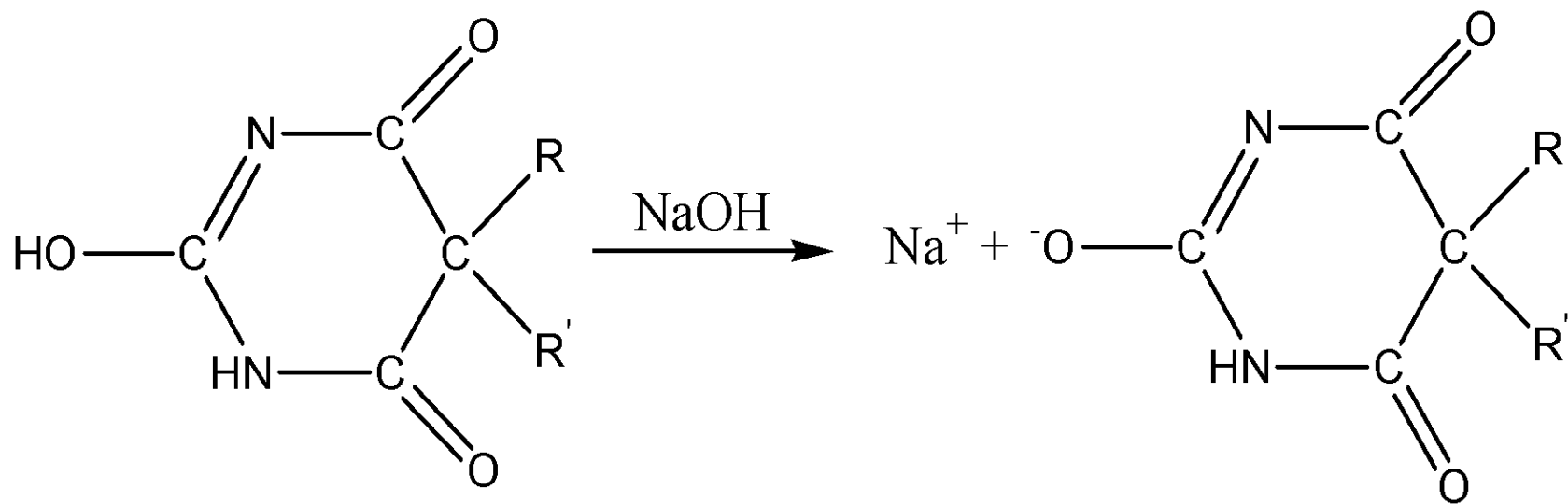
ПРОИЗВОДНЫЕ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ

- В случае же производных барбитуровой кислоты, когда водороды метиленовой группы замещены на радикалы, возможна только иминоимидольная таутомерия, что обуславливает их кислый характер:



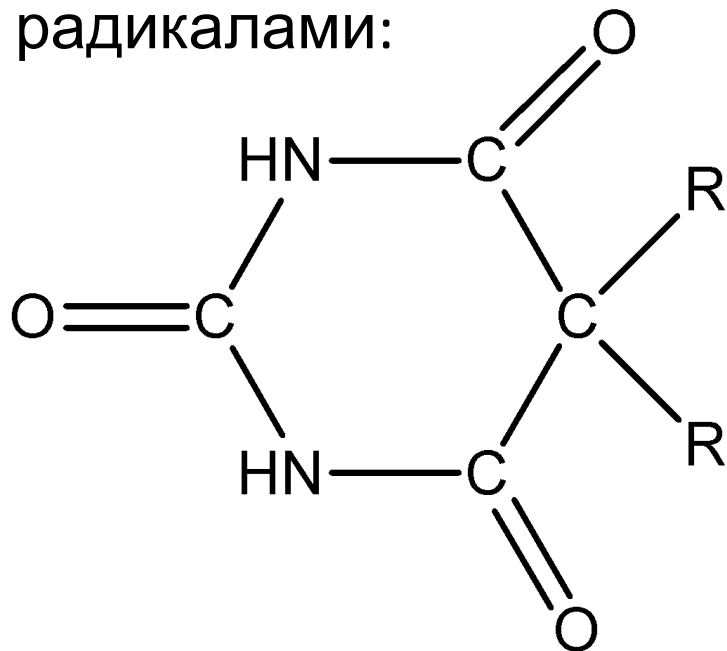
ПРОИЗВОДНЫЕ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ

- следует отметить, что в отличие от барбитуровой кислоты её производные в водных растворах почти не диссоциируют; в присутствии же гидроксильных ионов они диссоциируют как кислоты и способны образовывать с металлами соли:



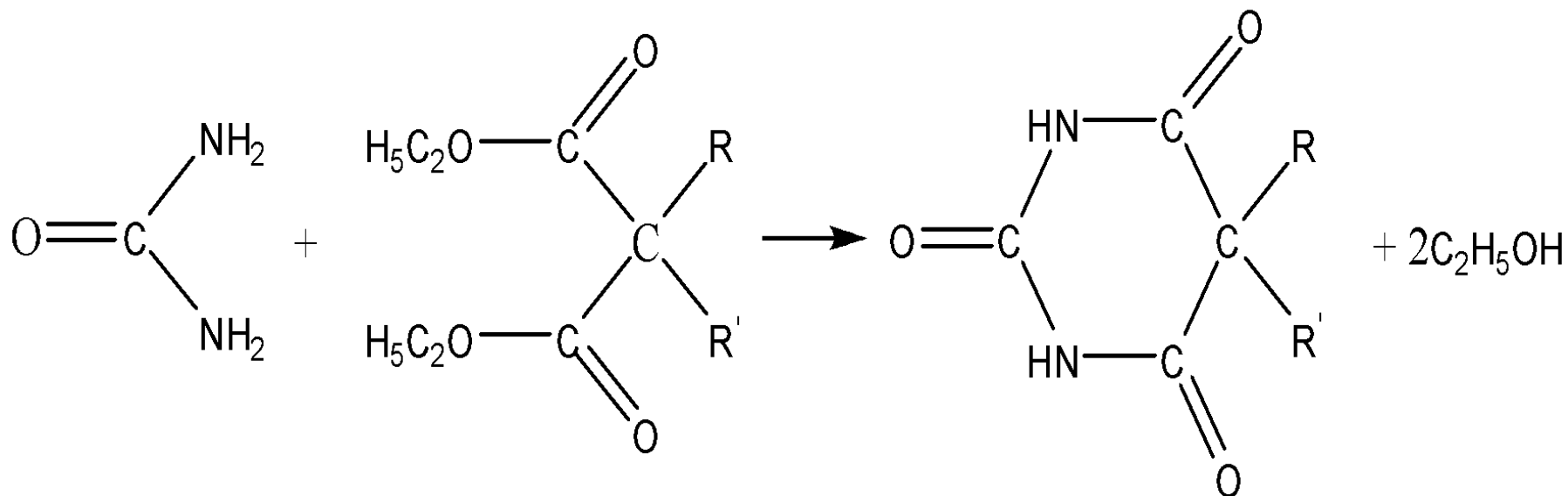
ПРОИЗВОДНЫЕ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ

- Барбитуровая кислота и её соли не обладают лечебным действием и потому не являются лекарственными препаратами. Однако барбитуровая кислота интересна тем, что может давать большое число производных, которые получаются за счёт замещения водородов метиленовой группы различными радикалами:



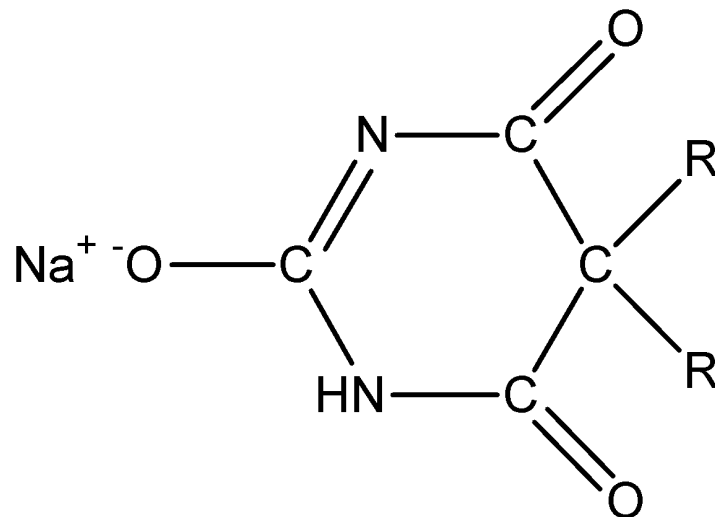
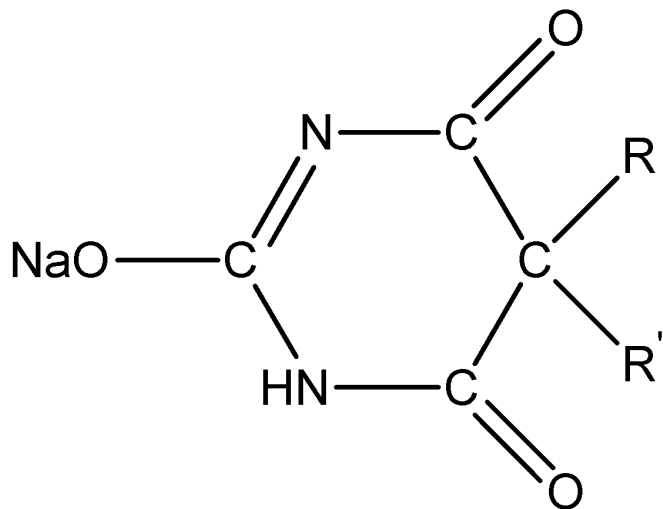
ПРОИЗВОДНЫЕ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ

- Общий принцип метода получения барбитуратов сводится к конденсации диэтилового эфира диалкилмалоновой кислоты с мочевиной:



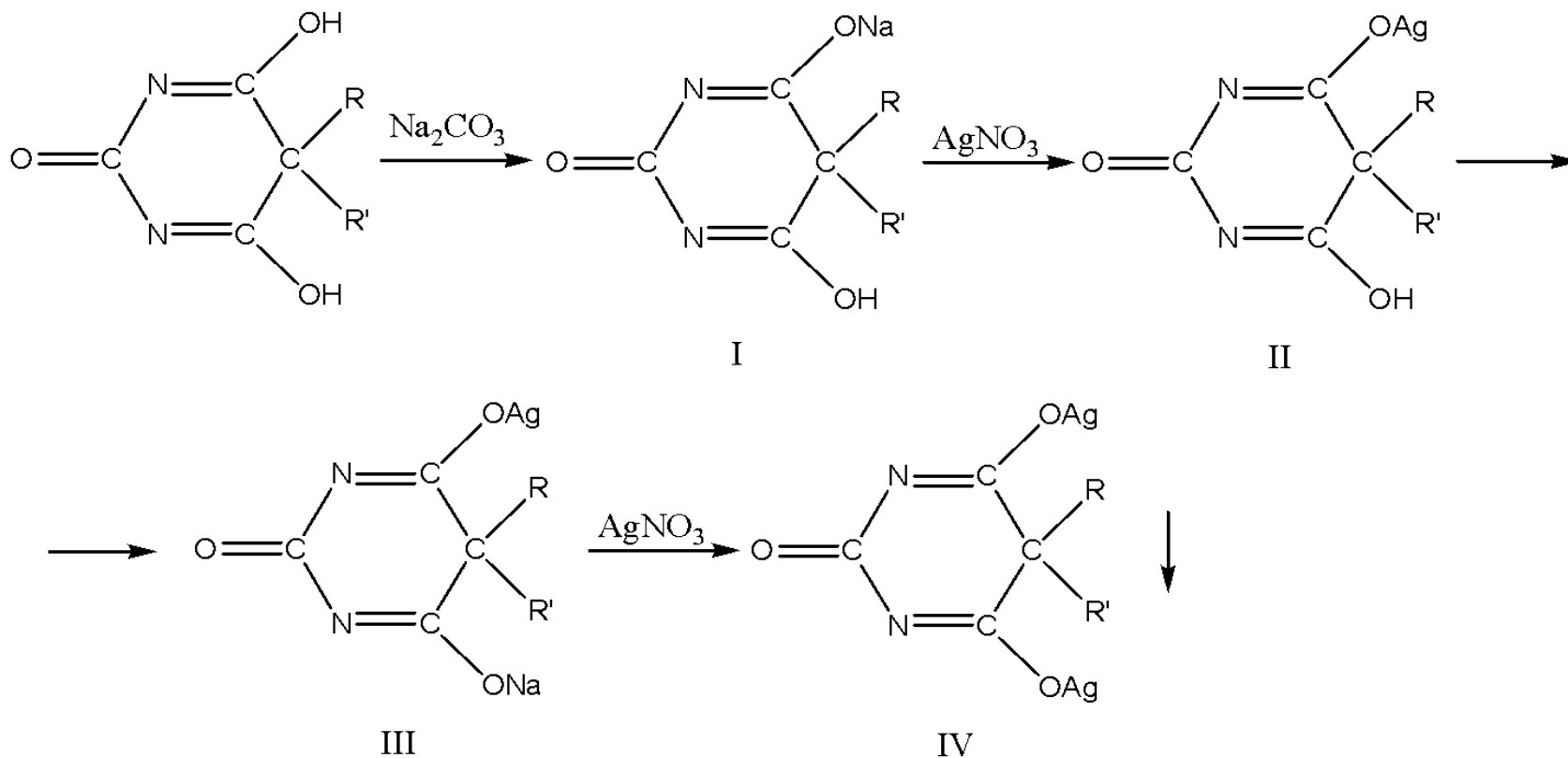
ПРОИЗВОДНЫЕ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ

- Барбитураты, обладая кислыми свойствами, могут образовывать соли со щелочами.
- Двухзамещенные соли щелочных металлов выделить не удалось ввиду того, что они почти полностью гидролизуются в водных растворах.



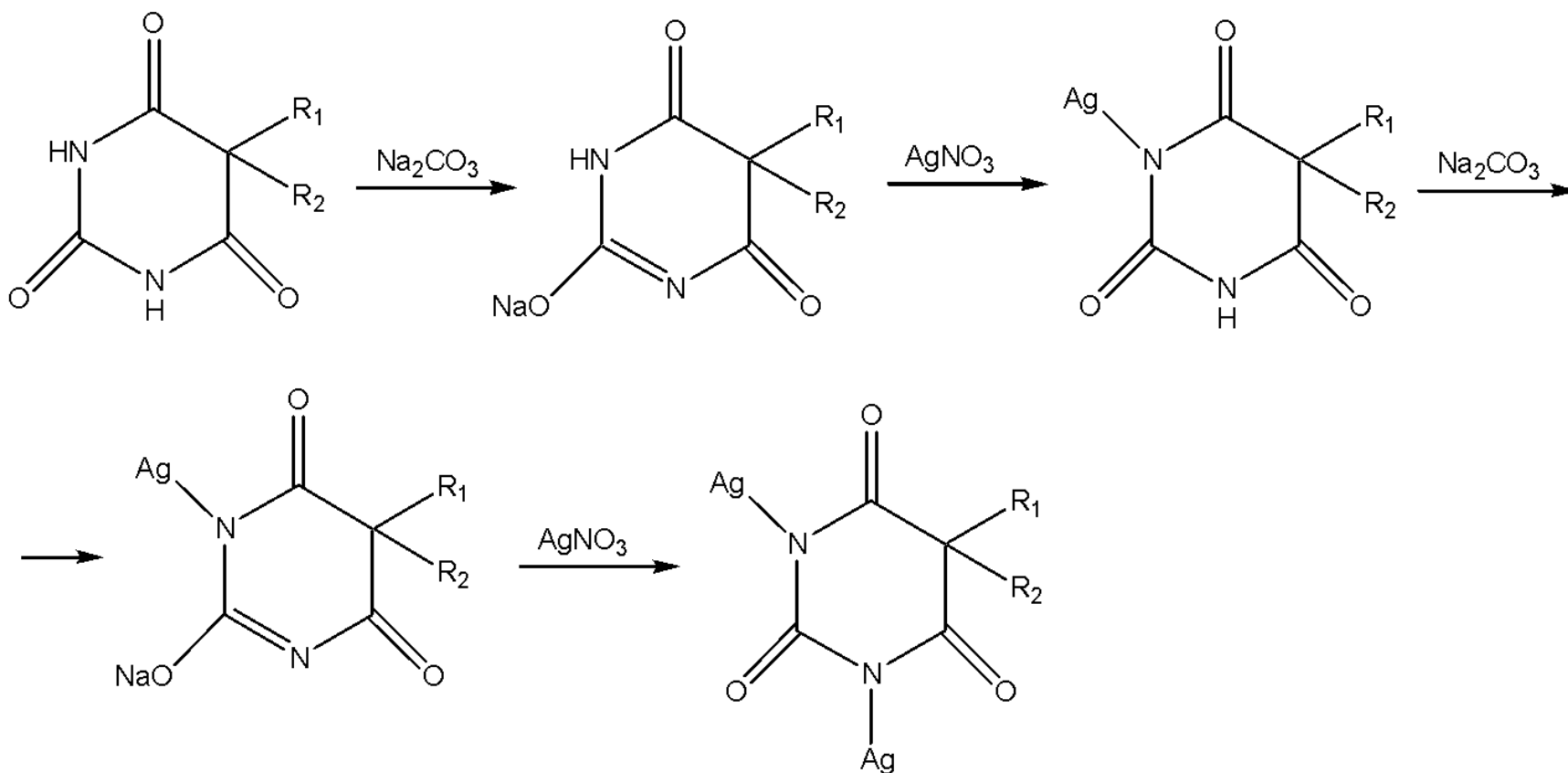
ПРОИЗВОДНЫЕ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ

- Замещение водорода на металл может идти также в положениях 6 и 4. В присутствии карбоната натрия барбитураты дают одно- и двузамещенные соли.



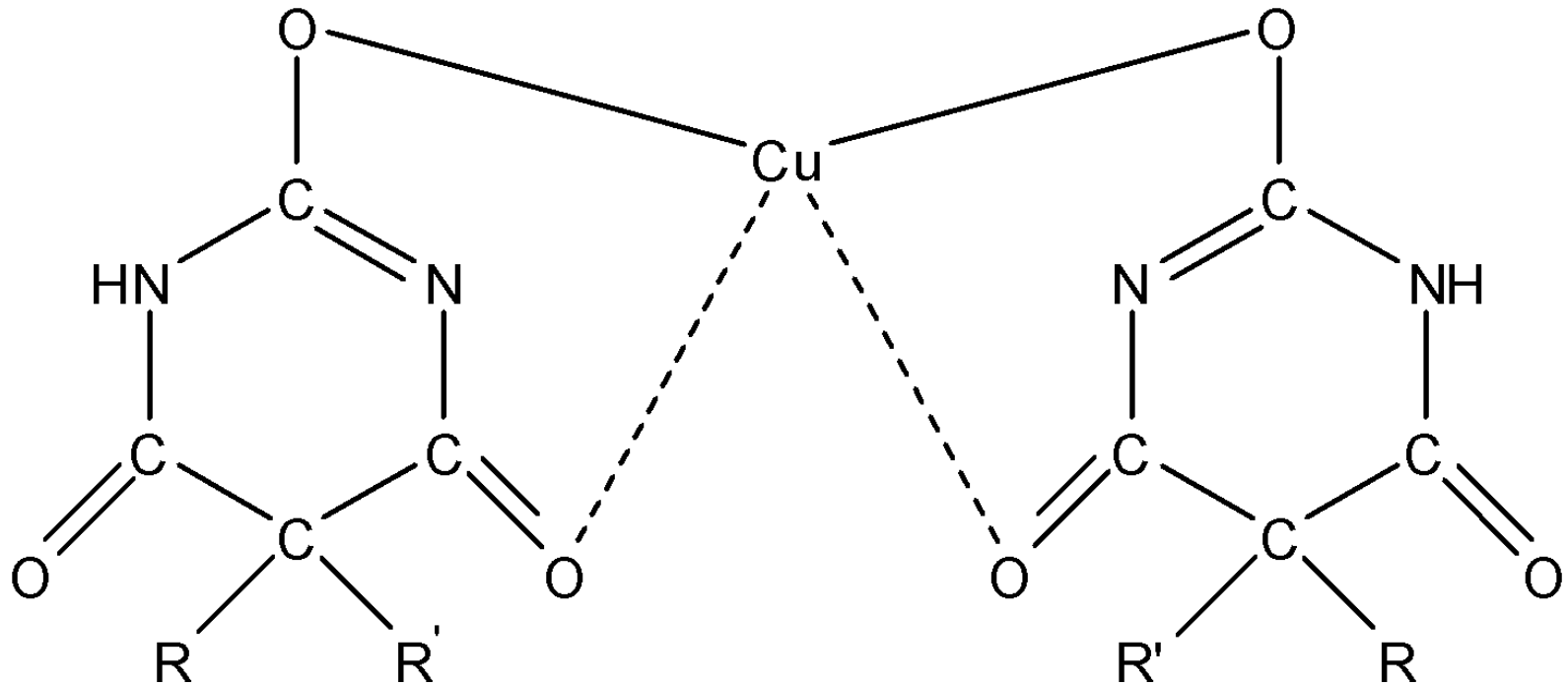
ПРОИЗВОДНЫЕ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ

- Существует также следующее написание реакции с серебром нитратом в присутствии натрия карбоната, которая предполагает присоединение катиона серебра по амидной группе:



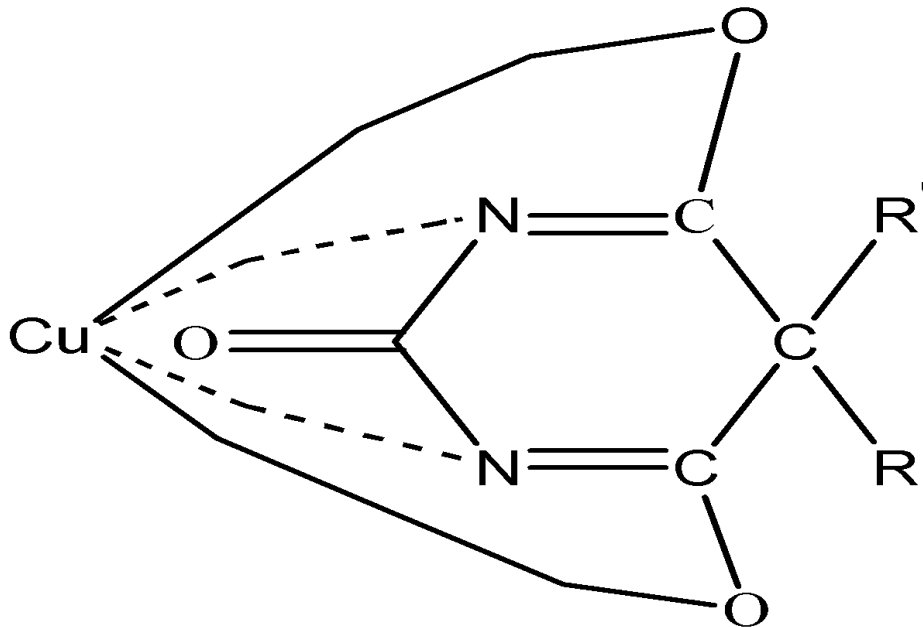
ПРОИЗВОДНЫЕ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ

- а) для однозамещенных комплексов:



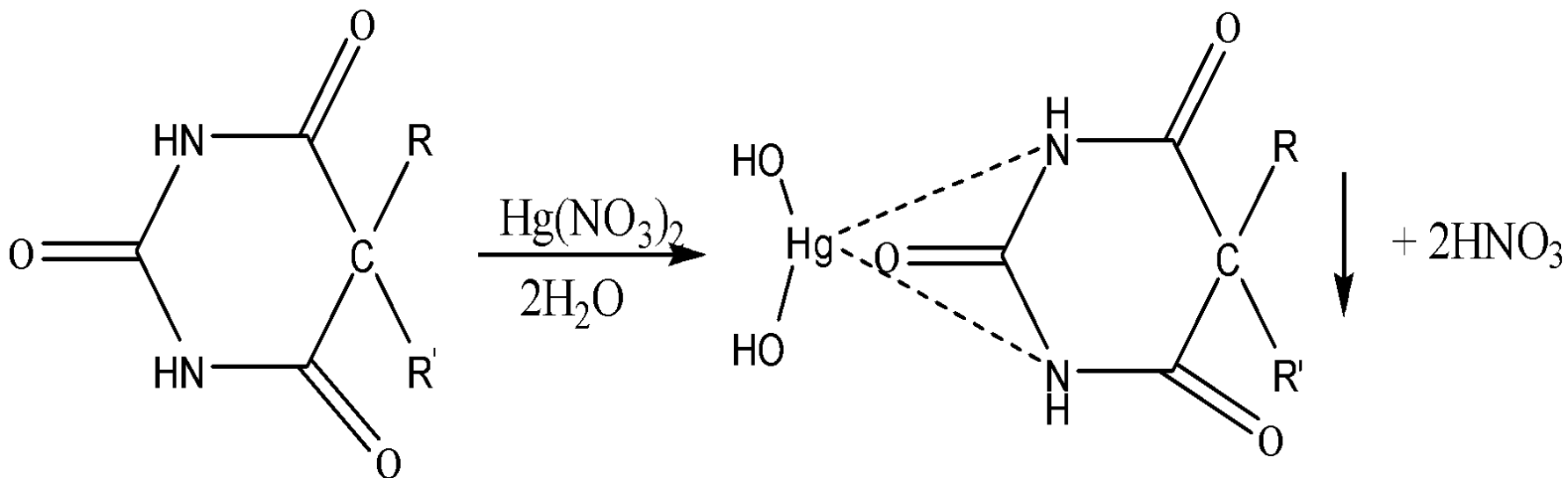
ПРОИЗВОДНЫЕ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ

- б) для дузамещенных:



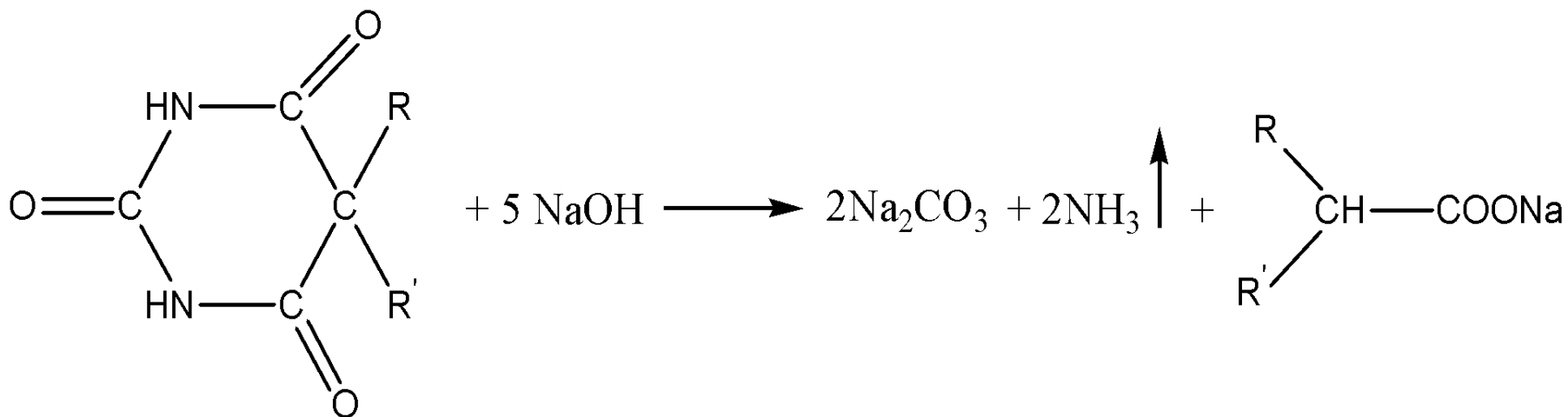
ПРОИЗВОДНЫЕ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ

- при действии на водно-спиртовой раствор барбитурата избытком раствора $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$ образуется белый осадок:



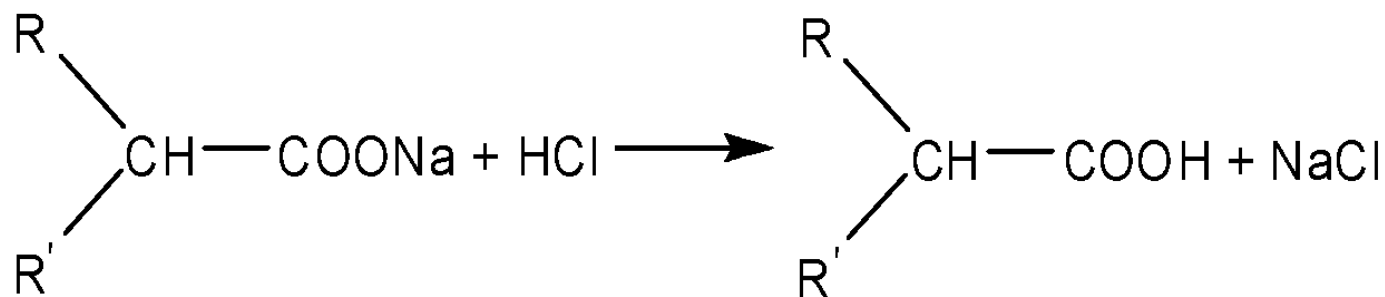
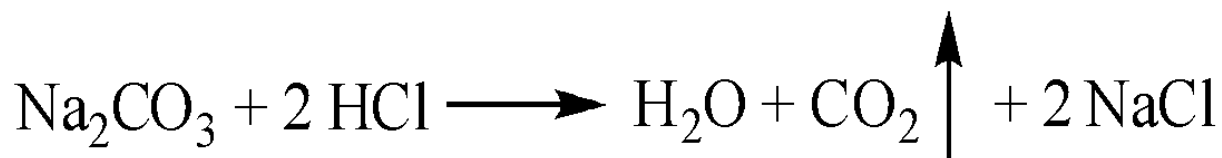
ПРОИЗВОДНЫЕ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ

- Все барбитураты при сплавлении с едкими щелочами разлагаются с образованием солей диалкил производных уксусной кислоты, а также аммиака.

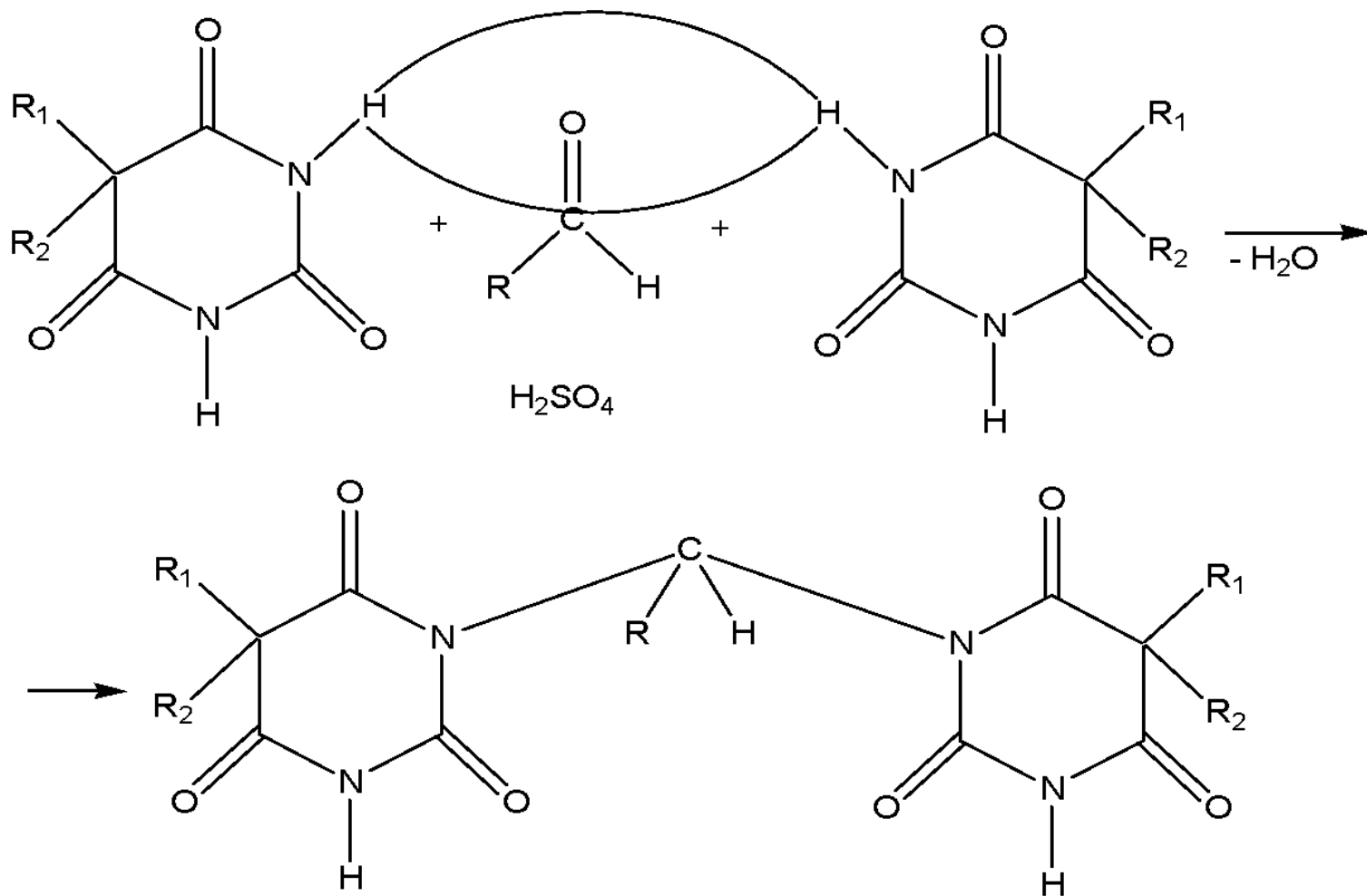


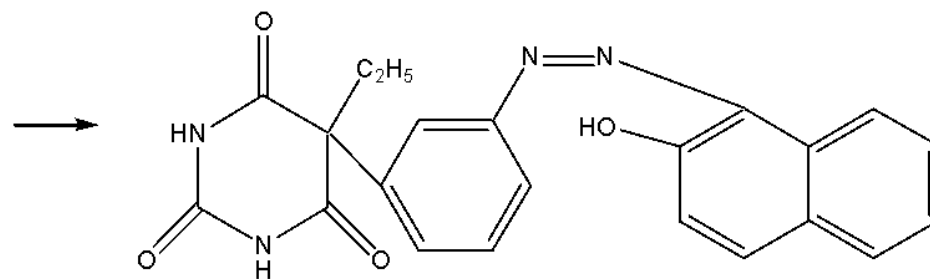
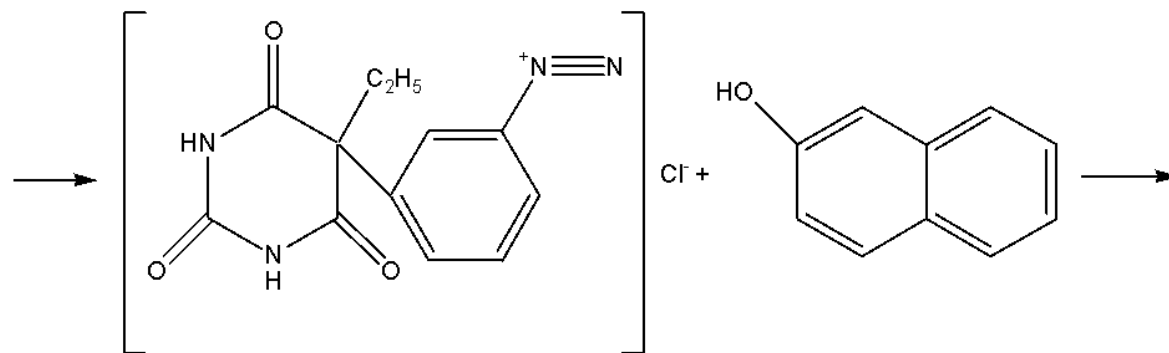
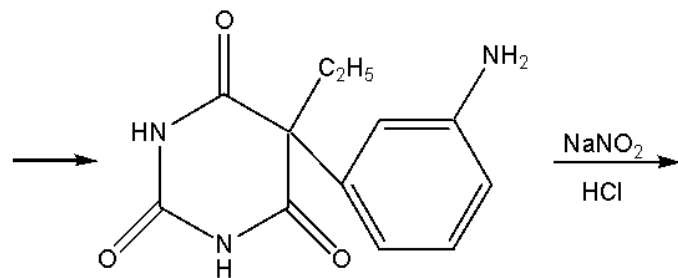
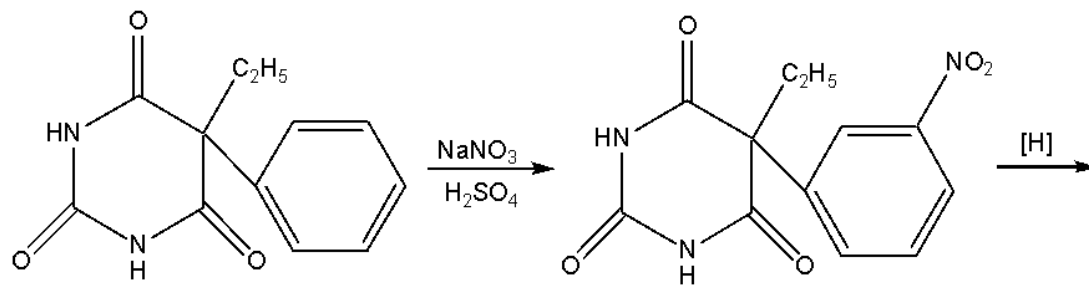
ПРОИЗВОДНЫЕ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ

- После растворения плава в разбавленной HCl наблюдаются пузырьки газа (CO₂) и образуется свободная диалкилуксусная кислота, обладающая характерным запахом:



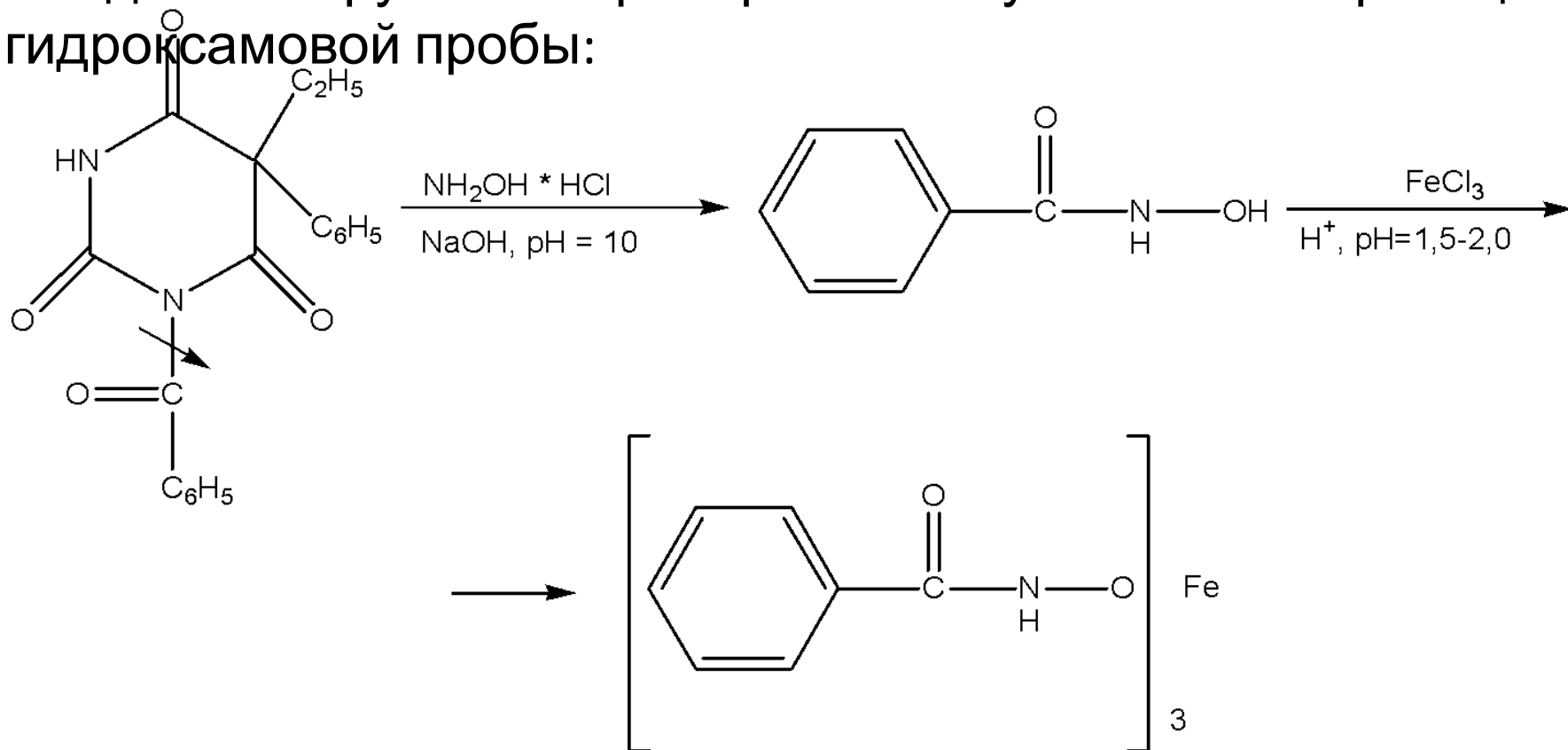
ПРОИЗВОДНЫЕ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ





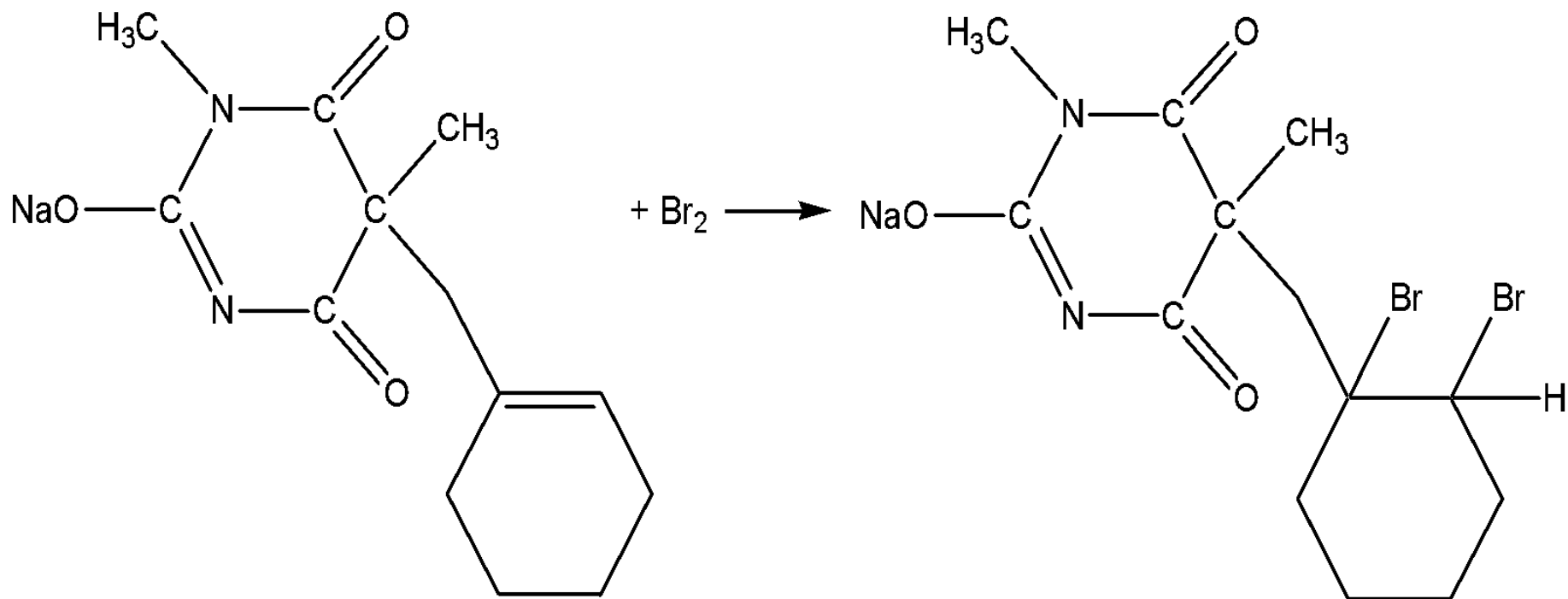
ПРОИЗВОДНЫЕ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ

Фрагмент бензойной кислоты в бензонале открывают после гидролиза взаимодействием с солями трёхвалентного железа (появляется осадок оранжево желтого цвета). По амидной группе препарат вступает в реакцию гидроксамовой пробы:



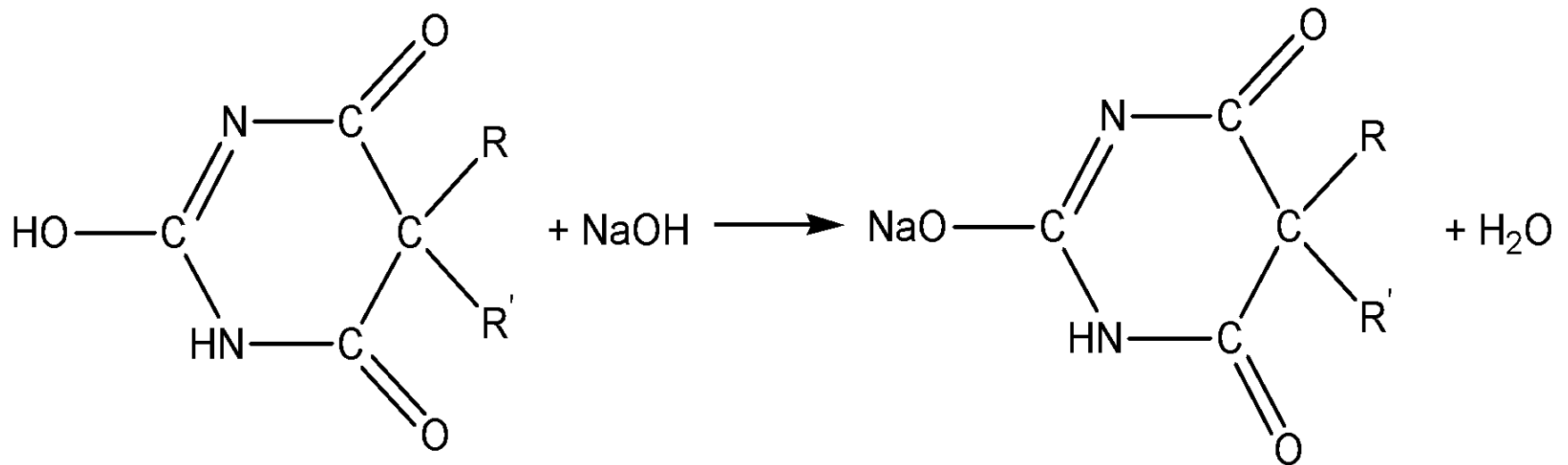
ПРОИЗВОДНЫЕ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ

- Гексенал с фрагментом циклогексена в молекуле способен к реакциям присоединения и поэтому обесцвечивает бромную воду:



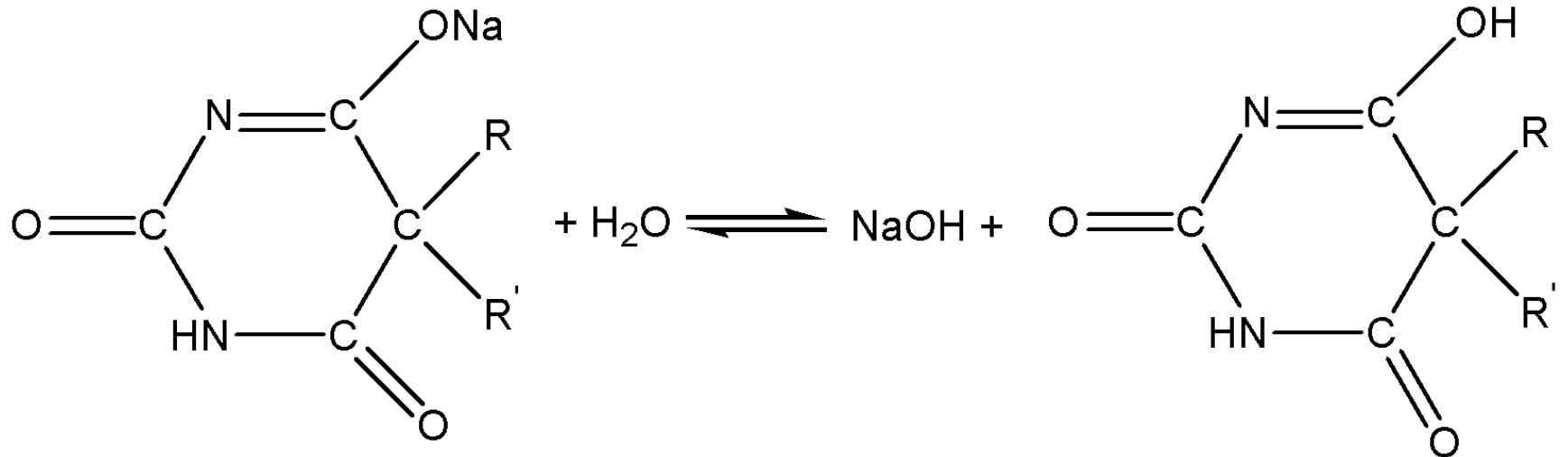
ПРОИЗВОДНЫЕ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ

- МЕТОД КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО ТИТРОВАНИЯ



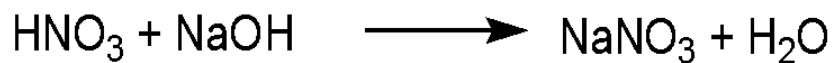
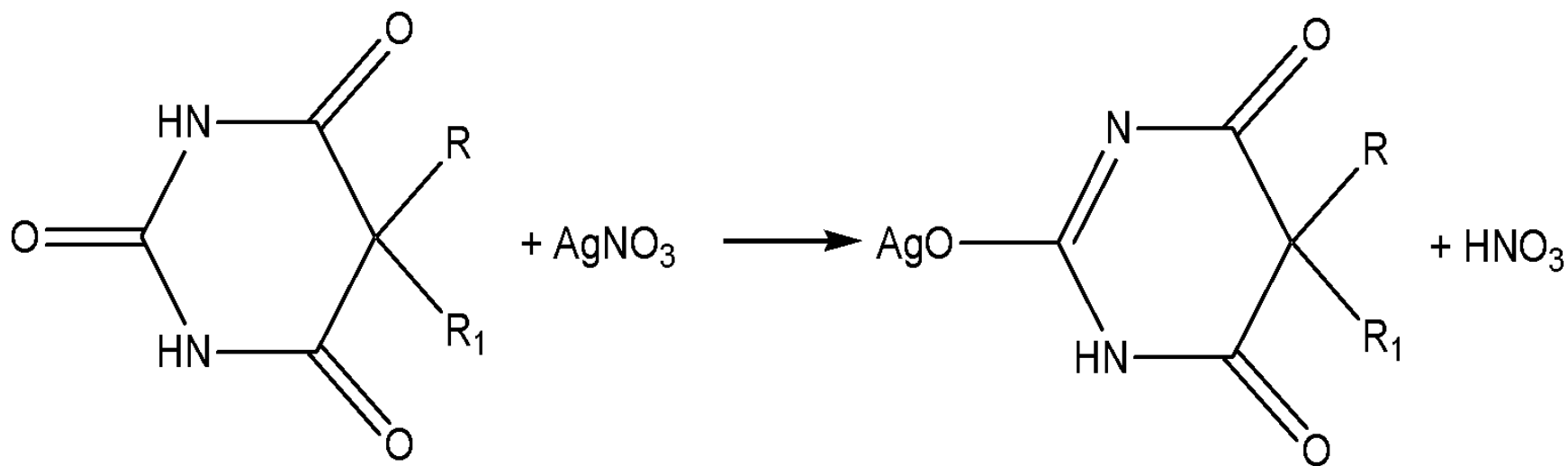
ПРОИЗВОДНЫЕ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ

- Натриевые соли барбитуратов



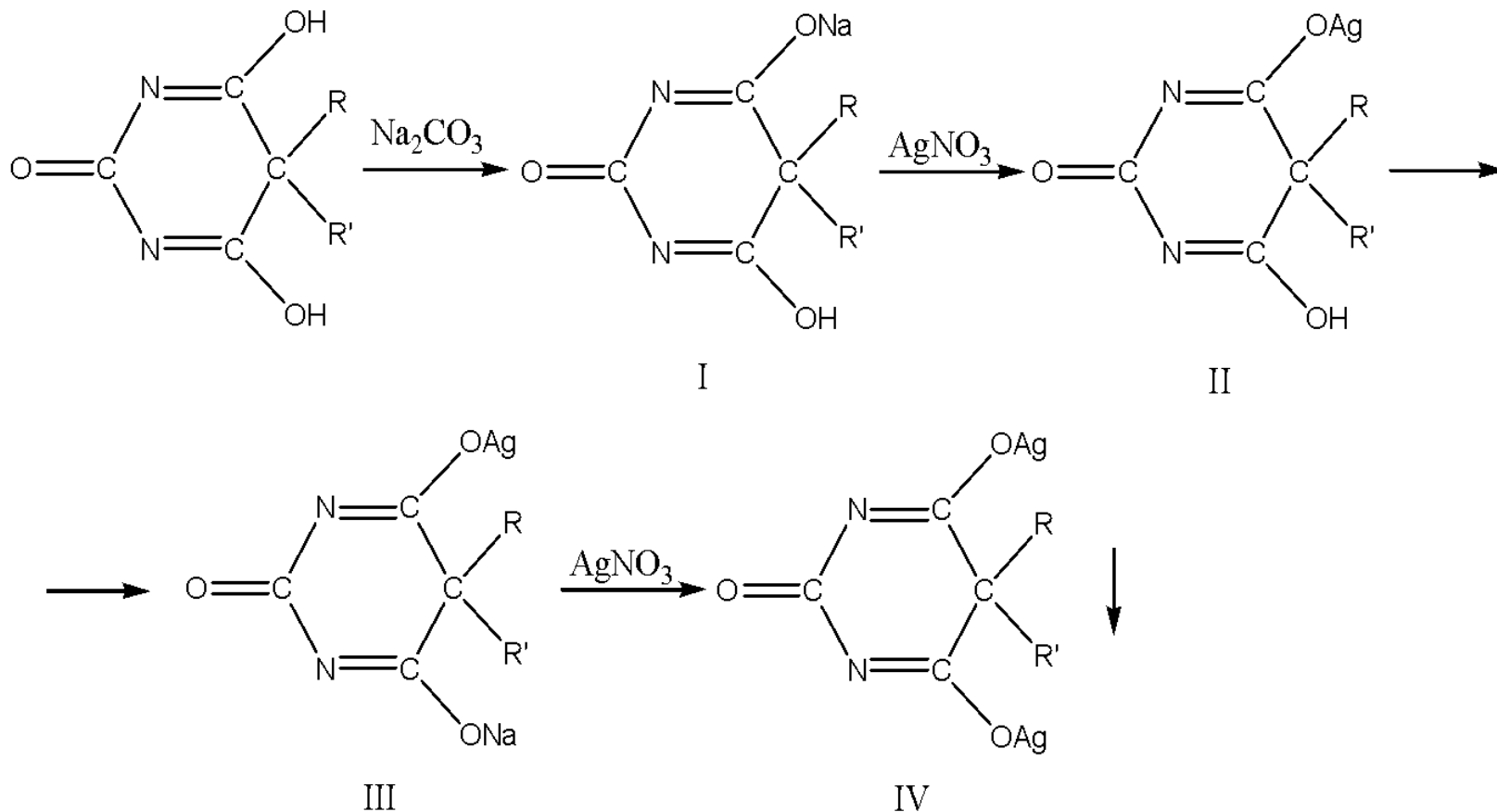
ПРОИЗВОДНЫЕ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ

- алкалиметрия по заместителю



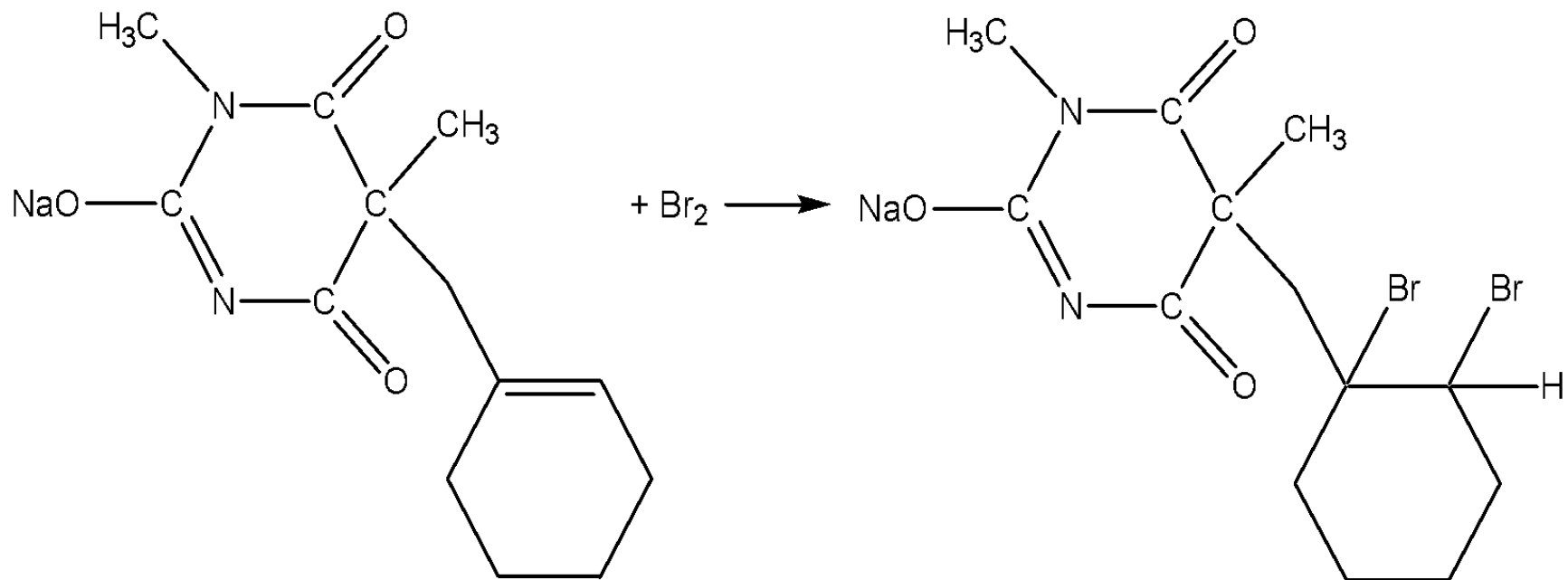
ПРОИЗВОДНЫЕ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ

- аргентометрический метод



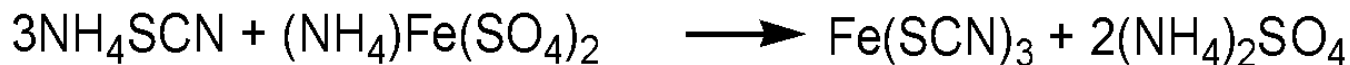
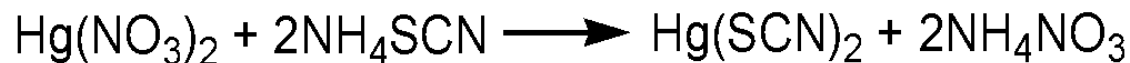
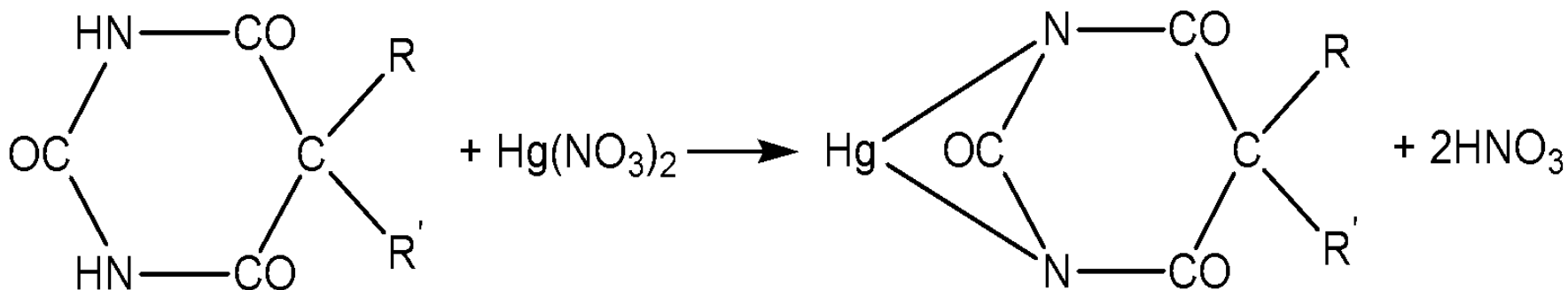
ПРОИЗВОДНЫЕ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ

- Для барбитуратов, имеющих в молекуле непредельную связь, можно использовать броматометрический или йодхлорметрический метод:



ПРОИЗВОДНЫЕ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ

- роданидный метод

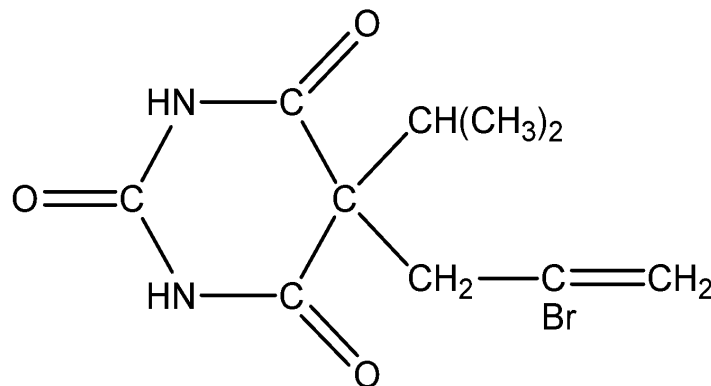


ПРОИЗВОДНЫЕ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ

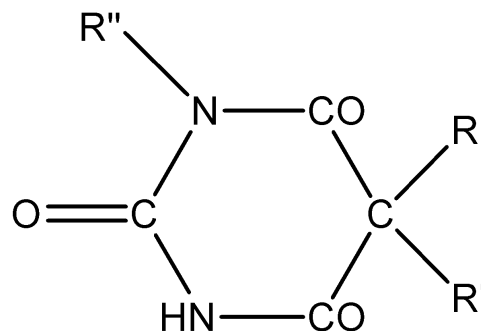
- При изучении вопроса о связи строения барбитуратов и их действия на организм удалось установить некоторые закономерности.
- Увеличение числа углеродных атомов до 5—6 в алифатической цепи радикалов в положении 5 барбитуровой кислоты приводит к усилению физиологического действия. Дальнейшее увеличение цепи уменьшает активность вещества и стимулирует судороги.
- Замена одного этилового радикала на фенильный приводит к усилению снотворного эффекта и одновременно придает препарату противосудорожное действие.
- Замена радикала с нормальной цепью углеродных атомов на радикалы с разветвленной цепью усиливает действие препарата

ПРОИЗВОДНЫЕ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ

- Наличие непредельных радикалов, введение галогена усиливают фармакологическую активность барбитуратов

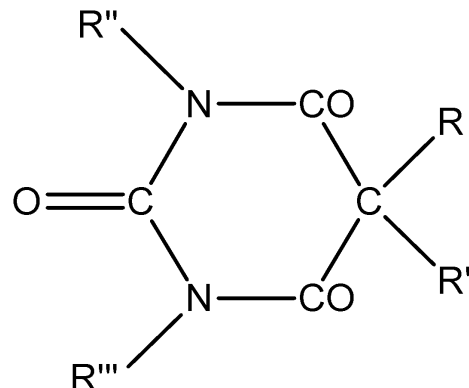


- Введение алкильных радикалов вместо водородов имидных групп (положение 1 или 3) уменьшает длительность действия препарата и способствует проявлению возбуждающего действия.

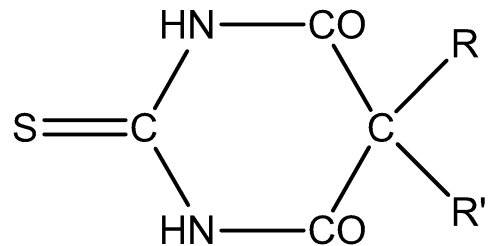


ПРОИЗВОДНЫЕ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ

- При одновременном замещении водородов у обоих атомов азота появляется свойство вызывать судороги:



- Тиобарбитураты менее стойки, чем их кислородные аналоги, и поэтому действуют более кратковременно:



- Хранить барбитураты следует в хорошо закупоренных банках. Все они относятся к списку В.

ПЕРЕЧЕНЬ УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Державна фармакопея України. – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
- Державна фармакопея України. – 1-е вид., Доповнення 1. – Х.: РІРЕГ, 2004. – 494 с.
- Державна фармакопея України. – 1-е вид., Доповнення 2. – Х.: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.
- Державна фармакопея України. – 1-е вид., Доповнення 3. – Х.: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. – 280 с.
- Фармацевтична хімія: Підручник для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ.мед. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / За заг. ред. П. О. Безуглого. – Вінниця, НОВА КНИГА, 2008.- 560 с.
- Фармацевтичний аналіз: Навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. III-IV рівнів акредитації / П.О. Безуглий, В.О. Грудько, С.Г. Леонова та ін.; За ред. П.О. Безуглого. - Х.: Вид-во НФАУ; Золоті сторінки, 2001. - 240 с.
- Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч.: Учебн. пособие / В.Г. Беликов – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 624с.
- От субстанции к лекарству: Учеб. пособие / П.А. Безуглый, В.В. Болотов, И. С. Гриценко и др.; Под ред. В.П. Черных. – Харьков: Изд-во НФаУ: Золотые страницы. 2005. – 1244 с.

ПЕРЕЧЕНЬ УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Туркевич М. Фармацевтична хімія / М. Туркевич, О. Владзімірська, Р. Лесик. – Підручник. Вінниця: Нова Книга, 2003. – 464 с.
- Фармацевтическая химия: учеб. пособие / под ред. А.П. Арзамасцева. – 3-е изд., – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 640 с.
- Мелентьева Г.А. Фармацевтическая химия.– В 2-х Т.– М.: Медицина, 1976.– Т. I.– 780 с., Т. II.– 827 с.
- Сливкин А.И. Функциональный анализ органических лекарственных веществ / А.И. Сливкин, Н.П. Садчикова / под ред. Академика РАМН, проф. А.П. Арзамасцева. – Воронеж: Воронежский государственный университет, 2007. – 426 с.
- Закон України "Про лікарські засоби" від 4.04.1996 р. // Провизор
Юридические аспекты фармации. – 1999. – Спец. вып. – С. 34-37.
- Закон України. Про внесення змін до Закону України „Про лікарські засоби” (щодо до запобігання зловживання у сфері обігу лікарських засобів).
Юридичні аспекти фармації. – 2008. – №5. – С. 49-59.
- Наказ МОЗ України № 626 від 15.12.2004 "Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки".
- Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.:РИА «Новая волна»: Издатель Умеренков. 2009. – 1206 с.

Информационные ресурсы

- <http://www.sphu.org/>
- <http://www.diklz.gov.ua/>
- <http://www.ukrndnc.org.ua/>
- <http://www.stateinsp.kiev.ua/>
- <http://www.dimoz.kiev.ua>