

Vladimir VALICA, Livia UNCU,
Elena DONICI, Tatiana TREAPIȚÎNA, Ecaterina MAZUR, Tatiana ȘTEFANEȚ

CHIMIE FARMACEUTICĂ

Volumul

I

Chișinău, 2022

Vladimir Valica, Livia Uncu,
Elena Donici, Tatiana **Treapițina**, Ecaterina Mazur, Tatiana **Ștefanet**

CHIMIE **FARMACEUTICĂ**

Volumul I

Garomont
STUDIUL DE PRODUCERE
Studio
ACTIVITATE

Chișinău, 2022

Aprobat la **ședința** Consiliului de Management al **Calității** al USMF
"Nicolae Testemițanu" (proces verbal nr. 4 din 05.07.2021)

Autori:

Vladimir Valica, *dr. hab. șt. farm., prof. univ.*
Livia Uncu, *dr. șt. farm., conf. univ.*
Elena Donici, *dr. șt. farm., asist. univ.*
Tatiana **Treapițina**, *dr. șt. farm., conf. univ.*
Mazur Ecaterina, *asist. univ.*
Ștefan Tatiana, *asist. univ.*

Recenzenți:

Eugen Diug, *dr. hab. șt. farm., prof. univ., Catedra de tehnologia medicamentelor, USMF „Nicolae Testemițanu”;*
Constantin **Cheptănar**, *dr. șt. chim., conf. univ., șef Catedră de chimie generală, USMF „Nicolae Testemițanu”.*

În manual (volumul I) sunt expuse principiile generale ale chimiei farmaceutice și particularitățile grupurilor de **substanțe** medicamentoase, în conformitate cu curriculumul disciplinei și programul de studiu Farmacie. Manualul este destinat **studenților facultăților** de farmacie, **rezidenților** de la **specializările** farmaceutice, masteranzilor și doctoranzilor, **farmaciștilor** practicieni.

Sub redacția autorului: Vladimir Valica

Machetare: Garomont Studio
Tehnoredactare: **Roșca Cristina**
Prepress: Garomont Studio

Editura: *Garomont Studio SRL*

str. Ion Creangă, 39. Tel.: 067 228 277

E-mail: garomont@promovare.md, garomont_print@promovare.md

Tipografia: *SC Garomont Studio SRL*

str. Alba lulia, 75. Tel.: 076 706 287

E-mail: garomont@promovare.md, aromont_print@promovare.md

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII DIN REPUBLICA MOLDOVA

Chimie farmaceutică / Vladimir Valica, Livia Uncu, Elena Donici [et al.] ; sub redacția: Vladimir Valica. - Chișinău : Garomont-Studio, 2022 - . - ISBN 978-9975-162-36-4.

Vol. 1. - 2022. - 330 p. : tab. - Bibliogr.: p. 327-330 (75 tit.). - 150 ex. - ISBN 978-9975-162-37-1.

CZU 615.1:54(075.8)

C 42

© CEP *Medicina*, 2022

© V.Valica, L.Uncu, Ș.a., 2022

CUPRINS

PREFAȚĂ	7
ABREVIERI	9
CHIMIE FARMACEUTICĂ GENERALĂ	11
Capitolul I. Elemente fundamentale ale chimiei farmaceutice	12
1.1. Conținutul și obiectivele de bază ale chimiei farmaceutice	12
1.2. Nomenclatura și clasificarea substanțelor medicamentoase	14
1.3. Metodologiile de bază în elaborarea medicamentelor	20
1.4. Relații structură-activitate în chimia farmaceutică	25
1.5. Calitatea medicamentelor. DAN	28
Capitolul II. Analiza farmaceutică . Aspecte generale	34
2.1. Criteriile și particularitățile analizei armaceutice	34
2.2. Identificarea substanțelor medicamentoase	37
2.2.1. Reacții chimice generale ale compușilor organici	40
2.2.2. Reacțiile de formare a sărurilor și a compușilor complecși	47
2.2.3. Reacții pentru identificarea bazelor organice și a sărurilor lor	48
2.3. Controlul purității substanțelor medicamentoase	50
2.4. Dozarea substanțelor medicamentoase	56
CHIMIE FARMACEUTICĂ SPECIALĂ	70
Capitolul III. SUBSTANȚE MEDICAMENTOASE ANORGANICE. GENERALITĂȚI	71
3.1. Reacții de identificare pentru cationi și anioni anorganici	71
3.2. Substanțe medicamentoase din grupul derivaților oxigenului	81
3.2.1. Caracteristica generală a grupului	81
<i>Apă purificată</i>	82
<i>Apă purificată pentru injecții</i>	83
<i>Peroxid de hidrogen</i>	85
<i>Peroxid de magneziu</i>	88
3.3. Substanțe medicamentoase din grupul derivaților halogenilor și a compușilor lor cu metale alcaline	89
3.3.1. Caracteristica generală a grupului	89
<i>Clorură de sodiu</i>	92
<i>Clorură de potasiu</i>	93
<i>Bromură de sodiu</i>	94
<i>Bromură de potasiu</i>	95
<i>Iodură de sodiu</i>	96
<i>Iodură de potasiu</i>	97
<i>Soluții alcoolice de iod 5% și 10%</i>	98
<i>Fluorură de sodiu</i>	99
3.4. Substanțe medicamentoase din grupul derivaților de carbonați, hidrocarbonați și bor	100
3.4.1. Caracteristica generală a grupului	100
<i>Hidrocarbonat de sodiu</i>	102

	<i>Carbonat de litiu</i>	104
	<i>Acid boric</i>	105
	<i>Tetraborat de sodiu</i>	107
3.5.	Substanþe medicamentoase din grupul derivaþilor argintului, calciului, magneziului, zincului, fierului (II), bismutului þi aluminiului	108
3.5.1.	Caracteristica generală a grupului	108
	<i>Nitrat de argint</i>	115
	Clorură de calciu	116
	<i>Sulfat de magneziu</i>	117
	<i>Sulfat de zinc</i>	119
	<i>Sulfat de fier (II)</i>	120
	<i>Oxid de bismut</i>	122
	<i>Hidroxid de aluminiu polihidrat de adsorbþie</i>	123
CAPITOLUL IV. SUBSTANþE MEDICAMENTOASE ORGANICE CU STRUCTURĂ ALIFATICĂ. GENERALITĂþI		125
4.1.	Particularităþi de analiză ale substanþelor medicamentoase organice	125
4.2.	Agenþi anestezici inhalatori. Substanþe medicamentoase din grupul halogenoderivaþilor alcanilor	127
4.2.1.	Caracteristica generală a grupului	127
4.2.2.	Relaþii structură - activitate	131
4.2.3.	Metode de determinare a halogenilor în compuþi organici	132
	<i>Halotan</i>	135
4.3.	Substanþe medicamentoase din grupul alcoolilor, eterilor þi esterilor	137
4.3.1.	Caracteristica generală a grupului	137
4.3.2.	Relaþii structură - activitate	139
	<i>Alcool etilic</i>	142
	<i>Glicerol</i>	144
	<i>Clorhidrat de difenhidramină</i>	147
	Nitroglicerină	149
	<i>Clorură de acetilcolină</i>	151
	<i>Aprofen</i>	153
4.4.	Substanþe medicamentoase din grupul aldehydelor, glucidelor þi aminoglucidelor	155
4.4.1.	Caracteristica generală a grupului	155
4.4.2.	Relaþii structură - activitate	166
	Soluþia de formaldehidă 35%	169
	Metenamină	171
	Glucoză, anhidră	173
	Lactoză monohidrat	176
	<i>Clorhidrat de glucozamină</i>	177
	<i>Sulfat de condroitină sodică</i>	178
	<i>Hialuroniat de sodiu</i>	180

4.5.	Substanțe medicamentoase din grupul acizilor carboxilici alifatici și lactonelor acizilor polioxicarbonici nesaturați	181
4.5.1.	Caracteristica generală a grupului	181
4.5.2.	Relații structură - activitate	183
	<i>Lactat de calciu</i>	185
	<i>Gluconat de calciu</i>	187
	<i>Pantotenat de calciu</i>	188
	<i>Citrat de sodiu</i>	191
	<i>Acid ascorbic</i>	192
4.6.	Substanțe medicamentoase din grupul aminoacizilor alifatici	198
4.6.1.	Caracteristica generală a grupului	198
4.6.2.	Relații structură - activitate	201
	<i>Acid glutamic</i>	203
	Acetilcisteină	205
	Metionină	207
Capitolul V.	SUBSTANȚE MEDICAMENTOASE ORGANICE CU STRUCTURĂ ALICICLICĂ. GENERALITĂȚI	211
5.1.	Substanțe medicamentoase din grupul adamantanului și terpenoidelor	211
5.1.1.	Caracteristica generală a grupului	211
5.1.2.	Relații structură - activitate	212
	<i>Clorhidrat de amantadină</i>	215
	<i>Mentol</i>	217
	<i>Validol</i>	219
	<i>Camfor</i>	221
	<i>Bromcamfor</i>	223
CAPITOLUL VI.	SUBSTANȚE MEDICAMENTOASE ORGANICE CU STRUCTURĂ AROMATICĂ. GENERALITĂȚI	225
6.1.	Substanțe medicamentoase din grupul fenolului și chinonei	225
6.1.1.	Caracteristica generală a grupului	225
6.1.2.	Relații structură - activitate	232
	<i>Fenol</i>	233
	<i>Rezorcinol</i>	235
	<i>Menadion</i>	236
6.2.	Analgezice-antipiretice. Substanțe medicamentoase din grupul acizilor aromatici, p-aminofenolului și pirazolului	237
6.2.1.	Caracteristica generală a grupului	237
6.2.2.	Relații structură - activitate	248
	<i>Acid salicilic</i>	251
	<i>Fenil salicilat</i>	253
	Mesalazină	254
	<i>Paracetamol</i>	255
	Fenazonă	257
	<i>Metamizol sodic</i>	259

6.3.	Anestezice locale. Substanţe medicamentoase din grupul acizilor aminoaromatici	261
6.3.1.	Caracteristica generală a grupului	261
6.3.2.	Relaţii structură - activitate	264
	Benzocaină	268
	Clorhidrat de procaină	270
	Clorhidrat de lidocaină	272
	Clorhidrat de bupivacaină	275
	Clorhidrat de articaină	276
CAPITOLUL VII. SUBSTANŢE MEDICAMENTOASE ANTIINFLAMATOARE. GĂNERALITĂŢI		
7.1.	Substanţe medicamentoase din grupul antiinflamatoarelor nesteroidiene (AINS)	278
7.1.1.	Caracteristica generală a grupului	278
7.1.2.	Relaţii structură - activitate	280
	<i>Salicilat de sodiu</i>	285
	<i>Acid acetisalicilic</i>	286
	Acelizină	288
	<i>Sulindac</i>	289
	Salicilamidă	291
	<i>Diclofenac sodic</i>	292
	<i>Ibuprofen</i>	294
	<i>Ketoprofen</i>	295
	<i>Acid mefenamic</i>	297
	Fenilbutazonă	298
	Propifenazonă	300
	<i>Celecoxib</i>	302
	<i>Piroxicam</i>	303
	<i>Meloxicam</i>	305
	<i>Indometacin</i>	306
	<i>Ketorolac trometamol</i>	308
	<i>Nimesulid</i>	309
	<i>Aurotiomalat de sodiu</i>	310
7.2.	Substanţe medicamentoase din grupul antiinflamatoarelor steroidiene	311
7.2.1.	Caracteristica generală a grupului	311
7.2.2.	Relaţii structură - activitate	318
	<i>Acetat de hidroclortizon</i>	320
	<i>Prednisolon</i>	322
	<i>Metilprednisolon</i>	323
	Dexametazonă	324
	Betametazonă	325
BIBLIOGRAFIE		327

PREFAȚĂ

Chimia **farmaceutică** este o **disciplină** de specialitate obligatorie din programul de studii Farmacie, **nominalizată** în Directiva 2005/36/CE a Parlamentului European și a Consiliului privind **recunoașterea calificărilor** profesionale la nivel european. Chimia **farmaceutică** **studiază** **modalitățile de obținere**, structura, **proprietățile** chimice și fizice ale **substanțelor** medicamentoase; **relația** dintre structura **chimică** a **substanțelor** medicamentoase și **acțiunea** acestora asupra organismului; metodele de **analiză** și de control a **calității** și **modificările** ce pot **apărea** în timpul **depozitării** acestora. Atingeria obiectivelor stipulate se **realizează** prin aplicarea metodelor moderne de cercetare **fizică, chimică și fizico-chimică** atât pentru **obținerea, cât și** pentru analiza **substanțelor** medicamentoase.

Chimia **farmaceutică** se **bazează** pe teoria și pe **legitățile științelor** chimice fundamentale: **anorganică, organică, analitică, fizică și biologică**. **Strâns legată** de farmacologie, de discipline biomedicale și clinice precum și de alte discipline de profil - farmacologie, tehnologia medicamentelor, farmacognozie, farmacoterapie, management și **legislație**, toxicologie - chimia **farmaceutică** realizează **pregătirea specialiștilor farmaciști** prin proces de **educație farmaceutică integrată**.

Volumul I al manualului de chimie **farmaceutică** este **alcătuit** din **doă părți**. Prima parte (partea **generală**) **conține informații** despre aspectele fundamentale ale disciplinei, **conținutul**, obiectivele și problemele acesteia. Sunt **dezvăluite** aspectele generale ale medicamentelor: **obținerea**, clasificarea, nomenclatura, **relațiile structură-activitate**, calitatea, **fundamentările** teoretice ale analizei farmaceutice.

În a doua parte a manualului sunt caracterizate grupele de **substanțe** medicamentoase în conformitate cu curriculumul disciplinei, pornind de la aspectele generale, prin prisma **relației** dintre structura **chimică**, **proprietățile și acțiunea farmacologică**, precum și caracteristica **individuală** a principalilor **reprezentanți** ai grupului în baza algoritmului: metode de preparare și de identificare, teste de puritate, determinarea **cantitativă**, de depozitare și utilizarea în practica **medicală**.

La baza manualului stau preponderent **informațiile** din Farmacopeea Europeană (Ph.Eur.), alte documente analitice de normare a **calității** (DAN), literatura **farmaceutică și medicală** de actualitate, articole **științifice** de specialitate.

Pentru toate **substanțele** medicamentoase este **prezentată** denumirea **comună internațională** în limba română și engleză, denumirea chimică.

Lista abrevierilor cuprinde **explicații** la **prescurtările** utilizate **în** text.

În compartimentele, legate de calitatea **substanțelor** medicamentoase, este **expusă**, **în** special, **esența chimică** a proceselor **și** a **determinărilor** care, fiind **asimilată**, **facilitează înțelegerea** tehnicilor de lucru, expuse detaliat **în** Farmacopee, DAN sau **în** **elaborările** metodice pentru **lucrările** de laborator.

Am optat pentru o redare **clară, succintă și accesibilă** a **informației** pentru a permite **studenților să** se orienteze **ușor în** materie **și să** poată aplica **cunoștințele** teoretice la realizarea sarcinilor practice.

Bibliografia **desfășurată** vine **să** argumenteze **informația prezentată**, servind drept reper pentru aprofundarea **cunoștințelor** utilizatorilor.

Manualul este recomandat **studenților facultății** de farmacie, **rezidenților** de la **specializările** farmaceutice, masteranzilor **și** doctoranzilor, **farmaciștilor** practicieni.

Vom fi **recunoscători** pentru sugestii **și** propuneri **în** vederea **îmbunătățirii** unei noi **ediții**.

Exprimăm **gratitudine administrației Universității** de Stat de **Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”**, precum **și** colegilor pentru sprijinul acordat **în** **apariția** acestui manual.

Autorii

ABREVIERI

AAS	● spectroscopie de absorbție atomică
AES	● spectroscopie de emisie
AMDM	● Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale
ATC	● clasificare anatomică-terapeutică-chimică
atm.	● atmosferă
β-CD	● β-ciclodextrine
CG	● cromatografie de gaze
CGL	● cromatografie gaz-lichidă
CGS	● cromatografie gaz-solidă
CGP	● cromatografie prin gel permeabil
CLL	● cromatografie de repartiție lichid-lichid
CLS	● cromatografie de adsorbție lichid-solid
CSI	● cromatografie prin schimb ionic
DAN	● documente analitice de normare a calității
DCI	● denumire comună internațională
ex.	● exemplu
FR	● Farmacopeea Română
FS	● Farmacopeea de Stat Rusia
GCP	● <i>Good Clinical Practice</i>
GDP	● <i>Good Distribution Practice</i>
GLP	● <i>Good Laboratory Practice</i>
GMP	● <i>Good Manufacturing Practice</i>
GPP	● <i>Good Pharmaceutical Practice</i>
GSP	● <i>Good Service Practice</i>
HPLC	● cromatografie lichidă de înaltă performanță
ICH	● Conferința Internațională de Armonizare
Ind	● indicator
Me	● metal
min.	● minute
MF	● monografie farmaceutică
MFT	● monografie farmaceutică temporară
OMS	● Organizația Mondială a Sănătății
OTC	● <i>over-the-counter</i> (medicamente fără prescripție)

Pct.	<ul style="list-style-type: none">● punct
Ph. Eur.	<ul style="list-style-type: none">● Farmacopeea Europeană
Ph. Int.	<ul style="list-style-type: none">● Farmacopeea Internațională
IR	<ul style="list-style-type: none">● infraroșu
RMN	<ul style="list-style-type: none">● rezonanță magnetică nucleară
¹ H-RMH	<ul style="list-style-type: none">● rezonanță magnetică protonică
¹³ C-RMN	<ul style="list-style-type: none">● rezonanță magnetică de carbon
RSA	<ul style="list-style-type: none">● relațiile structură-activitate
SM	<ul style="list-style-type: none">● substanță medicamentoasă
SUA	<ul style="list-style-type: none">● Statele Unite ale Americii
UV	<ul style="list-style-type: none">● ultraviolet
UV-VIS	<ul style="list-style-type: none">● ultraviolet-vizibil
VIS	<ul style="list-style-type: none">● vizibil

CHIMIE
FARMACEUTICĂ
GENERALĂ

CHIMIE FARMACEUTICĂ GENERALĂ

CAPITOLUL I.

ELEMENTE FUNDAMENTALE ALE CHIMIEI FARMACEUTICE

1.1. Conţinutul şi obiectivele de bază ale chimiei farmaceutice

Într-o lume a progreselor în toate domeniile, dar şi a multiplelor probleme legate de sănătate, omenirea nu-şi mai poate imagina existenţa fără medicamente. Numărul tot mai mare de substanţe active, cu efecte puternice şi proprietăţi diverse, sunt o provocare pentru ştiinţele, ce stau la baza studierii medicamentelor. Una dintre aceste ştiinţe - chimia farmaceutică - studiază metodele de preparare, structura, proprietăţile fizice şi chimice ale medicamentelor; relaţia dintre structura lor chimică şi acţiunea asupra organismului; metodele de control a calităţii medicamentelor şi modificările ce apar în timpul depozitării acestora, precum şi utilizarea lor în medicină.

Problemele de bază cu care se confruntă chimia farmaceutică sunt rezolvate cu ajutorul unor metode moderne, fizice, chimice şi fizico-chimice, care sunt aplicate atât pentru sinteză, cât şi pentru analiza medicamentelor. Chimia farmaceutică este o ştiinţă aplicată, care se bazează pe teoriile şi legităţile unor ştiinţe chimice, precum chimia anorganică, organică, analitică, fizică, coloidală, fiind implicată direct în studiul metodelor de sinteză a medicamentelor. Deoarece efectul medicamentelor asupra organismului depinde atât de structura chimică, cât şi de proprietăţile fizico-chimice, chimia farmaceutică foloseşte legile chimiei fizice. Atunci când se dezvoltă metode pentru controlul calităţii substanţelor medicamentoase şi a formelor farmaceutice sunt utilizate metode de chimie analitică, cu implicarea caracteristicilor specifice chimiei farmaceutice. Dezvoltarea chimiei farmaceutice este strâns legată şi de ştiinţele biomedicale (anatomie, fiziologie, microbiologie, biochimie, farmacologie). La rândul său, chimia farmaceutică este disciplina de bază pentru însuşirea principalelor discipline farmaceutice de profil: tehnologia medicamentelor, farmacognozia, toxicologia.

Principalele direcţii de studiu şi de dezvoltare ale chimiei farmaceutice moderne sunt: căutarea direcţionată de medicamente noi, dezvoltarea şi îmbunătăţirea metodelor de evaluare a calităţii medicamentelor pentru a asigura eficacitatea, siguranţa şi depozitarea acestora.

Una dintre principalele *probleme* ale chimiei farmaceutice este **dezvăluirea legăturii** dintre structura **chimică și proprietățile** fizico-chimice ale **substanțelor** medicamentoase și **acțiunea** lor **farmacologică** asupra organismului. Paralel sunt studiate și alte probleme precum **obținerea substanțelor** fiziologic active prin **modificări direcționate** în structura lor (**sinteză organică fină**, modificare **chimică și biologică**) sau prin **obținerea** de **substanțe** cu o **structură necunoscută** anterior; dezvoltarea principiilor și **cerințelor** ce **determină** calitatea **substanțelor** medicamentoase, alegerea metodelor de evaluare a **calității** medicamentelor, controlul acestora în conformitate cu **cerințele** DAN.

Obiectele de studiu în chimia **farmaceutică** sunt **substanțele** medicamentoase, medicamentele și formele farmaceutice. **Substanțele medicamentoase** reprezintă **substanțe** chimice unice de origine **naturală** (vegetală, **microbiană** sau **animală**) și sintetizate artificial cu un anumit efect farmacologic asupra organismului viu. *Medicamentele*, **compuși** organici și anorganici **obținuți** din **substanțe** medicamentoase, au activitate **biologică** și asigură un efect farmacologic, cu **condiția** să fie utilizate în doze specifice, cu o **anumită frecvență și durată** de utilizare. *Forma farmaceutică* este forma **specifică atribuită** unui medicament, **convenabilă** pentru depozitare și utilizare, cu ajutorul **căreia** se **realizează** efectul farmacologic necesar, probabilitatea de a dezvolta **reacții** nedorite (secundare) pentru organism fiind **redușă**.

Printre *obiectivele* de **bază** ale chimiei farmaceutice se **evidențiază**: studierea **proprietăților substanțelor** medicamentoase cunoscute pentru a determina noi **posibilități** de utilizare; **căutarea direcționată** a **substanțelor** medicamentoase noi și studiul **posibilității** de utilizare a acestora în scopuri medicale; dezvoltarea de metode noi de evaluare a **calității** medicamentelor și **îmbunătățirea** celor existente pentru a asigura **siguranța și** eficacitatea acestora.

Principalele *metode* de cercetare a **substanțelor** medicamentoase în chimia **farmaceutică** sunt analiza și sinteza - procese dialectic **strâns** legate, care se **completează** reciproc.

Analiza farmaceutică, **secțiune** a chimiei farmaceutice, **studiază** caracteristicile chimice și **modificările substanțelor** medicamentoase la toate etapele de producere, de la evaluarea **calității** materiilor prime **până** la evaluarea **calității, stabilității și** determinarea **condițiilor** de depozitare și a duratei de valabilitate a produsului medicamentos finit. În **funcție** de stadiul și de sarcinile ce trebuie rezolvate, pentru analiza **farmaceutică** se

stabilesc diverse *criterii* precum selectivitatea, specificitatea, sensibilitatea, timpul pentru **analiză**, **acuratețea** analizei, cantitatea **consumată** de medicament investigat (inclusiv forma de dozare **specifică**). Selectivitatea metodei este deosebit de **importantă** la analiza amestecurilor din mai multe **substanțe**, deoarece permite **obținerea** unor valori exacte pentru fiecare dintre componentele amestecului. **Conținutul** exact al componentei principale, **în prezența** altor **impurități** sau produse de descompunere, poate fi determinat doar cu o **tehnică** de **analiză selectivă**. Pentru a determina cu exactitate gradul de puritate al unui preparat sunt necesare metode cu o **întă** precizie și sensibilitate pentru a permite detectarea celor mai mici **cantități** de **impurități**. Factorul timpului necesar pentru **analiză joacă** un rol semnificativ la efectuarea analizelor expres **într-o farmacie și** a controlului **producției etapă cu etapă**.

Sinteza farmaceutică este un proces fizico-chimic complex format din mai multe etape (adesea peste 20), cu o **anumită** succesiune a operațiilor tehnologice, al **căror** rezultat final este randamentul de **obținere** a medicamentelor finite. **În sinteza farmaceutică** sunt utilizate diverse reacții chimice din trei grupe principale: **reacții** de **substituție**, **reacții** redox și **reacții** de transformare. Prin **reacțiile** de **substituție**, atomii de hidrogen, dintr-un nucleu heterociclic sau aromatic, dintr-un **lanț** alifatic sau dintr-o **grupă funcțională**, sunt **înlocuiți** cu **alți substituenți**. Cu ajutorul acestor **reacții** se **obțin substanțe** cu **proprietăți** noi, nespecifice **în condiții** normale, sau produse intermediare cu **proprietățile** dorite, transformate ulterior **în substanța medicamentoasă finală**. **Reacțiile** de transformare se bazează pe **transformările** chimice ale **substituenților** din molecula produsului intermediar, cu ajutorul **căroră** li se atribuie noi **proprietăți** sau se **modifică** reactivitatea acestora. **Reacțiile** redox (sau **reacțiile** de oxido-reducere) se **rezumă** la reducerea unui grup de atomi prin **dobândirea** de electroni, **în timp ce celălalt** grup de atomi, **pierzând** electroni, se **oxidează**. **În astfel** de **reacții** se **schimbă** nu numai starea de oxidare, ci și **compoziția generală** a moleculei.

1.2. Nomenclatura și clasificarea **substanțelor** medicamentoase

Denumirile de medicamente, fiind foarte multe și variate, dau mari **bătăi** de cap persoanelor nefamiliarizate cu regulile și cu **modalitățile** de atribuire a numelui unei **substanțe**. Ca **regulă**, medicamentele au **câteva**

denumiri, iar **numărul** sinonimelor unei SM poate fi de ordinul zecilor și chiar a sutelor.

Denumirea **chimică** a medicamentelor este cea mai **corectă**, deoarece **reflectă** structura SM și este **atribuită în** conformitate cu regulile terminologiei chimice (Uniunea **Internațională** de Chimie **Pură și Aplicată** - IUPAC). Denumiri chimice se dau medicamentelor cu structuri moleculare bine definite. Acestea sunt **întrebuințate** pentru **compuși** simpli, mai rar pentru SM cu **structură complexă** din cauza **dificultăților** gramaticale și lexicale, de ex. 4-hidroxi-2-metil-N-(2-piridil)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid (piroxicam).

Denumirea **comună internațională** (DCI) **nebrevetată** este denumirea SM **recomandată** de OMS și **adoptată** la nivel **internațional** pentru utilizare **în publicații științifice și didactice**, pentru comoditatea **identificării apartenenței** preparatului la o **anumită grupă farmacoterapeutică**.

Denumirea **oficială** este cea din farmacopeea **în vigoare în fiecare țară și**, de **regulă**, coincide cu DCI.

Denumirea **comercială (brevetată)** este **atribuită** medicamentului de **către** companiile **producătoare și** este proprietatea lor **comercială**, **protejată** de brevet. Aceasta poate include și denumirea companiei, este **simplă și ușor de reținut**. Deseori, denumirile comerciale **crează** anumite confuzii din cauza unui **număr** mare de denumiri de medicamente ce **conțin aceeași** SM (de ex., doar pentru diclofenac de sodiu sunt **înregistrate** peste 170 de denumiri comerciale).

Denumirile chimice și comerciale ale SM se **formează** diferit. În cazul metalelor, **sărilor** metalelor, acizilor anorganici, denumirea corespunde structurii chimice (acid boric, sulfat de magneziu, iod). Denumirea SM de origine **vegetală** (alcaloizi, glicozide) și **animală** (hormoni, **fermenți**) se **bazează** pe denumirea plantei de la care provin (**atropină, pilocarpină, digoxină**) sau a compusului biologic activ natural (**insulină, testosteron**). Denumirea antibioticelor provine, de cele mai multe ori, de la culturile de microorganisme **producătoare (penicilină, cefalosporină)**, iar a **compușilor de sinteză** este **alcătuită** din silabele denumirii chimice (paracetamol, nifedipină). Destul de frecvent, la baza denumirii SM **stă acțiunea terapeutică** a acesteia (**spasmolitină, convulex, vermox**). La formarea denumirilor SM se **utilizează** mai multe modele lingvistice: asocieri de cuvinte, **adăugare** de sufixe, prefixe, simplificarea/reducerea cuvintelor, crearea unui **cuvânt** din mai multe prin prescurtare etc. La crearea denumirilor comerciale ale medicamentelor, trebuie luate **în considerare câteva** principii generale:

concizie, eufonie, **absența** asocierilor negative, originalitatea scrisului și sonorizării.

Un element de **bază** în standardizarea medicamentelor este corectitudinea atribuirii denumirilor. La nivelul OMS **există** structuri ce reglementează și urmăresc acest proces. Alegerea **rațională** a denumirilor pentru produsele farmaceutice este o **problemă complexă multidisciplinară (medicină, drept, economie, etică)**, asociată uneori cu un conflict de interese **între subiecții antrenați** în circuitul medicamentelor. În mai multe țări, denumirile comerciale sunt supuse **inițial** unei **examinări pârținitoare a acceptabilității** și numai **după** aceea aprobate de **organizațiile** de reglementare, ce **garantează** unicitatea lor și **controlează** conformitatea eficienței declarate.

Este cunoscut faptul, **că numărul** de medicamente este **în continuă creștere**. În prezent, pentru **aceeași acțiune optează** mai multe SM, cu și mai multe denumiri comerciale. Pentru a crea un sistem **rațional** de informare asupra medicamentelor, dar și pentru a **iniția și a desfășura cercetări** de elaborare a celor noi, este necesar de a clasifica denumirile medicamentelor **existențe după** anumite criterii. Orice tip de clasificare nu poate fi unul stabil, iar progresele realizate **în** descoperirea de noi medicamente, **în** farmacologie și farmacie **obligă** revizuirea și perfectarea **clasificărilor**. Este destul de a face o **analiză a modificărilor** în clasificarea medicamentelor de-a lungul anilor, a **componentei fiecărui** grup, pentru a face concluzii despre necesitatea și **raționamentul completării** acestuia cu preparate noi, mai performante.

Clasificarea medicamentelor **în funcție** de:

1. Structura **chimică**:

- medicamente anorganice (oxizi, acizi, hidroxizi, **săruri, compuși complecși**);
- medicamente organice, subclasificate **în** raport cu structura catenei de carbon sau ciclul **în**: alifatice, ciclice (carbociclice (alicyclice și aromatice)) și heterociclice (se **subclasifică în funcție** de natura și de **numărul** heteroatomilor), și cu grupa **funcțională** (alcooli, fenoli, eteri, esteri, aldehide, acizi carboxilici, amine etc.).

2. Modul de formulare:

- medicamente oficinale: sunt **înscrise în** farmacopei, au un anumit mod de preparare și corespund **condițiilor** cerute de acestea. Aceste medicamente au o **durată** de utilizare mare, cu unele **excepții**; tre-

buie să se găsească permanent în farmacii; formulele se oficializează cu scopul de a uniformiza modul de preparare; se prescriu fie ca atare, fie în asociații cu alte substanțe în preparate magistrale;

- medicamente magistrale: se prepară și se eliberează pe baza rețetelor în cantități mici și sunt destinate utilizării imediate;
- medicamente industriale (tipizate, specialități farmaceutice): sunt preparate industriale, cu compoziție fixă și acțiune terapeutică bine definită; cu o denumire convențională, amintind de componente sau de acțiune.

3. Modul de administrare:

- medicamente de uz intern: posedă acțiune sistemică; se administrează pe cale orală (per os, per oral sau pe cale bucală); la prepararea magistratelor, etichetarea se face cu etichete pe fond alb cu chenar albastru cu mențiunea "Intern". Din această categorie mai fac parte: supozitoarele rectale, ale căror doze de administrare sunt cele de la administrarea per os, dar la etichetare se folosesc etichete albe cu chenar roșu și mențiunea "Extern"; medicamentele administrate injectabil sau perfuzabil sunt etichetate cu etichete albe cu chenar galben și mențiunea "Injectabil";
- medicamente de uz extern: se aplică extern în cavitățile naturale ale corpului. În această categorie se încadrează medicamentele administrate pe tegumente (unguente, creme, geluri), pe mucoase (picături oftalmice, nazale, auriculare, spălături vaginale), loțiuni. Etichetarea medicamentelor de uz extern se face cu etichetă albă cu chenar roșu și mențiunea "Extern". În această categorie se înscriu și medicamentele administrate pe cale traheobronșică (aerosoli) și cutanată (sisteme transdermice).

4. Gradul de dispersie:

- dispersii moleculare sau soluții: reprezintă grupa preparatelor lichide și se împart în două grupe: soluții obținute prin dizolvarea SM într-un vehicul (alcool, apă, ulei) și îndeplinesc anumite condiții de preparare (soluții oftalmice, injectabile); soluții obținute prin extracție din diferite surse cu ajutorul unor vehicule; se subîmpart în soluții apoase (maceratele, infuziile, decocturile), soluții hidroalcolice (tincturile, extractele); unele din aceste preparate prezintă caractere de soluții coloidale, făcând trecerea spre cea de a doua grupă;

- dispersii heterogene, subclasificate **în** dispersii coloidale (au **în** **compoziția** lor dispersii de gume sau de macromolecule naturale, de **semisinteză** sau de **sinteză** ce servesc, de obicei, ca vehicul pentru dispersarea unei SM **și** dispersii mecanice (se **împart** **în** dispersii lichide, dispersii microeterogene, suspensii, emulsii moi, unguente, supozitoare **și** dispersii solide, dispersii macroeterogene, pulberi, comprimate, pilule);
5. **Compoziție:**
- medicamente simple, **alcătuite** dintr-o **singură** SM;
 - medicamente compuse, alcătuite din **două** sau mai multe componente. **În această** categorie se **încadrează** medicamentele magistrale, dar **și** o serie de produse tipizate (noliprel forte = perindopril+indapamid).
6. Toxicitate:
- medicamente toxice, cu **acțiune farmacodinamică energică**, pentru care **depășirea** dozelor indicate poate duce la fenomene toxice; **păstrarea** acestora se face sub cheie **în** dulapuri cu **uși** duble (VENENA); etichetarea se face pe **etichetă** pe fond negru cu **inscripție albă și** aplicarea de cap de mort; tot la VENENA se **păstrează și soluțiile** titrate sau pulberile titrate ale acestor **substanțe** precum **și** instrumentalul folosit la manipularea acestor **substanțe**; o categorie specială a medicamentelor toxice o **reprezintă** stupefiantele. Acestea fac parte din categoria SM, duc la **obișnuință**, după **administrări** repetate, iar **în** timp la toxicomanie; se **eliberează** pe **rețete** speciale;
 - medicamente puternic active, care nu au toxicitatea primelor, **însă** pot produce accidente grave; se **păstrează în** dulapuri cu **uși închise** cu cheie numite SEPARANDA; etichetarea se face pe etichete albe cu **inscripție roșie**;
 - medicamente **obișnuite** (anodine), mai **puțin** active decât cele din grupele anterioare; se **păstrează** pe rafturile farmaciei.
7. **Concepția terapeutică:**
- medicamente alopate, majoritatea fiind folosite **în** terapie; se **administrează** de la doze echivalente cu **fracțiuni** de micrograme **până** la **câteva** zeci de grame, **în funcție** de bolnav;
 - medicamente homeopate, care au la **bază concepția homeopată axată** pe principiul similitudinii; pentru acestea se **utilizează** **substanțe în** doze infinit zecimale.

8. **Acțiune:**

- medicamente cu **acțiune promptă**, la care **acțiunea se manifestă** imediat **după** administrare (perfuzii, **injecții**, sirop contra tusei);
- medicamente cu **acțiune modificată**, la care **acțiunea se manifestă** diferit **în** diferite etape de **după** administrare (Ketonal duo, cu **acțiune** retard);
- medicamente cu **acțiune controlată**, la care **acțiunea se manifestă** controlat;
- medicamente la **țintă**, care **vizează** un anumit organ sau **țesut**.

9. Origine

- medicamente vegetale;
- medicamente animale;
- medicamente chimice.

10. Starea de agregare:

- medicamente solide; semisolide; moi;
- medicamente lichide; gaze.

11. Natura solventului folosit:

- medicamente apoase;
- medicamente alcoolice;
- medicamente uleioase;
- medicamente hidroalcoolice;
- medicamente **soluții** glicerinate.

12. **Acțiunea farmacodinamică:**

- psihotrope;
- antitusive;
- antihipertensive;
- anestezice;
- antiinflamatoare;
- anestezice;
- venoprotectoare etc.

13. Calea de administrare:

- medicamente per orale;
- medicamente rectale;
- medicamente oftalmice;
- medicamente auriculare;
- medicamente dermice;
- medicamente injectabile.

14. Forma **farmaceutică** (exemple):

- pulberi;
- **soluții**;
- capsule;
- drajeuri;
- comprimate;
- unguente;
- creme;
- supozitoare.

15. Domeniul de aplicare:

- medicamente de uz uman;
- medicamente de uz veterinar;
- medicamente fitoterapeutice,

Pe larg este **întrebuițată** clasificarea **farmacoterapeutică** a medicamentelor, unde medicamentele sunt **împărțite în** clase, clasele **în** grupe și subgrupe. OMS a elaborat clasificarea ATC a **substanțelor** medicamentoase active, **după** care SM se **împart în** 14 grupe **în funcție** de organul sau sistemul organismului asupra **căruia acționează**. Fiecare **substanță își** are codul **său** din cifre și litere.

Există și alte variante de clasificare **farmacoterapeutică**. Cele mai utile și aplicabile sunt bazate pe repartizarea **în** clase și grupe farmacologice/farmacoterapeutice, iar **în** interiorul acestora SM se **împart în funcție** de structura **chimică**. O astfel de **îmbinare** permite **înțelegerea și** explicarea **relațiilor structură-activitate, proprietăților** fizico-chimice și biofarmaceutice, metodelor de **analiză** aplicate. **În** cursul de chimie **farmaceutică** ne vom conduce de **această** clasificare **mixtă, farmacoterapeutică și chimică**, care va facilita **înșușirea** multitudinii de SM cu diverse structuri chimice și **aplicații** terapeutice.

1.3. Metodologii de **bază în** elaborarea medicamentelor

Chimia **farmaceutică** a devenit o **ramură independentă** la începutul sec. al XX-lea, iar istoria **dezvoltării** sale ca **știință** poate fi **împărțită în** trei perioade: **empirică, experimentală și științifică, considerată** era metodelor **raționale de sinteză direcționată**, bazate pe tehnologii inovatoare (screening virtual, chimie combinatorie, screening foarte eficient, modelare moleculară etc.).

În pofida numărului impunător de medicamente existente pe piața farmaceutică, problema elaborării de noi medicamente rămâne actuală din cauza apariției de noi patologii, a dezvoltării rezistenței și toleranței la terapiile existente, a reacțiilor adverse care perturbă eficacitatea tratamentului s.a.

Dezvoltarea fiecărui medicament nou este rezultatul implicării cunoștințelor fundamentale și a realizărilor din diverse domenii - medicină, chimie, biologie, farmacie, iar viitorul chimiei farmaceutice este legat de cerințele medicinei moderne și de progresele cercetărilor. Rămân actuale cercetările în vederea elaborării de medicamente cardiovasculare, antiinflamatoare, antibacteriene, antivirale, neuroleptice, antialergice. Sunt explorate direcții noi precum cercetarea peptidelor naturale, polimerilor, hormonilor, fermenților, descoperirea de noi farmacofori, sinteza dirijată pe baza compușilor înrudiți sistemelor biologice ale organismului. Nu mai puțin importantă este căutarea unor noi surse de obținere a medicamentelor, diversificarea acestora prin utilizarea deșeurilor de producere din industria chimică, alimentară etc.

În ultimii ani s-a schimbat abordarea procesului de obținere de noi medicamente prin trecerea de la metoda empirică de "probe și erori" la metode și modele matematice computerizate de proiectare, care permit prognozarea activității biologice și reduc din timpul necesar pentru elaborare.

Cele mai importante criterii de dezvoltare a medicamentelor noi și de modernizare a celor existente sunt: 1) sinteza bioregulatorilor și metaboliților schimbului energetic și plastic; 2) depistarea de SM potențiale în procesul de sinteză chimică; 3) sinteza compușilor cu proprietăți programate; 4) sinteza stereoselectivă a enantiomerilor.

Elaborarea de noi medicamente este un proces îndelungat și costisitor ce cuprinde câteva etape:

1. Conceptul de creare a noului medicament, rezultatul colaborării farmacologilor, medicilor, chimiștilor, farmaciștilor. Deja la această etapă se conturează anumiți compuși cu potențial de activitate biologică.
2. Sinteza structurilor selectate preventiv, cu îndepărtarea compușilor instabili, cu o sinteză complicată și nerentabilă.
 - Screeningul farmacologic și cercetările preclinice - etapa de bază - , în urma căreia se îndepărtează substanțele fără perspectivă, obținute în etapa precedentă.

3. Elaborarea tehnologiei de producere a **substanţei** medicamentoase selectate **şi** a celei mai avantajoase forme farmaceutice.
4. **Cercetările** clinice ale **substanţele** trecute prin toate etapele de cercetare **preclinică**.
5. Elaborarea metodelor de **analiză** **şi** de standardizare pentru **substanţa activă** **şi** pentru forma **finită**.
6. Implementarea **în** producere **şi** elaborarea DAN, transferul **către** producere **industrială**.

Toate aceste etape sunt **strâns** legat **între** ele, deseori se **desfăşoară** simultan, pentru a reduce din timpul de cercetare, cu implicarea mai multor **specialişti** din diverse domenii sau chiar a **instituţiilor** de cercetare. Activitatea **biologică** a **substanţelor** se **testează** la diferite nivele: molecular, celular, de **ţesuturi**, de organe animale **şi** de organism integral. Compusul nou trebuie **să** posede avantaje **faţă** de cele existente **şi** **să** **corespundă exigenţelor** privind toxicitatea, cancerigenitatea, teratogenitatea **şi** **alţi** parametri de **siguranţă**. Aceste studii se fac pe animale de laborator.

Un loc aparte **în** cercetarea **preclinică** **îl** ocupă studiile biofarmaceutice, ce permit determinarea mecanismului de **acţiune** asupra organismului, selectarea formei farmaceutice optimale **şi** a schemelor de utilizare **clinică**. Eficacitatea **terapeutică** este **stabilită** pe parcursul **testărilor** clinice de **fază** I, II, III **şi** IV, **desfăşurate** **în** instituţii curative specializate **şi** autorizate. **În** baza studiilor clinice se ia decizia despre **raţionamentul** de implementare **în** terapie a medicamentului. Pentru produsul, trecut de **testările** clinice, se **elaborează** regulamentul de producere, ce include tehnologia de fabricare **şi** controlul analitic la toate etapele de producere, **şi** DAN.

Premise pentru elaborarea medicamentelor noi servesc **cunoştinţele** teoretice acumulate cu referire la RSA. Prin termenul de **structură** se **subînţelege** complexul de **proprietăţi** fizice **şi** chimice, **condiţionat** de **construcţia moleculară** a compusului studiat.

Complexitatea procesului de creare a medicamentelor este **condiţionată** de **influenţa** mai multor factori, intervenite la toate etapele de elaborare. Sunt posibile **două direcţii** de creare a medicamentelor noi: **căutarea** **dirijată** **şi** cea **empirică**.

Căutarea dirijată se referă la prezicerea **teoretică** a **activităţii** biologice **în** baza **cercetărilor** RSA. **Această direcţie** **capătă** amploare **în** ultimii ani, fiind antrenate resurse moderne de studiere a proceselor fiziopatologice **şi** a mecanismelor de **influenţă** asupra acestora la nivel

molecular. Aceste teorii **încă** nu sunt explorate la maxim, au destule rezerve, dar, cu **siguranță**, viitorul le **aparține**.

Căutarea empirică se **bazează** pe metoda **clasică** de probe și de erori. Pornind de la **legitățile** cunoscute ale **influenței** anumitor grupe **funcționale** asupra **activității** biologice se **sintetizează** un **șir** de **compuși** dintre care, prin **testări** preventive, se **selectează** cei **optimali**. Metoda **empirică** are mai multe **varietăți**. Una dintre ele **folosește** principiul de modificare a moleculelor de **substanțe în** sinteza **substanțelor** noi, inclusiv dezvoltarea analogilor semisintetici ai antibioticelor, hormonilor, antitumoralelor și ai altor **compuși (convențional numite medicamente de primă generație)**.

O varietate de **căutare empirică** este și screeningul, mai nou fiind aplicate tehnici de screening calculat **în** baza **ecuațiilor** matematice sau metoda de screening multiparametral **funcțional**, ce permite **înregistrarea modificărilor** mai multor parametri fiziologici la animale de laborator (medicamente de a doua **generație**).

Medicamentele de a treia **generație reprezintă** structuri **obținute rațional**, cu implicarea factorilor hidrofili/lipofili, electronici, sterici, biochimici, farmacocinetici.

Medicamentele de a patra **generație** sunt rezultatul **prognostării** matematice pe baza RSA. Astfel, de-a lungul anilor, **în** procesul de elaborare a medicamentelor noi are loc trecerea de la **căutarea empirică** la cea **dirijată**.

Sursele de **obținere** a medicamentelor sunt diverse. Pentru **substanțele** medicamentoase anorganice se **utilizează** surse minerale, fie integral sau doar unele elemente. Pentru sinteza **compușilor** organici sunt folosite produsele de prelucrare a **cărbunelui**, a lemnului, a petrolului, a gazelor naturale. Gudronul de **cărbune reprezintă** un amestec complex din peste 480 de **compuși** aromatici și heterociclici. Prin separarea **în fracțiuni și** purificarea acestora sunt **obținute substanțe** individuale, folosite ca produse de **sinteză inițiale** sau intermediare. La prelucrarea lemnului se **obțin fracțiuni** solide și lichide ce **conțin** alcooli, cetone, fenoli, acizi **grași**, hidrocarburi etc. Petrolul include peste 1000 de **compuși**, **în** special hidrocarburi din diverse clase, **derivați azotați** (piroli, piridine, chinoline, indoli, carbazoli) și **sulfurați, folosiți** pe larg **în** sinteze organice.

Peste 40% din toate medicamentele, utilizate **astăzi în** practica **medicală**, sunt de origine **vegetală**. Acestea au, de **regulă**, o toxicitate **redușă** și sunt lipsite de efecte adverse. **După** datele OMS, din cele circa 10 000

de specii de plante utilizate în scopuri medicale, doar 2 000 sunt menționate în monografiile oficiale. Materia **primă vegetală** (frunze, flori, **scoarță, semințe, fructe, rădăcini**) poate fi **considerată** remediu medicamentos. Principiile active din plante, fiind extrem de valoroase, pot fi utilizate de sine **stătător (substanțe medicamentoase)** sau ca surse de **obținere** a diverselor preparate. Din materia **primă vegetală** se **obțin și** preparate galenice.

Din materie **primă** de origine **animală** - organe, **țesuturi, glande** - se **obțin substanțe** individuale (hormoni, imunoglobuline, preparate de **sânge**). Microorganismele, ciupercile sunt **producători** de remedii deosebit de **prețioase** - antibiotice.

O **sursă** de **perspectivă** pentru **obținerea** medicamentelor sunt **hidrobionții** (organisme marine), extrem de **bogați în compuși** chimici din diverse clase.

Progresele realizate în dezvoltarea sintezei organice au permis **obținerea** unui **număr impunător** de medicamente prin **sinteză chimică pură**, inclusiv a **compușilor** biologic activi vegetali, antibioticilor.

Elaborarea medicamentelor este un proces laborios, în **continuă** dezvoltare **și perfecționare**, cu o fundamentare **științifică solidă**. Există mai multe **soluții** pentru diversificarea metodelor **și procedeele** de **obținere** a produselor farmaceutice noi:

- extragerea **și** cercetarea **substanțelor** biologic active (alcaloizi, hormoni, terpene, glicozide, saponozide, cumarine, flavonozide etc.). Este o **metodă** veche, afirmată în timp;
- modificarea **chimică** a structurii medicamentelor cunoscute, de origine **sintetică** sau **naturală**, cu scopul **obținerii** unor **compuși** mai activi (de exemplu, antibioticele de **semisinteză**); explorarea unor efecte secundare ale medicamentelor cunoscute în vederea **obținerii** unor analogi **modificați** structural **și** cu **acțiune diferită** de cea de **bază** (studierea efectului secundar diuretic al sulfamidelor a dus la crearea unei clase noi de diuretice - **derivați** de sulfaniluree);
- reproducerea **substanțelor** fiziologice biogene, a **căror** extragere este **anevoioasă** (vitamine, hormoni, **fermenți**, aminoacizi), pe cale **sintetică, microbiologică** sau prin inginerie **genetică**;
- introducerea grupei farmacofore (responsabile de activitatea **farmacologică**) a unei **substanțe** cunoscute în molecula unui compus nou (de exemplu, prin includerea fragmentului de **dicloretilamină** au fost **obținute** mai multe remedii antitumorale);

- modelarea **moleculară**, prin evaluarea **particularităților** stereochemice ale moleculei de **substanță medicamentoasă și ale țintelor** biologice (receptor). Prin **această** modalitate au fost **sintetizați** compuși estrogenici cu **structură nesteroidiană**;
- elaborarea de **substanțe** medicamentoase **în** baza **metaboliților**. Astfel devine **posibilă** compensarea **compușilor** fiziologic activi, care nu se produc sau nu **intră în** organism, prin terapie compensatorie. **Așa** au fost **obținuți reprezentanți** din grupul antidepressivelor, antiaritmicele, analgezicelor, nootropelor, imunomodulatorilor etc.;
- folosirea **antimetaboliților**. Se **bazează** pe sinteza structurilor, apropiate cu ale **metaboliților**, care **înlocuiesc metaboliții în reacțiile** biochimice normale și **dereglează funcțiile** sistemelor (acest principiu este folosit la sulfamide, antitumorale, antivirale);
- utilizarea chimiei combinatorii. Asocierea metodelor biologice și chimice, și aplicarea **microreacțiilor** de **sinteză în** godeuri permite **obținerea** unui număr mare de **compuși**, ce pot fi **testați** simultan;
- folosirea biotehnologiilor. Cu ajutorul metodelor de inginerie genetică, pe baza celulelor vii de **diferită proveniență** (de ex. microorganismele), au fost **obținute** mai multe **substanțe**: insulina, interferoni, vaccinuri, imunoglobuline;
- aplicarea **realizărilor** farmacogeneticii, o **ramură nouă**, activ explorată.

Multitudinea metodelor aplicate, progresele realizate **în** cercetarea **aplicativă** permite elaborarea de noi clase de **compuși** cu activitate **înaltă**.

1.4. Relații structură-activitate în chimia farmaceutică

Studierea **legăturilor** reciproce dintre structura **chimică** a **substanțelor** medicamentoase, **proprietățile și acțiunea** lor asupra organismului este o **componentă de bază** a chimiei farmaceutice ca **știință**. Acumularea **cunoștințelor în** acest domeniu permite realizarea sintezei dirijate a **substanțelor** cu **proprietăți** farmacologice predestinate. Actualmente sunt suficiente argumente pentru aplicarea **legităților RSA în obținerea** de noi medicamente sau optimizarea **proprietăților** celor existente. Studiul **relațiilor structură-activitate** poate fi utilizat pentru **evidențierea părții** moleculei (**grupă farmacoforă**), **responsabilă** de activitatea **biologică și de reacțiile** adverse, dar și pentru proiectarea unor noi medicamente mai eficiente, mai inofensive și mai calitative.

Astfel, se **cunoaşte** că **compuşii nesaturaţi** sunt mai activi **decât** cei **saturaţi**. **Introducerea** halogenilor **în** **moleculă** **sporeşte** activitatea (dar **şi** toxicitatea **în** **funcţie** de **numărul** de atomi de halogen) **compuşilor** alifatici **şi** aromatici: clor- **şi** bromderivaţii **posedă** **acţiune** **narcotizantă** **şi** scad tensiunea **arterială**, iar **iodderivaţii** sunt antiseptice. **Influenţa** oxigenului depinde de grupele **funcţionale** din care face parte: introducerea grupei hidroxi- le, aldehide, ceto - intensifică efectul, iar grupa **carboxilică** scade activitatea, toxicitatea **şi** **sporeşte** solubilitatea **atât** a **compuşilor** alifatici, **cât** **şi** a celor aromatici. O **influenţă** **majoră** asupra **compuşilor** organici o **exercită** procesul de acilare, **schimbând** practic totalmente activitatea **şi** toxicitatea alcoolilor, aminelor, fenolilor.

Introducerea nitrogrupeii **în** **moleculă** se **soldează** cu efecte asupra creierului; esterii alifatici ai acidului azotic **şi** **nitroderivaţii** au efect vasoconstrictor. **Prezenţa** **în** **moleculă** a grupei aminice **sporeşte** semnificativ toxicitatea acesteia, iar prin iritarea **terminaţiilor** nervoase **şi** a musculaturii netede produce spasm **şi** convulsii. Aderarea grupelor metilice la atomul de azot **diminuează** efectele farmacologice. Introducerea radicalilor alifatici, ramificarea catenelor la fel **schimbă** activitatea: un factor important este lungimea catenei (**până** la **şase** atomi de carbon activitatea **creşte**). **Alteraţiile** **în** **legăturile** alchilice, precum **creşterea** sau **micşorarea** lungimii catenei (omologarea), ramificarea **şi** schimbarea dimensiunii inelului, **afectează** **relaţiile spaţiale** dintre grupele **funcţionale** **în** **moleculă**. Schimbarea lungimii unui **lanţ** alchil cu o unitate CH₂ sau ramificarea **lanţului** va modifica caracterul lipofil al moleculei **şi**, prin urmare, **proprietăţile** de **absorbţie**, de **distribuţie** **şi** de **excreţie**. **Când** ramificarea este **produsă** la **poziţia** cheie a **lanţului** alchil, structura moleculei poate deveni mai **rigidă**, compusul format fiind mai **puţin** lipofil. **Această** **descreştere** a **lipofilităţii** este **consecinţa** **compactizării** structurii **şi**, ca urmare, mai **puţini** atomi de hidrogen pot forma **legături** cu apa. **Dacă** **lanţul** carbonic este direct implicat **în** **interacţiunea** cu receptorul, atunci se compromite legarea de receptor **şi** se **afectează** **potenţa** **şi** activitatea **farmacologică** a moleculei.

Pentru **compuşii** cu structuri mai complexe este mai dificil de **urmărit** **şi** de explicat corelarea **activităţii** cu grupele **funcţionale**. **Există** mai multe date cu privire la **compuşii** aromatici (de ex. toxicitatea anilinei scade **odată** cu introducerea hidroxilului fenolic, a grupei carboxilice **în** **poziţiile** orto **şi** para sau la acetilare). **Poziţia** **substituenţilor** **în** inelul aromatic la fel poate **influenţa** **proprietăţile** farmacologice. **Substituenţii** din inelul aromatic pot altera **distribuţia electronică** **în** inel care, la **rândul său**,

poate **influența interacțiunea** inelului cu receptorul. **Substituenții** inelului **schimbă și conformația** moleculei flexibile, mai ales **dacă** sunt **localizați în poziția orto-** a lanțurilor laterale flexibile și pot participa la **interacțiunile** intramoleculare sterice sau electronice. Noii **substituenți** pot ocupa **pozițiile** nesubstituite în compus sau pot **să înlocuiască** un substituent existent. Fiecare substituent nou atribuie analogului **proprietăți** chimice, farmacocinetice și farmacodinamice specifice.

Informațiile, acumulate în timp, despre **schimbările** ce au loc în compus când un nou substituent este incorporat în **structură**, permit prognozarea **schimbărilor** ce ar putea avea loc în molecula la introducerea unei anumite grupe **funcționale**. Alegerea substituentului va depinde de **proprietățile** scontate ale moleculei și de scopurile echipei de **ceretători**. Nu trebuie trecut cu vederea faptul **că** rezultatele practice ale **schimbărilor** structurale pot fi diferite de prognozele teoretice.

O **importanță majoră** în stabilirea RSA este **atribuită** stereochemiei moleculelor **substanțelor** organice. Pe exemplul mai multor **compuși** heterociclici s-a demonstrat **că** activitatea moleculei depinde **atât** de structura **heterociclică**, **cât și** de orientarea **relativă** a **diverșilor substituenți**. Înlocuirea atomului de carbon într-un sistem aromatic sau heterociclic cu heteroatomi, majorarea **numărului** de **legături** în ciclu, lungirea sau ramificarea catenei legate de heterociclu duc la **modificări** stereochemice în **moleculă**, cu formarea de izomeri optici, geometrici sau de **altă natură**, cu **proprietăți** farmacologice modificate.

Cercetările din ultimii ani au **dezvăluit legături** dintre **configurația spațială** a moleculelor **substanțelor**, solubilitatea lor în lipide și în apă, activitatea **optică și biologică**. Izomerii optici, **posedând o structură chimică și proprietăți** fizice identice (cu **excepția direcției** de rotire a planului luminii polarizate), au o activitate **biologică diferită**, deseori chiar **opusă**, unul din enantiomeri fiind mai activ (eutomer), iar **celălalt** inactiv (distomer). În unele cazuri mai activi sunt **compușii** levogiri (cloramfenicol, epinefrină, tiroxină), în altele cei dextrogiri (hormonii steroizi, antibioticele); foarte rar izomeria **optică** nu **influențează** activitatea (camfor).

Structura **chimică** a moleculei nu este singurul factor de **influență** asupra **activității** SM. Este foarte important ca SM **să** fie **transportată** spre **ținta biologică**. În acest proces sunt implicate un **șir** de **proprietăți** fizice și chimice, capabile **să influențeze** procesele de **absorbție și de repartiție** în organism: permeabilitatea prin stratul lipidic, transportul prin membrane biologice, ionizarea, complexarea, metabolizarea etc.

Gradul de lipofilie al moleculei este factorul decisiv pentru traversarea membranelor, dar **şi** pentru **repartiţia în circulaţia sistemică, în ţesuturi şi** la nivel celular. Viteza de **absorbţie** a SM depinde **şi** de pH-ul mediului: **modificând** pH-ul, la administrarea **perorală** a medicamentelor, se poate **mări** sau **micşora numărul** de molecule nedisociate, astfel intensificând sau micşorând procesul de **pătrundere** a SM **în celulă**. Masa moleculară a SM de asemenea **influenţează** activitatea.

Toate aspectele enumerate sunt legate **între** ele, **împreună** determinând **influenţele** asupra **acţiunii** medicamentelor. **În** fiecare **clasă** de **compuşi medicamentoşi**, RSA sunt bine definite **şi** demonstrate. **În** acest manual sunt descrise principalele momente de corelare a **activităţii** cu structura **şi proprietăţile** SM.

1.5. Calitatea medicamentelor. DAN

Calitatea medicamentului **reprezintă** un set de caracteristici ce **determină proprietăţile** unui produs finit **şi** conformitatea acestuia cu standardele stabilite (ICH, Ph. Eur., GMP). Calitatea unui medicament poate fi **definită** ca suma factorilor ce contribuie la puritatea, la **siguranţa**, la eficacitatea **şi** la stabilitatea produsului.

Calitatea **substanţelor** medicamentoase **şi** medicamentelor fabricate este **determinată** de: forma de prezentare **şi** dezvoltare, controlul **în** proces de producere, controlul GMP, procesul de validare **şi** de **specificatiile** aplicate **în** dezvoltarea **şi** fabricarea acestora.

Controlul **calităţii** medicamentelor presupune stabilirea **conformităţii calităţii** acestora cu **documentaţia analitică** de normare a **calităţii** aprobată (DAN).

Documentaţia analitică de normare a **calităţii naţionale** ia **în** considerare standardele **internaţionale: cerinţele** stabilite **în** documentele OMS, ICH (*International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use*), Farmacopeea **internaţională** Ph. Int., Ph. Eur., Farmacopeile **naţionale** - SUA, **România**, Rusia, Japonia **şi** alte **ţări**.

Standardizarea medicamentelor presupune elaborarea **şi** aplicarea **cerinţelor, şi** metodelor de cercetare (**analiză**) unificate pentru medicamente.

Standardul de calitate a medicamentelor este un document de reglementare ce **conţine** o **listă** de indicatori normativi **şi** metode de control

al **calității** pentru medicamente, aprobat de Ministerul **Sănătății** al Republicii Moldova prin intermediul AMDM.

Metodologia **elaborării** DAN este **descrișă în** Ghidul cu privire la elaborarea **Specificațiilor** de calitate, transpus **în** conformitate cu Ghidul de calitate - Q6A, aprobat **în** cadrul ICH. Ghidul **stabilește** un set unic de **specificații** de calitate pentru **substanțele** medicamentoase **și** medicamente **atât** pentru **fabricanții** de medicamente din Republica Moldova, **cât și** pentru medicamentele depuse spre autorizare **în** Republica Moldova. Acesta **oferă îndrumări** privind stabilirea **și** justificarea criteriilor de acceptare **și** de selectare a procedurilor de testare pentru **substanțele** medicamentoase de origine **chimică sintetică și** pentru medicamentele fabricate din acestea.

O **specificație** de calitate este **definită** ca o **listă** de teste, de referințe la proceduri analitice **și** criterii de acceptare, ce **reprezintă** limite numerice, intervale sau alte criterii pentru testele descrise. Astfel se **stabilește** setul de criterii de calitate ce trebuie respectate pentru ca o **substanță medicamentoasă** sau un medicament, fabricat din aceasta, **să** fie acceptată pentru utilizarea **stabilită**. „Conformitatea cu **specificațiile** de calitate” semnifică că **substanța medicamentoasă și/sau** medicamentele, atunci **când** sunt testate **în** conformitate cu procedurile analitice listate, va corespunde criteriilor enumerate de acceptare. **Specificațiile** sunt standarde de calitate critice, propuse **și** justificate de **către producător și** acceptate de **către** AMDM **în** cadrul procedurii de reautorizare **în** conformitate cu **legislația**.

Specificațiile sunt parte a unei strategii de control total a **substanței** medicamentoase **și** a medicamentelor concepute, pentru a asigura calitatea produsului. Alte elemente ale acestei strategii includ caracterizarea **aprofundată** a produsului **în** timpul **dezvoltării**, pe care se **bazează** **specificația, și** respectarea bunelor practici de **fabricație**, de exemplu, **facilități** adecvate, un proces de **fabricație** validat, proceduri de testare validate, testarea materiei prime, testarea **în** procesul de **fabricație**, testarea **stabilității** etc.

Specificațiile trebuie astfel elaborate ca **să** confirme calitatea **substanței** medicamentoase sau a medicamentelor fabricate. Ele trebuie **să** se concentreze asupra caracteristicilor indicate pentru asigurarea **eficacității și inofensivității substanței** medicamentoase sau medicamentului fabricat.

Standardizarea medicamentelor la nivel **internațional** (pentru stabilirea **uniformității în nomenclatură, în** metode de cercetare, **în** evaluarea

calității medicamentelor, în dozarea **substanțelor**) este realizată de Organizația Mondială a Sănătății a Organizației Națiunilor Unite, cu participarea căreia au fost realizate mai multe ediții (ultima - a IX-a în a. 2019).

Farmacopeile naționale sunt editate de către țările dezvoltate precum SUA, Marea Britanie, Germania, Franța, Japonia, Italia, țările scandinave, România etc. De-a lungul anilor aceste țări au elaborat mai multe ediții ale Farmacopeelor naționale. Tendința de unificare a cerințelor față de calitatea medicamentelor și a procedurilor analitice a dus la crearea de către țările din cadrul Uniunii Europene a Farmacopeii regionale.

Farmacopeea regională contribuie la unificarea nomenclurii și a cerințelor de calitate față de medicamentele obținute în diferite țări ale regiunii. În 1964, opt state membre ale Consiliului Europei au semnat o convenție pentru dezvoltarea Farmacopeii Europene. Prima ediție a Farmacopeii Europene a fost publicată în 1967, iar ultima, a 10-a, a intrat în vigoare în 2020. Textele oficiale ale Farmacopeii Europene sunt publicate în engleză și în franceză. Astăzi, Farmacopeea Europeană are cea mai mare autoritate printre alte farmacopei. Republica Moldova a adoptat Farmacopeea Europeană ca Farmacopee de Stat.

Farmacopeea de Stat este principalul document care reglementează analiza farmaceutică. Ph. Eur. este constituită din volumul principal și mai multe anexe. Volumul principal conține monografiile farmaceutice pentru SM (anorganice, organice, antibiotice, substanțe de proveniență biologică, vaccinuri, preparate veterinare, radiofarmaceutice, produse galenice și homeopate). În acest volum sunt descrise și metodele de analiză (fizico-chimice și chimice), cu explicații, desene, scheme și tabele. Aceste monografii generale conțin cerințe, aplicabile tuturor produselor din clasa dată. În cazul în care în preambul nu se prevăd restricții asupra sferei unei monografii generale, aceasta se aplică tuturor produselor din clasă definită, indiferent dacă există o monografie individuală pentru produs în Farmacopee. Ori de câte ori este utilizată o monografie, obligator trebuie să se verifice dacă există o monografie generală, aplicabilă produsului respectiv.

Testele descrise în Ph. Eur. sunt metode oficiale, pe care se bazează standardele Farmacopeii. Cu acordul autorității competente, metode alternative de analiză pot fi utilizate în scopuri de control, cu condiția că metodele utilizate permit de a obține rezultate comparabile cu cele de pe urma aplicării unor metode oficiale. În caz de îndoială sau dispută, metodele de analiză a Farmacopeii sunt singurele autoritare.

Substanțele active și preparatele care au monografiile individuale trebuie să respecte și **cerințele** monografiilor generale relevante, aplicabile. Monografiile generale se **aplică** tuturor **substanțelor** și preparatelor. Monografiile generale și monografiile individuale sunt complementare. Metodele de testare date **în** monografii și **în** capitolele generale ale Ph. Eur. au fost validate **în** conformitate cu practica **științifică acceptată**.

Termeni **convenționali utilizați în** Ph. Eur.

Medicament - orice **substanță** sau **combinație** de **substanțe** prezentate ca **având proprietăți** pentru tratare sau pentru prevenirea bolilor la oameni și/sau animale.

Medicament pe bază de plante - orice medicament, exclusiv **conținând** ca ingrediente active unul sau mai multe medicamente pe **bază** de plante.

Substanță activă - orice **substanță destinată utilizării** la fabricarea unui medicament care, atunci **când** este utilizată cu acest scop, devine un ingredient activ al medicamentului.

Excipient (substanță auxiliară) - orice component al unui medicament produs care nu este o **substanță activă (adjuvanți, stabilizatori, conservanți antimicrobieni, diluanți, antioxidanți etc.)**.

Structura unei monografii farmacopeice individuale

Titlul. Titlurile monografiei sunt **în engleză și în franceză în** respectivele versiuni și **există** un subtitlu latin.

Mase atomice și moleculare relative - masa **atomică relativă** (Ar) sau masa **moleculară relativă** (Mr), **afișate la începutul fiecărei** monografii, nu constituie standarde analitice pentru **substanțele** descrise.

Număr de registru al serviciului de abstracte chimice (Cas) - numerele de registru CAS sunt incluse **în** monografiile pentru **informații**, acolo unde este cazul, pentru a oferi acces convenabil la **informații** utile, fiind un **număr de marcă înregistrată** a **Societății** Chimice Americane.

Definiție - constituie **definiția oficială** a **substanței** sau a preparatului. Acolo unde sunt prescrise limitele de **conținut**, se face trimitere la metoda **descrisă** la punctul Test (**Impurități/Dozare**). **În** monografiile despre medicamente pe **bază** de plante, **definiția indică dacă** subiectul monografiei este, de exemplu, **întregul** medicament sau medicamentul sub **formă** de pulbere.

Producţie - se atrage **atenţia** la anumite aspecte ale procesului de fabricaţie, obligatorii pentru **producători**, cu **excepţia** cazului **în** care se prevede altfel.

Caractere - **declaraţiile** de la acest titlu nu trebuie interpretate **în** sens strict **şi** nu sunt **cerinţe**.

Solubilitate - se **indică** gradul de solubilizare **într-un** anumit solvent la o **temperatură cuprinsă între** 15 °C **şi** 25 °C: cantitatea de solvent pentru dizolvarea 1,0 g de **substanţă** (*tabelul 1.1.*).

Tabelul 1.1.

Expresii folosite la exprimarea **solubilităţii** **substanţelor** medicamentoase

Termeni	Cantitatea de solvent (ml) pentru dizolvarea 1,0 g de substanţă			
Foarte uşor solubil	Mai puţin de	1		
Liber solubil	De la	1	Până la	10
Solubil	De la	10	Până la	30
Moderat solubil	De la	30	Până la	100
Puţin solubil	De la	100	Până la	1000
Foarte puţin solubil	De la	1000	Până la	10000
Practic insolubil	Mai mult de			10000

Termenul „**parţial solubil**” este folosit pentru a descrie un amestec **în** care numai unele componente se **dizolvă**, iar termenul „**miscibil**” pentru a descrie un lichid miscibil **în** toate **proporţiile** cu solventul declarat.

Identificare - testele din **această secţiune** nu sunt concepute pentru a da o confirmare **completă** a structurii chimice sau a **compoziţiei** produsului, ci doar **să** confirme, cu un grad acceptabil de **siguranţă**, **că** **substanţa** este **conformă** cu descrierea de pe **etichetă**. Pot fi propuse una sau mai multe metode de identificare, chimice sau fizico-chimice.

Teste - acest compartiment include diverse teste de calitate (constante fizice, **impurităţi** comune **şi/sau** specifice **şi** limitele de acceptare a acestora, **conţinut** de **apă** etc.).

Dozare - compartimentul cuprinde metoda de dozare pentru determinarea **conţinutului** cantitativ de **substanţă activă**.

Impurităţi - capitolul **conţine** o **listă** cu toate **impurităţile** cunoscute **şi** **potenţiale** care au fost detectate, desemnate cu una sau mai multe literele ale alfabetului.

Depozitare - **informațiile și recomandările** de la **această rubrică** nu constituie o **cerință farmaceutică** obligatorie, fiind specificate **condiții** speciale de depozitare, care trebuie **îndeplinite**.

În monografiile sunt utilizate **următoarele** expresii:

- **Într-un recipient etanș** - produsul este depozitat **într-un** container **etanș** care se va deschide atent, **într-o atmosferă umedă**
- **Protejat de lumină** - produsul este stocat **într-un** recipient confecționat dintr-un material care absoarbe lumina **actinică**, suficient pentru a proteja **conținutul** de **schimbările** induse de o astfel de **lumină**; sau **într-un** recipient **închis** cu un capac exterior, care **oferă** o astfel de **protecție**; sau este depozitat **într-un** loc din care o astfel de **lumină** este **exclusă**.

Dezvoltarea **relațiilor internaționale științifice**, tehnice, comerciale și economice este **imposibilă fără** standardizarea **internațională**. Scopul principal al **cooperării internaționale** în domeniul **standardizării** este armonizarea standardelor **naționale** cu cele **internaționale** pentru a **îmbunătăți** nivelul **științific și tehnic**, calitatea și competitivitatea produselor pe **piața mondială**.

Sistemul modern de asigurare a **calității** medicamentelor este recunoscut la nivel global - GxP. Acest sistem **acoperă** toate etapele ciclului de **viață** al unui medicament, de la dezvoltarea **farmaceutică**, testare, fabricare, depozitare **până** la utilizarea **finală**, și anume:

- Studii preclinice (de laborator), guvernate de regulile GLP
- Studii clinice, guvernate de regulile GCP
- Fabricarea, **reglementată** de regulile GMP
- Depozitarea, **guvernată** de regulile GSP
- **Comerțul** cu ridicata, guvernate de regulile GDP
- **Comerțul** cu **amănuntul**, guvernate de regulile GPP

Primele reguli GMP au fost adoptate **în 1963 în SUA**, apoi **în Canada**, **în Italia**, **în Anglia și în alte țări**. Regulile GMP sunt **orientări** generale pentru organizarea procesului de **producție și** pentru efectuarea controalelor și **conțin îndrumări** practice minime pentru **păstrarea corectă** a **evidenței** moderne.

Pe baza regulilor GxP, **în R. Moldova** au fost elaborate standarde și documente care **reglementează** calitatea produselor. **În** perioada de dezvoltare **rapidă** a industriei farmaceutice, au **apărut** probleme legate de calitatea produselor farmaceutice finite care nu puteau fi rezolvate doar prin consolidarea analizei farmaceutice. Drept urmare, asigurarea **calității** medicamentelor a devenit **posibilă** pe baza regulilor GxP.

CAPITOLUL II.

ANALIZA FARMACEUTICĂ. ASPECTE GENERALE

2.1. Criteriile **şi particularităţile** analizei farmaceutice

Analiza **farmaceutică** este o parte **componentă** a chimiei farmaceutice, **axată** pe caracterizarea **chimică** **şi** analiza **substanţelor** biologic active la toate etapele de producere. Acest tip de **analiză prezintă** un **şir** de **particularităţi**, ce **derivă** din diversitatea naturii SM analizate (organice, anorganice, radioactive, **compuşii** organici cu structuri alifactice simple **până** la **substanţe** naturale biologic active cu structuri complexe), din gama extrem de **largă** a **concentraţiilor** de analizat **în probă ş.a.**

Obiectele analizei farmaceutice nu sunt doar SM individuale, ci **şi** amestecurile cu un **număr** diferit de componente.

Metodele de **analiză farmaceutică necesită îmbunătăţiri** sistematice ca urmare a **creşterii** continue a **cerinţelor** privind calitatea **şi** puritatea medicamentelor, **şi** a **substanţelor** active. **Creşterea** numărului de medicamente impune dezvoltarea de noi metode de **analiză**.

Cerinţele înaintate faţă de analiza farmaceutică sunt foarte mari. Acestea trebuie **să** fie suficient de specifice **şi** sensibile, precise **în** raport cu standardele stipulate de DAN, **să** fie rapide **şi** accesibile, cu utilizarea unor **cantităţi** minime de SM sau de forme farmaceutice **şi** de reactivi **testaţi**.

În funcţie de sarcinile stabilite, analiza **farmaceutică** include diferite forme de control al **calităţii** medicamentelor: analiza **farmacopeică**, controlul pas cu pas pe parcursul producerii medicamentelor, analiza **expresă** a formelor farmaceutice magistrale **şi** analiza **biofarmaceutică**.

Analiza **farmacopeică reprezintă** un set de metode de cercetare a medicamentelor **şi** a formelor de dozare, stabilite **în** farmacopei sau **în altă documentaţie** de reglementare **şi tehnică** (MF, **specificaţii** de calitate). Pe baza rezultatelor analizei farmacopeice se trag concluzii cu privire la conformitatea medicamentului cu **cerinţele** farmacopeii sau alte DAN. **Dacă** se **constată** abateri de la aceste **cerinţe**, medicamentul nu este permis pentru utilizare. Concluzia despre calitatea unui medicament poate fi **făcută** numai pe baza analizei unui **eşantion**, iar modalitatea **şi** regulile de prelevare a **eşantionului** sunt descrise **în** farmacopei.

Analiza **farmacopeică** permite stabilirea **identităţii** **şi purităţii** unui medicament, determinarea **conţinutului** cantitativ al **substanţelor** farmacologic active sau al ingredientelor, care **alcătuiesc** forma de dozare.

Deși fiecare etapă a analizei farmaceutice are un scop concret și specific, ele sunt interdependente, se **completează** reciproc și nu pot fi percepute izolat (de ex., punctul de topire, solubilitatea, pH-ul **soluției** apoase etc. sunt criteriile **atât** pentru identificare, **cât și** pentru puritatea unei SM).

Toate metodele și tehnicile de lucru pentru parametrii de control sunt descrise **în** MF, uneori fiind identice pentru mai multe SM. Cu scopul **unificării cerințelor către modalitățile** petrecerii analizelor, sunt elaborate monografiile farmacopeice comune, unde sunt sistematizate mai multe metode de **analiză calitativă și cantitativă**.

La diferite etape ale analizei farmaceutice, **în funcție** de sarcinile stabilite, **prezintă** importanță anumite criterii precum selectivitatea, sensibilitatea, **acuratețea**, timpul pentru **analiză**, cantitatea **consumată** de medicament analizat sau forma **farmaceutică**.

Selectivitatea metodei este foarte **importantă** la analiza amestecurilor de **substanțe**, deoarece face **posibilă** determinarea **cantitativă** a **fiecărui** component. Metodele analitice selective permit determinarea **conținutului** componentului principal **în prezența** produselor de descompunere și a altor **impurități**, a **excipienților**.

Cerințele față de precizia și sensibilitatea analizei farmaceutice depind de obiectul și de scopul studiului. **Când se testează** gradul de puritate al unui preparat, se folosesc tehnici extrem de sensibile, ce permit stabilirea **conținutului** minim de **impurități**.

La efectuarea controlului la etapele de producere sau la nivel de farmacie, un factor important este timpul necesar pentru efectuarea analizei. De aceea, se aleg metode care permit efectuarea analizei **în** intervale de timp **cât** mai scurte, dar cu o precizie **suficientă**. **În** determinarea **cantitativă** a unei SM, se **utilizează** metode care se disting prin selectivitate și precizie **ridicată**.

O **măsură a sensibilității** unui **răspuns** analitic este *limita de detecție* - cantitatea **minimă** **în** care, conform acestei metode, **prezența** analitului poate fi **detectată** cu un nivel de **încredere** acceptat. Acest parametru trebuie luat **în** considerare atunci **când** se **dezvoltă** metode de **analiză** farmaceutică calitative și cantitative.

Termenul „**precizie**” include simultan **două** concepte: reproductibilitatea și **acuratețea** rezultatelor **obținute**. Reproductibilitatea se **referă** la dispersia rezultatelor testului comparativ cu media, iar **acuratețea** la **diferența** dintre **conținutul** real și cel **găsit** al **substanței**. Precizia analizei pentru fiecare **metodă** este **diferită** și depinde de mai **mulți** factori: calibrarea instrumentelor de **măsurare**, precizia **cântăririi** sau **măsurării**, **experiența**

analistului etc. De ex., **acurateţea determinărilor** titrimetrice poate fi **crescută** prin utilizarea microbiuretelor, a **căror** utilizare reduc semnificativ erorile rezultate din **măsurarea inexactă**, scurgerile **şi** efectele de temperatură.

Eroarea este **permisă** **şi** la prelevarea unui **eşantion**. **Cântărirea** probei **în** timpul analizei **substanţei** medicamentoase se **efectuează** cu o precizie de $\pm 0,2$ mg. Atunci **când** se ia o **probă** de 0,5 g de preparat, **uzuală** pentru analiza **farmacopeică**, **şi** precizia de **cântărire** este de $\pm 0,2$ mg, eroarea **relativă** va fi de 0,4%. La o **analiză** expres nu este **necesară** o precizie de **cântărire** **şi** proba se ia cu o precizie de $\pm (0,001-0,01)$ g, **adică** cu o eroare **relativă marginală** de 0,1-1%. Acest lucru poate fi atribuit **acurateţei cântăririi** unei probe pentru analiza **colorimetrică**, a **cărei acurateţe** a rezultatelor este de $\pm 5\%$.

La determinarea **cantitativă**, prin orice **metodă chimică** sau fizico-**chimică**, pot exista trei grupuri de erori: grave (gafe), sistematice (definite) **şi** aleatorii (nedefinite).

Erorile grave sunt rezultatul calculului **greşit** al analistului, atunci **când efectuează** oricare dintre **operaţiunile** de determinare, sau calcule efectuate incorect. Rezultatele cu erori grave sunt eliminate ca fiind ne-calitative.

Erorile sistematice **reflectă** corectitudinea rezultatelor analizei. Acestea **distorsionează** rezultatele **măsurătorilor**, de obicei **într-o direcţie (pozitivă sau negativă)** cu o **anumită** valoare **constantă**. Motivul erorilor sistematice **în analiză** poate fi, de ex., higroscopicitatea preparatului la **cântărirea** probei; **imperfecţiunea** dispozitivelor, aparatelor de **măsurare**; **experienţa** analistului etc. Erorile sistematice pot fi **parţial** eliminate prin **corecţii**, calibrarea instrumentului etc. **Întotdeauna** este **necesară** certitudinea **că** eroarea **sistematică** este **proporţională** cu eroarea dispozitivului **şi** nu **depăşeşte** eroarea aleatorie.

Erorile aleatorii oglindesc reproductibilitatea rezultatelor analizei **şi** sunt cauzate de variabile necontrolate. Media **aritmetică** a erorilor aleatorii tinde **către** zero la efectuarea mai multor experimente **în aceleaşi condiţii**. Prin urmare, pentru calcule, este necesar **să** nu se utilizeze rezultatele **măsurătorilor** unice, ci media mai multor **determinări** paralele.

Corectitudinea rezultatelor **determinărilor** este **exprimată** prin eroarea **absolută** **şi** eroarea **relativă**. Eroarea **absolută** este **diferenţa** dintre rezultatul **obţinut** **şi** valoarea **reală**, **şi** se exprimă **în aceleaşi unităţi** ca **şi** valoarea **determinată** (grame, mililitri, procente). Eroarea **relativă** este raportul dintre eroarea **absolută** **şi** valoarea **reală** a valorii determinate, **şi** se

exprimă ca procent (înmulțind valoarea rezultată cu 100). Erorile relative ale **determinărilor** prin metode fizico-chimice includ **atât acuratețea operațiilor pregătitoare (cântărire, măsurare, dizolvare), cât și precizia măsurătorilor** pe aparat (eroare **instrumentală**). Valorile erorilor relative depind de metoda **utilizată** pentru efectuarea analizei și de obiectul analizat - o **substanță individuală** sau un amestec multicomponent. Precizia metodelor biologice este mult mai **mică decât** a celor chimice și fizico-chimice.

Eroarea **relativă** de determinare poate fi **redușă** prin **creșterea** numărului de **măsurători** paralele. De obicei, **în** analiza **farmaceutică**, se **efectuează** 3-6 **măsurători** paralele, iar la procesarea **statistică** a rezultatelor **determinării** cel **puțin șapte**.

2.2. Identificarea **substanțelor** medicamentoase

Identificarea **substanțelor** medicamentoase (medicamentelor) are drept scop punerea **în evidență** a unor fragmente structurale care sunt responsabile de activitatea **farmacologică**. Identificarea poate fi **definită ca o confirmare a identității substanței medicamentoase (forme farmaceutice) analizate în baza cerințelor (indicilor) farmacopeii sau DAN. Condiție indispensabilă** pentru aprecierea **obiectivă** a **identității substanțelor** medicamentoase este identificarea ionilor și grupelor **funcționale** care **determină acțiunea** lor **farmacologică**. Identificarea SM se **efectuează** prin metode fizice, chimice și fizico-chimice.

Identitatea medicamentelor (SM și forme **farmaceutică**) este **confirmată și** de astfel de indici ca aspectul, **proprietățile și** constantele fizice, solubilitatea **în diverși solvenți**, care **oferă** caracteristici orientative asupra **substanței** analizate.

Proprietățile fizice ale SM solide se **apreciază după** forma cristalelor sau aspectul **substanței** amorfe, stabilitatea lor la **lumină**, oxigenul din aer, higroscopicitatea și gradul de volatilizare, miros, culoare, gradul de **albeață**.

Prin metode fizice se **apreciază** intervalul de **temperatură** al **distilării**, punctul de topire, solidificarea, densitatea, puterea rotatorie **specifică**, indicele de **absorbție** specific, indicele de **refracție și** alte constante fizice.

Reacțiile chimice, utilizate **în** analiza **farmaceutică**, sunt **însoțite** de efecte analitice: formarea de **compuși colorați, gazoși** sau insolubili **în apă**. **Aceștia** din urmă pot fi **identificați după** punctul de topire.

Marea majoritate a **reacţiilor** de identificare a **compuşilor** anorganici sunt **reacţiile** de determinare a cationilor **şi** a anionilor din moleculele **substanţelor** medicamentoase. Dintre cationii **şi** anionii anorganici bioactivi un interes mai mare **prezintă următorii**: cationi: Al^{3+} , NH_4^+ , Ag^+ , As^{3+} , Bi^{3+} , Ca^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Li^+ , Mg^{2+} , Hg^{2+} , Na^+ , K^+ , Zn^{2+} etc., **şi** anioni: Br^- , BO_3^- , $B_4O_7^{2-}$, Cl^- , I^- , PO_4^{3-} , NO_2^- , NO_3^- , SO_4^{2-} etc. (vezi 3.1. **Reacţii** de identificare pentru cationi **şi** anioni anorganici).

La identificarea **substanţelor** medicamentoase organice se folosesc **reacţii** generale de grup **şi** **reacţii** specifice.

Reacţiile generale dau **aceiaşi** efect analitic cu **aceleaşi** seturi de reactivi. Ph.Eur. 10.0 include monografia **farmacopeică comună „Reacţii** de identificare pentru ioni **şi** grupe **funcţionale”**, în care sunt descrise **reacţiile** comune pentru ioni, grupe **funcţionale** **şi** fragmente structurale (*tabelul 2.1.*).

Tabelul 2.1.

Reacţii generale de identificare conform Ph. Eur. 10.0

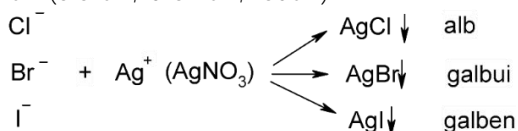
Nr. p/r	Cationi	Nr. p/r	Anioni	Nr. p/r	Grupe funcţionale / Fragmente structurale
1.	Aluminiu	1.	Acetaţi	1.	Acetil
2.	Săruri de amoniu	2.	Bromuri	2.	Alcaloizi
3.	Săruri de amoniu şi săruri de baze volatile	3.	Benzoaţi	3.	Amine aromatice primare
4.	Antimoniu	4.	Carbonaţi şi Hidrogeno-carbonaţi	4.	Barbiturice, fără azot substituit
5.	Arsen	5.	Cloruri	5.	Esteri
6.	Bismut	6.	Citraţi	6.	Xantine
7.	Calciu	7.	Lactaţi		
8.	Fier	8.	Ioduri		
9.	Plumb	9.	Nitraţi		
10.	Magneziu	10.	Fosfaţi (ortofosfaţi)		
11.	Mercur	11.	Salicilaţi		

Nr. p/r	Cationi	Nr. p/r	Anioni	Nr. p/r	Grupe funcționale/ Fragmente structurale
12.	Potasiu	12.	Sulfati		
13.	Argint	13.	Tartrați		
14.	Sodiu				
15.	Zinc				

În funcție de structura chimică a substanței, pot fi necesare proceduri preventive de pregătire pentru identificare (hidroliză, mineralizare, transfer sub formă de săruri etc.). De ex., pentru determinarea atomilor de halogen din molecula derivaților halogenați ai alcanilor se efectuează mineralizarea halogenului (vezi 4.2.3. Metode de determinare a halogenilor în compuși organici); se aplică și alte metode de transfer a unui atom sau grupare în stare ionizată (de ex., identificarea ionului sulfat în sulfatul de bariu).

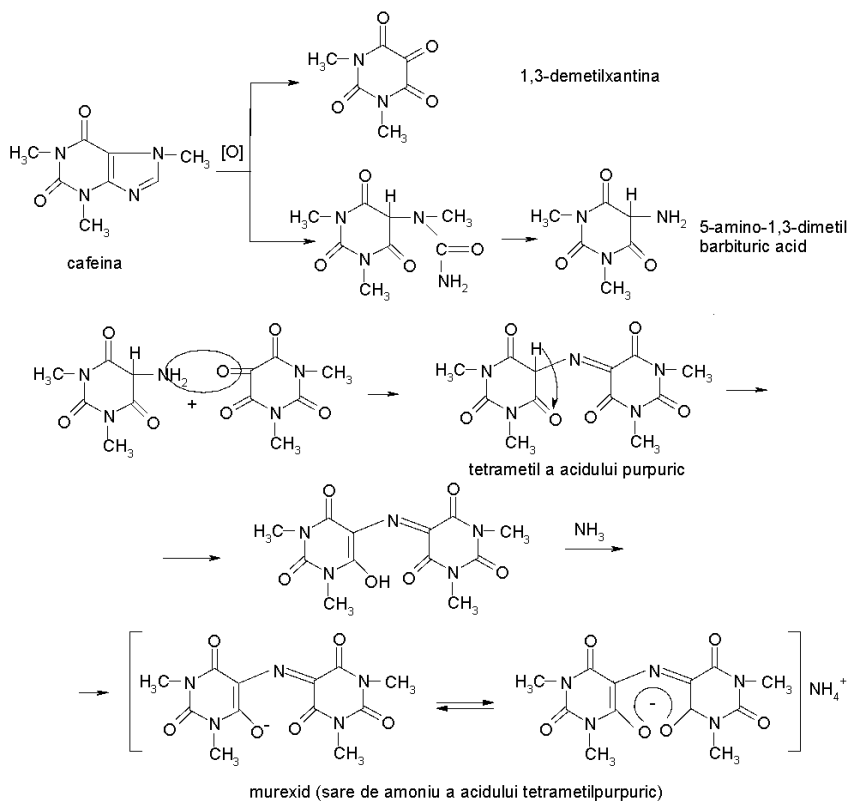
Reacțiile specifice dau un efect analitic specific cu reactivii corespunzători. Reacțiile specifice pentru grupe funcționale și fragmente structurale vor fi elucidate în capitolele corespunzătoare. De ex., identificarea hidroxilului alcoolic și a grupei esterice poate fi efectuată prin reacții specifice corespunzătoare (vezi 4.3. Substanțe medicamentoase din grupul alcoolilor, eterilor și esterilor).

Reactivii de grup manifestă efecte analitice diferite cu reprezentanții din același grup. De ex., azotatul de argint este un reactiv de grup pentru halogenuri (cloruri, bromuri, ioduri):



Reactiv de grup pentru hidroxilul fenolic poate servi clorura de fier (III), care formează compuși complecși, a căror culoare și componentă depinde de numărul grupelor hidroxilice, de locul ocupat în inelul benzenic, de prezența altor grupe funcționale, de pH, de temperatură (vezi 6.1. Substanțe medicamentoase din grupul fenolului și chinonei).

O reacție de grup pentru derivații de xantină este formarea murexidului roșu-purpuriu:

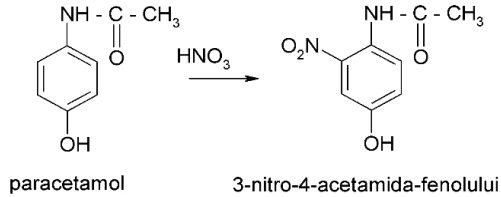


Majoritatea **substanțelor** medicamentoase, utilizate **în** practica medicală, sunt **substanțe** organice ce pot fi identificate cu ajutorul **reacțiilor** chimice expuse **în** continuare.

2.2.1. Reacții chimice generale ale **compușilor** organici

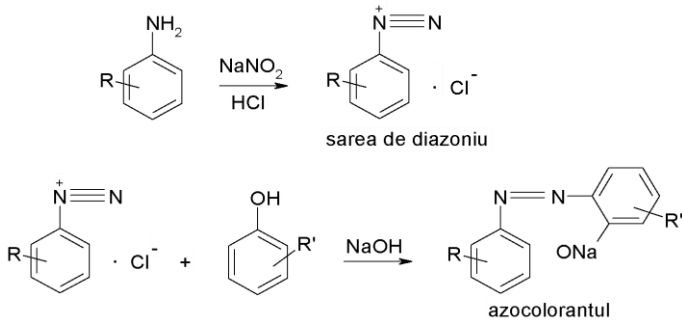
- **Reacțiile de nitrare și de nitrozare**

Pentru identificarea unor medicamentoase (paracetamol, fenobarbital etc.) se **folosește** reacția de nitrare a ciclului aromatic, de formare a mono-, di- și trinitroderivaților de culoare **galbenă**:



• **Reacțiile de diazotare și de cuplare azoică**

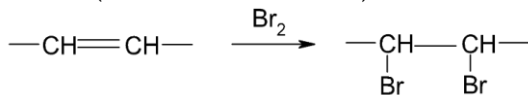
Acest tip de reacții se folosește pentru identificarea SM din grupul derivaților de fenol, aminelor aromatice primare (sulfonamide, acid *p*-aminobenzenic etc.), nitroderivaților aromatici primari după procedura de reducere. În urma acestor reacții se formează azocolorant de culoare roșie:



Interacțiunea sărurilor de diazoniu cu fenolii sau cu aminele aromatice are loc în pozițiile *orto*- sau *para*- față de grupările hidroxile sau amine, preferabilă fiind poziția *para*-.

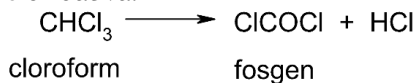
• **Reacțiile de halogenare și de dehalogenare**

Identificarea legăturii duble se bazează pe reacția de halogenare, de alipire a bromului (ultimul se decolorează):

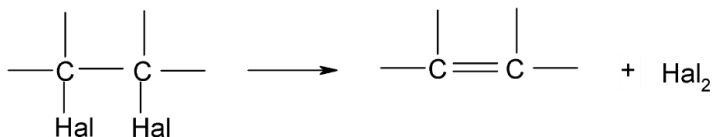


Reacția de dehalogenare poate parcurge în trei direcții:

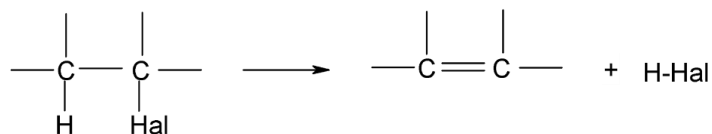
- dehalogenare oxidativă:



- dehalogenare **dublă**:



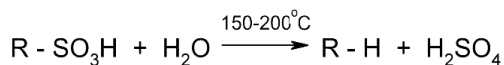
- dehidrodehalogenare:



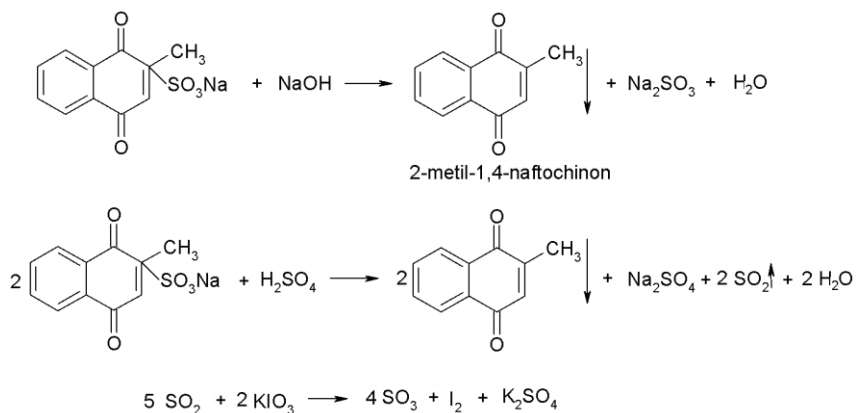
După dehalogenare se identifică produsele **reacţiilor**.

- Reacţii de desulfurare**

Desulfurarea este procesul de **înlăturare** a grupei $-\text{SO}_2\text{X}$ din compusul organic:



Prin desulfurare poate fi identificat menadionul bisulfid de sodiu (**reacţie neoficială**) atât în mediu acid, cât și în mediu bazic:



În ambele medii, produsul **reacţiei** este 2-metil-1,4-naftochinona care cade în precipitat și se **identifică după** punctul de topire. În mediul

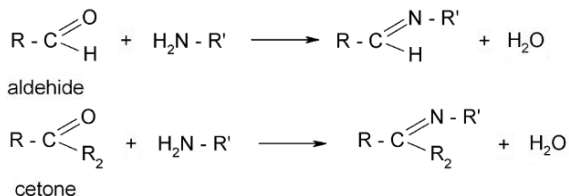
acid, pe lângă acest precipitat, se elimină dioxid de sulf care, fiind trecut prin soluție de iodat de potasiu, o colorează în galben, prin formarea iodului molecular.

- **Reacțiile de condensare a compușilor carbonilici**

Compușii, ce conțin gruparea C=O (oxo), sunt numiți compuși carbonilici. Există două clase de compuși carbonilici - aldehide și cetone:

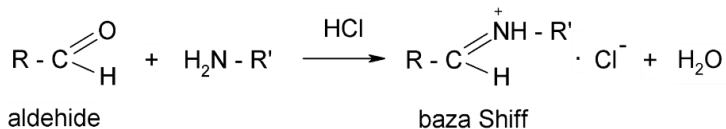


La reacțiile de condensare a compușilor carbonilici pot fi atribuite interacțiunile cu aminele primare (hidroxilamină, hidrazină, semicarbazidă) și alți aminoderivați după schema generală:



În funcție de structura chimică a SM analizate și a reagentului, produsele reacțiilor de condensare a compușilor carbonilici pot fi compuși cu sau fără culoare, insolubili în apă și cu punct de topire bine conturat. Această grupă de reacții se folosește pentru identificarea substanțelor medicamentoase care conțin grupare aminică, aldehydică și cetonică.

Prin condensarea aldehidelor cu aminele primare în mediu acid se obțin bazele Schiff:

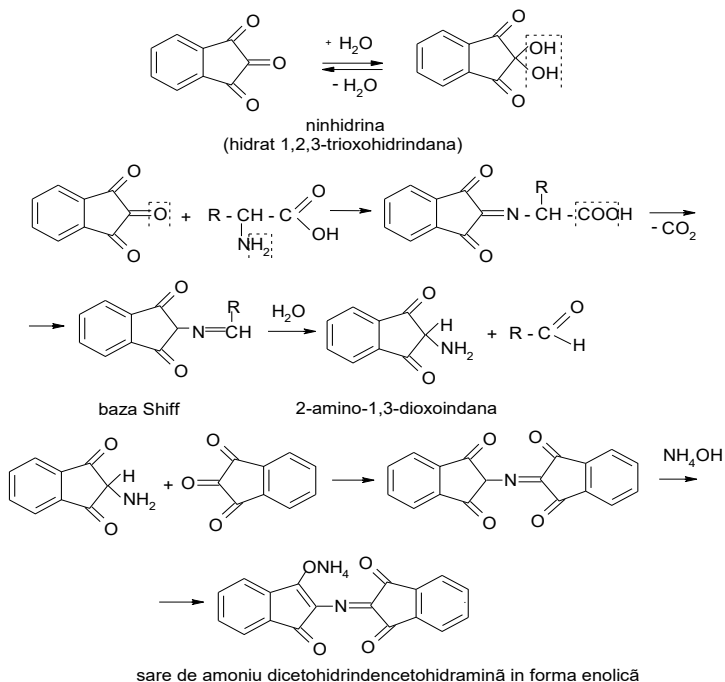


Bazele Schiff sunt colorate în galben, în roșu sau în portocaliu.

- **Reacțiile condensării oxidative**

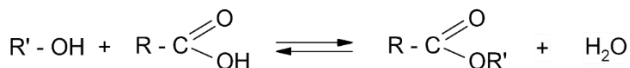
Reacțiile condensării oxidative cu participarea aldehidelor stau la baza unor reacții folosite pe larg în analiza farmaceutică precum formarea colorantului aurinic, proba ninhidrică, formarea murexidului etc.

Reacția ninhidrinică este comună pentru α -aminoacizi, polipeptide. Ninhidrina (hidrat de 1,2,3-trioxohidrandan) **formează** cu amoniacul, eliberat din **acești compuși**, un produs de condensare - dicetohidrandencetohidramină - colorat în albastru-violet:

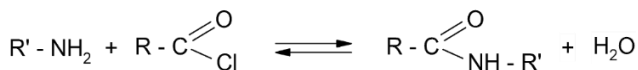


• **Reacții de esterificare, de acilare și de hidroliză**

Pentru identificarea SM cu **conținut** de grupa hidroxil -OH (**alcoolică, fenolică, enolică și în grupa carboxilică**) se **folosește** reacția de esterificare, iar pentru identificarea esterilor - **reacția de hidroliză**:

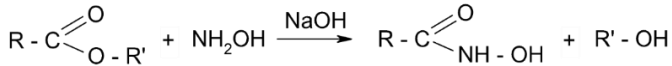


În analiza **funcțională** se **folosește și** reacția de acetilare a aminoderivaților și invers - hidroliza **derivaților acilați**:

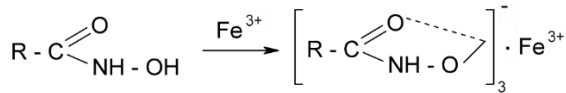


Esterii, **derivații acilați și** produsele lor, formate la **hidroliză**, pot avea miros specific, punct de topire stabil sau alte constante, ce **confirmă** identitatea SM.

O **reacție comună** de identificare a SM, ce **conțin în moleculă** grupa-rea **esterică**, lactonică sau lactamică, este **reacția hidroxică**. La hidro-liza esterilor **în** mediu alcalin, **în prezență** hidroxică, se **obțin** acizi hi-droxamici:



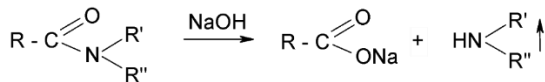
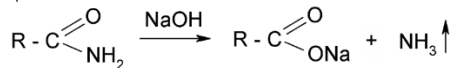
Acizii hidroxici **reacționează** cu **sărurile** metalelor, de ex. cu ionul de fier (III), cu formarea de **săruri** complexe:



Sarea de fier a acidului hidroxic are culoare **roșu-vișiniu**.

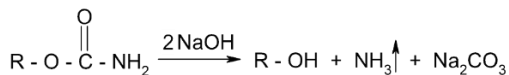
• **Reacțiile de descompunere a aminelor și a derivaților amidei**

Amidele acizilor aromatici **și** heterociclici, la **încălzire** cu baze alca-line, se descompun cu eliberare de amoniac sau amine alchilice, detectate **după** mirosul specific:



Aceste **reacții** stau la baza **identificării** salicilamidei, nicotinamidei etc.

Derivații de uretan, sub **acțiunea** bazelor, **formează** alcoolii, amoniac **și** carbonat de sodiu:



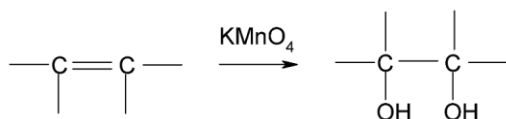
Pentru identificarea ureidelor aciclice sau ciclice, alchilureidelor sulfoacizilor, **derivaților** de **guanidină și semicarbazidă** se **aplică** hidroliza

în mediu bazic, în urmă căreia se formează amoniac, detectat după miros sau colorarea hârtiei de turnesol în albastru.

• **Reacțiile de oxidare-reducere**

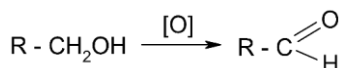
Procesele redox stau la baza identificării mai multor SM. Reacțiile de hidrare a **nitroderivaților** (cu zinc metalic în mediu acid) se utilizează pentru **obținerea aminelor și obținerea ulterioară a azocompușilor colorați**.

Procesul de oxidare **hidratantă** are loc în mediu bazic, în prezența permanganatului de potasiu, care se **decolorează**:



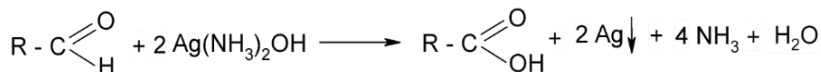
Trebuie reținut faptul că permanganatul de potasiu se **decolorează și în prezența unor compuși ușor oxidabili** (fenoli, enoli, aldehide, alcooli, amine etc.).

Pentru identificarea SM cu **conținut de grupă alcoolică primară** se folosește reacția de oxidare a alcoolilor până la aldehide:

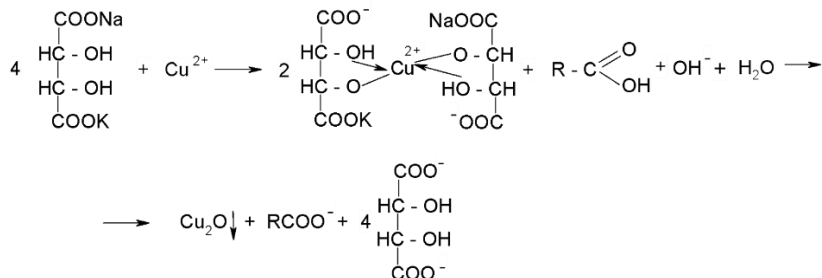


SM cu **proprietăți reducătoare** (cu conținut de grupe aldehydică, α-cetolică, hidrazidică etc.) se **identifică prin reacții de formare a „oglinzii de argint”**, cu sulfat de cupru, tartrat de potasiu, sodiu-soluție (reactivul Fehling), cu tetraiodomercurat (II) de potasiu în mediu bazic (reactivul Nessler).

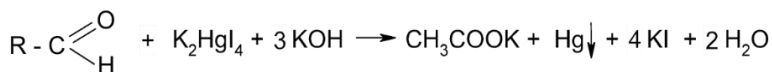
Reacția de formare a „oglinzii de argint” se bazează pe oxidarea argintului din **soluția amoniacală** de nitrat de argint:



Cu reactivul Fehling, la **încălzire**, se **obține la început** precipitat galben de oxid de cupru (II), **apoi** precipitat **roșu** de oxid de cupru (I):



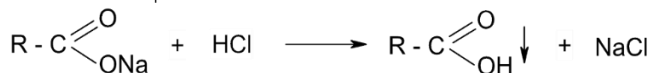
Acțiunea reactivului Nessler se bazează pe reducerea mercurului în mediu alcalin:



2.2.2. Reacțiile de formare a sărurilor și a compușilor complecși

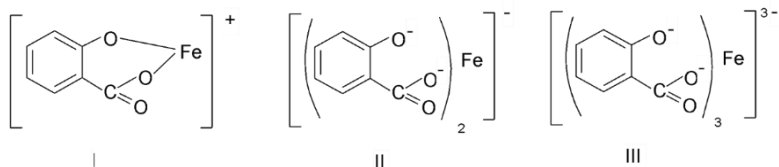
La identificarea **compușilor** organici (acizilor carboxilici, aminoacizilor, alcaloizilor, hormonilor, unor antibiotice etc.) se folosesc **săruri** anorganice de fier (III), de cupru (II), de mercur (II), de plumb, cu care **formează săruri și compuși complecși**, cu **modificări** de culoare sau precipitate colorate.

Sărurile de sodiu și de potasiu ale acizilor organici (benzenic, salicilic etc.) se **identifică** prin neutralizare cu acizi minerali:

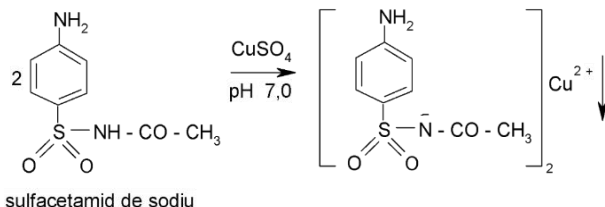


În urma acestor **reacții** se **eliberează** acizi insolubili în apă, **identificați după** punctual de topire sau **după reacții** colorate cu **sărurile** metalelor grele.

Clorura **fierică** (III) **formează** cu fenolii ioni **complecși** - **fenolați** de fier ($\text{C}_6\text{H}_5\text{OFe}^{2+}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_2\text{Fe}^+$), **colorați** în albastru sau violet. **Componența complecșilor și colorația** acestora depinde de cantitatea hidroxililor fenolici, de **influența** altor grupe **funcționale** și de mediul **reacției**. De ex., acidul salicilic, **în funcție** de valoarea pH-lui, **formează compuși** I (pH-1, **colorație violetă**); **compuși** II (pH-2,5, **colorație roșie**); **compuși** III (pH-7,4, **colorație galbenă**):



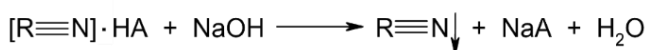
Sărurile de cupru (II), în mediu neutru, formează compuși complecși cu preparatele silfanilamide, se diferențiază prin solubilitate și culoare:



2.2.3. **Reacții** pentru identificarea bazelor organice și a sărurilor lor
Un număr mare de SM se prezintă sub formă de baze organice și săruri ale acestora: compuși alifatici și aromatici cu conținut de azot, heterociclici precum și preparatele alcaloizilor, unele vitamine, hormoni, antibiotice.

Pentru identificarea sărurilor bazelor organice se folosesc două tipuri de reacții. Primul tip de reacții se bazează pe precipitarea bazei organice și descoperirea acidului legat de bază, iar cel de-al doilea tip de reacții - pe utilizarea reactivelor de precipitare și de culoare.

O reacție de grup pentru sărurile bazelor organice cu acid anorganic și organic este reacția acido-bazică cu soluția de hidroxid de sodiu:



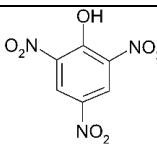
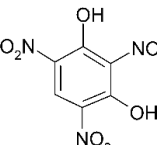
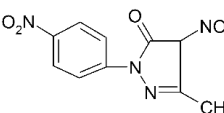
În acest caz, baza organică este precipitată, fiind ulterior extrasă cu un solvent organic și identificată după punctul de topire sau cu ajutorul unei reacții de culoare. Anionii acizilor se depistează în filtrat după separarea precipitatului bazei.

Pentru identificarea bazelor organice și a sărurilor lor se utilizează pe larg reactivii de precipitare, numiți și „reactivi alcaloidali comuni” (tabelul 2.2.). Denumirea dată este una inexactă, deoarece cu reactivii de

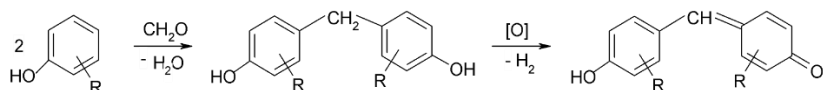
precipitare **interacționează** multe baze organice cu **conținut** de azot. Reacții de precipitare **formează** cu **sărurile** alcaoloizilor și ale altor baze organice precipitate amorphe sau cristaline, incolore sau colorate, pentru care aspectul, forma cristalelor, punctul de topire servesc drept criterii de identificare.

Tabelul 2.2.

Reactivi de precipitare

Numele reactivului	Compoziție chimică	Culoarea precipitatului format
Soluție de iod iodurat (reactivul Lugol - Wagner - Bouchardat)	$K[I_3]$	Maro
Soluție de tetraiodobismutat de potasiu	$K[BiI_4]$	Portocaliu sau roșu
Soluție de tetraiodomercurat (II) de potasiu (reactivul Mayer)	$K_2[HgI_4]$	Alb sau galben deschis
Soluție de iodură de cadmiu în iodură de potasiu (reactivul Marme)	$K_2[CdI_4]$	Alb
Soluția acidului fosfomolibdenic în acid azotic (reactivul Sonnenschein)	$H_3PO_4 \cdot 12M_0O_3 \cdot 2H_2O$	Alb sau galben deschis
Soluție apoasă a acidului silicowolframic (reactivul Bertrang)	$SiO_2 \cdot 12WO_3 \cdot 2H_2O$	Alb
Acid picric (soluția acidului picric 10%) - 2,4,6-trinitrofenol		Galben
Acid stiftic - 2,4,6- trinitrorezorcină		Galben
Acid picrolonic - 1-(p-nitrofenil)-3-metil-4-nitropirazol-5		Galben
Soluție de tanină 10%		Alb sau galben deschis

Reactivii de culoare **formează** cu alcaloizii și cu **sărurile** bazelor organice **colorații**, care servesc la identificarea lor. Dintre **aceștia** amintim: acidul sulfuric concentrat, acidul azotic concentrat, reactivul Erdmann (amestec de acid sulfuric concentrat și acid azotic concentrat), reactivul Frohde (acid sulfuric concentrat cu acid molidenic), reactivul Marquis (acid sulfuric concentrat cu **formaldehidă**) etc. **Interacțiunea** cu reactivii **nominalizați** se **bazează** pe procese de oxidare și de condensare. De ex., **acțiunea** reactivului Marquis **constă în reacția** de condensare prin oxidarea **substanțelor** ce **conțin** hidroxil fenolic cu **formaldehidă**:



Pentru a confirma **apartența** unui medicament la un anumit grup chimic se **utilizează reacții** de identificare a unei anumite grupe **funcționale** în molecula acestuia (de ex., alcool sau hidroxil fenolic, grup aromatic primar sau alifatic etc.). **Această analiză** se **numește analiză funcțională** a grupului.

În prezent **capătă o întrebuintare** tot mai **largă** metodele instrumentale de identificare a medicamentelor: spectrofotometria în diferite regiuni ale spectrului (IR, UV și VIS), cromatografia (HPLC, CG), polarimetria ș.a.

În compartimentul „Identificare” pentru SM sunt, de **regulă** indicate caracteristicile spectrelor de **absorbție în UV și IR**, parametrii altor metode fizico-chimice (R_f, putere rotatorie **specifică** etc.), precum și **două-trei reacții** chimice, cele mai specifice pentru acest medicament.

2.3. Controlul **purității substanțelor** medicamentoase

Unul dintre compartimentele de **importanță majoră** a analizei farmaceutice este controlul **purității** SM. Prin **impurități** se **înțelege** totalitatea **substanțelor străine**, adică totalitatea altor **substanțe**, **decât** SM farmacologic **activă**, dintr-o **substanță medicamentoasă** sau dintr-un medicament.

Importanța și necesitatea controlului **purității** sunt determinate de faptul **că prezența impurităților în SM** nu numai **că** reduce **acțiunea** lor **farmacologică**, dar și le face deseori periculoase pentru **sănătatea umană**. Monografiile farmaceutice pentru SM includ anumite metode de control al

purității, împreună cu metode de identificare și metode de dozare. Combinarea acestor metode face **posibilă** evaluarea **sigură** a **calității SM și a compatibilității** lor pentru utilizare **în medicină**. Determinarea **proprietăților** fizico-chimice și a **conținutului** cantitativ al unei **substanțe** medicamentoase **ajută** doar la evaluarea **indirectă** a **purității** acesteia. Prin urmare, controlul **conținutului de impurități** este o parte **necesară** a controlului calității SM.

Impuritățile din SM pot fi clasificate **în funcție** de **următoarele** criterii:

1. Surse și **căi** de contaminare: tehnologice generale, specifice și mecanice.
2. **Proprietățile** farmacologice: toxice, **modifică** semnificativ **proprietățile** farmacologice ale SM, și netoxice.
3. Metodele de determinare: determinate cu etalon (prin standard) și determinate prin metode **fără** etalon (non-standard).

Impurități tehnologice generale. Aceste **impurități** sunt legate de procesul tehnologic de producere și de utilizarea reactivilor. **Modalitățile** de contaminare a SM cu astfel de **impurități** sunt aplicarea diverselor procedee tehnologice, **în** care sunt **utilizați** reactivi comuni, de ex.: acizii sulfuric și clorhidric, **soluții** de amoniac, de **clorură** de calciu **anhidă** etc.

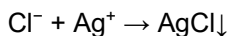
Impurități tehnologice generale sunt **considerați** ionii de cloruri, de **sulfati**, de amoniu, de calciu, de zinc, de fier, de metale grele, de arsen. Se mai **recomandă** controlul limitei de metale alcaline, de metale alcalino-**pământoase**, de aluminiu, de **azotați**, de **carbonați**, de **fosfați**.

*Limitele admisibile pentru **impuritățile anorganice** în proba de analizat, exprimate **în** grame (% m/m), se **apreciază** prin:*

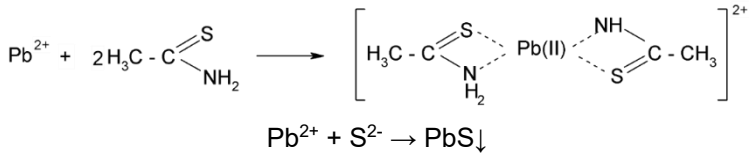
- compararea cu **soluții**-etalon, conform prevederilor din monografiile respective;
- metoda **fără** etalon;
- **lipsa/apariția** efectului analitic.

Ph. Eur. 10.0. **stabilește** principii clare de determinare pentru **acești** ioni.

Controlul limitei pentru cloruri. Ionul **clorură** **formează** cu nitratul de argint, **în funcție** de **concentrație**, o **opalescență**, o **turbureală** sau un precipitat alb cazeos de **clorură** de argint, insolubil **în** acid nitric și solubil **în** amoniac:

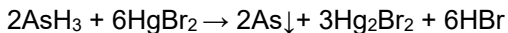
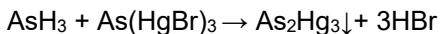
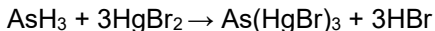
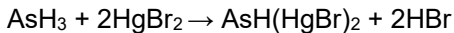
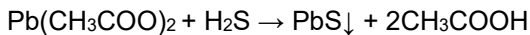
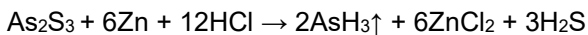


Controlul limitei de metale grele. Analiza la metale grele se **bazează** pe **interacțiunea** lor cu reactivul tioacetamidic sau cu **sulfură** de sodiu, cu formarea de **colorație** brună sau de precipitat negru:

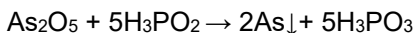
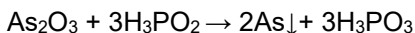
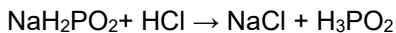


Controlul limitei de arsen. **Există** mai multe procedee consacrate **în** farmacopee controlului limitelor de arsen.

Metoda A. Se **bazează** pe reducerea cu praf de zinc a arsenului **până** la **arseniură** de hidrogen care, **în funcție** de **concentrație**, **colorează** **în** galben sau **în** portocaliu **hârtia**-indicator pentru arsen (**hârtia** având ca indicator bromura **mercurică**):

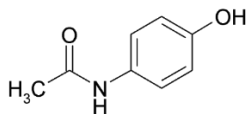


Metoda B. Se **aplică când** arsenul din proba de analizat este sub limita de sensibilitate a **reacției** cu hipofosfit de sodiu **în** mediu de acid clorhidric. Ca rezultat, se **formează** **colorație** brună:

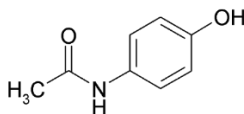


Impuritățile specifice sunt **compuși** caracteristici uneia sau mai multor SM cu o **structură** similară. Sursele de **impurități** specifice pot fi materiile prime, produsele intermediare de **sinteză** sau medicamentul propriu-zis, expus diverselor **transformări** **în** timpul **depozitării**. De ex., impuritatea **specifică** de 4-aminofenol este **controlată** **în** paracetamol, deoarece este, pe de o parte, **substanța** **inițială** **în** sinteza acestui medicament, iar pe de **altă** parte, poate fi un produs de degradare din cauza **depozitării**

necorespunzătoare, în urma hidrolizei, când umiditatea nu corespunde cerințelor de conservare.



Paracetamol



4-aminofenol

Odată cu înaintarea unor cerințe sporite față de calitatea SM și cu implementarea pe larg a metodelor instrumentale, s-a extins și spectrul impurităților specifice. Astfel, Ph. Eur. 10.0 reglementează în paracetamol, în afară de 4-aminofenol, încă 10 impurități specifice (*N*-(2-hidroxifenil)-acetamide, *N*-(4-hidroxifenil)propanamide, *N*-(3-cloro-4-hidroxifenil)acetamide, etc.), cu determinarea acestora prin metoda HPLC.

Impuritățile specifice pot fi toxice, pot reduce semnificativ efectul farmacologic principal al unui medicament (de ex., ionul de magneziu din clorura de calciu este un antagonist pentru acțiunea ionului de calciu la administrarea intravenoasă) sau pot provoca efecte secundare nocive (de ex., acidul salicilic în acid acetilsalicilic provoacă acțiune ulcerogenă).

Majoritatea SM organice, în special cu conținut de heteroatomi (azot, halogeni, sulf etc.), de sisteme carbociclice condensate saturate și nesaturate, de inele aromatice cu substituenți donatori de electroni și de alte grupări reactive, pot forma, în timpul depozitării, impurități specifice. Principalele reacții, generatoare de impurități în timpul depozitării, sunt hidroliza, oxidarea, decarboxilarea și reacțiile fotochimice. Din acest motiv, majoritatea SM au o perioadă de valabilitate bine determinată și limitată.

Impuritățile mecanice (substanțe solide), precum particule fine de praf, de rugină, de sticlă, de cuarț, de hârtie de filtru și de alte materiale auxiliare etc., pot fi prezente atât în SM, cât și în formele farmaceutice. Deosebit de periculoasă este prezența impurităților mecanice în soluțiile injectabile. O condiție a absenței impurităților mecanice este respectarea standardelor sanitare, tehnice și tehnologice la producerea medicamentelor, în conformitate cu cerințele internaționale GMP.

Impurități toxice, din grupul de impurități tehnologice generale, sunt metalele grele și arsenul.

Impuritățile netoxice sunt practic inofensive, dar și ele pot influența acțiunea medicamentului, de aceea conținutul lor se reglementează.

Metodele de determinare a tuturor **impurităților** sunt **împărțite în două** grupe: cu etalon (**referință**) și **fără etalon**.

Metoda cu etalon **utilizează** o **soluție-standard** a **impurității**, ce urmează să fie **determinată**. La efectuarea testului, pentru **soluția-standard** și pentru cea cercetată se vor respecta **aceleași condiții**. Se **observă** apariția culorii sau turburelii, sub **acțiunea** unui anumit reactiv. **Conținutul** de ioni **determinați în soluțiile** etalon trebuie să fie aproape **sensibilității reacției** folosite pentru depistarea **impurității**. În caz contrar nu se va putea compara intensitatea culorii sau **opalescenței în etalon și soluția cercetată**. **Soluțiile** cercetate se **prepară** conform **indicațiilor** monografiilor particulare. **Conținutul substanței** analizate în aceste **soluții** se **calculează** astfel, ca la **prezența în ele** a unei **cantități** limitate permise de **impurități**, partea de **masă** a acesteia (%) **în soluția cercetată și în soluția standard** să fie aproximativ aceeași.

Metoda **fără etalon** nu **folosește soluție-standard** a **impurității**, ci **stabilizează** o **limită** pentru **conținutul** de impuritate **în absența** unei **reacții** pozitive (efect analitic). Prin urmare, se folosesc **reacții** chimice, a **căror** sensibilitate este mai **mică decât** limita de **detectie** a **impurităților** admise.

Excipienții, solvenții rău purificați pot servi și ei ca **sursă** de **impurități în producția** de forme farmaceutice finite. Prin urmare, puritatea acestor **substanțe** trebuie **verificată minuțios înainte** de a fi utilizate **în producție**.

Metodele de determinare a **impurităților** sunt divizate **în** metode chimice și instrumentale (spectrale și cromatografice). Metodele chimice sunt bazate pe efectuarea **reacțiilor** chimice pentru depistarea acestor **impurități**. În metodele spectrale (spectroscopie IR, UV și RMN), **prezența impurităților și conținutul** acestora pot fi evaluate **în urma apariției** benzilor de **absorbție** suplimentare în spectre și intensitatea lor **relativă**. În metodele cromatografice, pentru detectarea **impurităților** se **folosește** fenomenul de separare și analiza **substanțelor** chimice din amestecuri, bazate pe **interacțiunea diferențiată** a doi sau mai **mulți compuși** de separat (**numiți soluții**) cu **două** faze cromatografice: faza mobilă și faza staționară. În funcție de natura fazelor, starea lor de agregare și metodele de **înregistrare a separării**, se **utilizează**: cromatografia pe **hârtie**, cromatografia pe strat **subțire** (TLC), cromatografia gaz-lichid (GLC), cromatografia **lichidă de înaltă performanță** (HPLC), cromato-massspectrometria.

Metodele cromatografice și spectrale sunt utilizate, de **regulă**, pentru controlul **impurităților** specifice, iar metodele chimice mai mult pentru controlul **impurităților** tehnologice generale. Metodele spectrale și cromatografice se **dezvoltă** rapid și sunt tot mai mult aplicate **în analiza farmaceutică**.

2.4. Dozarea **substanțelor** medicamentoase

Etapa **finală** a analizei farmaceutice a unui medicament este determinarea **cantitativă** - dozarea -, efectuată **după** ce **substanța testată** a fost **identificată** și s-a stabilit **prezența** unei **cantități** acceptabile de **impurități**. Scopul **dozării** este de a stabili **conținutul** medicamentului **în** preparat **și** posibilitatea **utilizării** acestuia, **luând în** considerare dozele unice **și** zilnice mai mari.

Alegerea metodei optime pentru determinarea **cantitativă** a unei **substanțe** medicamentoase se **bazează în** primul **rând** pe capacitatea de a o evalua prin prizma **părții** fiziologic active a moleculei. **În practică**, acest lucru este foarte dificil de realizat. **Conținutul** cantitativ al unui medicament este determinat, de obicei, de una dintre **proprietățile** sale chimice, asociate cu **prezența** unei anumite grupe **funcționale** (preferabil ca aceasta să fie cea **farmacoforă**), atom (cation, anion) **și**, **în** unele cazuri, de cantitatea de acid mineral **asociată** cu o **bază organică**.

Pentru dozarea **substanțelor** medicamentoase se **utilizează următoarele** grupe de metode:

- ◆ chimice;
- ◆ instrumentale (fizice și fizico-chimice);
- ◆ biologice.

Metode chimice, utilizate pe **scară largă** pentru determinarea **cantitativă** a **substanțelor** medicamentoase, sunt: gravimetria, titrimetria (volumetria), analiza **gazometrică** și analiza **elementară cantitativă**.

*Metoda **gravimetrică** constă în* efectuarea **secvențială** a **reacției** de precipitare, separarea, uscarea **și cântărirea** sedimentului. Analiza **gravimetrică** se **bazează** pe legea **conservării** masei de **substanțe** **în** timpul **transformărilor** chimice. Metoda are o aplicabilitate **redușă** **în** analiza **farmaceutică** (de ex.: determinarea **sărurilor** de **chinină**, antibioticelor betalactamice).

*Metoda **gazometrică** se bazează pe* interacțiunea SM testate cu o **soluție** de **absorbție**, ale **cărei** componente **interacționează** cantitativ cu SM. Metoda este **folosită** pentru determinarea **substanțelor** medicamentoase gazoase (oxigen, oxid de azot etc.).

*Analiza **titrimetrică/volumetrică** este o metodă* de **analiză cantitativă** ce se **rezumă** la **măsurarea** volumului unei **soluții** de reactiv, cu o **concentrație cunoscută**, **consumată** pentru **reacția** cu un analit. Metodele titrimetrice sunt cele mai comune **în** analiza **farmaceutică**,

fiind semnificativ mai puțin laborioase decât metoda gravimetrică și cu o precizie destul de mare. Analiza titrimetrică se bazează pe măsurarea exactă a cantității de reactiv (soluție standard / titrată) consumată pentru reacția cu analitul.

Metodele titrimetrice, utilizate în analiza farmaceutică, se clasifică în funcție de mecanismul reacției chimice dintre analit și soluția titrantă:

- titrare de precipitare, utilizează formarea unui compus slab solubil, în timp ce concentrația ionilor precipitați în soluție se modifică (argintometrie, tiocianatometrie, mercurimetrie);
- titrare acido-bazică, bazată pe reacții asociate cu modificarea pH-ului soluțiilor. În raport cu proprietățile acido-bazice ale substanței analizate și solubilitatea acesteia, metoda acido-bazică poate fi executată în diverse medii:
 - ✓ în mediu apos: acidimetrie (titrarea sărurilor acizilor anorganici și organici) și alcalimetrie (titrarea acizilor anorganici și organici, a sărurilor bazelor organice cu diferiți acizi), neutralizare indirectă/substituentă, esterificare combinată cu alcalimetrie (determinarea alcoolilor, fenolilor), hidroliza esterilor;
 - ✓ în mediu hidro-organic (eter, cloroform, folosiți pentru extragerea bazelor și acizilor organici din mediu apos);
 - ✓ în mediu de solvenți anhidri: protogeni - acid acetic glacial, anhidridă acetică, acid formic (titrarea bazelor organice slabe și a sărurilor acestora) și protofilii - dimetilformamidă, piridină anhidră (titrarea acizilor organici, sulfamidelor, barbituricelor);
- titrare redox, folosește reacțiile cu modificarea potențialelor redox în sistemul de titrare: iodometrie, iodclorimetrie, iodatometrie, bromatometrie, cerimetrie, permanganatometrie (determinarea substanțelor cu proprietăți redox);
- complexonometrie, bazată pe reacții de formare a compușilor puternici complecși ai ionilor metalici (cu excepția celor monovalenți) cu complexona III (sare disodică a acidului etilendiaminetetraacetic);
- nitritometrie (determinarea aminelor aromatice primare și secundare).

Analiza cantitativă elementală include determinări ale unor elemente (azot în substanțe organice - metoda Kjeldal, halogeni legați covalent, sulf, fosfor - metoda combustiei cu oxigen).

Metodele chimice de dozare permit o evaluare cantitativă prin determinarea elementelor individuale sau a grupelor funcționale, conținute

în molecula medicamentului. În ambele cazuri, determinarea se efectuează fără distrugerea preliminară a moleculei sau după distrugere. Având în vedere cerințele în continuă creștere față de calitatea substanțelor medicamentoase, este necesar să se includă în DAN cele mai specifice metode de cuantificare.

Drept exemplu de selectare și de aplicare a metodelor chimice de dozare pot fi analizate metodele posibile de cuantificare a clorhidratului de procaină, bazate pe structura lui chimică (fig. 1.1), prezența diverselor grupe funcționale: aminică aromatică primară, aminică terțiară, inel benzenic, acid clorhidric. La dozarea procainei pot fi aplicate și metode fizico-chimice: spectrofotometria în UV (prezența în structură a grupelor cromofore), fotocolorimetria și fotometria de extracție în baza reacțiilor de culoare, HPLC.

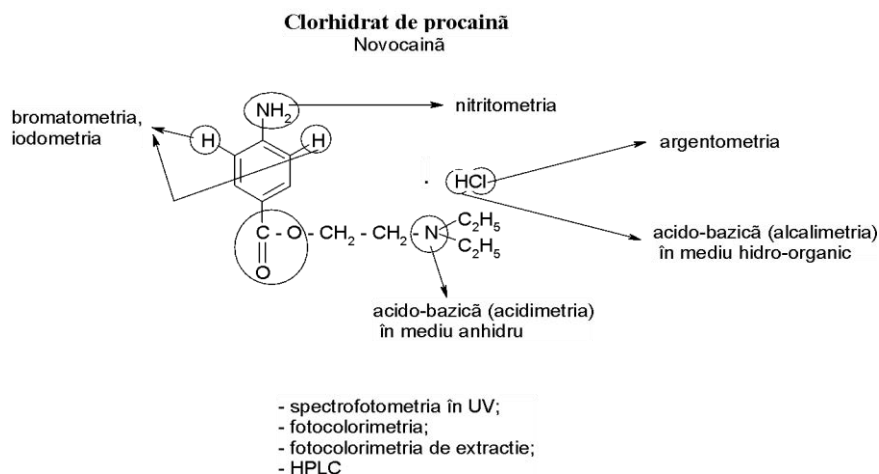


Fig. 1.1. Metode posibile de dozare a clorhidratului de procaină

În unele cazuri este dificil să se găsească o metodă adecvată, care ar răspunde tuturor criteriilor, și atunci se recurge la o combinație de două metode. Una dintre acestea trebuie să se bazeze pe determinarea unui element sau a unui grup funcțional general, iar cealaltă să fie cât mai specifică pentru un compus dat. De ex., la dozarea cafeinei benzoat de sodiu se utilizează iodometria (determinarea cafeinei) și acidimetria (pentru benzoatul de sodiu). O altă metodă de dozare a acestui preparat, conform FR X, este titrarea acido-bazică în mediu anhidru cu utilizare a diferiți solvenți și extragerea preventivă a cafeinei.

Reacțiile chimice, utilizate în titrimetrie, trebuie să îndeplinească următoarele cerințe: să se desfășoare cantitativ, adică constanta de echilibru trebuie să fie suficient de mare, și cu viteză mare; să nu fie urmate de reacții secundare; să aibă un sfârșit ușor determinabil; toate operațiunile să poată fi evaluate cu o precizie înaltă (orice pierdere va distorsiona rezultatele). Rezultatele determinării cantitative trebuie supuse prelucrării matematice (acuratețe, precizie a analizei).

La dozarea prin metode titrimetrice pot fi aplicate diverse tehnici de titrare - directă, indirectă (titrare prin diferență (titrarea după rest) și titrarea prin substituent). La titrarea directă, o soluție de titrant (soluție de lucru) este adăugată în porțiuni mici la o soluție a substanței, care urmează să fie determinată (alicot sau porțiune cântărită, substanța care trebuie titrată). La titrarea indirectă, mai întâi se adaugă un exces deliberat de soluție titrantă la soluția analitului și apoi se titrează restul nereacționat. Când se titrează un substituent, la soluția analitului se adaugă mai întâi un exces cunoscut al unui reactiv special și apoi se titrează unul dintre produsele reacției dintre analit și reactivul adăugat.

Reieșind din modalitatea de titrare a probei de analizat, deosebit:

- metoda probelor separate - se titrează proba de analizat în întregime;
- metoda de pipetare - proba de analizat se transferă cantitativ într-un balon cotate, se dizolvă, se diluează până la semn și se agită, apoi se titrează o parte alicotă a soluției obținute, luată cu pipeta.

Există mai multe posibilități de fixare a punctului de echivalență în metodele titrimetrice:

- titrare fără indicator, dacă titrantul este colorat;
- titrarea cu indicator, care își modifică culoarea în punctul de echivalență (diferiți indicatori);
- aplicarea metodelor fizico-chimice de fixare a punctului de echivalență (potențiomtric, amperometric, voltametric).

Metodele instrumentale (fizice și fizico-chimică) de dozare pot fi clasificate în următoarele grupe:

- metode optice - refractometrie, polarimetrie;
- metode bazate pe absorbția radiațiilor electromagnetice - spectrofotometrie în regiunile UV și VIS, fotocolorimetrie, spectrofotometrie diferențială și fotocolorimetrie etc. ;

- metode ce folosesc emisia de **radiaşii** - metode de **fluorescenşă**, fluorimetrie;
- metode bazate pe utilizarea unui **câmp** magnetic - spectroscopie RMN, spectroscopie de **masă**;
- metode electrochimice - **potenşiometrie**, polarografie;
- metode termice - **analiză termică**, derivatografie;
- metode de separare - metode cromatografice:
 - ✓ cromatografie pe **hârtie**;
 - ✓ cromatografie **într-un strat subşire** de sorbent;
 - ✓ HPLC;
 - ✓ **electroforeză**;
- metode roentgenografice.

Metodele optice sunt bazate pe determinarea indicelui de **refracşie** a luminii **în soluşia substanşei** cercetate (refractometria), pe **măsurarea interferenşei** luminii (interferometria), pe proprietatea unor **substanşe** optice active de a roti planul luminii polarizate (polarimetria).

În DAN, *refractometria* se **utilizează** pentru stabilirea **identităşii substanşelor** medicamentoase lichide, precum dietilamida acidului nicotinic, acetatul de tocoferol, iar **în farmacie** pentru controlul formelor medicamentoase magistrale.

Metoda polarimetrică se **foloseşte** pentru stabilirea **identităşii** a mai multor **substanşe** medicamentoase din grupul alcaloizilor, vitaminelor, hormonilor, antibioticelor, **în** molecula **căroră** se **afleşă** atomi de carbon chirali.

În ultimii ani, pentru identificarea **substanşelor** medicamentoase, se **întrebuinşează** *spectro-polarimetria*, caracterizată printr-o sensibilitate mai **pronunşată**.

Metode bazate pe **absorbşia radiaşiiilor** electromagnetice: metodele spectrometrice de **absorbşie în** ultraviolet, **în** vizibil **şii** **în** infraroşu.

Spectrometria sau spectrofotometria este o **metodă** de **măsurare** a **absorbşiei** de energie **de către substanşele în funcşie** de lungimea de **undă** a radiaşiei.

Spectrofotometria de absorbşie este una dintre metodele cele mai utilizate pentru identificarea, determinarea **cantitativă** a unui **număr** extrem de mare de **substanşe** medicamentoase din cele mai diverse clase. Metoda se **caracterizează** prin sensibilitate, simplitate **şii** rapiditate, **impunându-se** mai ales specificul ei.

Spectrofotometria în ultraviolet și în vizibil este o **metodă curentă de investigație** în controlul medicamentelor cu **aplicații** pentru: cunoașterea **constituției** moleculare a unor **substanțe**, **bazată** pe **evidențierea** unor **grupări** cromofore sau a unor **grupări** care **modifică** benzile de **absorbție**, atribuite unor cromofori; identificarea și controlul **purității substanțelor** medicamentoase; dozarea **substanțelor** medicamentoase ca atare și din amestecuri; studiul echilibrilor în **soluții**, formarea **combinațiilor** complexe, determinarea constantelor de ionizare, constantelor de stabilitate și instabilitate, ordinului unei **reacții**, gradului de polimerizare etc.

Pentru identificarea **substanțelor** medicamentoase pure, se recomandă compararea spectrului în UV al **substanței** de determinat cu cel **obținut**, în **aceleași condiții** experimentale, pentru **aceeași substanță** în stare pură. În unele cazuri se **indică** cu precizie lungimile de **undă** la care se **înregistrează** maximele și minimele de **absorbție** ale spectrului, **obținut într-un** anumit solvent și într-o anumită **concentrație**, **precizându-se** uneori și valoarea **absorbantei** molare (ϵ) sau specifice ($A\%/cm$).

Noi **posibilități** în identificarea și în determinarea **cantitativă** a **substanțelor** medicamentoase deschide utilizarea metodei de **spectrofotometrie derivată** în UV.

Metoda **fotocolorimetrică**, utilizată pe larg în analiza **farmaceutică**, spre deosebire de **spectrofotometria în UV**, prevede **măsurarea absorbantei soluției** colorate cu ajutorul **fotocolorimetrului**. DAN prevede determinarea **cantitativă fotocolorimetrică** a nitroglicerinei, furadoninei, furazolidonei, riboflavinei, acidului folic, unor glicozide cardiotonice etc.

Spectrofotometria în infraroșu se **caracterizează** printr-o **informație** mai **multilaterală** despre structura **chimică** a **substanței** medicamentoase. Interpretarea unui spectru în IR **reprezintă** un mijloc deosebit de important de determinare a structurii unei **substanțe**, a **degradării** ei chimice, a **identității**, a **purității** și a **evaluării** cantitative.

Spectrul în IR **reprezintă** o proprietate **fizică specifică** a moleculei, care nu se **repetă** la o **altă moleculă oricât** de mult s-ar **asemăna** structurile lor, dar care este **identică** pentru **substanțe** cu structuri identice.

Dacă doi **compuși** identici **prezintă** în spectrele lor **diferențe** ale **poziției și intensității** relative a benzilor, farmacopeile **recomandă** **recristalizarea** ambilor **compuși** din **aceiași solvent** și repetarea **determinării** pe probe în

stare **solidă** sau dizolvarea probelor **în același solvent** și efectuarea spectrelor **în aceleași condiții**. În acest fel este **posibilă evidențierea** formelor cristaline (polimorfe) diferite ale **acelorași substanțe**.

Spectrul IR **asigură** o identificare mai **precisă decât** prin alte metode. **Numărul** benzilor fundamentale, armonice și de **combinație complică** spectrul, dar **oferă garanții** suplimentare de identificare. În **practică** se **întâlnesc două** cazuri diferite: identificarea **substanțelor** cu structuri necunoscute și celor cu structuri cunoscute.

Spectroscopia în IR ne permite identificarea omologilor **aceleiași** clase care, prin alte metode, nu se pot **diferenția** (barbiturice, xantine, fenotiazine, sulfamide, peniciline etc.), a enantiomerilor și stereoizomerilor.

Principiile **determinărilor în IR** sunt **aceleași** ca și în UV. În IR avem posibilitatea de a alege dintre multiplele benzi ale spectrului pe cea mai **intensă**, respectiv pe cea care se **referă** la o **anumită** parte din **moleculă**, de obicei la gruparea **responsabilă** de activitatea **biologică**. Aplicarea legii lui Lambert-Berr, **corelată** cu **cunoașterea exactă** a coeficientului de **extincție** al unei benzi caracteristice, permite **determinări** exacte ale **concentrației** sau ale gradului de puritate a unui compus.

Calculul **concentrațiilor** se **realizează** fie prin interpolarea **extincțiilor** pe curbele de etalonare, fie prin directă comparare a **absorbției** **substanței** de analizat cu cea a standardului utilizat, al **substanțelor** integrate **corespunzător** curbelor de **absorbție** sau a **înălțimii vârfurilor**.

Metode bazate pe emisia de **radiații**: fluorimetria, metodele radiocimice și fotometria **flăcării**.

Analiza prin fluorescență este o **metodă strâns legată** de spectrofotometrie. Prin **absorbție** de energie, o **moleculă** poate fi **transferată** din starea **electronică fundamentală** la o **altă** stare. Multe molecule sunt capabile să **emită** această energie sub **formă** de **radiație**, astfel **reîntorcându-se** la starea **fundamentală**. Într-un mod simplificat, **această radiație emisă** este **denumită luminescență** care, **în funcție** de durata timpului de **întoarcere**, se **împarte în fluorescență și fosforescență**.

Capacitățile fluorescente ale **substanțelor** medicamentoase sunt **condiționate** de structura lor sau a produselor de disociere, de **solvoliză**, de alte **reacții** chimice care duc la formarea fluoroforilor.

Unele **substanțe** medicamentoase **fluorescează atât în stare solidă, cât și în soluții**. Intensitatea fluorescenței depinde de structura **chimică și proprietățile** fizice, **cât și de concentrația substanței**, de natura solventului, de pH-ul mediului, de **temperatură**, de **prezența unor impurități** etc.

Multe **substanțe** medicamentoase pot fi studiate fluorimetric, de ex.: steroizii, vitaminele, alcaloizii, antibioticele, sulfanilamidele, derivații acidului p-aminobenzoic, indolului, fenotiazinei, pirimidinei, dibenzazepinei etc.

Fluorescența este o proprietate extrem de **avantajoasă** a moleculelor unor **substanțe** medicamentoase, supuse **separării** prin cromatografie pe strat **subțire** sau pe **hârtie**. Localizarea zonelor (spoturilor) pe **cromatogramă** este **ușor** de efectuat prin expunerea cromatogramei la **radiații** luminoase excitante adecvate **și** apoi observarea **fluorescenței compușilor concentrați în** diversele zone ale cromatogramei. Aceste zone pot fi marcate pentru a fi definite prin valorile R_f .

Avantajul evident al **determinărilor** de **fluorescență constă în** sensibilitatea lor **mărită**. Prin metoda **fluorimetrică** pot fi determinate cantitativ **concentrațiile compușilor fluorescenți** de ordinul 10^{-7} ... 10^{-9} M.

Metodele radiochimice, bazate pe **măsurarea iradierii- β și - α** cu ajutorul spectrometrelor, se **utilizează** tot mai frecvent la determinarea **calității** preparatelor radiofarmaceutice.

Metoda de **analiză** cu folosirea izotopilor radioactivi (atomilor **marcați**) de asemenea se **utilizează în** diferite domenii ale tehnicii **și** ale chimiei analitice. O **variantă ingenioasă** de **analiză** a preparatelor radiofarmaceutice este utilizarea **combinată** a metodei radioizotopice **și** cromatografice pe strat **subțire**.

În analiza **biofarmaceutică** se impune, **în perspectivă**, aplicarea metodei radioimunologice.

Fotometria flăcării este o **metodă** de determinare a **concentrației** elementelor alcaline **și** alcalino-**pământoase** din **soluțiile substanțelor** medicamentoase anorganice **și** organice **în** raport cu intensitatea iradierii caracteristice a **flăcării**.

Metode bazate pe utilizarea unui **câmp** magnetic. RMN este o **metodă** de **analiză** ce se **bazează** pe **proprietățile** magnetice ale nucleelor atomilor, fie ale atomilor de ^1H -RMH sau ale atomilor de ^{13}C -RMN.

Modul de manifestare a acestor **însușiri** este **influențat** de **ambianța chimică** în care se **află** atomii respectivi, oferind **informații** cu privire la structura compusului **în** care sunt **înglobați** atomii cu nucleele implicate **în** fenomenele de magnetizare. RMN **oferă informații** de o **inestimabilă** valoare **analitică** cu privire la atomii acestor elemente, **punând la dispoziția**

analistului date complexe despre **alcătuirea** scheletului atomilor de carbon ai moleculei **şi** despre dispunerea atomilor de hidrogen, **ataşaţi** acestora.

În controlul medicamentelor, metoda RMN **oferă** posibilitatea de a stabili structura **chimică** a **substanţelor** medicamentoase organice, **proprietăţile** dinamice ale moleculelor (**conformaţia, configuraţia** izomerilor, diasterioizomerii, tautomeria **cetoenolică**), de a face analiza **cantitativă** a **substanţelor** medicamentoase individuale sau **în** amestecuri.

Metoda RMN se **aplică** la identificarea **şi** la **diferenţierea derivaţilor** de **penicilină**, a formelor acide ale **sărurilor** de sodiu **şi** de potasiu, la **diferenţierea** formelor anhidre de cele hidrate, a izomerilor amfetaminelor, la determinarea **purităţii** optice; la **evidenţierea interacţiunilor** moleculare. Prin RMN pot fi **exploraţi complecşii** moleculari medicament-medicament, medicament-excipient. Astfel, butamida **formează** cu β -CD un compus de incluziune de tip canal (7-8Å) cu **proprietăţi** terapeutice **îmbunătăţite**. Utilizând metoda RMN, s-a constatat **că** la **interacţiunea** acesteia cu β -CD, o **jumătate** din partea **fenil aromatică** este **inclusă în** cavitatea β -CD, cu formarea unei **legătură** hidrofobe, **în** timp ce o **grupă hidroxilă** a moleculei-**gazdă** se **asociază** suplimentar cu **substanţa medicamentoasă** printr-o **legătură** de hidrogen.

Metode electrochimice. Acest grup de metode de **analiză** **cantitativă** este bazat pe procesele electrochimice din mediul cercetat **şi** sunt legate de modificarea structurii chimice, **proprietăţilor** fizice sau **concentraţiei** substanţei.

Potenţiometria se **rezumă** la **măsurarea potenţialului** dintre **soluţia** cercetată **şi** electrodul introdus **în soluţie** **şi** este **prevăzută** de DAN pentru determinarea **purităţii** **şi** analiza **cantitativă** a unor preparate farmaceutice. Prin metoda **potenţiometrică**, punctul de **echivalenţă** se **determină** cu o precizie mai mare.

Polarografia **constă în** **măsurarea intensităţii** curentului care ia **naştere** la electrooxidarea sau la electroreducerea **substanţelor** cercetate. Metoda se **utilizează** la analiza alcaloizilor, vitaminelor, antibioticilor, hormonilor, glicozidelor cardiotonice. **În** prezent se folosesc **şi** alte variante ale acestei metode: **pulspolarografia diferenţială**, metoda **chromatopolarografică** etc.

Pentru analiza unor **substanţe** sulfanilamidice, preparate anestezice locale, alcaloizi se **utilizează** **culonimetria** **şi** **titrarea culonimetrică**, iar pentru analiza **clorhidraţilor** bazelor organice - **titrarea amperometrică** **şi** **conductometria**.

Metode termice. Pentru studiul **comportării substanțelor** medicamentoase la **încălzire** în procesul **identificării, determinării** gradului de puritate și al **interacțiunii** fizico-chimice în formele medicamentoase se utilizează metode termice: analiza **termogravimetrică**, analiza **termodiferențială** și analiza **calorimetrică diferențială**. Din acest grup de metode face parte și termomicroscopia.

Analiza **termogravimetrică** se bazează pe **înregistrarea variației** masei substanțelor în funcție de **temperatură**, în cursul **încălzirii** lor continue și uniforme.

Analiza **termodiferențială** se rezumă la **înregistrarea variațiilor** de entalpie survenite în **probă** la **încălzirea uniformă**, când au loc **transformări** fizice și chimice, cu sau **fără** modificarea masei, de ex. **dehidratări, topiri, sublimări, transformări** polimorfe, **recristalizări** etc.

În cazul analizei calorimetrice **diferențiale** se măsoară energia calorică care **însoțește schimbările** de stare fizică ca urmare a unei **variații** de temperatură, pentru o **probă menținută** la **același** regim de temperatură cu o **probă de referință**.

Metode de separare. Cromatografia este o **metodă** fizico-chimică modernă de separare, de identificare și de determinare **cantitativă** a **compușilor** dintr-un amestec complex. În **această metodă**, separarea **componentelor** este **bazată** pe migrarea **diferențiată** a lor (cu **afinități** diferite față de **două** faze în contact) de-a lungul unei coloane cromatografice, **închise** sau deschise.

Metodele cromatografice, **în funcție** de natura fazelor și a proceselor de la **interfața** celor **două** faze, de forma izotermei, care descrie **distribuția componentelor** între cele **două** faze, precum și de **condițiile** de lucru, se **clasifică** în mai multe tipuri (*tabelul 2.3.*).

Tabelul 2.3.

Clasificarea metodelor cromatografice

Faza mobilă	Faza staționară	
	Solidă	Lichidă
	Cromatografia de absorbție	Cromatografia de repartiție
Lichidă	1. Cromatografia de absorbție în coloană . 2. Cromatografia în strat subțire.	1. Cromatografia de absorbție în coloană . 2. Cromatografia pe hârtie .
Gazoasă	Cromatografia gaz-solidă (CGS)	Cromatografia gaz-lichidă (CGL)

Cromatografia de lichide, în care faza **mobilă** este un lichid, iar faza **staționară** - un adsorbant solid, se numește CLS și se desfășoară după un mecanism de separare, bazat pe **adsorbția diferită a componentelor**.

În cazul CLL, faza **staționară** este un lichid, iar mecanismul de separare se **bazează** pe **repartiția diferită a componentelor între cele două** faze lichide în contact.

În raport cu tehnica de lucru sau modul în care fazele **staționare** adsorbante sau suporturile utilizate în cromatografia de **adsorbție** sau de **repartiție** se introduc în coloanele propriu-zise (tuburi cilindrice de **sticlă** sau metalice) sau se **fixează** pe **suprafețe plane (hârtie, plăci de sticlă, metale sau polimeri)**, se disting metoda **grafică** pe coloane **închise**, cromatografia pe **coloană** sau pe coloane deschise, cromatografia pe **hârtie**, cromatografia pe strat **subțire**.

În afară de mecanismele de **adsorbție și de repartiție**, separarea se poate realiza și prin procese de schimb ionic: cromatografia prin schimb ionic, prin exclusiune **moleculară**, CGP și prin alte **reacții** chimice.

Una dintre primele metode, folosite în analiza **farmaceutică** pentru determinarea **cantitativă** a acidului citric, a **sărilor** acidului sulfuric, a fost CSI. Pentru aceste scopuri, cromatografia prin schimb ionic se **combina** cu titrarea acido-**bazică**. Metoda, **perfectionată** prin combinarea complexometriei cu **cationiții în Zn^{2+}** , este folosită la analiza amestecurilor de **aminoderivați și de alcaloizi în tincturi și în extracte**.

Cromatografia prin schimb de ioni se utilizează la operații de purificare (vitamine, enzime, antibiotice), de izolare a principiilor active din produsele vegetale, la îmbogățirea conținutului de ioni al soluțiilor, la prepararea apei purificate etc.

Una dintre variantele mai moderne ale *cromatografiei pe coloană* se **bazează** pe structura de **rețea transdimensională** a ionilor, cu o **anumită** dimensiune a porilor **rețelei** macromoleculare. În acest caz, separarea are loc prin excluderea moleculelor cu dimensiuni mai mari **decât** a porilor și acceptarea în interiorul lor a moleculelor mici. **Această metodă servește** la separarea micromoleculelor active de macromoleculele utilizate în preparatele medicamentoase ca **excipienți** sau ca principii active.

Cromatografia pe hârtie realizează separarea sau distribuirea componentelor dintr-un amestec, între o fază staționară, constituită din hârtia cromatografică impregnată cu un solvent polar (apă, soluții tampon etc.) și o fază mobilă, formată dintr-un sistem de solvenți de polaritate opusă. La baza procesului de separare stă un mecanism de repartiție, uneori mecanisme de adsorbție, de schimb ionic, în urma

tratării hârtiei cromatografice prin impregnare cu reactivi, care îi modifică structura sau proprietățile fizico-chimice.

Cromatografia pe hârtie este o metodă oficializată de majoritatea farmacopeilor din lume pentru determinarea identității și purității substanțelor medicamentoase, inclusiv a celor radiochimice. Se utilizează și la separarea, și la identificarea componentelor din amestecuri și din forme medicamentoase, a reprezentanților acelorași clase, a racemicilor, a stereoizomerilor etc. Datorită sensibilității mari (se determină cantități de ordinul microgramelor), metoda se utilizează la determinarea cantitativă a preparatelor medicamentoase.

Cromatografia pe strat subțire permite separarea componentelor unui amestec pe baza diferenței lor de deplasare de-a lungul unui strat adsorbant (care acoperă o placă de sticlă sau de metal) sub acțiunea unui sistem de solvenți. Stratul adsorbant constituie faza staționară. La baza procesului de separare stau diferite mecanisme: de adsorbție, de repartiție, de schimb ionic etc. Cromatografia pe strat subțire este o metodă oficializată de DAN pentru determinarea identității și purității substanțelor; separarea componentelor dintr-un amestec complex; determinarea cantitativă a substanțelor active din formele medicamentoase și evaluarea calității și cantității medicamentelor și metaboliților din mediul biologic.

Cromatografia de gaze (CG) este o varietate a cromatografiei pe coloană, în care separarea componentelor din amestecul complex se realizează între o fază mobilă gazoasă și o fază staționară lichidă (CGL) sau solidă (CGS)). La baza procesului de separare stă un mecanism de adsorbție (CGS) sau de repartiție (CGL), în cazul căruia faza lichidă se depune pe un suport inert sau pe pereții coloanei. Determinarea substanțelor prin CG este posibilă atunci când acestea pot fi aduse în stare de vapori, fără a suferi transformări sau degradări, și nu interacționează cu gazele. Cromatografia de gaze s-a impus ca o metodă rapidă, sensibilă, accesibilă oricărui domeniu de activitate. Prin derivatizarea substanțelor greu volatile și prin cuplarea gaz-cromatografului cu spectrometrul de masă, cu care limita de detecție s-a extins la 10^{-2} moli, cromatografia de gaze a cunoscut o mare extindere.

Avantajul CGL față de alte metode cromatografice constă în caracterul universal (se pot despărți amestecuri de gaze, de lichide și de substanțe solide); posibilitatea de a despărți amestecuri complexe alcătuite

din 20-30 de componente; durata analizei - până la 20 de minute; sensibilitatea mare a metodei (până la 10^{-6} - 10^{-8} g); proba mică pentru analiză (până la 10^{-4} g); eroarea relativ mică (1-1,5%), care poate fi micșorată (până la 0,01-0,02%) la folosirea integratorului. Toate aceste avantaje au condiționat întrebuințarea pe larg a acestei metode în analiza farmaceutică.

O perspectivă frumoasă deschide combinarea metodei CG cu spectrometria de masă pentru identificarea și determinarea cantitativă a unor substanțe medicamentoase. În ultimii ani, în analiza farmaceutică se utilizează cromatografia pe capilar, bazată pe folosirea coloanelor cu diametrul de 0,1-1,0 mm și lungimea de 50-100 m.

Cromatografia de lichide de înaltă presiune. Cromatografia clasică de lichide (pe coloană, pe strat subțire, pe hârtie) necesită aparatură simplă, dar este destul de lentă, are o capacitate de separare relativ mică, necesită cantități mari de solvenți și pregătiri tehnice laborioase. Utilizând adsorbanti cu o structura fină, se mărește rezistența la curgere a fazei mobile și, odată cu scăderea vitezei de curgere, crește timpul de reținere a componentelor pe coloană. În aceste condiții, pentru realizarea unor separări eficiente, în timpi scurți de analiză, se utilizează presiuni mari, care permit separări analitice imposibil de realizat prin alte metode. Această nouă tehnică, numită „cromatografie de lichide de înaltă performanță” sau „de înaltă presiune”, își găsește aplicații în diferite compartimente ale analizei farmaceutice precum: standardizarea și verificarea medicamentelor (puritatea, stabilitatea, analiza calitativă și cantitativă a preparatelor medicamentoase); sinteza medicamentelor și izolarea principiilor active din produse vegetale; biofarmacie, farmacocinetică (determinarea concentrației medicamentelor în sânge și în urină, utilizând cantități mici de probe biologice, de 1-2 ml, care necesită o prelucrare simplă).

Electroforeza pe hârtie și pe strat subțire este o metodă analogă cu cromatografia pe strat subțire și se bazează pe deplasarea ionilor în câmpul electric. Electroforeza, o combinație dintre metoda electrochimică și cromatografică, este folosită pe larg la analiza substanțelor medicamentoase din comprimate, din soluții în fiole, din unguente, din emulsii, din supozitoare.

Metode roentgenografice. În spectrul electromagnetic, radiațiile cu lungimi de undă cuprinse între 10^{-2} ... 10^2 Å se numesc raze X și au aplicații

analitice bazate pe emisia, **adsorbția și difracția** acestora. Spre deosebire de **adsorbție și de emisie, difracția** razelor X depinde de starea **chimică** a atomilor și se **utilizează** la identificarea și la studiul **substanțelor** cristaline. **Interacțiunea radiației X** cu o **substanță cristalină** duce la fenomenul de **difracție**, care se **înregistrează** sub forma unei diagrame de **difracție**.

În analiza **farmaceutică**, metodele roentgenografice se **utilizează** la identificarea formelor polimorfe, ale **căror proprietăți fizice și farmacodinamice diferă**; cu ajutorul spectrelor de raze X se **determină** gradul de cristalinitate a unor **substanțe** medicamentoase.

Metodele biologice și microbiologice de control al **calității** substanțelor medicamentoase se **bazează** pe evaluarea **biologică** a **calității** substanțelor medicamentoase **după** activitatea **farmacologică** sau **după** toxicitatea acestora. Metodele biologice și microbiologice sunt utilizate **în** cazurile **în** care aplicarea altor metode este **dificilă și** nu se poate trage concluzii despre buna calitate a medicamentului. **În** farmacopee sunt incluse mai multe metode biologice și microbiologice:

- evaluarea **biologică** a glicozidelor cardiace;
- dozarea **biologică** a antibioticelor;
- evaluarea **activității** biologice a insulinei;
- teste pentru **conținutul substanțelor** cu **acțiune asemănătoare** histaminei;
- test pentru pirogenitate;
- test de toxicitate;
- test pentru puritatea **microbiologică**;
- test pentru sterilitate **ș.a.**

Metodele de dozare, **în** conformitate cu ghidurile ICH, trebuie validate.

Validarea este o **procedură** prin care se **confirmă**, se **acceptă** sau se impune caracterul de **adevăr** pentru o **metodă** de **analiză**; validarea este un program documentat care **demonstrează**, cu un grad **înalt** de **siguranță**, **că** metoda va duce, **în** mod riguros, la rezultate **corespunzătoare**; validarea **confirmă performanțele** caracteristice unei metode prin **determinări** experimentale și analize statistico-matematice și **certifică** aplicabilitatea lor **practică**. Principalii parametri de validare a metodei sunt specificitatea, linearitatea, exactitatea și precizia, reproductivitatea, limitele de detecție și de cuantificare, stabilitatea, **robustețea**.

CHIMIE
FARMACEUTICĂ
SPECIALĂ

CHIMIE FARMACEUTICĂ SPECIALĂ

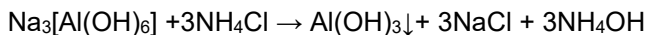
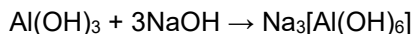
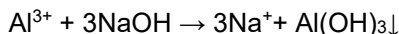
CAPITOLUL III.
SUBSTANȚE MEDICAMENTOASE ANORGANICE.
GENERALITĂȚI3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi și anioni anorganici

Cationii și anionii anorganici se **regăsesc atît în componența** medicamentelor anorganice, **cât și în** cele organice, sub **formă** de **săruri**, de acizi, de oxizi, de hidroxizi, de **compuși complecși**. Pentru identificarea lor **există** mai multe **reacții** chimice, cele farmaceutice fiind cele mai reprezentative pentru fiecare ion, cu efecte analitice bine **pronunțate și ușor** detectabile, cu o **limită** de **detectie optimă**.

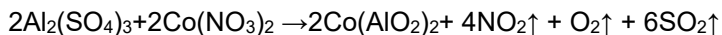
În text aceste **reacții** (Ph. Eur. 10) vor fi prezentate **în** ordine alfabetică și marcate cu #, pentru o mai **bună** vizibilitate. Aplicarea lor pentru identificarea ionilor din **componența substanțelor** medicamentoase va fi **însoțită** de trimitere la acest capitol general.

Aluminiu

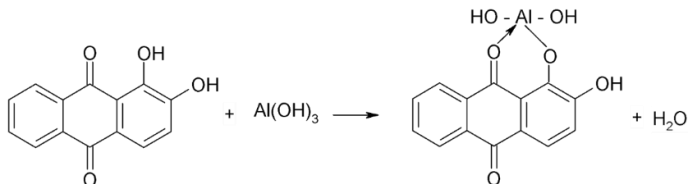
#**Reacția** cu bazele alcaline și cu exces de **clorură** de amoniu. Sarea (cationul) de aluminiu se **identifică** prin **reacția** cu **soluția** de hidroxid de sodiu, **în** care se **formează** un precipitat alb, solubil **în** exces de hidroxid de sodiu. La **adăugarea ulterioară** a **soluției** de **clorură** de amoniu se **observă** reapariția precipitatului alb:



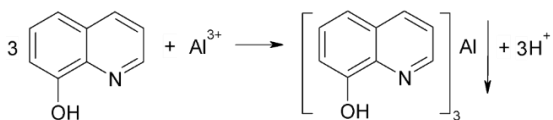
#**Reacția** cu **nitrat de cobalt (II)**. Nitratul de cobalt (II) **formează**, cu cationul de aluminiu, aluminat de cobalt de culoare **albastră** (albastrul lui Thenard). **Reacția** are loc pe o **hârtie** de filtru **îmbibată** cu **substanța medicamentoasă**, ce **conține** aluminiu, și cu **nitrat de cobalt (II)**. **Hârtia** se **usucă** și se **aprinde**. **Cenușa obținută** va avea culoarea **albastră**:



#**Reacția cu alizarina.** Alizarina (1,2-dihidroxiatrachinonă) formează cu cationul de aluminiu un compus complex insolubil de culoare roșie. Reacția are loc pe o hârtie de filtru, îmbibată cu soluția alcoolică de alizarină și cu soluția sării de aluminiu, care se aplică deasupra unei eprubete ce conține soluție concentrată de amoniac. Hidroxidul de aluminiu format reacționează cu alizarina, obținându-se o culoare roșie:

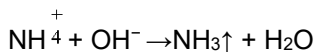


Reacția cu 8-hidroxi chinolina. Cu cationul de aluminiu la pH 5 (soluție tampon de acetat de sodiu și acid acetic), o-hidroxi chinolina formează un compus complex de culoare galben-verzuie:

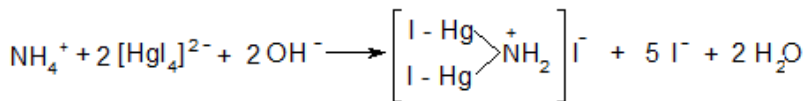


Amoniu și săruri de amoniu

#**Reacția cu bazele alcaline.** Cationul de amoniu se determină la încălzirea cu soluție diluată de hidroxid de sodiu. În urma reacției se obține amoniacul, depistat după mirosul specific și înălăbstrirea hârtiei roșii de turnesol (reacție alcalină):

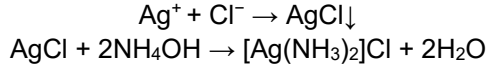


#**Reacția cu tetraiodomercurat (II) de potasiu.** Cationul de amoniu poate fi depistat și după colorația galbenă, apărută în urma reacției cu soluția alcalină de tetraiodomercurat (II) de potasiu (reactivul Nessler):

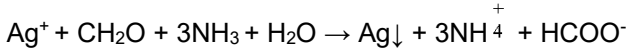


Argint

#**Reacția cu acidul clorhidric.** Cationul de argint se identifică cu ajutorul soluției de acid clorhidric, în prezența acidului azotic diluat; se formează un precipitat alb, cazelos, solubil în soluție de amoniac:

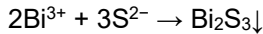


Reacția de formare a oglinzii de argint. Aldehida **formică** reduce, în mediul amoniacal, cationul de argint la argint metallic (**oglinză** de argint):

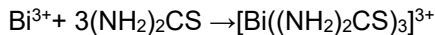


Bismut

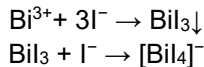
#**Reacția cu sulfura de sodiu.** Cationul de bismut se **identifică** cu ajutorul **soluției de sulfură** de sodiu prin formarea unui precipitat negru, solubil în acid azotic concentrat:



#**Reacția cu tioureea.** Cationul de bismut se **identifică și** prin reacția cu **soluția de tiouree**; apare o **colorație** galben-oranj sau un precipitat oranj, care nu se **decolorează** timp de 30 de minute la **adăugarea soluției de fluorură** de sodiu:

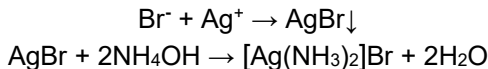


#**Reacția cu iodurile metalelor alcaline.** **Sărurile** de bismut, la tratare cu iodurile metalelor alcaline, **formează** un precipitat negru, care trece în portocaliu în exces de reactiv, ce **conține tertraiodbismutați** cu formula **generală** $\text{Me}[\text{BiI}]_4$. Cationul de bismut **reacționează** cu iodura de potasiu, **formând** un precipitat negru, care trece în portocaliu în exces de reactiv:



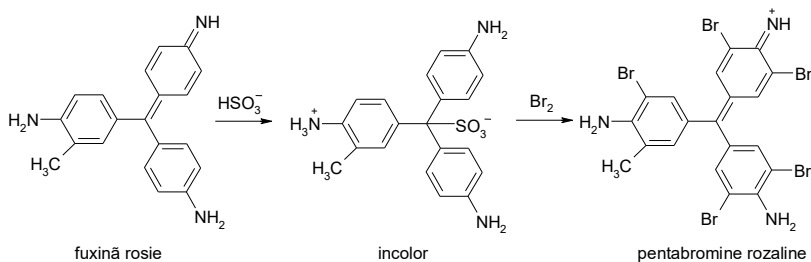
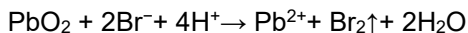
Bromuri

#**Reacția cu nitrat de argint.** Bromurile se **identifică** cu ajutorul soluției de nitrat de argint în **prezența** acidului azotic diluat; se **obține** un precipitat **gălbui**, greu solubil în soluție de amoniac:

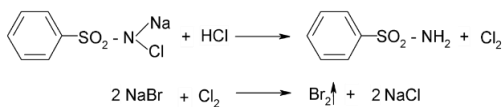


#**Reacțiile de oxidare a ionului de brom până la brom molecular.** Bromurile pot fi depistate și prin oxidarea **până** la brom molecular cu ajutorul oxidului de plumb și acidului acetic concentrat, la **încălzire**. În **soluția obținută** se introduce o **hârtie, îmbibată** cu **soluție de fuxină**. Se vor degaja

vapori de brom, **depistaţi după miros şi după colorarea în violet a hârtiei roşii de fuxină:**

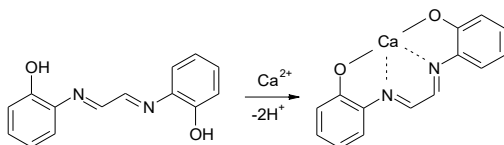


Anionul de brom poate fi oxidat **până** la brom molecular **şi** cu ajutorul **soluţiei de cloramină şi** de acid clorhidric diluat, **în prezenţa** cloroformului. Se vor degaja vapori de brom, care vor colora stratul de cloroform **în** galben-brun:

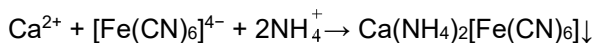


Calciu

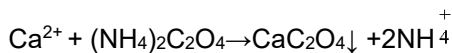
#**Reacţia cu glioxalhidroxianil.** Cationul de calciu se **identifică** cu glioxalhidroxianil, **în prezenţa** cloroformului **şi** amestecului de hidroxid de sodiu **şi** de carbonat de sodiu. **În** urma **reacţiei**, stratul de cloroform se **colorează în roşu**:



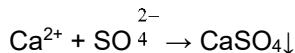
#**Reacţia cu hexacianoferat (II) de potasiu.** Cationul de calciu poate fi identificat **şi** cu hexacianoferatul (II) de potasiu, **în prezenţa soluţiei** tampon amoniacale, la fierbere. **În** urma **reacţiei** se **formează** un precipitat alb, cristalin, insolubil **în** acid acetic:



#**Reacţia cu oxalat de amoniu.** Cationul de calciu **formează** cu oxalatul de amoniu un precipitat alb, insolubil **în** acid acetic, dar solubil **în** acizi minerali **diluţi**:



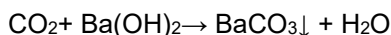
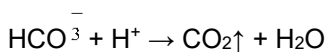
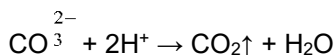
#**Reacția** cu acidul sulfuric. Cationul de calciu **formează** cu acidul sulfuric un precipitat alb, solubil **în soluție saturată** de sulfat de amoniu. **Întrucât** acidul sulfuric **precipită** incomplet cationul de calciu, se adaugă alcool etilic, **în prezența căruia** precipitarea devine mai **pronunțată**:



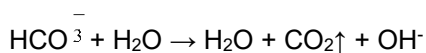
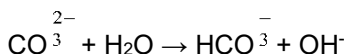
#**Colorarea flăcării**. Cationul de calciu **colorează** flacăra **în roșu-cărămiziu**. Sarea de calciu, **umezită** cu *acid clorhidric* și **introdusă** într-o flăcăre **incoloră**, o **colorează** în culoare portocalie.

Carbonați și hidrogenocarbonați

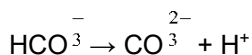
#**Reacția** cu acizi. Carbonații și hidrogenocarbonații, cu acid acetic diluat **formează** dioxid de carbon, identificat cu hidroxid de bariu:



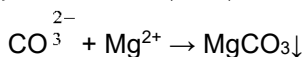
Diferențierea carbonaților de hidrogenocarbonați este **posibilă** prin determinarea **reacției** mediului **în** urma hidrolizei, folosind ca indicator fenolftaleina. **În** urma hidrolizei, **carbonații** au **reacție** puternic **bazică**, **soluțiile** lor **colorându-se** în roz:



Soluțiile hidrogenocarbonaților sunt incolor **în prezența** fenolftaleinei:



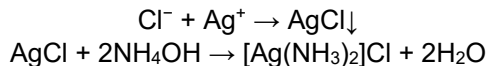
Reacția cu sulfat de magneziu. Cu **soluția saturată** de sulfat de magneziu, **soluțiile carbonaților** **formează** precipitat alb, solubil **în** acizi:



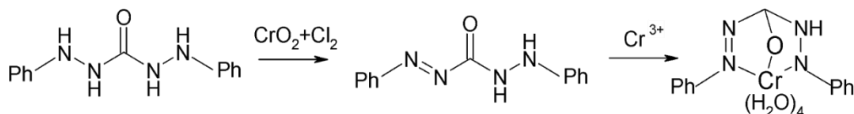
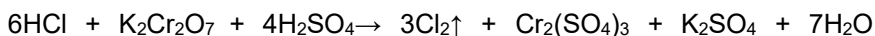
Soluțiile hidrogenocarbonaților **formează** cu **soluția** de sulfat de magneziu un precipitat, **însă** la fierberea amestecului.

Cloruri

#**Reacția** cu nitrat de argint. Clorurile se **identifică** cu ajutorul soluției de nitrat de argint **în prezența** acidului azotic diluat: se **formează** un precipitat alb, cazeios, solubil **în soluție** de amoniac:

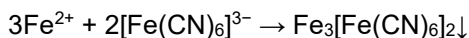


#**Reacția** de oxidare a ionului de clor **până** la clor molecular. Clorurile pot fi depistate **și** prin oxidarea **până** la clor molecular cu ajutorul bicromatului de potasiu, **în** mediu de acid sulfuric concentrat. O **hârtie** de filtru, **îmbibată** cu **soluție** de **difenilcarbazidă** **și plasată** deasupra eprubetei **în** care a avut loc **reacția**, se va colora **în roșu-violet**:

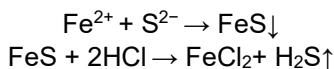


Fier (II)

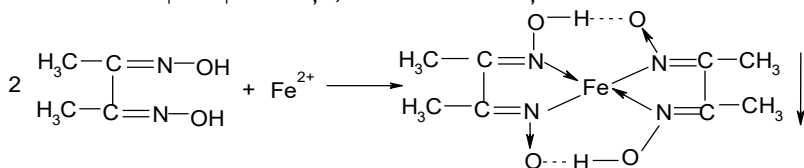
#**Reacția** cu hexacianoferat (III) de potasiu. Cationul de fier (II) se **identifică** prin **reacția** cu hexacianoferat (III) de potasiu. Se **obține** un precipitat albastru (albastrul de Turnbull), insolubil **în** acizi minerali:



#**Reacția** cu sulfura de sodiu. **Sămurile** fierului (II), **în soluții** apoase, **formează** cu **soluția** de **sulfură** de sodiu un precipitat negru, solubil **în** acid clorhidric:

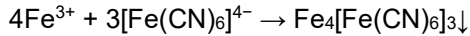


#**Reacția** cu dimetilglixima. Identificarea fierului (II) mai poate fi efectuată **și** cu **soluția** alcoolică de **dimetilgliximă**. **În** urma acestei **reacții** se **formează** un precipitat **roșu**, insolubil **în soluție** amoniacală:

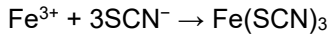


Fier (III)

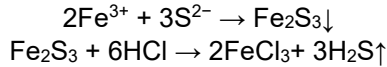
#**Reacția** cu hexacianoferat (II) de potasiu. Cationul de fier (III) se identifică prin formarea unui precipitat albastru la **adăugarea soluției** de hexacianoferat (II) de potasiu:



#**Reacția** cu tiocianat de potasiu. Cationul de fier (III) poate fi depistat prin **reacția** cu tiocianat de potasiu, în urma **căreia** apare **colorație roșie**:

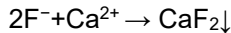


Reacția cu sulfura de sodiu. Sărurile de fier (III), în soluții apoase, formează, la **adăugarea** unei **soluții** de **sulfură** de sodiu, un precipitat negru, solubil în acid clorhidric:

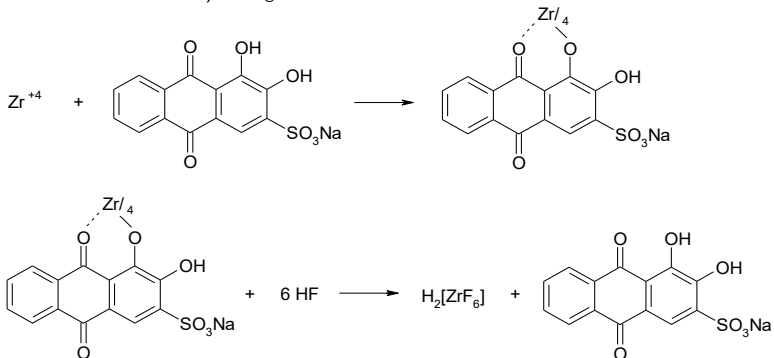


Fluoruri

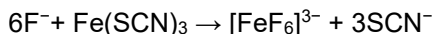
#**Formarea opalescenței** sau a precipitatului alb la **interacțiunea** cu **sărurile** de calciu:



#**Reacția** cu alizarinat de zirconiu. Fluorurile pot fi identificate prin **interacțiunea** cu **soluția** de **alizarină** și nitrat de zirconiu. Se **observă** schimbarea culorii de la **roșu** la galben:

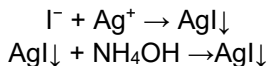


Decolorarea **soluției** de tiocianat (**rodanură**) de fier (III). Fluorurile decolorează **soluția** de tiocianat de fier (III):

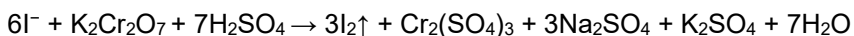


Ioduri

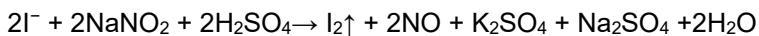
#**Reacția** cu nitrat de argint. Iodurile se **identifică** cu ajutorul **soluției** de nitrat de argint **în prezența** acidului azotic diluat; se **obține** un precipitat galben, insolubil **în soluție** de amoniac:



#**Reacțiile** de oxidare a ionului de iod **până** la iod molecular. Iodurile pot fi depistate **și** prin oxidarea **până** la iod molecular cu ajutorul bicromatului de potasiu **și** acidului sulfuric diluat **în prezența** cloroformului. Se vor degaja vapori de iod, **depistați după** miros **și după** colorarea **în** violet a stratului de cloroform:

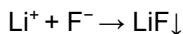


Anionul de iod poate fi oxidat **până** la iod molecular **și** cu ajutorul **soluției** de nitrit de sodiu **și** de acid sulfuric, **în prezența** cloroformului. Vaporii de iod **degajați** vor colora stratul de cloroform **în** violet:

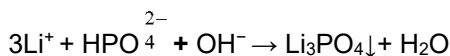


Litiu

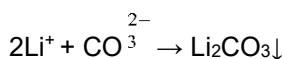
Reacția cu fluorura de amoniu (fluorura de sodiu). Fluorura de amoniu sau fluorura de sodiu **formează** cu cationul de litiu un precipitat alb, amorf:



Reacția cu hidrogenfosfat de sodiu. Cationul de litiu poate fi identificat prin formarea unui precipitat alb cu hidrogenfosfatul de sodiu **în** mediul alcalin (pH >10):



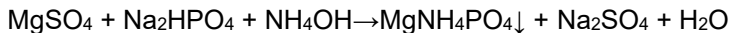
Reacția cu carbonat de sodiu (carbonat de potasiu). Cationul de litiu **formează** un precipitat alb cu carbonatul de sodiu (carbonatul de potasiu) **în** mediu bazic:



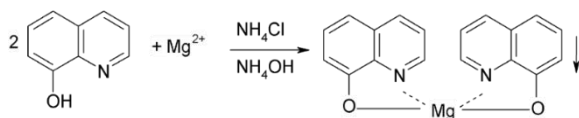
Colorarea flăcării. Cationul de litiu **colorează** flacăra **incoloră** **în** roșu-cărămiziu.

Magneziu

#**Reacția cu hidrofosfat de sodiu.** Cationul de magneziu se **identifică** prin **reacția** de formare a fosfatului dublu de amoniu **și** de magneziu - precipitat cristalin alb, insolubil **în apă și** solubil **în** acid acetic:



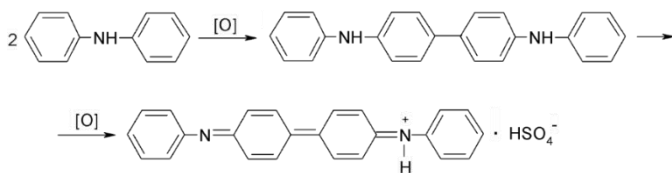
Reacția cu 8-hidroxicichinolina. Cationul de magneziu poate fi depistat **și** cu ajutorul **reacției** cu 8-oxichinolina **în prezența** hidroxidului de amoniu **și** clorurii de amoniu; se **formează** un precipitat cristalin galben-verzui:



Nitriți și nitrați

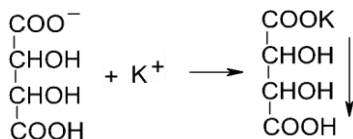
#**Reacția cu nitrobenzen și cu acid sulfuric concentrat.** **Nitrații** se **depistează** cu ajutorul **soluției** de nitrobenzen, **în prezența** acidului sulfuric concentrat. **După răcirea** pe baia de **gheață**, **soluția obținută** se **diluează** cu **apă purificată**, **după** care se **adaugă soluție concentrată** de hidroxid de sodiu **și** de **acetonă**. Stratul superior se **colorează în violet intens**.

Reacția cu difenilamina în acid sulfuric concentrat. **Nitriții și nitrații** pot fi **identificați** prin **reacția** cu **difenilamină** **în** mediu acid; apare o **colorație albastră**:

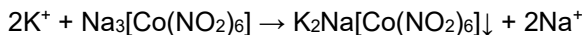


Potasiu

Reacția cu acid tartric. Cationul de potasiu **formează** cu acidul tartric **în prezența** carbonatului de sodiu **și** a sulfurii de sodiu, la **răcire**, un precipitat alb, cristalin, **ușor solubil în acizi minerali și în hidroxizi alcalini**, dar insolubil **în** acid acetic **și** alcool etilic:



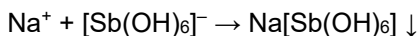
Reacția cu cobaltnitrit de sodiu. Cationul de potasiu **formează** cu cobaltnitritul de sodiu, **în** mediu slab acid (acid acetic diluat), un precipitat galben:



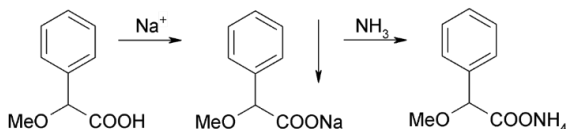
Colorarea flăcării. Cationul de potasiu **colorează** flacăra **incoloră** **în** violet.

Sodiu

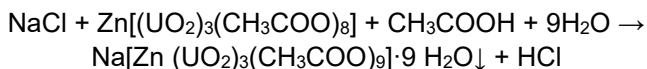
#Reacția cu hexahidroxostibiatul (V) de potasiu (piroantimonat de potasiu). Cationul de sodiu se **identifică** prin **reacția** cu hexahidroxostibiatul (V) de potasiu, **în** mediu neutru sau slab bazic. **În** urma **reacției** se **formează** un precipitat dens, de culoare **albă**:



#Reacția cu acidul metoxifenilacetic. Cationul de sodiu, cu acidul metoxifenilacetic, **formează** un precipitat cristalin alb:



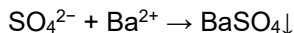
Reacția cu zincuranilacetat. Ionul de sodiu **formează** cu zincuranilacetat, **în prezența** acidului acetic, un precipitat cristalin galben-verzui, insolubil **în** acid acetic:



Colorarea flăcării. Cationul de sodiu **colorează** flacăra **incoloră** **în** galben.

Sulfați

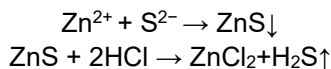
#Reacția cu clorură de bariu. Sulfații se **identifică** cu ajutorul **soluției** de **clorură** de bariu, **în prezența** acidului clorhidric diluat; se **formează** un precipitat alb:



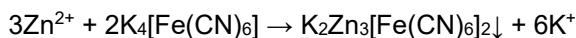
La **adăugarea soluției** de iod de 0,05 M, suspensia **obținută** se va colora **în** galben (spre deosebire de **sulfiți** și de **ditioniți**), dar care se va decolora la **adăugarea soluției** de **clorură** de staniu (spre deosebire de **iodați**), la fierberea **ulterioară** nu va **apărea** nici un precipitat (spre deosebire de selenat și de tungstat).

Zinc

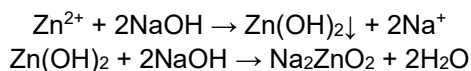
#**Reacția** cu sulfura de sodiu (sulfura de amoniu). Cationul de zinc se **identifică** prin **reacția** cu **soluția** de **sulfură** de sodiu sau cu **sulfură** de amoniu, **în** care se **formează** un precipitat alb, solubil **în** acid clorhidric **și** insolubil **în** acid acetic:



Reacția cu hexacianoferatul (II) de potasiu. Cationul de zinc **formează** cu hexacianoferatul (II) de potasiu un precipitat alb, cristalin, solubil **în** baze alcaline:



Reacția cu hidroxid de sodiu. Cationul de zinc **formează** cu **soluția concentrată** de hidroxid de sodiu un precipitat alb, solubil **în** exces de hidroxid de sodiu:



Reacția cu nitrat de cobalt (II). Nitratul de cobalt (II) **formează** cu cationul de zinc o **colorație** verde (verdele lui Rinmann):



3.2. **Substanțe** medicamentoase din grupul **derivaților** oxigenului

3.2.1. Caracteristica **generală** a grupului

Elementele din subgrupa principală a grupeii a VI-a a sistemului periodic sunt: oxigenul, sulfurul, seleniul, telurul **și** poloniul. Atomii acestor elemente au pe stratul electronic exterior **câte șase** electroni. La alipirea a doi electroni, **în** special oxigenul, **formează** cu hidrogenul **și** cu metalele ioni **bivalenți** cu **sarcină negativă**. Alte elemente din această subgrupă pot forma **compuși** cu **valența 4 și 6**.

În practica **medicală** **și**-au **găsit** aplicarea oxigenul, apa **purificată**, apa pentru **injecții**, peroxidul de hidrogen, peroxidul de magneziu **și** **compușii** sulfurului. **Importanța terapeutică** a acestor **compuși** este **majoră**. Unii dintre ei se **utilizează** cu succes **în** calitate de antiseptice, bactericide **și** dezinfectante (peroxidul de hidrogen, peroxidul de magneziu). Apa, fiind un compus al oxigenului, este **utilizată** ca solvent, ca mediu universal la prepararea diferitor forme farmaceutice: **soluții** injectabile, **picături**, mixturi, decocturi etc.

APĂ PURIFICATĂ

Aqua purificata

Purified water

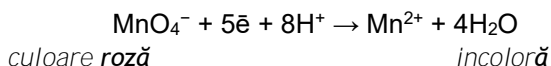
H₂O

M_r 18,02

Descriere. Lichid limpede, incolor, **fără** miros **și** **fără** gust.

Aciditate-alkalinitate. Pentru a testa aciditatea **și** alkalinitatea, într-o probă de apă purificată proaspăt fiartă **și** răcită se adaugă soluție de roșu de metil - nu trebuie să apară colorație roșie, iar în altă probă se adaugă soluție de albastru de bromtimol - nu trebuie să apară colorație albastră.

Substanțe reducătoare. În apă purificată nu trebuie să fie prezente substanțe reducătoare. Testarea se face prin fierberea probei de apă purificată cu soluție de permanganat de potasiu, în prezența acidului sulfuric diluat. Culoarea roză a soluției trebuie să se mențină. La prezența substanțelor reducătoare în apă purificată, culoarea roză dispăre, ca urmare a reacției de oxido-reducere:



Cloruri. Lipsa clorurilor în apă purificată se testează prin adăugarea soluției de nitrat de argint, în prezența acidului azotic diluat. Soluția trebuie să rămână incoloră timp de cel puțin 15 minute (vezi 3.1. Reacții de identificare pentru cationi **și** anioni anorganici).

Sulfați. Pentru testarea sulfaților, în apa purificată se adaugă soluție de clorură de bariu, în prezența acidului clorhidric diluat. În lipsa sulfaților, soluția rămâne incoloră timp de cel puțin 1 oră (vezi 3.1. Reacții de identificare pentru cationi **și** anioni anorganici).

Amoniu. # În apă purificată se permite prezența cationului de amoniu într-o cantitate nu mai mare de 0,00002%. Determinarea se efectuează cu ajutorul soluției alcaline de tetraiodmercurat de potasiu (reactivul Nessler), care se adaugă concomitent la proba de apă purificată **și** la soluția etalon de amoniu (conține 0,00002% de amoniu). Proba de apă purificată nu trebuie să prezinte o colorație mai intensă decât soluția-etalon de amoniu (vezi 1.1. Reacții de identificare pentru cationi **și** anioni anorganici).

Calciu **și** magneziu. Lipsa cationilor de calciu **și** de magneziu se determină prin reacția cu eriocrom T **și** edetat disodic, în prezența soluției tampon amoniacale cu pH 10,0; trebuie să apară o colorație albastră.

Reziduu la evaporare. Reziduu uscat se **determină după** evaporarea a 100 ml de **apă purificată**. După uscare la 105 °C până la **masă constantă**, reziduu nu trebuie să depășească 0,001%.

Contaminare **microbiană**. Controlul **contaminării** microbiene **urmărește** determinarea **numărului** total de microorganisme aerobe sau lipsa unor microorganisme patogene/**condiționat-patogene**.

În apa **purificată**, criteriul de **acceptanță** este de 102CFU (unitate de formare a coloniei/ml). Determinarea se face prin metoda **însămânțării** directe în mediul de **cultură**.

Conservare. În recipiente bine închise.

APĂ PURIFICATĂ PENTRU INECȚII

Aqua ad iniectionabile

Water for injections

H₂O

M_r 18,02

Aspect. Apa pentru **injecții** trebuie să fie limpede, **incoloră și lipsită** de particule în suspensie.

Aciditate-alkalinitate. Pentru a testa aciditatea și alkalinitatea, într-o probă de apă pentru **injecții** se **adaugă soluție** de roșu de fenol:

- dacă apare culoarea **galbenă**, se **adaugă soluție** de hidroxid de sodiu 0,01 M și **soluția** va trebuie să devină **roșie**;
- dacă va apărea culoarea **roșie**, se va **adăuga soluție** de acid clorhidric 0,01 M și **soluția** va trebuie să devină **galbenă**.

Substanțe reducătoare (vezi Apă purificată).

Cloruri (vezi Apă purificată).

Nitrați. # În apa pentru **injecții** se permite **prezența nitraților** într-o cantitate nu mai mare de 0,00002%. Determinarea se **efectuează** cu ajutorul **soluției de difenilamină**, în **prezența** acidului sulfuric, care se **adaugă** concomitent la proba de apă pentru **injecții** și la **soluția-etalon de nitrați** (conține 0,00002% de amoniu). Proba de apă pentru **injecții** nu trebuie să prezinte o **colorație** mai **intensă decât soluția** etalon de **nitrați** (vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi și anioni anorganici).

Sulfați. (vezi Apă purificată).

Aluminiu. # În apa pentru **injecții** se permite **prezența** cationului de aluminiu într-o cantitate nu mai mare de 0,000001%. Determinarea se **efectuează** cu ajutorul **soluției de hidroxichinolină** în cloroform, care se **adaugă** concomitent la proba de apă pentru **injecții** și la **soluția** etalon de aluminiu.

Proba de **apă** pentru **injecții** nu trebuie să prezinte o **fluorescență** mai **intensă decât soluția** etalon de aluminiu.

Amoniu. (vezi **Apă purificată**).

Calciu **și** magneziu. (vezi **Apă purificată**).

Reziduu la evaporare. (vezi **Apă purificată**).

Sterilitate. Apa pentru **injecții**, **folosită** la prepararea **soluțiilor** injectabile, la dizolvarea pulberilor pentru medicamentele injectabile sau la diluarea concentratelor pentru administrare **parenterală**, trebuie să fie **sterilă**.

Determinarea **sterilității** apei pentru **injecții** se poate efectua prin metoda **filtrării** prin **membrană**. **Această metodă** permite separarea posibilelor microorganisme cu ajutorul membranelor filtrante, folosind aparatul de filtrare.

Poate fi **aplicată și** metoda **însămânțării** directe **în** mediul de **cultură**. Se vor aplica mediile de **cultură corespunzătoare** pentru dezvoltarea bacteriilor aerobe, anaerobe **și** a fungilor.

Endotoxine bacteriene: mai **puțin** de 0,25 IU/ml. Testul pentru endotoxine bacteriene este utilizat pentru detectarea **și** cuantificarea endotoxinelor provenite de la bacteriile gram-negative, **utilizând** lizatul amebocitelor din *Limulus polyphemus* (test LAL) sau *Tachypleus tridentatus* (specii de crabi-**potcoavă** sau **creveți**).

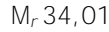
*Se prevede determinarea prin 3 tehnici: gel-cheag, **turbidimetrică și cromogenă**.

Tehnica gel-cheag este **bazată** pe posibilitatea lizatului amebocitelor din *Limulus polyphemus* sau *Tachypleus tridentatus* să **reacționeze** cu endotoxinele bacteriene (lipopolizaharide). **Reacția** dintre endotoxine **și** lizat tulbură amestecul reactant **și mărește** coagularea acestuia **până** la formarea unui gel dens - **dovadă** a prezenței endotoxinelor.

Tehnica turbidimetrică **folosește dependența** dintre **concentrația** endotoxinelor **și** turbiditatea, ce apare **în** urma **reacției** dintre endotoxine **și** lizat.

Tehnica cromogenă este **utilizată** pentru a stabili cromoforul eliberat dintr-o **peptidă cromogenă specifică** **în** urma **reacției** endotoxinelor cu lizatul.

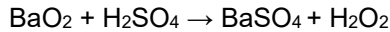
PEROXID DE HIDROGEN
Hydrogenii peroxidum
Hydrogen peroxide



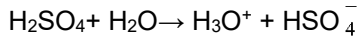
#Sunt 2 monografii pentru peroxidul de hidrogen: *Hydrogenii peroxidum 3%* și *Hydrogenii peroxidum 30%*.

Obținerea. Peroxidul de hidrogen poate fi **obținut** prin **următoarele** metode:

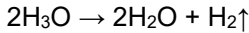
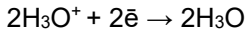
- descompunerea peroxidului de bariu cu acizi minerali, mai des fiind utilizat acidul sulfuric (metoda Thenard). Procesul are loc la o **temperatură** foarte **scăzută**, pentru a preveni descompunerea peroxidului de hidrogen format:



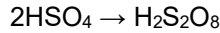
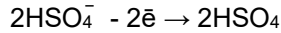
- oxigenarea **electrolitică** a **soluției** de acid sulfuric de 40-50% la temperaturi de 5-8 °C. Procesul de **electroliză** a cationului de oxoniu și anionului hidrosulfat are loc astfel:



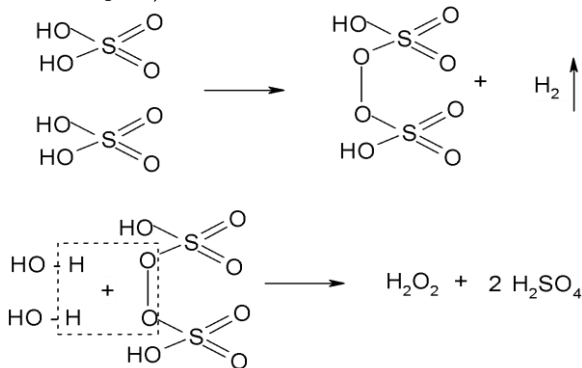
La catod:



La anod:

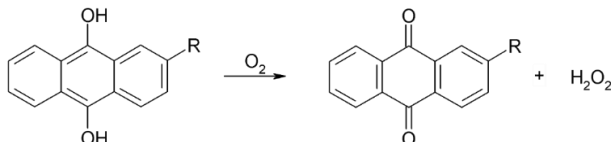


Produsul electrolizei este acidul persulfuric. Schematic, procesul hidrolizei este prezentat mai jos. La **încălzirea ulterioară** a **soluției în** vid, la temperatura de 70-75 °C, acidul persulfuric se descompune, cu formarea peroxidului de hidrogen și a acidului sulfuric:



Soluția diluată de peroxid de hidrogen **obținută** se **concentrează** prin antrenarea **în vid** la temperatura de 70 °C **până** la 30%.

- autooxidarea etilhidroantrachinonei sub **influența** oxigenului din aer, **în** mediu de benzen **și** de toluen, la 30-60 °C:

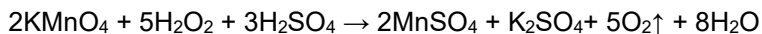


Descriere. Lichid transparent, incolor.

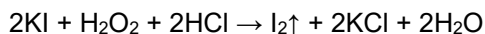
Solubilitate. Solubil **în apă**.

Identificare. #Pentru identificarea peroxidului de hidrogen se **aplică**:

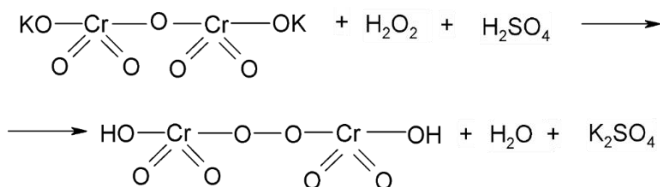
- **reacția** cu permanganat de potasiu **în** mediu de acid sulfuric diluat, **bazată** pe **proprietățile reducătoare** ale peroxidului de hidrogen. **În** urma **reacției**, **soluția** de permanganat de potasiu se **decolorează** **și** se **degajă** gaz:



- **reacția** cu **iodură** de potasiu **în** mediu de acid clorhidric diluat; apare o **colorație brună**. **Această reacție** se **bazează** pe **proprietățile oxidante** ale peroxidului de hidrogen:

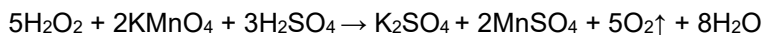


Peroxidul de hidrogen poate fi identificat **și** prin **reacția** de formare a acizilor perchromici de culoare **albastră**, care sunt foarte instabili **în apă**, iar culoarea **albastră caracteristică** va **dispărea ușor și** efectul analitic nu va putea fi observat. Pentru a **soluționa** problema, se va **adăuga** un solvent nepolar - eterul dietilic -, **în** care acizii perchromici se **dizolvă ușor și** sunt stabili. Efectul analitic va putea fi observat prin colorarea stratului de eter **în** albastru:

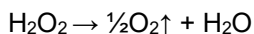


Teste. #În peroxidul de hidrogen se **determină** stabilizatori organici, reziduu nevolatil și aciditate.

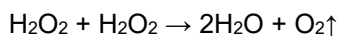
Dozare. #Se prevede determinarea **cantitativă** prin metoda **perman-ganometrică, bazată** pe **proprietățile reducătoare** ale peroxidului de hidrogen la titrarea cu permanganat de potasiu, un oxidant puternic **în** mediu acid, **până** la **apariția** culorii roz persistente:



Conservare. Peroxidul de hidrogen este foarte instabil, descompunându-se **ușor în apă și în oxigen**:



Deoarece peroxidul de hidrogen poate fi **atât** oxidant, **cât și** **reducător**, **ușor** va participa **în reacția** de **disproporționare** (autooxidare - autoreducere) cu descompunerea lui:



Descompunerea peroxidului de hidrogen are loc **și în prezența** urmelor de ioni de metale grele, temperaturii ridicate, luminii și pH-ului. **Acțiunea** acestor factori precum **și proprietățile** chimice ale peroxidului de hidrogen vor fi luate **în considerare** la respectarea **cerințelor** de **păstrare**: se **condiționează în** flacoane de **sticlă neutră, întunecată**, la loc **răcoros și ferit de lumină**. Nu se va **păstra în** recipiente umplute, deoarece pericolul de explozie este mare. Se **transportă fără** agitare, de **regulă în** vase din material plastic. Nu se **utilizează** dopuri din **plută** sau din cauciuc. Pentru a **mări** stabilitatea, se permite folosirea stabilizatorilor - benzoat de sodiu, **antifebrină**.

Acțiune farmacologică. Acțiune și întrebuințări în practica medicală. Peroxidul de hidrogen **posedă proprietăți** antiseptice și bactericide. **În prezența** enzimei catalaza din **sânge**, se descompune **în apă și în oxigen**, cu formarea unei spume abundente, care **și posedă** nemijlocit **acțiunea bactericidă**. Poate fi utilizat **și** ca dezinfectant al **cavității bucale**, **în asociație** cu infuzie de **mușețel**.

Peroxidul de hidrogen este utilizat **și** la dezlipirea pansamentelor: prin **efervescenta** pe care o produce, **înlătură ușor** puroiul și **curăță țesuturile**. Este bine tolerat **și** nu are **acțiune iritantă. Incompatibilități**. Nu se **asociază** cu **soluții** acide sau alcaline, apa de var, **glicerină**, iod și taninuri.

Forme farmaceutice. **Soluții** pentru aplicare **topică**.

PEROXID DE MAGNEZIU

Magnesium peroxidum

Magnesium peroxide

MgO

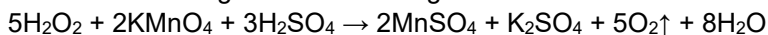
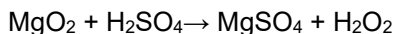
M_r 56,30

Descriere. Pulbere **albă** sau cu **nuanţă gălbuie, amorfă, uşoară**, care **conţine 22-28% MgO₂** (M_r 56,30).

Solubilitate. Practic **insolubilă în apă şi etanol 96%**. Se **dizolvă în acizi minerali diluaţi**.

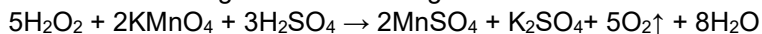
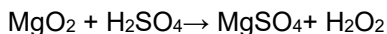
Identificare. #Pentru identificarea peroxidului de magneziu se prevede:

- **reacţia** pentru magneziu (vezi 3.1. **Reacţii** de identificare pentru cationi **şi** anioni anorganici);
- **reacţia** cu permanganat de potasiu **în** mediu de acid sulfuric diluat, **în** urma **căreia soluţia** de permanganat de potasiu se decolorează **şi** se **degajă** gaz:



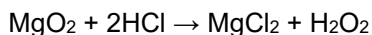
Teste. #În peroxid de magneziu se **determină** cloruri, **sulfai**, arseniu, calciu, fier **şi** metale grele.

Dozare. #Se prevede determinarea **cantitativă** a peroxidului de magneziu prin metoda **permanganatometrică, bazată** pe titrarea cu permanganat de potasiu 0,1 M - un oxidant puternic **în** mediu acid -, **până** la **aparitiia** culorii roz persistente:



Conservare. În locuri ferite de **lumină, la loc răcoros**.

Acţiune farmacologică. Peroxidul de magneziu se **utilizează în** bolile aparatului digestiv ca antiacid **şi** bactericid. Activitatea **antiacidă** este **condiţionată** de **prezenţa** oxidului de magneziu, iar **acţiunea bactericidă** se **datorează** peroxidului de hidrogen, format **în** urma **reacţiei** cu acidul clorhidric din sucul gastric:



Forme farmaceutice. Pulbere pentru dizolvarea **în** suspensie.

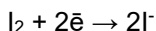
3.3. **Substanțe** medicamentoase din grupul **derivaților** halogenilor **și a compușilor** lor cu metale alcaline

3.3.1. Caracteristica **generală** a grupului

Macroelementele chimice **esențiale** pentru formele de **viață** precum sodiu, potasiu **și** clor, prezente **în formă** anorganică **și** organică, sunt utilizate pentru sinteza proteinelor, enzimelor, lipidelor, polizaharidelor **și** a altor componente organice ale celulei, pentru echilibrul **electroliților** intra- **și** extracelulari. Ionii de sodiu, de potasiu **și** de clor **reglează potențialele** electrice de-a lungul membranelor, **mediază** transmiterea impulsurilor nervoase **în** sistemul nervos central **și stabilizează** electrostatic un **număr** mare de proteine, de enzime **și** de polinucleotide, mai ales la nivelul **grupărilor** carboxilice **și** de tip fosfat. **Diferențele** de **concentrație** ale acestor ioni **în citoplasmă și în** mediul extracelular **reprezintă** semnale ale modificării **reacțiilor** metabolice intra- **și** extracelulare.

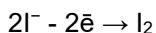
În practica medicală, dintre halogeni, **în stare moleculară**, se folosește doar iodul. O **largă întrebuințare** o au **sărurile** acizilor halogenohidrogenați (clorurile, bromurile, iodurile), **în** care halogenul are gradul de oxidare -1.

Halogenii **în stare moleculară** sunt **oxidanți**:



Activitatea **oxidativă** a halogenilor scade de la fluor la iod. **Proprietățile** oxidative ale iodului se folosesc la analiza iodului **și** a preparatelor sale, **și determină condițiile** de **păstrare** a iodului **și** a **soluțiilor** alcoolice ale acestuia.

Halogenurile, **în stare ionică**, sunt **reducători**:



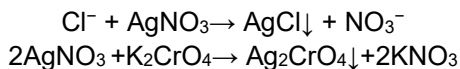
În comparație cu clorurile **și** bromurile, iodurile **cedează** mai ușor electroni, fiind **reducători** mai puternici. **Această** proprietate se **folosește** la analiza clorurilor, bromurilor **și** iodurilor la aflarea lor **concomitentă** **în** amestecuri. **Proprietățile reducătoare** ale halogenilor se **aplică și** la analiza **purității**, atunci **când** impuritatea unei halogenuri se **determină în prezența** alteia, care **servește** drept **substanță medicamentoasă**.

Comună pentru identificarea halogenurilor este **reacția** de formare a precipitatelor de **halogenură** de argint, insolubile **în** acid azotic, care se deosebesc **după** culoare **și** solubilitate **în soluția** de amoniac **și** de carbonat de amoniu. Clorura de argint este **solubilă în soluția** de amoniac **și** carbonat

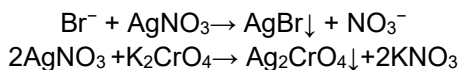
de amoniu, bromura de argint - **în soluție** de amoniac, iar iodura de argint este **insolubilă în soluția** de amoniac și de carbonat de amoniu. Toate trei halogenuri de argint sunt solubile **în soluția** de tiosulfat de sodiu cu formarea complexului $\text{Na}_3[\text{Ag}(\text{S}_2\text{O}_3)_2]$.

Derivații halogenilor și ai compușilor lor cu metalele alcaline se **determină** cantitativ argentometric, iar **în funcție** de mediul **reacției și** de indicatorul utilizat poate exista sub diferite metode. Astfel, pentru dozarea **derivaților** ionilor de clor și de brom se **folosește** metoda argentometrică Mohr, **în** care se **titrează** cu **soluție** de nitrat de argint. Punctul de **echivalență** se pune **în evidență** cu ajutorul indicatorului cromat de potasiu, **până** la formarea precipitatului **roșu-oranj** de cromat de argint. Titrarea va avea loc **în** mediu neutru, deoarece **în** mediu puternic bazic se va forma precipitat de oxid de argint și rezultatul **titrării** va fi **mărit**, iar **în** mediul acid precipitatul de cromat de argint este **ușor** solubil, nefiind posibilă determinarea punctului de **echivalență**.

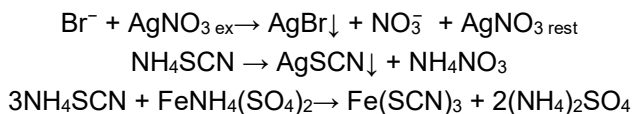
Dozarea clorurilor prin metoda **argentometrică** Mohr:



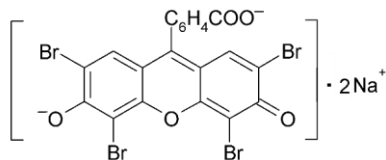
Dozarea bromurilor prin metoda **argentometrică** Mohr:



Bromurile se **dozează și** prin metoda Volhard, care este o **metodă indirectă** de titrare, **realizată în** mediu neutru sau acid (acid azotic). Excesul de **soluție** standard de nitrat de argint este titrat cu **soluție** standard de tiocianat de amoniu, punctul de **echivalență** fiind determinat cu ajutorul indicatorului alauni de fier și amoniu, prin **apariția colorației roșii** de tiocianat de fier (III):

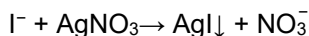


Iodurile se **determină** cantitativ prin metoda Fajans-Hodakov, bazată pe titrarea cu nitrat de argint **în prezența** eozinatului de sodiu ca indicator:



eozinat de sodiu

La titrare se **obține** iodura de argint sub **formă** de particule coloidale, cu **proprietăți** de **adsorbție** puternice. Aceste particule, fiind **încărcate** pozitiv, alipesc la **suprafața** lor anionii indicatorului cu **încărcătură negativă și**, în punctul de **echivalență**, **schimbă** culoarea precipitatului de la galben la roz:



Până la atingerea punctului de **echivalență**, precipitatul de **iodură** de argint adsorbe anionii de iod cu formarea de $[\text{AgI} \cdot \text{I}]^-$. În punctul de **echivalență** **prevalază** precipitatul de **iodură** de argint, iar **după** atingerea punctului de **echivalență**, **odată** cu **încărcarea pozitivă** a particulelor coloidale $[\text{AgI} \cdot \text{Ag}]^+$, are loc alipirea la **suprafața** lor a anionilor indicatorului, cu schimbarea culorii de la galben la roz $[\text{AgI} \cdot \text{Ag}] \text{Ind}^-$.

Metalele alcaline, sub **formă** de **diverși compuși**, **joacă** un rol important în activitatea organismului uman. Astfel, sodiul **și** potasiul **participă** în transportul ionilor prin **membrană**, la **menținerea** presiunii osmotice a celulei, la **menținerea** pH-ului lichidelor intra- **și** extracelulare. Sodiul contribuie **și** la transmiterea impulsurilor nervoase.

Halogenii, sub **formă** de **diverși compuși**, fac parte din structura **țesuturilor** vitale. Astfel, fluorul se **găsește** în **țesutul osos (smalțul dinților)**, clorul **și** clorurile - în toate **țesuturile** organismului, bromul se **localizează** în **hipofiză**, iar iodul - în glanda **tiroidă**. **Insuficiența** acestor elemente poate provoca boli grave.

CLORURĂ DE SODIU

Natrii chloridum

Sodium chloride

NaCl

M_r 58,44

Descriere. Cristale incolore sau pulbere **cristalină albă, fără** miros, cu gust **sărat**.

Solubilitate. **Uşor solubilă în apă**, solubilă în glicerol, practic insolubilă în alcool etilic.

Identificare. #Pentru identificarea clorurii de sodiu se prevede:

- **reacţia** pentru sodiu cu hexahidroxostibiatul (V) de potasiu (piroantimonat de potasiu) (vezi 3.1. **Reacţii** de identificare pentru cationi **şi** anioni anorganici);
- **reacţia** pentru cloruri cu nitrat de argint (vezi 3.1. **Reacţii** de identificare pentru cationi **şi** anioni anorganici).

Pentru identificarea clorurii de sodiu pot fi utilizate **şi reacţiile** chimice nefarmacopeice pentru cationul de sodiu **şi** anionul de clor (vezi 3.1. **Reacţii** de identificare pentru cationi **şi** anioni anorganici).

Teste. #În clorura de sodiu se **determină impurităţile** de bromuri, de ferocianuri, de ioduri, de **nitriţi**, de **fosfaţi**, de **sulfaţi**, de aluminiu, de arsen, de bariu, de fier, de magneziu **şi** de potasiu.

Dozare. Se prevede determinarea **cantitativă** a clorurii de sodiu prin metoda **argentometrică, bazată** pe titrarea cu nitrat de argint 0,1 M, punctul de **echivalenţă** fiind determinat **potenţimetric**. Punctul de **echivalenţă se determină** cu ajutorul indicatorului cromat de potasiu, la utilizarea metodei argentometrice Mohr (vezi 3.3.1. Caracteristica **generală** a grupului).

Conservare. **În** loc uscat, **în** vase bine **închise**.

Acţiune farmacologică. Clorura de sodiu constituie peste 90% din **sărurile** anorganice ale serului. **În soluţii** apoase **disociază în** cationul de sodiu **şi** anionul de clor - **constituenţii** normali ai lichidelor corpului **şi esenţiali în menţinerea** echilibrului electrolitic. Utilizarea clorurii de sodiu sub **formă** de ser fiziologic (**soluţie** de 0,9%), ca vehicul pentru **administrările** parenterale ale unor **substanţe** medicamentoase, nu poate afecta echilibrul hidroelectrolitic, cu **excepţia** copiilor mici. Clorura de sodiu, sub **formă** de **soluţie salină hipertona** 10%, se **utilizează în** chirurgie, pentru tratarea **rănilor**, datorită efectelor deshidratante **şi** antibacteriene.

Forme farmaceutice. **Soluţie perfuzabilă, soluţie injectabilă.**

CLORURĂ DE POTASIU

*Kalii chloridum**Potassium chloride*

KCl

 M_r 74,5

Descriere. Cristale incoloro sau pulbere **cristalină albă, fără** miros, cu gust **sărat**.

Solubilitate. **Ușor** solubilă în apă, practic **insolubilă** în alcool etilic.

Identificare. #Pentru identificarea clorurii de potasiu se prevede utilizarea **reacțiilor** pentru:

- potasiu (vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi și anioni anorganici);
- cloruri (vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi și anioni anorganici).

Pentru identificarea clorurii de potasiu pot fi utilizate **și reacțiile** chimice nefarmacopeice pentru cationul de potasiu și anionul de clor (vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi și anioni anorganici).

Teste. #În clorura de potasiu se **determină impuritățile** de bromuri, de ioduri, de **sulfati**, de aluminiu, de fier, de magneziu și de sodiu.

Dozare. #Se prevede determinarea **cantitativă** a clorurii de potasiu prin metoda **argentometrică, bazată** pe titrarea cu nitrat de argint, punctul de **echivalență** fiind determinat **potențiomtric**. Punctul de **echivalență** se **determină** cu ajutorul indicatorului cromat de potasiu, la utilizarea metodei argentometrice Mohr (vezi 3.3.1. Caracteristica **generală** a grupului).

Conservare. **În** loc uscat, **în** vase bine **închise**.

Acțiune farmacologică. Clorura de potasiu se **administrează** în tratamentul deficitului de potasiu, **în special dacă** este **însoțit** de **alcaloză hipocloremică, și în** aportul de potasiu **în nutriția** parenterală. Potasiul este cel mai important cation al **spațiului** intracelular, aproximativ 98% din potasiul total din organism fiind localizat la acest nivel. Potasiul este implicat **în** procesele electrochimice ale celulei, **în** metabolismul **carbohidraților și** proteinelor. Deficitul de potasiu poate fi determinat de o **excreție renală crescută**, de pierderi gastrointestinale prin **vomă**, diaree sau prin fistule, de **absorbția intracelulară crescută (în** timpul tratamentului acidozei sau tratamentului cu **glucoză și cu insulină)** sau de un aport insuficient de potasiu. Hipokaliemia este **acompaniată** de **slăbiciune musculară**, atonia musculaturii gastrointestinale (de la **constipație până** la ileus paraltic), de pierderea **capacității** rinichilor de a concentra urina și de aritmie **cardiacă**.

Forme farmaceutice. **Soluție perfuzabilă.**

BROMURĂ DE SODIU

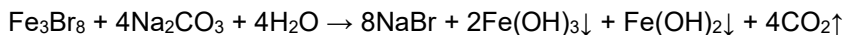
Natrii bromidum

Sodium bromide

NaBr

M_r102,9

Obținere. Bromura de sodiu se **obține** prin tratarea bromurii feroso-ferice cu **soluție** de carbonat de sodiu:



Descriere. Cristale mici, incolore, transparente sau opace, sau pulbere **cristalină albă**, sau aproape **albă**, **fără** miros, cu gust **sărat**, **puțin** **hi-groscopică**.

Solubilitate. **Ușor** solubilă **în apă**, insolubilă **în** alcool etilic.

Identificare. #Pentru identificarea bromurii de sodiu se prevede utilizarea **reacțiilor** chimice pentru:

- sodiu (vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi **și** anioni anorganici);
- bromuri (vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi **și** anioni anorganici).

Pentru identificarea bromurii de sodiu pot fi utilizate **și** **reacțiile** chimice nefarmacopeice pentru cationul de sodiu **și** anionul de brom (vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi **și** anioni anorganici).

Teste. #**În** bromura de sodiu se **determină** **impurități** de **bromați**, de cloruri, de **sulfați**, de ioduri, de fier **și** de magneziu.

Dozare. #Se prevede determinarea **cantitativă** a bromurii de sodiu prin metoda **argentometrică**, **bazată** pe titrarea cu nitrat de argint 0,1 M, punctul de **echivalență** fiind determinat **potențiomtric**. Punctul de **echivalență** se **determină** cu ajutorul indicatorului cromat de potasiu, la utilizarea metodei argentometrice Mohr (vezi 3.3.1. Caracteristica **generală** a grupului). Bromura de sodiu poate fi **dozată** **și** prin metoda **argentometrică** Volhard (vezi 3.3.1. Caracteristica **generală** a grupului).

Conservare. **În** loc uscat, **în** vase bine **închise**, ferit de **lumină**.

Acțiune farmacologică. Bromura de sodiu contribuie la normalizarea **și** la stabilizarea echilibrului dintre procesele de **excitație** **și** de **inhibiție**, mai ales la o excitabilitate **ridicată** a sistemului nervos central. Bromura de sodiu, pe **lângă** efectul calmant, combate spasmele musculaturii netede a organelor interne.

Forme farmaceutice. Comprimate, **soluție injectabilă**.

BROMURĂ DE POTASIU*Kalii bromidum**Potassium bromide*

KBr

M_r119,0

Descriere. Cristale incolore sau pulbere **cristalină albă, fără** miros, cu gust **sărat**.

Solubilitate. **Ușor solubilă în apă și glicerol, puțin solubilă în alcool etilic.**

Identificare. #Pentru identificarea bromurii de potasiu se prevede utilizarea **reacțiilor** chimice pentru:

- potasiu (vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi și anioni anorganici);
- bromuri (vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi și anioni anorganici).

Pentru identificarea bromurii de potasiu pot fi utilizate **și reacțiile** chimice nefarmacopeice pentru cationul de potasiu **și** anionul de brom (vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi și anioni anorganici).

Teste. #În bromura de potasiu se **determină impurități** de bromați, de cloruri, de **sulfăți**, de ioduri, de fier **și** de magneziu.

Dozare. #Se prevede determinarea **cantitativă** a bromurii de potasiu prin metoda **argentometrică, bazată** pe titrarea cu nitrat de argint, punctul de **echivalență** fiind determinat **potențiomtric**. Punctul de **echivalență** se **determină și** cu ajutorul indicatorului cromat de potasiu, la utilizarea metodei argentometrice Mohr. Bromura de potasiu poate fi **dozată și** prin metoda **argentometrică** Volhard (vezi 3.3.1. Caracteristica **generală** a grupului).

Conservare. **În** loc uscat, **în** vase bine **închise**, ferit de **lumină**.

Acțiune farmacologică. Bromura de potasiu **posedă acțiune sedativă și intensifică** procesele de inhibare din cortexul cerebral. **Datorită** acestor **acțiuni**, bromura de potasiu este **indicată în** nevroze, neurastenii sau isterie, **în** stadiile incipiente ale insomniei, **în** **afecțiuni** iritabile **și** forme primare de hipertensiune. Adesea este prescris **și în** tratament complex al coreei **și** al epilepsiei.

În caz de supradozare poate **apărea bromismul, afecțiune** caracterizată prin **aparitia** tusei, rinitei **și erupțiilor** cutanate. **În** supradozare severă este **posibilă** o inhibare **puternică, o încetinire accentuată** a proceselor mentale, **somnolență și** letargie.

Forme farmaceutice. Comprimate, **soluție**.

IODURĂ DE SODIU

Natrii iodidum

Sodium iodide

Nal

M_r 149,9

Descriere. Cristale incoloro sau pulbere **cristalină albă** sau aproape **albă, fără** miros, cu gust **sărat și slab amar, higroscopică**.

Solubilitate. Foarte **ușor solubilă în apă, ușor solubilă în** alcool etilic.

Identificare. #Pentru identificarea iodurii de potasiu se prevede utilizarea **reacțiilor** chimice pentru:

- sodiu (vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi și anioni anorganici);
- ioduri (vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi și anioni anorganici).

Pentru identificarea iodurii de sodiu pot fi utilizate **și reacțiile** chimice nefarmacopeice pentru cationul de sodiu și anionul de iod (vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi și anioni anorganici).

Teste. #În iodura de sodiu se **determină impuritățile de iodați, de sulfați, de tiosulfați și de fier**.

Dozare. #Se prevede determinarea **cantitativă** a iodurii de potasiu prin metoda **iodatometrică, în care substanța medicamentoasă se titrează** cu iodat de potasiu 0,05 M, **în prezența** acidului clorhidric concentrat, **până** la schimbarea culorii din **roșu în galben**. Apoi se **adaugă** cloroform și titrarea se **continuă până** la decolorarea stratului de cloroform.

Iodura de sodiu poate fi **dozată și** prin metoda **argentometrică** Fajans-Hodakov, **bazată** pe titrarea cu nitrat de argint, **în prezența** indicatorului eozinat de sodiu (vezi 3.3.1. Caracteristica **generală** a grupului).

Conservare. **În** loc uscat, **în** vase bine **închise**, ferit de **lumină**.

Acțiune farmacologică. Iodura de sodiu, **după** administrarea **orală**, este **ușor absorbită și descompusă** cu formarea iodului liber, necesar organismul uman ca parte a hormonului tiroidian - tiroxina, care **activează** procesele redox **în** celule, **crește** activitatea multor enzime (citocromoxidaza, xantinoxidaza, arginaza, oxidaza, fosfataza **alcalină** etc.), **reglează** toate tipurile de metabolism din organism **și** activitatea **funcțională** a organelor genitale.

Forme farmaceutice. Comprimat.

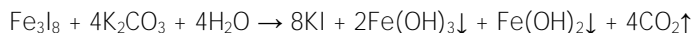
IODURĂ DE POTASIU

Kalii iodidum
Potassium iodide

KI

M_r166,0

Obținere. Iodura de potasiu se **obține** prin tratarea iodurii feroso-ferice cu **soluție** de carbonat de potasiu:



Descriere. Cristale incoloro sau pulbere **cristalină albă, fără** miros, cu gust **sărat și** slab amar.

Solubilitate. Foarte **ușor** solubilă în apă, **ușor** solubilă în glicerol, solubilă în alcool etilic.

Identificare. #Pentru identificarea iodurii de potasiu se prevede utilizarea **reacțiilor** chimice pentru:

- potasiu (vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi și anioni anorganici);
- ioduri (vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi și anioni anorganici).

Pentru identificarea iodurii de potasiu pot fi utilizate **și reacțiile** chimice nefarmacopeice pentru cationul de potasiu și anionul de iod (vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi și anioni anorganici).

Teste. #În iodura de potasiu se **determină impuritățile** de **iodați**, de **sulfați**, de **tiosulfați**, de fier și de metale grele.

Dozare. #Se prevede determinarea **cantitativă** a iodurii de potasiu prin metoda **iodatometrică**, în care **substanța medicamentoasă** se **titrează** cu iodat de potasiu 0,05 M, în **prezența** acidului clorhidric concentrat, **până** la schimbarea culorii din **roșu în** galben. Apoi se **adaugă** cloroform și titrarea se **continuă până** la decolorarea stratului de cloroform.

Iodura de potasiu poate fi **dozată și** prin metoda **argentometrică** Fajans-Hodakov, **bazată** pe titrarea cu nitrat de argint, în **prezența** indicatorului eozinat de sodiu (vezi 3.3.1. Caracteristica **generală** a grupului).

Conservare. În loc uscat, în vase bine **închise**, ferit de **lumină**.

Acțiune farmacologică. Iodura de potasiu, **administrată** intern, combate deficitul de iod din organism. Ionii de iod sunt **captați și stocați** în glanda **tiroidă**, unde **participă** la sinteza tiroxinei și triiodtironinei - hormoni necesari pentru dezvoltarea **normală fizică și intelectuală** a omului.

Indicații: profilaxia și tratamentul **gușei** endemice, **carența** iodului, tratamentul în perioada **după** strumectomie în hipotiroidism.

Forme farmaceutice. Comprimate.

SOLUŢII ALCOOLICE DE IOD 5% ŞI 10%

Solutio iodi spirituosa 5% et 10%
Alcoholic iodine solutions 5% and 10%

Compoziție:

Soluție alcoolică de iod 5%. Iod - 5,0 g, **iodură** de potasiu - 2,0 g și alcool etilic 70% **până** la 100 ml.

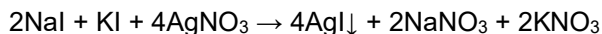
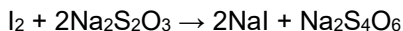
Soluție alcoolică de iod 10%. Iod - 10,0 g și alcool etilic 95% **până** la 100 ml.

Descriere. **Soluție** limpede, **brună**, cu miros caracteristic de iod și de alcool.

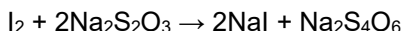
Identificare. Pentru identificarea **soluției** alcoolice de iod 10%, DAN propune **reacția** pentru iod cu **soluție** de amidon, **în** care apare o **colorație** **albastră**. Pentru identificarea **soluției** alcoolice de iod 5%, FR X prevede suplimentar **reacția** pentru ioduri cu nitrat de argint, **după îndepărtarea** iodului prin evaporare la sicitate pe baia de **apă**, **în** urma **căreia** se formează un precipitat galben, **și reacția** pentru potasiu cu acid tartric, cu formarea de precipitat alb (vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi și anioni anorganici).

Dozare

Soluție alcoolică de iod 5%. FR X prevede dozarea **soluției** alcoolice de iod 5% prin titrarea iodului cu tiosulfat de sodiu 0,1 M **până** la decolorare. Apoi, iodura de potasiu se **determină** cantitativ **în** aceleași **soluție-probă** prin metoda **argentometrică** Fajans, prin titrarea cu nitrat de argint 0,1 M, **în prezența** indicatorului eozinat de sodiu, **până** la **colorație** roz-violetă a precipitatului:



Soluție alcoolică de iod 10%. FR X prevede determinarea **cantitativă** a **soluției** alcoolice de iod 10% prin titrarea cu tiosulfat de sodiu 0,1 M **până** la decolorare:



Conservare. **În** flacoane bine **închise**.

Acțiune farmacologică. Iodul are **proprietăți** antimicrobiene marcate datorită **denaturării** proteinelor. **Intră în componența** hormonilor tiroidieni și **în** **carența** acestuia pot **apărea** simptome de **gușă endemică**. Stimulează metabolismul, reduce **concentrația** **serică** a colesterolului și beta-

lipoproteinelor, **crește** activitatea **fibrinolică** a serului **și** scade viteza coagulării sângelui.

Indicații: **dezinfecția** pielii, remediu iritant **și** revulsiv. În administrarea **orală:** ateroscleroza, hipertiroidismul, hipotiroidismul, **gușa endemică**, **protecția** glandei tiroide de **radiație**, bolile inflamatorii cronice ale **căilor** respiratorii, **intoxicațiile** cronice cu plumb **și** cu mercur.

Efecte adverse: local **irită** pielea, **în** administrare **sistemică** poate provoca **greață**, **vomă**, diaree, dureri stomacale, cefalee, insomnie, tahicardie, **hiperhidroză**, gust metalic, fenomene de iodism (**rinită**, urticarie).

FLUORURĂ DE SODIU

Natrii fluoridum

Sodium fluoride

NaF

M_r 41,99

Descriere. Cristale incolore sau pulbere **cristalină albă** sau aproape albă.

Solubilitate. Solubilă **în apă**, practic insolubilă **în** alcool etilic.

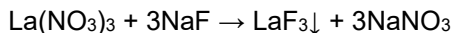
Identificare. #Pentru identificarea fluorurii de sodiu se prevede utilizarea **reacțiilor** chimice pentru:

- sodiu (vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi **și** anioni anorganici);
- fluoruri (vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi **și** anioni anorganici).

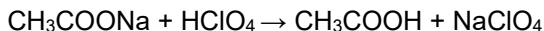
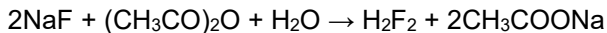
Pentru identificarea fluorurii de sodiu pot fi utilizate **și reacțiile** chimice nefarmacopeice pentru cationul de sodiu **și** anionul de fluor (vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi **și** anioni anorganici).

Teste. #În fluorura de sodiu se **determină impuritățile** de cloruri, de **fluorosilicați și de sulfați**.

Dozare. #Se prevede determinarea **cantitativă** a fluorurii de sodiu prin titrarea cu nitrat de lantan ($\text{La}(\text{NO}_3)_3$) 0,1 M, punctul de **echivalență** fiind determinat **potențiomtric**:



Fluorura de sodiu poate fi **dozată și** prin metoda acido-bazică, **în** mediu anhidru de **anhidridă acetică**. Titrarea are loc cu acid percloric 0,1 M **în** acid acetic anhidru, **în prezența** indicatorului galben de metanil **în** dioxan, **până** la **colorație roșu-violetă**:



Conservare. În recipiente bine închise, ferite de lumină.

Acțiune farmacologică. Ionul de fluor intră în componența cristalelor de apatită din oase și din dinți, stabilizându-le. Remineralizează smalțul decalcat, sporind rezistența la aciditate și la carii.

Indicații: profilaxia cariei dentare, osteoporozei senile, menopauzale, corticosteroide și otosclerozei.

Efecte adverse: ulceratii bucale, hematemeză, scaun negru, dureri osoase, colorarea dinților în brun, negru sau înălbirea lor.

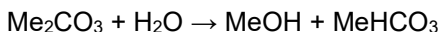
Interacțiuni: antiacidele cu calciu sau cu aluminiu scad absorbția intestinală a ionului de fluor.

Forme farmaceutice. Drajeuri.

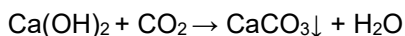
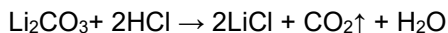
3.4. Substanțe medicamentoase din grupul derivaților de carbonați, de hidrocarbonați și de bor

3.4.1. Caracteristica generală a grupului

Substanțe medicamentoase, derivați de carbonați și de hidrocarbonați. Acidul carbonic, fiind un acid bibazic, poate forma două tipuri de săruri - neutre (carbonați) și acide (hidrocarbonați). Substanțe medicamentoase sunt carbonatul de litiu și hidrocarbonatul de sodiu. Atât sărurile neutre, cât și cele acide, în soluții apoase au reacție bazică datorită hidrolizei:

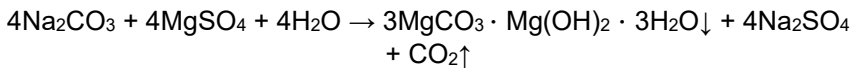
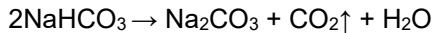


Pentru identificare se aplică degajarea bioxidului de carbon la tratarea carbonaților și hidrocarbonaților cu acid clorhidric sau la încălzirea pe baia de apă:



Pentru deosebirea hidrocarbonaților de carbonați se aplică:

- **reacția la fenolftaleină - carbonații** au reacție alcalină la fenolftaleină, care **colorează soluția în roz intens**, spre deosebire de hidrocarbonați (baze mai slabe), care **colorează soluția în slab roz**;
- **reacția** cu sulfatul de magneziu - spre deosebire de carbonați, hidrocarbonații **formează** precipitat alb cu sulfatul de magneziu numai la **încălzire** (din cauză trecerii hidrocarbonaților în carbonați):

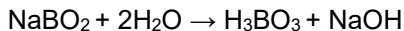
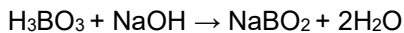


Hidrocarbonatul de sodiu are un spectru larg de aplicare în medicină: **sporește** alcalinitatea sângelui, reduce aciditatea datorită proprietăților de neutralizare a acizilor ca agent de **dexagregare în comprimate**, ca stabilizator în soluții injectabile.

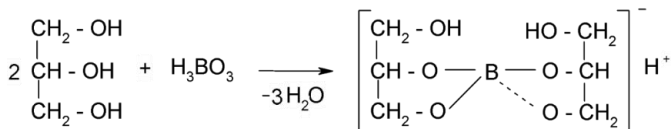
Carbonatul de litiu, **acționând** asupra sistemului nervos prin cationul de litiu, **reprezintă** un remediu normotimic (**normalizează** starea psihică fără inhibiții generale, are **acțiune antidepresivă, sedativă și antimaniacală**).

Substanțe medicamentoase, **derivații** borului. Din subgrupa principală a grupei a III-a a sistemului periodic face parte borul. **Întrucât** are pe stratul electronic exterior trei electroni, **în compuși** are **valența 3 și posedă proprietăți** nemetalice. Cele mai importante minereuri cu **conținut** de bor, care **și-au găsit** aplicarea în medicină, sunt: acidul boric (**sasilonă**) - H_3BO_3 și boraxul - $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$.

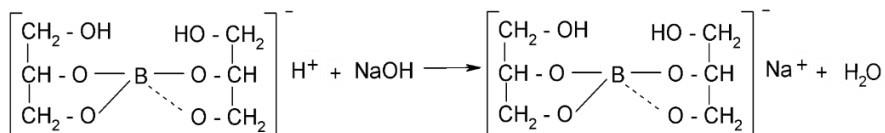
Soluția apoasă a acidului boric are reacție slab acidă, de aceea, la neutralizarea cu **bază alcalină**, se **formează** sare a acidului tetraboric ($\text{H}_2\text{B}_4\text{O}_7$) și apoi **săruri** ale acidului metaboric (HBO_2) - **tetraborați și metaborați**, corespunzător:



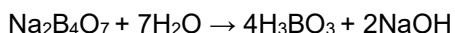
Soluția acidului boric în glicerol, în urma **formării** unui acid complex monobazic (acid digliceroboric), **posedă reacție acidă** mai puternică:



Acidul digliceroboric, fiind un electrolit puternic, poate fi titrat cu hidroxid de sodiu, cu o precizie **suficientă**, **în prezența** fenolftaleinei (**până** la roz):



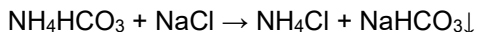
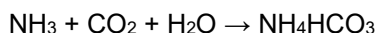
Soluția apoasă a boraxului, **în** urma hidrolizei, are **reacție alcalină**:



HIDROCARBONAT DE SODIU
Natrii hydrogenocarbonas
Sodium hydrogen carbonate



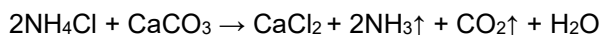
Obținere. Hidrocarbonatul de sodiu se **obține în** calitate de produs intermediar la prepararea **în** industria **chimică** a carbonatului de sodiu, **după** metoda **amoniacală propusă** de Solvay. **Soluția concentrată** de **clorură** de sodiu se **saturează**, la **răcire**, cu amoniac și concomitent se trece prin **soluție** bioxid de carbon:



Pentru a purifica hidrocarbonatul de sodiu format de clorura de amoniu, **soluția** se **decantează** și hidrocarbonatul de sodiu se **calcinează**:

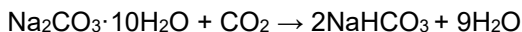


În reziduu se **obține** carbonat de sodiu. Bioxidul de carbon se **utilizează în** **reacția** cu amoniacul, rezultat al **încălzirii** cu carbonat de calciu a **soluției** cu **conținut** de **clorură** de amoniu:



Astfel, **în** metoda de **sinteză propusă**, unicul produs secundar este clorura de calciu.

Carbonatul de sodiu **obținut** este **fără apă** de cristalizare **însă, după** etapa de recristalizare **în apă**, se **obține** $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$. La saturarea hidratului **obținut** cu dioxid de carbon se **formează** hidrocarbonat de sodiu:



Descriere. Pulbere **cristalină albă**.

Solubilitate. Solubil **în apă**, practic insolubil **în** alcool etilic 96%.

Identificare. #Pentru identificarea hidrocarbonatului de sodiu se prevede:

- **reacția la fenolftaleină**. La **adăugarea** fenolftaleinei, **soluția** de hidrocarbonat de sodiu se **colorează în roz**. **După încălzirea soluției**, se **elimină gaz și soluția se colorează în roșu**:



- **reacțiile** pentru cationul de sodiu (vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi **și** anioni anorganici);
- **reacțiile** pentru anionul hidrogenocarbonat (vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi **și** anioni anorganici).

Pentru identificarea hidrocarbonatului de sodiu pot fi utilizate **și reacțiile** chimice nefarmacopeice, specifice cationului de sodiu **și** anionului hidrocarbonat (vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi **și** anioni anorganici).

Teste. #Se prevede determinarea aspectului **soluției** (trebuie **să** fie limpede **și incoloră**), pH-ul (**soluție apoasă**, mai mare de 8,6), a **sulfatilor**, a amoniului, a calciului, a fierului.

Dozare. #Se prevede determinarea **cantitativă** a hidrocarbonatului de sodiu prin metoda acido-**bazică** cu acid clorhidric 1,0 M, punctul de echivalență fiind pus **în evidență** cu indicatorul metiloranj, sau **potențiomtric**.

Conservare. Lista OTC se **păstrează în** vase bine **închise**, ferit de **lumină**. La aer, hidrocarbonatul de sodiu trece **în** carbonat de sodiu.

Acțiune farmacologică. Administrarea hidrocarbonatului de sodiu contribuie la **menținerea** echilibrului acido-bazic **în** organism: **crește concentrația** hidrocarbonatului **și corectează manifestările** clinice ale acidozei metabolice (tulburare **caracterizată** prin **creșterea acidității** plasmiei). Hidrocarbonatul de sodiu se **indică** pentru:

- alcalinizarea urinei, **în** tratamentul **intoxicației** cu diferite medicamente precum: barbiturice, acid acetilsalicilic (**aspirină**) etc.;
- reechilibrarea hidro-**electrolitică și acido-bazică** **în** pierderi digestive severe **alături** de alte medicamente;

- reechilibrare acido-bazică în **distrucții** masive de globule **roșii** din **sânge (hemoliză)**, de **țesut** muscular sau în **creșterea** nivelului de acid uric din **sânge**;
- hiperkaliemie (**creșterea cantității** de potasiu din **sânge**);
- **șoc** cardiocirculator;
- pentru **spălături**, gargare, **inhalatii**.

Forme farmaceutice. Pulbere, **soluție perorală** (ape minerale), **soluție perfuzabilă**.

CARBONAT DE LITIU

Lithii carbonas

Lithium carbonate



M_r 73,9

Descriere. Pulbere **albă**.

Solubilitate. Greu solubil în **apă**, practic insolubil în alcool etilic 96%.

Identificare. Pentru identificarea carbonatului de litiu se prevede utilizarea **reacțiilor** chimice pentru:

- litiu (vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi **și** anioni anorganici);
- carbonat (vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi **și** anioni anorganici);

Pentru identificarea carbonatului de litiu pot fi utilizate **și reacțiile** chimice nefarmacopeice, specifice cationului de litiu **și** anionului carbonat (vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi **și** anioni anorganici).

Teste. #Se prevede determinarea **impurităților: sulfați**, arseniu, calciu, fier, magneziu, potasiu, sodiu, cloruri.

Dozare. #Se prevede dozarea carbonatului de litiu prin metoda acido-bazică cu **soluție** de acid clorhidric 1,0 M, punctul de **echivalență** fiind determinat cu indicatorul metiloranj.

Conservare. Se **păstrează în** vase bine **închise**, ferit de **lumină**, la loc **răcoros și uscat**.

Acțiune farmacologică. Carbonatul de litiu se **utilizează:**

- în **stări** de **excitație** în manie sau hipomanie, **normalizând**, într-o **măsură** sau alta, starea **psihică**, dar nu **provoacă inhibiție generală**;
- profilactic în psihozele ciclice maniaco-depresive;
- în **asociație** cu un neuroleptic, în **acesele** de manie violente, în schizofrenia cu **tulburări** afective, în psihozele delirante rebele;

- **în migrenă**, sindromul Meniere, **disfuncții** sexuale, **dependență** de droguri.

Mecanismul de **acțiune** al litiului nu este studiat suficient. Se presupune **că acționează** asupra **curenților** ionilor de sodiu (antagonist al Na⁺). **Pătrunzând în** interiorul celulei, litiul modifică **concentrația și** viteza schimbului intra- și extracelular al ionilor de sodiu precum **și repartiția** potasiului. Aceste **perturbări** se **răsfrâng** asupra procesului de depolarizare, reducând activitatea **bioelectrică** a neuronilor creierului. **Există** date **că** litiul **acelerează** descompunerea aminelor biogene (**concentrația** de **norpinefrină și de serotonină în țesuturile** creierului scade). Efectul benefic al litiului **în migrenă** poate fi asociat cu **modificări** ale **concentrațiilor** de **serotonină și de histamină**.

La administrare **enterală**, **sărurile** de litiu se absorb bine din intestinul **subțire**. **Concentrația maximă în** plasma **sangvină** se **obține** aproximativ peste 9 ore de la administrare, iar **înjumătățirea concentrației** are loc peste circa 24 de ore. **Sărurile** de litiu nu se **leagă** de proteinele plasmatiche. **Pătrund** prin bariera **placentară**, se **excretă în** laptele matern. Prin **barieră hematoencefalică** **pătrund ușor**, dar lent. Se **excretă** prin rinichi (95%), cu masele fecale (mai **puțin** de 1%) **și cu transpirația** (4-5%).

Forme farmaceutice. Pulbere, comprimate, drajeuri.

ACID BORIC
Acidum boricum
Boric acid



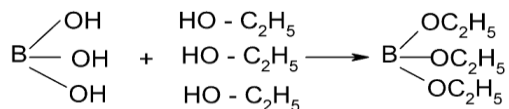
M_r 61,8

Descriere. Pulbere **crystalină** sau lamele grase la **pipăit**, incoloră și lucioase.

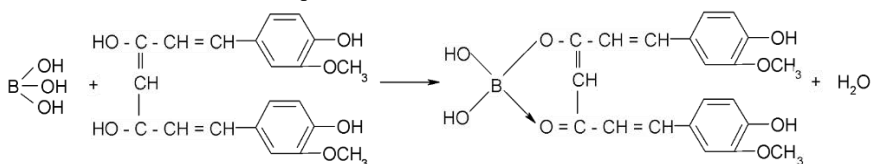
Solubilitate. Solubil **în apă și** alcool etilic 96%, **ușor solubil în apă fierbinte și** glicerol 85%.

Identificare. #Pentru identificarea acidului boric se prevede:

• **reacția** de formare a esterului boroetilic. La dizolvarea acidului boric **în** alcool etilic se **formează** esterul boroetilic, care arde cu **flacără** cu margine verde:



- acidul boric poate fi identificat **și** cu **hârtia de curcumină**, care se **colorează în roz sau roșu-brun**, iar la umețare cu **soluție** de amoniac trece **în** negru-verzui:



Teste. #Se prevede determinarea lipsei **sulfatilor și substanțelor** organice.

Dozare. #Se prevede dozarea acidului boric prin metoda acido-bazică cu hidroxid de sodiu 1,0 M **în prezența** manitolului, preventiv neutralizat **după fenolftaleină**. Punctul de **echivalență** se **determină după fenolftaleină** (până la roz).

Conservare. Acidul boric se **păstrează în** vase bine **închise**, ferit de **lumină**, la loc uscat.

Acțiune farmacologică. Acidul boric **posedă** **proprietăți** slab dezinfectante, distruge diferite microorganisme **datorită** proceselor de coagulare **și** de denaturare (**încălcarea** structurii **terțiare** a moleculei proteice) a proteinelor intracelulare, **modifică** permeabilitatea **pereților** celulari ai microorganismelor. Este utilizat pentru uz extern. **După** aplicarea pe mucoase sau pe piele, distruge microorganismele care **provoacă** boli **infecțioase**. Acidul boric poate fi **parțial** absorbit **în circulația sistemică**.

Utilizarea acidului boric ca antiseptic este **indicată** pentru tratamentul etiotropic (distrugerea microorganismelor patogene) a diferitor procese **infecțioase** ale pielii **și** ale membranelor mucoase: otita **externă** (**acută și cronică**), **fără perforația** membranei timpanice, **infecții** ale pielii, **conjunctivită, colpită**. Principala **condiție** pentru utilizarea **corectă** a acidului boric este integritatea pielii sau a membranelor mucoase.

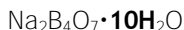
Acidul boric **pătrunde** bine prin piele **și** mucoase, este excretat **încet și** se poate acumula **în organe și în țesuturi**. Se **excretă** prin rinichi (50% **în** decurs de 12 ore, restul **în** 5-7 zile).

Forme farmaceutice. Pulbere, **soluție apoasă și alcoolică** pentru uz extern, **picături** auriculare, **picături** oftalmice, unguent.

TETRABORAT DE SODIU

Borax

Borax

M_r 381,4

Descriere. Pulbere **albă, cristalină** sau cristale incolore, transparente, foarte **puțin** eflorescente.

Solubilitate. Solubil **în apă, ușor** solubil **în apă** fierbinte și **în** glicerol 85%.

Identificare. #Pentru identificarea tetraboratului de sodiu se prevede:

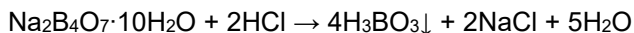
- **reacția** de formare a esterului boroetilic. La dizolvarea tetraboratului de sodiu **în** alcool etilic se **formează** esterul boroetilic care arde cu **flacără** cu margini verzi.
- colorarea cu **fenolftaleină**. **Soluția apoasă** de borax se **colorează în** roz la **adăugarea câtorva picături** de **fenolftaleină**. **După adăugarea** glicerolului 85%, culoarea dispare ca urmare a **formării** unui complex complex, care **disociază** ca acid.

Tetraboratul de sodiu **dă** toate **reacțiile** pentru acidul boric (vezi Acid boric) și **reacțiile** caracteristice pentru ionul de sodiu (vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi și anioni anorganici).

Teste. #Se prevede determinarea **sulfaților**, amoniului și calciului.

Dozare. #Se prevede dozarea tetraboratului de sodiu prin metoda acido-**bazică** cu hidroxid de sodiu 0,1 M, **în prezența** manitolului, preventiv neutralizat **după fenolftaleină**. Punctul de **echivalență** se **determină după fenolftaleină (până la roz)**.

Tetraboratul de sodiu poate fi dozat și prin metoda acido-**bazică** cu acid clorhidric 0,1 M, **în prezența** indicatorului metiloranj, **până** la **colorație** roz-oranj:



Conservare. Se **păstrează în** vase bine **închise**, ferit de **lumină**, la loc uscat și **răcoros**.

Acțiune farmacologică. Tetraboratul de sodiu este un antiseptic, posedă activitate **bacteriostatică** și este eficient pentru tratamentul candidozei. **Îndepărtând** micелеle fungice, tetraboratul de sodiu previne procesul de **atașare ulterioară** a acestora și, ca urmare, **inhibă** reproducerea lor. Se **aplică în medicină în** leziuni candidale ale mucoaselor (bucale, faringiene, organelor genitale, ochilor), **în erupții** pe scutec, **în** escare.

Absorbţia sistemică la administrări locale şi externe este **reduşă**; se absoarbe în tractul gastrointestinal cu **înghiţire parţială** (la aplicare pe suprafaţa mucoasei bucale, faringiene), poate fi absorbit prin pielea deteriorată. Se depune în ţesutul osos, în ficat. Se **elimină** nemodificat prin rinichi şi prin intestine timp de o săptămână.

Forme farmaceutice. Pulbere, soluţie.

3.5. Substanţe medicamentoase

din grupul **derivaţilor** argintului, calciului, magneziului, zincului, fierului (II), aluminului şi bismutului

3.5.1 Caracteristica generală a grupului

De la începutul sec. al XX-lea, devine foarte actuală studierea elementelor minerale - sodiu, clor, potasiu, magneziu, fosfor, calciu etc. Unele **intră în componenţa ţesuturilor în cantităţi** relativ mari ($> 5 g$) şi se numesc macroelemente, altele - **în cantităţi** mai mici (mai jos de 0,01 g/kg) şi se numesc microelemente. Din grupul de macroelemente fac parte **şapte** elemente: calciul, fosforul, magneziul, sodiul, potasiul, sulful şi clorul. Aceste elemente **intră în componenţa** hranei şi sunt necesare la formarea **ţesuturilor, participă în** procesele biologice şi fiziologice ale organismului. La microelemente se referă: zincul, cuprul, cromul, manganul, cobaltul, molibdenul, iodul, fluorul, nichelul, alumiul etc. Spre deosebire de macroelemente, distribuite destul de uniform în diferite **ţesuturi** ale corpului, microelementele sunt grupate în diferite organe specifice.

Din cele peste 100 de elemente chimice cunoscute în prezent, circa 60 se **găsesc în** organismele vii, iar 20-21 sunt necesare pentru asigurarea structurilor tisulare şi pentru **desfăşurarea normală** a proceselor metabolice, de aceea au fost numite bioelemente. Acestea se **află atât** sub formă de **soluţii saline (fosfaţi, carbonaţi, cloruri etc.)**, cât şi în componenţa unor molecule organice (fosforul din nucleoproteine şi fosfolipide, fierul din hemoglobină şi mioglobină, sulful din vitamina B₁, iodul din hormonii tiroidieni etc.).

Elementele, din grupa întâi a sistemului periodic al elementelor chimice, **conţin** pe nivelul electronic exterior un electron pe care îl **cedează uşor, transformându-se în ioni încărcăţi** pozitiv. Aceste elemente, în funcţie de **componenţa** penultimului nivel electronice, se **împart în două** subgrupe: **principală** (subgrupa metalelor alcaline) şi subgrupa **secundară**

(cuprul, argintul, aurul). Elementele din subgrupa **secundară** au pe preultimul nivel electronic **câte** 18 electroni, o parte din care trec pe nivelul electronic exterior, prin ce **și se explică valența schimbătoare** a acestora. Caracteristic pentru elementele din subgrupa secundară este posibilitatea de a se reduce din **compuși** cu **valența diferită până** la metale libere precum **și** cea de a forma **compuși complecși**.

În medicină se **întrebuințează** sulfatul de cupru (intern ca vomitiv, extern ca antiseptic, astringent **și** cauterizant), nitratul de argint **și** preparatele coloidale (extern ca antiseptice, astringente **și** cauterizante).

Elementele, din grupa a doua a sistemului periodic al elementelor chimice, **conțin** pe nivelul electronic exterior doi electroni, la cedarea **căroră** se **transformă în** ioni **încărcați** pozitiv. Din această grupă, **în medicină** se **aplică compuși** magneziului, calciului **și** bariului (elementele subgrupeii principale) **și compuși** zincului **și** mercurului (elementele subgrupeii secundare).

Ionul de calciu este un macroelement, implicat **în** numeroase mecanisme fiziologice (tonificarea **activității** neuromusculare, **îmbunătățirea** **contractțiilor** musculare **în** distrofia musculară, *miastenia gravis*, stimularea fagocitozei **și** a **coagulării sângelui**), un component necesar **în** anumite fenomene enzimatic; **participă** la diminuarea edemelor prin **scăderea permeabilității** vasculare **și** activarea diurezei; contribuie la stabilitatea **activității** cardiace. **Exercită**, de asemenea, **acțiune** antiinflamatoare **și** **antialergică** (urticarie, edem Quincke, boala serului), **ușor depresivă** asupra sistemului nervos central, intervine **în** metabolismul hidric **și** **în** permeabilitatea membranelor celulare.

Magneziul **participă** la majoritatea **reacțiilor** metabolice, inclusiv la cele asociate cu sinteza **și** cu eliberarea energiei, **reglează** excitabilitatea musculară, **manifestă acțiune calmantă, anticonvulsivă, spasmolitică**, reduce durerea etc. Magneziul **dilată** arterele coronare **și** periferice, scade tensiunea arterială, reduce **frecvența** aritmiilor, scade tonusul uterului. Oxidul de magneziu se **utilizează** ca antiacid, purgativ **ușor**, iar sulfatul de magneziu, fiind administrat parenteral, **acționează** ca sedativ, spasmolitic, anticonvulsivant, antiemetic, iar la administrarea **perorală** are **acțiune laxativă în doză** de 2-5 g **și purgativă în** doza de 20-30 g.

Zincul este unul dintre microelementele **esențiale**, care **participă** la multe procese vitale: stimularea procesului de diviziune **și** de **creș-**

tere **celulară**, metabolismul normal acido-bazic al **macronutrienților**, **carbohidraților**, acizilor **grași și** vitaminei A; contribuie la **funcționarea normală** a vederii, la sinteza proteinelor, la vindecarea **rănilor**, iar **alături** de calciu la formarea oaselor; este responsabil pentru miros **și** pentru gust; are un efect semnificativ asupra **producției** de hormoni masculini **și** feminini, **influențând funcția** de reproducere, fertilitatea **și** activitatea **sexuală**.

Zincul mai este numit elementul „**frumuseții**” deoarece **participă** activ la procesul de regenerare a pielii; **reglează** glandele sebacee, **stimulează** sinteza colagenului **și** a cheratinei, **afectând creșterea părului și** a unghiilor. Lipsa zincului poate duce la **căderea părului**, la formarea **mătreții**, la fragilitatea **și** la stratificarea unghiilor; la **uscăciunea și** la descuamarea pielii, la vindecarea **lentă** a rănilor; la pierderea poftei de **mâncare**; la **oboseală crescută**, la nervozitate, la **încălcarea percepției** gustului **și** mirosului. Oxidul de zinc se **aplică** ca astringent, iar sulfatul de zinc ca dezinfectant **și** astringent **în practica oftalmologică**.

Elementele din grupa a treia a sistemului periodic al elementelor chimice au pe nivelul electronic exterior trei electroni, de aceea **în compuşii** au **valența** trei, dar pot fi mono- **și** bivalenți. Datorită faptului că **în** subgrupa **principală**, cu **creșterea** sarcinii nucleului, **proprietățile** metalice se **intensifică** de sus **în** jos, iar cele nemetalice **slăbesc în aceeași direcție**, borul este nemetal, aluminiul, galiul, indiul - amfoteri, iar oxidul de taliu are numai **proprietățile** bazice. **În medicină** se **întrebuințează**, **în special**, **compuşii** borului (acidul boric, tetraboratul de sodiu) **și** aluminiului (hidroxidul de aluminiu).

Elementele din grupa a cincea a sistemului periodic al elementelor chimice au pe nivelul electronic exterior cinci electroni, de aceea **în compuşii** cu oxigenul **manifestă valența maximă** - cinci, iar **în compuşii** cu hidrogenul **valența** trei. Această grupă este prezentată de azot, de fosfor, de arsen **și** de bismut. Bismutul are **proprietăți** de metal, iar **în compuşii** cu alte elemente poate da **dovadă** de **valență schimbătoare**. Bismutul are capacitatea de a se lega de microorganisme **și** de a inhiba procesele lor vitale.

Elementele din grupa a opta a sistemului periodic al elementelor chimice se **împart în două** subgrupe: subgrupa **principală** - gazele inerte **și** subgrupa **secundară** - fier, ruteniu, osmiu **și** hassiu. Aceste elemente **conțin** pe nivelul electronic exterior cinci electroni, **în compuşii** cu oxigenul **manifestând valența maximă** - cinci, iar **în compuşii** cu hidrogenul **valența** trei. Fierul poate forma **compuşii bivalenți (compuşii feroși Fe²⁺)**, **trivalenți (compuşii ferici Fe³⁺) și hexavalenți**.

Fierul este un microelement **esențial**: **intră în** structura mioglobinei, hemoglobinei, globulelor **roșii** (culoarea **sângelui** este **asigurată** de fier); **transportă** oxigenul (furnizarea de oxigen la organe și la **țesuturi**); **participă** la procesele oxido-**reducătoare** și la sinteza unor **fermenți**; **joacă** un rol important **în hematopoieză** (**în** lipsa fierului **în sânge** apare anemia **feriprivă**). Cauzele deficitului de fier pot fi: **conținutul** redus de fier **în rația alimentară**, lipsa acidului clorhidric **în** sucul gastric (se **dereglează** absorbția fierului), hemoragiile cronice (ulcer gastric, **menstruație**). Anemia se **observă și** la copiii mici ale **căror** mame **suferă** de **carență** de fier.

În practica **medicală**, preparatele de fier sunt utilizate pentru administrare **orală** (sulfat de fier, fumarat de fier etc.) și pentru uz parenteral (complex de **polimaltoză** de fier (III), complex de fier (III) **poliizomaltoză** etc.). Unele preparate combinate **conțin** fier cu acid ascorbic, care **îmbunătățește** absorbția fierului din intestin, **în** principal **în** duoden și **în** intestinul **subțire**. Fierul absorbit este depozitat, **în** principal, **în** ficat, unde este legat de **feritină**. Ulterior, acesta este **încorporat în hemoglobină** la nivelul **măduvei** osoase. Fierul neabsorbit este excretat prin fecale. Gradul de **absorbție după** administrarea **orală** depinde de gradul deficitului de fier (cu **cât** este mai mare **deficiența**, cu **atât** este mai mare **absorbția**) și de **mărirea** dozei de medicament (cu **cât** este mai mare doza, cu **atât** este mai mare **absorbția**). La administrarea **intramusculară**, acesta **pătrunde în** fluxul sangvin prin sistemul limfatic. Timpul de atingere a **concentrației** maxime este de 24 de ore. **În** fluxul sangvin, fierul se **leagă** de **transferină**, apoi este depus **în țesuturi** ca parte a feritinei, iar **în măduva osoasă** este inclus **în hemoglobină** și utilizat **în** procesul de **eritropoieză**.

Determinarea **calitativă** a **substanțelor** medicamentoase din grupul **derivaților** argintului, calciului, magneziului, zincului, fierului (II), aluminului și bismutului se face **în** baza **reacțiilor** chimice de identificare a cationului și a anionului respectiv, prezentate **în** compartimentul 1.1. **Reacții** de identificare pentru cationi și anioni anorganici.

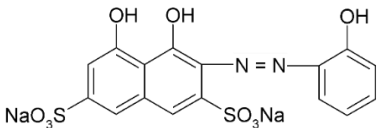
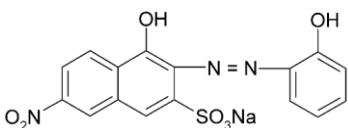
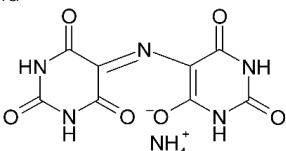
Determinarea **cantitativă** a **substanțelor** medicamentoase din grupul **derivaților** argintului, calciului, magneziului, zincului, fierului (II), aluminului și bismutului se face prin metode chimice (titrimetrice) și fizico-chimice.

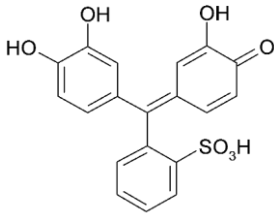
Derivații metalelor bi-, tri- sau tetravalente (**derivații** calciului, magneziului, zincului, aluminului și bismutului) se **determină** cantitativ prin metoda **complexonometrică**. Metoda **complexonometrică directă** este o **metodă volumetrică** bazată pe formarea **compușilor complecși** solubili **în apă** **în**

urma **reacției** dintre ionii metalelor bi-, tri- sau tetravalente cu trilon B (sarea **disodică** a acidului etilendiaminotetraacetic, complexon III sau Na_2EDTA). În calitate de indicator se folosesc indicatorii metalocromici (eriocrom negru, eriocrom albastru, murexid, violet de **pirocatehină**, albastru de pirogalol) care, la un pH puternic bazic ($\text{pH} > 10$), creat de **soluția** tampon **amoniacală**, **formează** cu metalul un complex colorat în culoarea diferită de cea a indicatorului liber (tabelul 3.1.).

Tabelul 3.1.

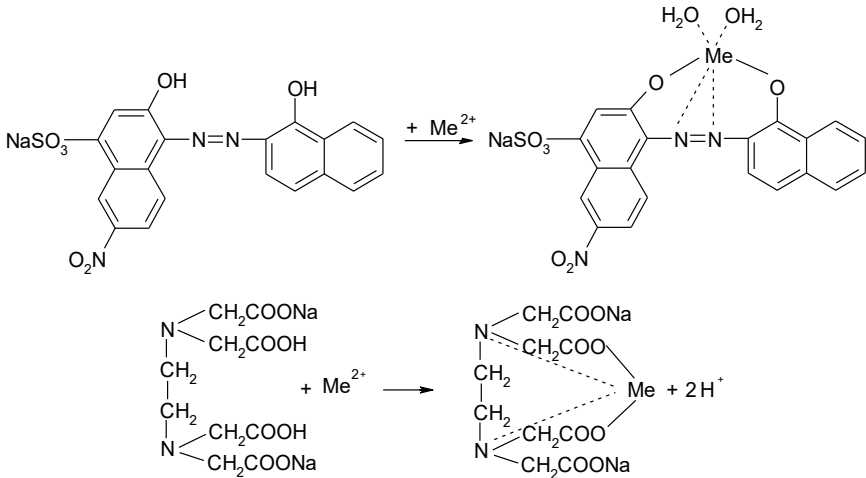
Indicatori metalocromici

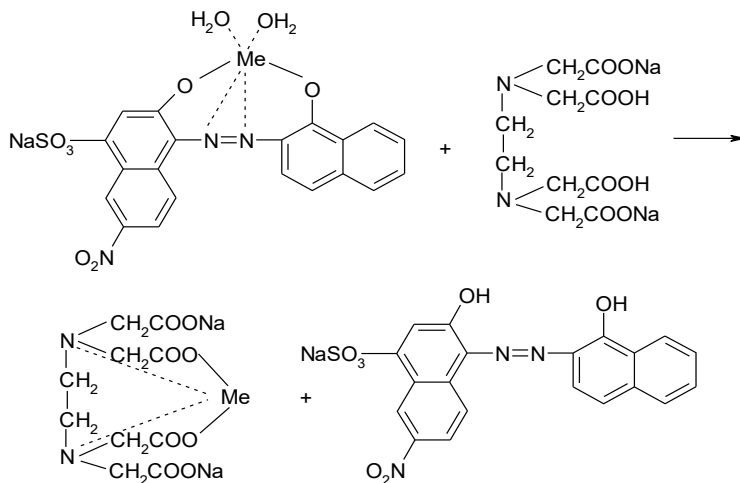
Formula de structură , denumirea chimică	Caracteristica generală
<p>Albastru de eriocrom T</p>  <p>sarea disodică a acidului 2(2-hidroxi, 5-zlorfenil)azo]-1,8-dihidroxi-naftalin-3,6-disulfonic</p>	<p>Se folosește pentru titrarea în mediu neutru sau bazic a metalelor bivalente (magneziu, zinc, calciu) cu care formează un compus complex de culoare roșie. În mediul bazic ($\text{pH } 9,5-10$) are culoare albastră, virajul culorii în punctul de echivalență fiind de la roșu la albastru</p>
<p>Negru de eriocrom T</p>  <p>sarea de sodiu a acidului 1-[(1-hidroxi, 2-naftil)azo]-6-nitro-2-naftol-4-sulfonic</p>	<p>Se folosește pentru titrarea în mediu neutru sau bazic a metalelor bivalente (magneziu, zinc, cupru, calciu) cu care formează un compus complex de colorare roșu-violet. În mediul bazic ($\text{pH } 9,5-11$), negrul de eriocrom are culoare albastră, virajul culorii în punctul de echivalență fiind de la roșu-violet la albastru</p>
<p>Murexid</p>  <p>sarea de amoniu a acidului 5,5'-nitril-dibarbituric monohidrat</p>	<p>Se folosește pentru titrarea metalelor bivalente cu care formează un compus complex colorat, de exemplu cu calciu - oranj. În mediul bazic ($\text{pH } 11$) murexidul are culoare violetă</p>
	<p>La un $\text{pH } 2-3$ are culoare galbenă. Se folosește pentru titrarea metalelor trivalente cu care formează</p>

Formula de structură , denumirea chimică	Caracteristica generală
<p>Violet de pirocatehină</p>  <p><i>3,3',4'-trihidroxi fuxon-2-acid sulfonic</i></p>	<p>un compus complex colorat, de ex. cu bismut - albastru</p>

Până la titrare, indicatorul **formează** cu cationul metalului, **în prezența soluției** tampon amoniacale, un compus complex [Ind-Me] de o culoare **caracteristică**, solubil **în apă**. **În timpul titrării**, cationii liberi ai metalului se **leagă** de titrant - Trilon B, cu formarea celui de-al doilea compus complex [TrilonB-Me] incolor, solubil **în apă**. **În continuare**, Trilonul B se **leagă** de metalul din compusul complex [Ind-Me] prin descompunerea lui. Fiind mai **puțin stabil decât** compusul complex [TrilonB-Me], **în punctul de echivalență** se **eliberează** ionul liber al indicatorului de culoarea **caracteristică**, cu formarea compusului complex [TrilonB-Me].

Etapele **titrării derivaților** metalelor bivalente:





Deoarece, în urma reacției de complexare se pun în libertate ioni de hidrogen, are loc creșterea acidității mediului, cu scăderea pH-ului. Pentru a preveni influența pH-lui asupra stabilității compușilor complecși, titrările complexonometrice se efectuează în soluții tampon de pH, la care stabilitatea complexonatului este maximă. De obicei, titrarea are loc la un pH de 10-12 cu soluția tampon amoniacală ($\text{NH}_4\text{OH}/\text{NH}_4\text{Cl}$).

Pentru analiza derivaților anorganici ai metalelor se aplică și metode instrumentale: spectroscopie atomică de absorbție bazată pe absorbția luminii de către ionii metalici liberi. Atomii, în stare energetică de bază, absorb energia radiației electromagnetice la o anumită lungime de undă (specifică și caracteristică pentru metalul analizat), intrând în stare de excitație. Creșterea numărului de atomi din dreptul razei, emise de lampa cu catod, duce la creșterea cantității de lumină absorbită. Prin măsurarea cantității acesteia se poate determina cantitatea de analit din probă, folosind legea Buguer-Lambert-Beer, conform căreia concentrația este proporțională cu absorbanța.

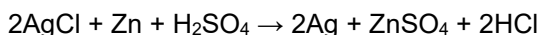
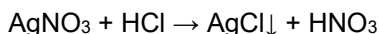
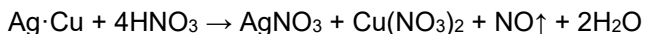
Proba, care conține atomii metalului ce urmează a fi determinat, este supusă unui mediu cu energie termică ridicată (poate fi obținut cu o flacără sau cu plasmă), pentru a obține atomi în stare excitată. Această stare fiind instabilă, atomii se întorc spontan la starea de bază, cu eliberarea unei anumite cantități de energie electromagnetică. Intensitatea energiei emise crește cu creșterea numărului de atomi excitați ai elementului de determinat.

AAS și AES sunt metode larg aplicate în analize de rutină pentru determinarea elementelor (K, Na, Ca, Cu, Fe, Zn, Cu, Cd, As etc.), prezente în concentrații foarte reduse.

NITRAT DE ARGINT

*Argenti nitras**Silver nitrate*AgNO₃M_r 169,9

Obținere. Nitratul de argint se obține prin dizolvarea la încălzire a aliajului de argint cu cupru în acid azotic. Pentru purificare, nitratul de argint obținut se precipită cu acid clorhidric sub formă de clorură de argint, redusă apoi până la argint metalic, eliberat de impurități. Acesta este transformat din nou în nitrát de argint. Soluția obținută se concentrează până începe cristalizarea. Cristalele formate se spală cu apă și se usucă la întu-neric.



Descriere. Lamele cristaline sau bastonașe cilindrice cu structură cristalină, albe sau albe-cenușii, translucide.

Solubilitate. Foarte ușor solubil în apă, solubil în alcool etilic 96%.

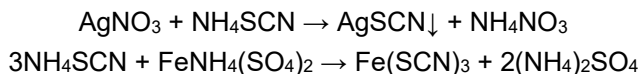
Identificare. #Pentru identificarea nitratului de argint se prevede:

- reacția pentru cationul de argint cu acid clorhidric (vezi 3.1. Reacții de identificare pentru cationi și anioni anorganici);
- reacția pentru anionul nitrat cu nitrobenzen și cu acid sulfuric concentrat (vezi 3.1. Reacții de identificare pentru cationi și anioni anorganici).

Pentru identificarea nitratului de argint pot fi utilizate și reacțiile chimice nefarmacopeice, specifice cationului de argint și anionului de nitrat (vezi 3.1. Reacții de identificare pentru cationi și anioni anorganici).

Teste. #Se prevede determinarea metalelor grele (aluminu, plumb, cupru și bismut).

Dozare. #Se prevede dozarea nitratului de argint prin metoda tiocianometrică prin titrarea cu tiocianat de amoniu în prezența indicatorului (alauni de fier și amoniu), de la incolor la roșu:



Conservare. Se **păstrează** cu **precauție** (lista A), **în vase bine închise**, de **sticlă de culoare închisă**, ferit de **lumină**.

A acțiune farmacologică. Nitratul de argint este folosit pentru **proprietățile** sale antiseptice, astringente **și** caustice. **În concentrație** de 0,5% este bacteriostatic, iar de 10% bactericid. Este activ **împotriva** *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*. **În concentrații** 0,5%, **în** comprese umede, se **aplică** pe leziuni cutanate infectate (arsuri, ulcere, eczeme). **În concentrația** 40%, **în soluție alcoolică**, se **uilează în** foliculitele severe. Sub **formă solidă** se **folosește** pentru **cauterizări** (veruci, **plăgi** mucoase, distrugerea **țesutului de granulație** exuberant din cursul **vindecării plăgilor**) sau ca hemostatic **în sângerări**. Poate fi folosit **și în** profilaxia oftalmiei gonococice la nou-născut (**instilații în** sacul conjunctival).

Forme farmaceutice. **Picături** oftalmice, capsule, unguent, **soluție**.

CLORURĂ DE CALCIU

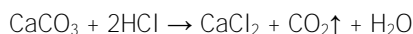
Calcii chloridum hexahydricum

Calcium chloride hexahydrate

$\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

M_r 219,1

Obținere. Clorura de calciu se **obține** la prelucrarea cretei sau marmorei cu acid clorhidric:



Descriere. **Masă cristalină albă** sau aproape **albă**, cristale prismatice incolor, foarte higroscopice **și** deliquescente la aer.

Solubilitate. Foarte **ușor solubilă în apă**, **ușor solubilă în** alcool etilic 96%.

Identificare. #Pentru identificarea clorurii de calciu se prevede utilizarea **reacțiilor** chimice specifice pentru:

- cloruri (vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi **și** anioni anorganici);
- calciu (vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi **și** anioni anorganici).

Pentru identificarea clorurii de calciu pot fi utilizate **și reacțiile** chimice nefarmacopeice, specifice cationului de calciu **și** anionului de clor (vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi **și** anioni anorganici).

Teste. #Se prevede determinarea **sulfaziilor**, metalelor grele, arsenului, magneziului. Nu se permite **prezența sărurilor** solubile de bariu, de aluminiu și de fier.

Dozare. #Se prevede dozarea clorurii de calciu prin metoda **complexometrică** cu Trilon B **în prezența soluției** tampon amoniacale și indicatorului albastru de eriocrom, virajul culorii **în** punctul de **echivalență** fiind de la roz la albastru (vezi 3.5.1. Caracteristica **generală** a grupului).

Clorura de calciu poate fi **determinată și** cantitativ prin metoda **argentometrică** Mohr.

Conservare. Clorura de calciu se **păstrează în** vase din **sticlă** bine **închise**, parafinate, la loc uscat, **ținând** cont de higroscopicitatea mare a preparatului. În farmacie se **prepară**, de obicei, **soluția apoasă** de **clorură** de calciu de 50%, din care mai apoi se **pregătesc** diferite forme medicamentoase.

Acțiune farmacologică. Clorura de calciu se **indică în stări** ce necesită un aport sporit de calciu: **sarcină, alăptare**, perioada de **creștere rapidă, copilărie**, hipocalcemie (inclusiv tetanie **hipocalcemică** cu hipoparatiroidism); hemoragii, hemoptizii, hemoragii postoperatorii, hemoragii cerebrale, epistaxis; hiperkaliemie, supradozaj cu **săruri** de magneziu (ca parte a terapiei complexe); **stări** alergice: urticarie, edem Quincke, boala serului.

În sânge, calciul este ionizat și legat. **În plasmă**, aproximativ 45% din calciu este legat cu proteinele. Calciul ionizat are activitate **fiziologică**. Aproximativ 20% este excretat de rinichi, 95% din calciul excretat prin filtrare **glomerulară** este resorbit **în** segmentul ascendent al ansei lui Henle, **în** tubii renali proximali și distali.

Forme farmaceutice. **Soluție injectabilă, soluție perorală.**

SULFAT DE MAGNEZIU

Magnesium sulfas heptahydricus

Magnesium sulfate heptahydrate

$\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$

M_r 246,5

Obținere. Sulfatul de magneziu se **obține** la **încălzirea** magnezitei cu exces de acid sulfuric diluat. **Soluția obținută** se **concentrează până** la cristalizare:



Descriere. Pulbere **crystalină albă** sau aproximativ **albă**, sau cristale incolore, transparente, eflorescente **în** aer uscat și cald.

Solubilitate. **Ușor solubil în apă**, foarte **ușor solubilă în apă fierbinte**.
Identificare. #Pentru identificarea sulfatului de magneziu se prevede utilizarea **reacțiilor** chimice specifice pentru:

- cationul de magneziu (vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi și anioni anorganici);
- anionul sulfat (vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi și anioni anorganici).

Pentru identificarea sulfatului de magneziu pot fi utilizate **și reacțiile** chimice nefarmacopeice pentru cationul de magneziu (vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi și anioni anorganici).

Teste. #Se prevede determinarea clorului **și** fierului. Nu se admit urme de arsen.

Dozare. #Se prevede dozarea sulfatului de magneziu prin metoda **complexometrică** cu Trilon B, **în prezența soluției** tampon amoniacale **și** indicatorului negru de eriocrom, virajul culorii **în** punctul de **echivalență** fiind de la roz la albastru-violet (vezi 3.5.1. Caracteristica **generală** a grupului).

Conservare. Sulfatul de magneziu se va **păstra în** vase bine **închise**, deoarece prin expunerea la aer, **după câțva** timp, pierde o **moleculă** de **apă cristalizată** și devine pulverulent.

Acțiune farmacologică. Sulfatul de magneziu la administrare **parentală** are efect calmant, hipnotic, anticonvulsivant, **antispastică**, diuretică, arteriodilatatoare, **antiaritmică**, vasodilatatoare (pe artere), **în** doze mari - **curariformă** (efect deprimant asupra transmiției neuromusculare), **suprimă** centrul respirator; **relaxează mușchii** netezi, scade tensiunea arterială (**în** principal **crescută**), **crește** cantitatea de urină.

Parenteral se **indică în**: perioada de **creștere, sarcină, transpirație excesivă**, stres, perioade de recuperare, hipomagneziemie ca urmare a **alimentației necorespunzătoare** sau dezechilibrate, a alcoolismului cronic, a contraceptivelor sau a diureticelor, hipomagneziemie **acută (disfuncție miocardică, tetanicitate)**, spasme de preeclampsie, risc de **naștere prematură**, eclampsie, sindrom epileptic, tahicardie **ventriculară polimorfică** a tipului de **piruetă**, aritmii ventriculare asociate cu prelungirea intervalului QT, hipertensiune **arterială** (inclusiv **criză hipertensivă** cu simptome de edem cerebral), aritmii induse de **concentrații** plasmatice **scăzute** de magneziu **și/sau** de potasiu, **retenția urinară**, encefalopatie.

Local, sub **formă** de **soluție** 25%, sulfatul de magneziu este folosit pentru a umecta bandajele **și** tamponale **în** tratamentul **plăgilor**.

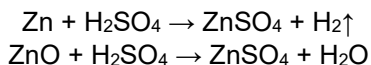
La administrarea pe cale **orală**, sulfatul de magneziu are efect cole-retic (**stimulează** receptorii duodenului) și laxativ (ca urmare a **absorbției** slabe a sulfatului de magneziu **în** intestin), **crește** presiunea **osmotică în** tractul gastrointestinal, **reține** apa **în** lumenul intestinal, **intensifică** peristaltismul intestinal, **stimulează** defecarea (peste 4-6 ore). Oral se prescrie **în: colecistită, colangită, constipație, intubația duodenală** (pentru a **obține** o **porțiune chistică de bilă**), dischinezia tipului hipotonic al vezicii biliare (pentru tuburi).

Forme farmaceutice. Pulbere, **soluție injectabilă, soluție orală** (cu vitamina B₆), comprimate (**în combinație** cu alte vitamine, micro- și macroelemente), comprimate efervescente.

SULFAT DE ZINC

*Zinci sulfas heptahydricus**Zinc sulfate heptahydrate*ZnSO₄ · 7H₂OM_r 287,5

Obținere. Sulfatul de zinc se **obține** prin dizolvarea zincului sau oxidului de zinc **în** acid sulfuric diluat:



Descriere. Pulbere **cristalină albă** sau aproape **albă**, sau cristale incolore, transparente, **eflorescentă** la aer uscat.

Solubilitate. Foarte **ușor** solubil **în apă**, practic insolubil **în** alcool etilic 96%, solubil **în** glicerol.

Identificare. #Pentru identificarea sulfatului de zinc se prevede utilizarea **reacțiilor** chimice specifice pentru:

- cationul de zinc (vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi și anioni anorganici);
- anionul sulfat (vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi și anioni anorganici).

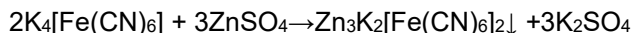
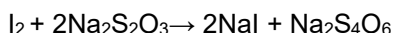
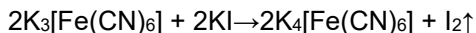
Pentru identificarea sulfatului de zinc pot fi utilizate **și reacțiile** chimice nefarmacopeice specifice cationului de zinc (vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi **și** anioni anorganici).

Teste. #Se prevede determinarea clorurilor **și** fierului. Nu se permite **prezența: nitraților**, aluminiului, cuprului, magneziului **și** calciului.

Dozare. #Se prevede dozarea sulfatului de zinc prin metoda **complexometrică** la titrarea cu Trilon B, **în prezența soluției** tampon amoniacale

și indicatorului negru de eriocrom, virajul culorii în punctul de echivalență fiind de la roz la albastru-violet (vezi 3.5.1. Caracteristica generală a grupului).

Sulfatul de zinc poate fi determinat și cantitativ prin metoda iodo-metrică, bazată pe reducerea fierocianurii de potasiu (III) cu iodura de potasiu până la fierocianura de potasiu (II), care reacționează cu Zn^{2+} cu formarea sării complexe insolubile:



Conservare. Sulfatul de zinc se păstrează în vase bine închise (la expunerea la aer pierde apa de cristalizare). Soluția de sulfat de zinc la păstrarea incorectă poate forma o turbureală în urmă obținerii sării bazice $3Zn(OH)_2ZnSO_4 \cdot 4H_2O$.

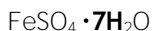
Acțiune farmacologică. Sulfatul de zinc formează cu proteinele săruri solubile (albuminat) și se întrebunțează ca astringent și dezinfectant în oftalmologie, otorinolaringologie și urologie. Se recomandă un aport suplimentar de zinc în caz de afectare a absorbției zincului, de ex., în bolile intestinale; eliberarea crescută de zinc din cauza fumatului sau abuzului de alcool; respectarea unei diete stricte sau vegetarianism.

Forme farmaceutice. Pulbere, soluție pentru uz extern, comprimate, comprimate efervescente, unguent.

SULFAT DE FIER (II)

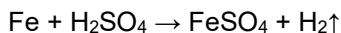
Ferrosi sulfas heptahydricus

Ferrous sulfate heptahydrate



M_r 278,0

Obținere. Sulfatul de fier se obține prin dizolvarea fierului redus, luat în exces, în soluție de acid sulfuric 25-30%, la încălzire până la 80 °C:



Descriere. Pulbere cristalină de culoare verde-deschis sau cristale albastru-verzui, eflorescente la aer.

Solubilitate. Ușor solubil în apă, foarte ușor solubil în apă fierbinte, practic insolubil în alcool etilic 96%.

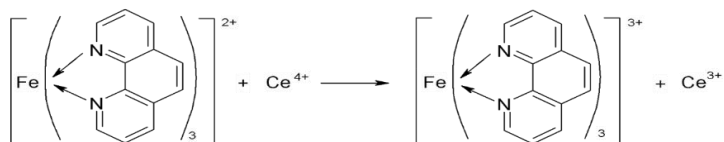
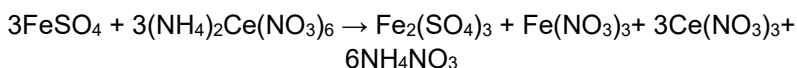
Identificare. #Pentru identificarea sulfatului de fier se prevede utilizarea reacțiilor chimice specifice pentru:

- cationul de fier (II) (vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi și anioni anorganici);
- anionul sulfat (vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi și anioni anorganici).

Pentru identificarea sulfatului de fier (II) pot fi utilizate și reacțiile chimice nefarmacopeice pentru cationul de fier bivalent (vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi și anioni anorganici).

Teste. #Se prevede determinarea clorurilor, cromului, cuprului, fierului (III), magneziului, nichelului și zincului.

Dozare. Se prevede dozarea sulfatului de fier (II) prin metoda **cerimetrică directă** prin titrarea cu hexanitratocerat (IV) de amoniu $(\text{NH}_4)_2[\text{Ce}(\text{NO}_3)_6]$ 0,1 M, **în prezența** indicatorului **feroină** - complexul fierului (II) redus cu *o*-fenantrolina de culoare **roșie**. **În** punctul de **echivalență** culoarea **roșie** dispare:



Sulfatul de fier (II) poate fi determinat și cantitativ, folosind metoda **permanganatometrică** prin titrarea cu permanganat de potasiu **până** la colorație slab roză:



Conservare. Sulfatul de fier (II) se **păstrează în** vase bine **închise**, pentru prevenirea **oxidării**, cu formarea **sării** bazice de $\text{Fe}_2(\text{OH})_4\text{SO}_4$, și pierderea apei de cristalizare.

Acțiune farmacologică. Sulfatul de fier se **administrează în** stările **când se necesită** un consum sporit de fier: **sarcină, alăptare**, la bolnavii la care apare **slăbiciune generală**, cefalee, **palpitații**, dispnee la efort fizic, **scăderea** poftei de **mâncare**, anemia **hipocromă**, **micșorarea rezistenței** organismului la **infecții**. Tratamentul **carenței** de fier **fără** anemie (**carență** de fier **latentă**) și a anemiei feriprive (**carență** de fier **manifestă**). Profilaxia **carenței** de fier pentru a acoperi aportul zilnic recomandat pentru femei

în timpul sarcinii și alăptării, precum și pentru copiii, **adolescenți**, femeile fertile, **adulți** (de ex., vegetarieni și vârstnici).

Forme farmaceutice. **Soluție injectabilă, picături**, buvabile, sirop, capsule, comprimate, comprimate masticabile.

OXID DE BISMUT
Bismuthi oxydum
Bismuth oxide



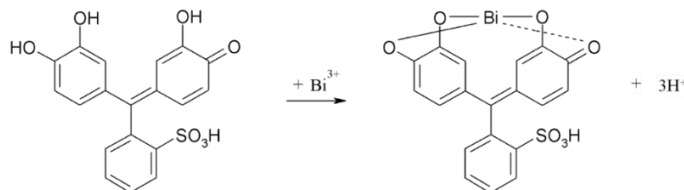
Descriere. Pulbere **amorfă** sau **microcristalină** de culoare **gălbuie**.

Solubilitate. Practic insolubil **în apă și în alcool etilic 96%**, solubil **în acizi minerali (acid azotic)** cu descompunere.

Identificare. Pentru identificarea oxidului de bismut se **utilizează reacțiile** caracteristice pentru ionul de bismut (vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi și anioni anorganici).

Teste. **În** oxidul de bismut se prevede determinarea clorurilor, metalelor alcaline și alcalino-pământoase, argintului.

Dozare. Determinarea **cantitativă** a oxidului de bismut se **realizează** prin metoda **complexonometrică** la titrarea cu Trilon B, **în prezența** indicatorului violet de **pirocatehină**, virajul culorii **în** punctul de **echivalență** fiind de la albastru la galben:



Chimismul **reacțiilor** pentru **următoarele** etape ale **titrării** a se vedea la 3.5.1. Caracteristica **generală** a grupului.

Conservare. Oxidul de bismut se **păstrează în** vase bine **închise**, din **sticlă** de culoare **întunecată**, la loc uscat.

Acțiune farmacologică. Oxidul de bismut contribuie, prin formarea unui strat de **protecție**, la tratarea ulcerelor și **inflamației** mucoasei stomacului și duodenului. **Protejează**, de asemenea, mucoasa prin stimularea sintezei și a **secreției** de prostaglandine endogene. **Posedă și** activitate **antibacteriană împotriva** *Helicobacter pylori*, o bacterie care poate provoca **inflamații** ale mucoasei și ulcer peptic.

Oxidul de bismut se **indică în** terapia ulcerelor gastrice **și** duodenale; ca adjuvant **în** tratamentul de eradicare a *Helicobacter pylori*. Ca **reacții** adverse poate induce diaree, **constipație, vomă și** scaune de culoare **neagră**.

Forme farmaceutice. Comprimate.

HIDROXID DE ALUMINIU POLIHIDRAT DE **ADSORBȚIE**

Aluminii hydroxidum hydricum ad adsorptionem

Aluminium hydroxide, hydrated, for adsorption

[AlO(OH)]·xH₂O

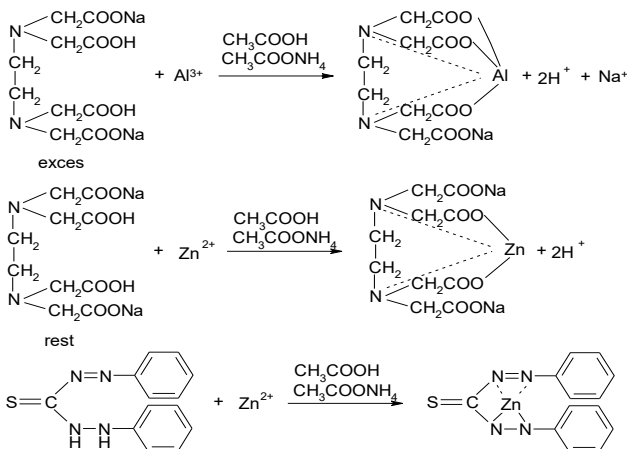
Descriere. Gel alb sau aproape alb, **vâscos**. La **suprafață** se poate forma un supernatant.

Solubilitate. Solubil **în** hidroxizi alcalini **și** acizi minerali.

Identificare. #Pentru identificare se prevede utilizarea **reacțiilor** caracteristice pentru ionul de aluminiu. Pot fi utilizate **și reacțiile** chimice nefarmacopelce specifice cationului de aluminiu (vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi **și** anioni anorganici).

Teste. #Se prevede determinarea metalelor grele, clorurilor, **sulfatilor, sărurilor** de amoniu **și** de arsen. Nu se admite **prezența** alcaloizilor **străini**.

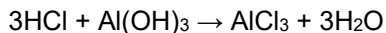
Dozare. #Se prevede dozarea prin metoda **complexonometrică indirectă, după** dizolvarea **în** acid clorhidric diluat, la **adăugarea** edetatului disodic **în** exces, **soluției** tampon de amoniu acetat **și** acidului acetic diluat (pH 4,5). Restul de edetat disodic se **titrează** cu sulfat de zinc **în prezența** indicatorului **ditizonă** (1,5-difeniltiocarbazonă), virajul culorii **în** punctul de **echivalență** fiind de la verde-gri la roz:



Dozarea hidroxidului de aluminiu poate fi **efectuată și** prin metoda **gravimetrică**.

Conservare. Hidroxidul de aluminiu se **păstrează în** vase bine **închise**.

Acțiune farmacologică. Hidroxidul de aluminiu se **administrează** oral ca agent antiacid **și** antiulceros, deoarece **neutralizează** acidul clorhidric al stomacului:



Astfel, hidroxidul de aluminiu **reacționează** cu excesul de acid clorhidric pentru a reduce aciditatea **conținutului** stomacului, care poate ameliora simptomele ulcerelor, arsurilor stomacale sau dispepsiei. Hidroxidul de aluminiu **există și în combinație** cu alte **substanțe** medicamentoase, precum bicarbonatul de sodiu.

Hidroxidul de aluminiu poate induce **constipație**, deoarece ionii de aluminiu **inhibă contracția** celulelor musculare netede ale tractului gastrointestinal, **încetinind** peristaltismul. Sunt cunoscute **combinații** ale hidroxidului de aluminiu cu **substanțe** laxative ca hidroxid de magneziu sau carbonat de magneziu.

Unele vaccinuri **conțin** hidroxid de aluminiu ca adjuvant (de ex., vaccinul antrax), **datorită** **proprietății** acestuia de a absorbi bine proteinele, contribuind astfel la stabilizarea vaccinurilor, **împiedicând** precipitarea proteinelor sau lipirea de **peretii** recipientului **în** timpul **depozitării**.

Forme farmaceutice. Suspensie, comprimate masticabile.

CAPITOLUL IV.
**SUBSTANȚE MEDICAMENTOASE ORGANICE
CU STRUCTURĂ ALIFATICĂ.
GENERALITĂȚI**

4.1. **Particularități de analiză**
ale **substanțelor** medicamentoase organice

Substanțele medicamentoase organice **reprezintă** grupul majoritar al principiilor active din **componenta** medicamentelor. **Diferența** semnificativă în structura și **proprietățile compușilor** organici față de cei anorganici este **dictată** de uniformitatea **proprietăților substanțelor** dintr-o clasă, dar și de **compoziția complexă** și de structura **chimică** foarte **variată** a acestor **compuși**. Din acest motiv, în analiza **compușilor** organici sunt abordate **trăsături** specifice, cu unele **particularități** față de cei anorganici.

Sarcina **principală** în analiza **substanței** organice este de a o atribui/clasifica la o **anumită clasă** de **compuși** organici, de a o separa din amestecuri (de ex. din forma **farmaceutică**) și de a o identifica.

Pentru a confirma **apartenența** unui medicament la o **anumită grupă chimică** se **utilizează reacții** de identificare. Cu ajutorul lor se detectează **prezența** unei anumite grupe **funcționale** în molecula **substanței** (de ex., alcool sau hidroxil fenolic, grup aromatic sau alifatic primar etc.) **Această analiză**, numită **analiză funcțională**, se **bazează** pe **cunoștințele dobândite** în studiul chimiei organice și analitice.

Grupă funcțională - grupă de atomi foarte reactivi, ce **interacționează** cu **ușurință** cu **diverși** reactivi cu un efect analitic specific vizibil (schimbarea culorii, mirosul, **evoluția** gazelor sau a sedimentelor etc.).

Substanțele medicamentoase organice pot fi identificate și după fragmente structurale.

Fragment structural - o parte dintr-o **moleculă** de medicament ce **interacționează** cu un reactiv cu un efect analitic vizibil (de ex., anioni de acid organic, **legături** multiple etc.).

Pentru analiza **calitativă** (identificarea) a **substanțelor** organice sunt utilizate: *analiza elementară*, concepută pentru detectarea elementelor din **compușii** organici, *analiza funcțională* - **capabilă să** detecteze grupuri **funcționale**, și *analiza moleculară* - pentru detectarea **substanțelor**

individuale prin **proprietățile** speciale ale moleculelor sau o **combinație** de date de **analiză elementară și funcțională**, și constante fizice.

Analiza **elementară calitativă**

Elementele, specifice **compușilor** organici (C, N, O, H, P, S, Cl, I; mai rar As, Sb, F, diverse metale), sunt identificate cu ajutorul **reacțiilor** redox. De ex., carbonul se **identifică** prin oxidarea unui compus organic cu trioxid de molibden la **încălzire**. **În prezența** carbonului, MoO₃ este redus la oxizi de molibden mai mici, cu **formează** albastrului de molibden (amestecul devine albastru).

Analiza **funcțională calitativă**

Cele mai multe **reacții** pentru detectarea grupărilor **funcționale** se **bazează** pe oxidare, reducere, complexare, condensare. De ex., grupele nesaturate se **identifică** prin **reacția** de bromurare la locul **legăturilor** duble, **soluția** de brom decolorându-se. Fenolii se **depistează** printr-o **reacție** de complexare cu **sărurile** de fier (III). **Compuși complecși** de diferite culori (de la albastru la **roșu**) se **formează în funcție** de tipul de fenol.

Analiza **moleculară calitativă**

La analiza calitativă a **compușilor** organici se rezolvă **două** tipuri de probleme:

- detectarea unui compus organic cunoscut;
- studiul unui compus organic necunoscut.

În primul caz, **cunoscând** formula **structurală** a unui compus organic, se **selectează reacțiile** calitative la grupele **funcționale** din molecula compusului. De ex., fenilsalicilatul este un ester fenilic al acidului salicilic ce poate **conține următoarele** grupe **funcționale**: hidroxil fenolic, grupare fenil, grupare ester. Pe **lângă reacțiile funcționale** calitative se vor folosi **și** anumite constante fizico-chimice: punctul de topire, punctul de fierbere, spectrele de **absorbție** etc. Aceste date sunt necesare deoarece **diferiți compuși** organici pot **conține aceleași** grupe **funcționale**.

În studiul unui compus organic necunoscut, **reacțiile** calitative sunt efectuate pe elemente individuale **și** pe grupe **funcționale**. **După** ce este determinat setul de elemente **și** de grupe **funcționale**, problema structurii, **legăturilor** este **decisă** pe baza **determinării compoziției** elementare *cantitative* **și** a grupelor **funcționale**, a masei moleculare, prin metode spectrale de **masă**, UV, IR, RMN.

Pentru analiza **cantitativă** a **substanțelor** organice sunt utilizate diverse metode chimice **și** fizico-chimice, bazate pe **proprietățile** structurale ale moleculei.

În analiza **substanțelor** medicamentoase organice accentul se pune pe identificarea și dozarea în baza grupelor **funcționale** farmacofore (pur-tătoare de **acțiune farmacologică**), care **determină** activitatea acestora.

4.2. **Agenți** anestezici inhalatori. **Substanțe** medicamentoase din grupul **derivaților halogenoderivați** ai alcanilor

4.2.1. Caracteristica **generală** a grupului

Halogenderivații hidrocarburilor **reprezintă** un grup de hidrocarburi, în a **căror** moleculă unul sau **câțiva** atomi de hidrogen sunt **înlocuiți** cu halogeni: fluor, clor, brom și iod. Sunt o **clasă** de **compuși** organici cu structuri foarte diverse, determinate de natura halogenului, de **numărul** atomilor de halogen din **moleculă**, de natura radicalului hidrocarbonat, de care se **leagă** halogenul, și de **poziția** atomilor de halogen în **catenă**.

Întrucât halogenii sunt mai electronegativi **decât** atomul de carbon, densitatea **electronică** a **legăturii** covalente carbon-halogen este **deplasată** în **direcția** atomului de halogen, deci **legătura** este **polară**. Energia acestei **legături** este **dependentă** de polarizarea atomilor, **determinată**, la **rândul** său, de **mărimea** atomilor și de electronegativitatea acestora. Astfel, cu **cât** este mai mare diametrul atomului, cu **atât** mai **ușor** el se **polarizează** și mai **ușor** are loc ruperea **hidrolitică** a **legăturii** dintre halogen și carbon.

Halogenderivații hidrocarburilor se **prezintă** sub **formă gazoasă** (cei inferiori), **lichidă** sau **solidă**, au un miros specific, sunt practic **însolubili** în **apă** și **ușor** solubili în **solvenți** organici. Sunt **obținuți** prin halogenarea hidrocarburilor saturate sau nesaturate, a alcoolilor, a aldehydelor și a altor **compuși** alifatici.

În practica **medicală**, **halogenoderivații** hidrocarburilor (clorura de etil, halotanul (fluorotan), cloroformul, iodoformul etc.) se **utilizează** în calitate de **agenți** anestezici inhalatori.

Agenții anestezici inhalatori sunt un grup de **substanțe** cu structuri și **proprietăți** comune (cu **excepția** protoxidului de azot), cu **același** mecanism de **acțiune** și care au capacitatea de a **menține** anestezia (componenta de **hipnoză** în special), iar uneori și de a o induce. Istoricul lor **începe odată** cu modificarea moleculei de eter prin halogenare. Timp de aproape un secol, eterul, cloroformul și protoxidul de azot au fost **suficienți** pentru anestezie și chirurgie. **Astăzi** mai este folosit doar protoxidul de azot, datorită cineticii excelente. În 1957 a fost descoperit halotanul, utilizat **încă**

pe **scară largă**, mai **târziu** enfluranul (1972), isofluranul (1981), sevofluranul (1990) și desfluranul (1992), ultimii trei **compuși** fiind anestezice volatile moderne (tabelul 4.1.).

Tabelul 4.1.

Clasificarea și structura agenților anestezici inhalatori

	Hidrocarburi	Eteri	Altele
1840-1950	$\begin{array}{c} \text{Cl} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{Cl} \\ \\ \text{Cl} \end{array}$ <p>Cloroform</p>	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$ <p>Eter etilic</p>	<p>N = N - O</p> <p>Oxid de azot</p>
1951-1990	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_2\text{C} \quad \text{CH}_2 \end{array}$ <p>Ciclopropan</p> $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$ <p>Etilen</p>	$\begin{array}{c} \text{F} \quad \text{F} \quad \text{F} \\ \quad \quad \\ \text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{H} \\ \quad \quad \\ \text{F} \quad \text{Cl} \quad \text{F} \end{array}$ <p>Enfluran</p> $\begin{array}{c} \text{Cl} \quad \text{F} \quad \text{F} \\ \quad \quad \\ \text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{H} \\ \quad \quad \\ \text{Cl} \quad \text{F} \quad \text{F} \end{array}$ <p>Metoxifluran</p> $\begin{array}{c} \text{F} \quad \text{H} \quad \text{F} \\ \quad \quad \\ \text{F}-\text{C}-\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{H} \\ \quad \quad \\ \text{F} \quad \text{Cl} \quad \text{F} \end{array}$ <p>Isofluran</p> $\begin{array}{c} \text{F} \quad \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \quad \\ \text{F}-\text{C}-\text{C}-\text{O}-\text{C}=\text{C} \\ \quad \quad \quad \\ \text{F} \quad \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \end{array}$ <p>Fluroxen</p>	<p>Xe</p> <p>Xcnon</p>
1991-2003	$\begin{array}{c} \text{F} \quad \text{Br} \\ \quad \\ \text{F}-\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{H} \\ \quad \\ \text{F} \quad \text{Cl} \end{array}$ <p>Halotan</p>	$\begin{array}{c} \text{CF}_3 \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{H}-\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2\text{F} \\ \quad \\ \text{CF}_3 \quad \text{H} \end{array}$ <p>Sevofluran</p> $\begin{array}{c} \text{F} \quad \text{F} \quad \text{F} \\ \quad \quad \\ \text{F}-\text{C}-\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{H} \\ \quad \quad \\ \text{F} \quad \text{H} \quad \text{F} \end{array}$ <p>Desfluran</p>	

Structura chimică a derivaților halogenați cu acțiune anestezică este determinată de numărul și de tipul atomilor de halogen din moleculă. Primele anestezice volatile conțineau un singur galogen - clorul (cloroform), iar produsele ulterioare atât clor, cât și fluor (isofluran) sau numai fluor (sevofluran, desfluran) (tabelul 4.1.). Substituția clorului cu fluor modifică din proprietățile fizico-chimice ale compușilor precum și comportamentul lor farmacocinetic, sporindu-le rezistența la metabolizare și stabilitatea.

Proprietăți fizico-chimice ale agenților anestezici inhalatori (tabelul 4.2.):

- sunt lichide la temperatura camerei (atenție: desfluranul are un punct de fierbere de 22,8 °C;
- sunt puțin solubile în apă și în sânge (le asigură o cinetică rapidă);
- au greutatea moleculare similare;

- sunt solubile în lipide (de această proprietate depinde potența anestezică);
- nu sunt inflamabile sau explozibile.

Tabelul 4.2.

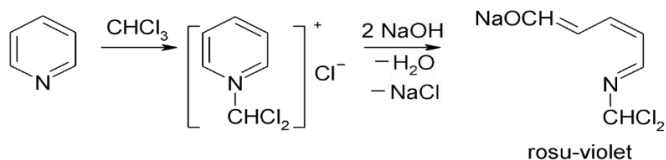
**Proprietățile fizico-chimice
ale agenților anestezici inhalatori**

Proprietăți fizico-chimice	Halotan	Enfluran	Isofluran	Desfluran	Sevofluran
Miros	Plăcut	Neplăcut	Neplăcut	Neplăcut	Plăcut
Iritant pt. sist. Respirator	Nu	Da	Da	Da	Nu
Greutate moleculară	197,5	184,5	184,5	168,04	200,05
Pct. fierbere °C (la 760mmHg)	4951	56,5	48,5	22,8	58,6
Greutate specifică (25 °C/4 °C)	1,86	1,52	1,5	1,5	1,53
Presiunea vaporilor (mmHg) la 24/25 °C	288	218	295	798	197
Presiunea vaporilor (mmHg) la 20°C	243	175	238	669	157
Vaporizator convențional	Da	Da	Da	Nu	Da
Coeficientul de partiție sânge/gaz	2,35	1,91	1,4	0,42	0,63
Coeficientul de partiție ulei/gaz	224	96	91	18,7	47
Coeficientul de partiție creier/sânge	1,9	1,3	1,6	1,3	1,7
Concentrația alveolară minimă (MAC)	0,76	1,68	1,15	6,0	2,05
Stabilitatea la lumina UV	Nu	Stabil	Stabil	Nu	Stabil
Stabilitatea la calce sodată	Nu	Nu	Nu	Nu	Nu
Necesitatea unui antioxidant	Timol	Nu	Nu	Nu	Nu
Inflamabil	Nu	Nu	Nu	Nu	Nu
Exploziv	Nu	Nu	Nu	Nu	Nu
Necesitatea unui aditiv	Timol	Nu	Nu	Nu	Nu
Metabolism	17 - 20	2,4	< 0,2	0,02	< 5

Identificarea **halogenoderivaților** hidrocarburilor se face **după** constantele fizice (punct de fierbere, presiunea vaporilor) **și după prezența** halogenului. Pentru depistarea halogenului este necesar, **în primul rând**,

de a rupe **legătura covalentă polară** dintre halogen și carbon, și de a transforma halogenul în stare **ionică**. Există mai multe metode de determinare a halogenului legat covalent: oxidare, reducere, **hidroliză** (vezi 4.2.3. Metode de determinare a halogenilor în compuși organici). După transformarea halogenilor în stare **ionică**, aceștia pot fi **identificați** prin **reacții calitative farmaceutice**.

Dozarea **halogenoderivaților** hidrocarburilor poate fi **efectuată** la fel prin dehalogenare, de ex. prin **încălzire** cu **soluție alcoolică** de hidroxid de sodiu și determinarea **argentometrică** a ionului de **clorură**. Se mai utilizează dozarea **fotocolorimetrică** în urma **reacției** de culoare a compusului halogenat cu **soluție** de hidroxid de sodiu și **piridină** - se **formează** o **bază Schiff colorată în roșu-violet** (**reacția Fujivara** sau **testul piridinic**):



Derivații halogenați se **păstrează după** tabelul B: în recipiente bine **închise**, ferite de **lumină**, la loc **răcoros**. Periodic (o **dată** la 6 luni) se face analiza preparatelor, pentru a verifica corespunderea **cerințelor DAN**. Pentru a **preîntâmpina reacțiile** de descompunere și formarea **impurităților** toxice, în produsele farmaceutice se **adaugă** stabilizatori (de ex., la halotan se **adaugă** timol 0,01%).

Mecanismul exact de **acțiune** a anestezicelor inhalatorii este **încă** necunoscut, fiind emise mai multe ipoteze. Cea mai **argumentată** rămâne teoria Meyer-Overton a **liposolubilității**, bazată pe **două observații**: **potența agenților** inhalatori **corelează** bine cu solubilitatea lor în **grăsimi** și că structura lor este foarte **variată**. Din aceste **observații** reiese că **agenții halogenați acționează**, probabil, la nivelul stratului lipidic al membranelor celulare. Teorii mai recente, bazate pe investigarea **legării** halogenaților de receptorii membranari proteici, **demonstrează** că **acționează** asupra receptorului GABA tip A și a receptorului de **glicină**, **facilitând** **conductanța** clorului.

Viteza, la care un agent anestezic atinge **concentrația-țintă** la nivel cerebral, este **influențată** de mai mulți factori:

- **diferențele** de presiune la nivelul membranei alveolocapilare;
- gradul de solubilitate al agentului **în sânge**, **știind** că efectul la nivelul organului-**țintă** este dependent de presiunea **parțială** a volatilului și invers **proporțional** cu solubilitatea lui;

- factori care **țin** de pacient, precum debitul cardiac sau raportul **ventilație/perfuzie**;
- **fracția inspirată** dehalogenat.

4.2.2. Relații structură - activitate

Primele studii RSA, efectuate independent de Meyer și de Overton în anii 1880, au **arătat o corelație pozitivă distinctă între potența anestezică și solubilitatea în uleiul de măsline**. Multe serii de **compuși confirmă această relație simplă**, existând și unele **excepții în funcție de model**. **Potența** alcanilor, cicloalcanilor și hidrocarburilor aromatice **crește, în proporție directă cu numărul atomilor de carbon din structură, până la șapte**. Activitatea **redușă a compușilor** cu mai mult de opt atomi de carbon ar putea fi rezultatul problemelor care apar la locul de **acțiune** (presiune **redușă** de vapori sau solubilitate **ridicată în sânge**) sau a **incapacității** de a se lega la locul de **acțiune** și de a induce modificarea **conformațională**, necesară pentru **acțiunea anestezică**. Puterea **legăturilor** carbon-fluor conferă stabilitate **moleculară**, mai **pronunțată** pentru fragmentele CF₃- și CF₂. Inflamabilitatea este **minimizată prin menținerea** unui procent redus de hidrogen **în moleculă**. Acest lucru reduce și **potența**, dar nu și **toxicitatea**, îngustând astfel fereastra **terapeutică**.

Următorul rezumat al **relațiilor structură-activitate** **listează tendințele** generale observate **în această serie limitată de compuși**:

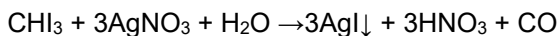
- halogenarea hidrocarburilor și a eterilor **crește potența**, valoarea coeficientului de **partiție lipide/apă și înclinația** de a evoca aritmii cardiace **în următoarea ordine**: F < Cl < Br < I;
- pe **măsură** ce numărul de atomi de fluor **substituiți crește**, efectele farmacologice **progresează după cum urmează**: -> anestezic slab-> convulsiv puternic-> inert la fluorare **completă**;
- **substituția** cu fluor scade inflamabilitatea și **crește** stabilitatea atomilor de halogen pe atomii de carbon **adiacenți**, **deși această** stabilitate scade pe **măsură** ce greutatea **atomică** a halogenului **crește**;
- **dacă se adaugă suficienți** atomi de halogen la eteri, care **conțin** patru sau mai **mulți** atomi de carbon, pentru a-i face neinflamabili, **aceștia** devin convulsivi sau **prezintă proprietăți** excitatoare și depresive mixte;
- **în general**, **substituția crescută** a atomilor de hidrogen cu atomi de fluor sau de halogeni **micști în** eteri sau **în** alcani, duce la **creșterea proprietăților** convulsive;

- eterii etilici halogenaţi sunt mai puternici, mai stabili **şi** anestezice mai bune **decât** eterii dietilici **halogenaţi**. De **regulă**, dietilii eterici **halogenaţi** au fost anestezice slabe;
- majoritatea eterilor cu un atom de carbon asimetric (- CHFC1, - CHFBr, - CHOBr **şi** -CFCIBr) au fost anestezice bune. Au produs depresie **mixtă şi** stimulare **dacă** restul moleculei a fost puternic halogenat;
- **compuşii**, în care **toţi** atomii de hidrogen au fost **substituiţi** cu atomi de halogen mixt, au, de obicei, efect convulsiv.

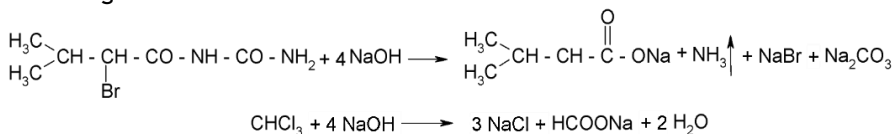
4.2.3. Metode de determinare a halogenilor în **compuşii** organici

Compuşii organici ce **conţin** halogen, se **utilizează** ca remedii calmante, narcotizante, contrast radiografic. Atomii de fluor, de brom, de clor **şi** de iod sunt **legaţi** cu carbonul **substanţei** organice prin **legătură** covalentă, de aceea, pentru determinarea halogenului, **substanţa** trebuie prealabil **mineralizată**. În **funcţie** de structura compusului organic **şi** de natura halogenului, **legătura covalentă** poate fi mai mult sau mai **puţin polară şi, corespunzător**, mai mult sau mai **puţin traicică**. Trăinicia **legăturii** halogenului cu carbonul **şi determină** metoda de mineralizare a halogenului.

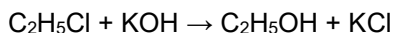
1. **Eliminarea halogenului prin încălzirea preparatului**. Unii **compuşii** organici ai iodului, de ex. iodoformul, se descompun deja la o **încălzire slabă în eprubetă**, eliminând iod sub **formă** de vapori violeţi.
2. **Identificarea halogenului prin arderea pe sârmă de cupru (proba Beilstein)**. **Prezenţa** clorului, bromului sau iodului în **compuşii** organici se poate determina prin plasarea acestuia pe **sârmă** de cupru **şi încălzirea** la **flacăra incoloră** a becului de gaz. **Flacăra** se va colora în verde în urma **formării** halogenurilor volatile de cupru. **Compuşii** organici cu **conţinut** de fluor nu dau **reacţia Beilstein**, deoarece fluorura de cupru nu este **volatilă**. Proba **Beilstein** nu permite determinarea naturii halogenului, ce se **conţine în moleculă**.
3. **Încălzirea preparatului cu nitrat de argint**. **Prezenţa** iodului în molecula unui compus organic se poate determina prin **încălzirea soluţiei** alcoolice a acestuia cu **soluţie** de nitrat de argint. Ca rezultat al **reacţiei** se **degajă** iodura de argint **insolubilă**:



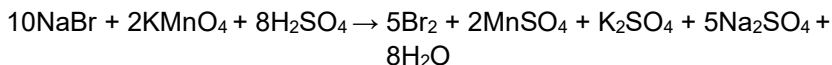
4. Fierbere cu **soluție de bază**. Pentru determinarea halogenului în molecula unui compus organic (bromizoval, cloroform), acesta se fierbe 5-10 minute cu **soluție** de hidroxid de sodiu. Se **formează** halogenură de sodiu:



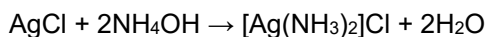
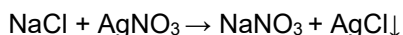
Identificarea unor preparate cere fierberea **prealabilă** cu **soluția alcoolică** de hidroxid de sodiu sau cu **soluția alcoolică** de hidroxid de potasiu. De ex., cloretilul:



Pentru determinarea ionului de brom format, de ex. în cazul bromizovalului, **soluțiile** bazice se **acidulează** cu acid sulfuric diluat, apoi se **adaugă câteva picături** de **soluție** de permanganat de potasiu și cloroform. La agitare, stratul de cloroform se **colorează în** galben-brun:



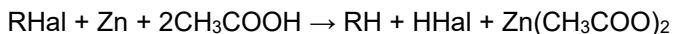
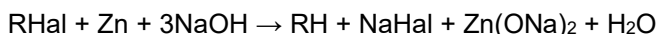
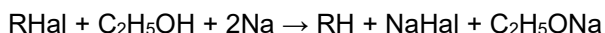
Pentru determinarea ionului de clor, de ex. în cazul cloramfenicolului, cloroformului, cloretilului, **soluția, după** fierbere cu **bază**, se **răcește**, se **acidulează** cu acid azotic diluat, se **filtrează** la necesitate și se **adaugă soluție** de nitrat de argint. Se **formează** precipitat alb cazeos de **clorură** de argint, solubil în **soluție** de amoniac:



5. *Metode de oxidare*. Pentru oxidarea unei **substanțe** organice, cu scopul de a determina halogenul, se **utilizează încălzirea** cu acid sulfuric concentrat sau cu acid azotic. Fierberea cu acid sulfuric concentrat se **utilizează** pentru analiza **compușilor** organici ai iodului. Se **folosește și** arderea cu amestec pentru calcinare: amestec de carbonat de sodiu, carbonat de potasiu și nitrat de potasiu. Astfel, halogenul, legat covalent de compusul organic, va trece **în** halogenura de sodiu sau de potasiu care, **după** dizolvare, se **determină** prin **reacții** specifice halogenului. Prin oxidarea cu amestec de calcinare

se **determină** clorul **în clorpropamidă** care, **după** trecerea **în** ion de clor, se **identifică** prin precipitare cu nitrat de argint.

6. *Metode de reducere.* Reducerea unei **substanțe** organice, ce conține halogen legat covalent, se face, de obicei, prin **acțiunea** asupra preparatului cu hidrogen atomic, **obținut** prin **interacțiunea** sodiului metalic cu alcool anhidru sau a pulberii de zinc cu **soluție** de hidroxid de sodiu. **În** urma **reacției**, halogenura de sodiu sau acidul halogenhidrogenic, se **determină** prin metodele caracteristice pentru halogenurile metalelor:



unde *Hal* – halogen.

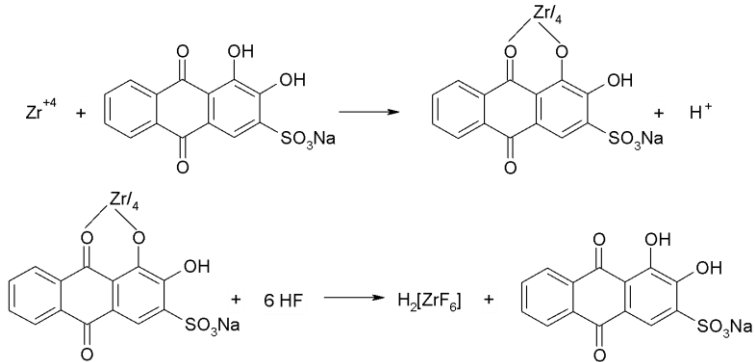
DAN **recomandă**, cel mai des, **încălzirea** preparatului cu pulberea de zinc **în** mediu bazic.

7. *Arderea în balonul cu oxigen (combustia cu oxigen).* **Această metodă** se **utilizează** pentru determinarea halogenilor (clor, brom, iod, fluor), dar **și** a sulfului **și** a fosforului. Metoda se **bazează** pe distrugerea compusului organic prin ardere, **în prezența** oxigenului, **și** dizolvarea produselor, formate **în** urma arderii, **într-un** lichid de **absorbție** (pentru clor **și** brom - **soluție** de peroxid de hidrogen, pentru iod - **soluție** de hidroxid de sodiu, pentru fluor - **apă**). Ioni de halogeni din **soluție** se **determină** prin **reacții** farmaceutice caracteristice.

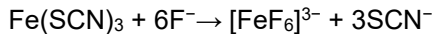
Această metodă permite **și** determinarea **cantitativă** a **substanțelor după conținutul** de halogen.

8. *Determinarea fluorului (topirea cu sodiu metalic):*

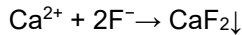
- **Reacția** cu alizarinatul de zirconiu **după** mineralizarea **substanței** cu sodiu metalic: amestecul **obținut după** mineralizare se **diluează** cu **apă**, se **adaugă** o **soluție** din **părți** egale de **roșu** de alizarină **și** azotat de zirconiu **în** acid clorhidric - culoarea **roșie** a **soluției** trece **în** galben:



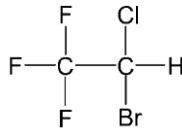
- Decolorarea **soluției** de tiocianat (**rodanură**) de fier (III). Fluorurile **decolorează soluția** de tiocianat de fier (III):



- Formarea **opalescenței** sau a precipitatului alb la **interacțiunea** cu **sărurile** de calciu:



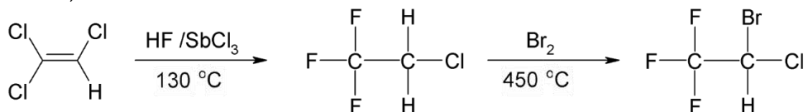
HALOTAN
Halothanum
Halothane



$\text{C}_2\text{HBrClF}_3$

$M_r 197,4$

Obținere. Pe **scară industrială**, halotanul se **obține** din combinarea triclorethanului cu fluoran **în prezența** tricloridului de atimol, la o temperatură de 130 °C. Produsul de **reacție interacționează** cu bromul, la o temperatură de 450 °C. **Întrucât** halotanul este un compus instabil, pentru **mărirea** gradului de stabilitate se **adaugă** timol (0,01% de la cantitatea de produs):



Descriere. Halotanul este un lichid incolor, volatil, greu, cu miros dulceag, neinflamabil; solubil **în grăsimi, în sânge, în acesta din urmă** se descompune repede.

Solubilitate. **Ușor solubil în apă**, miscibil cu etanol anhidru și cu tricloretilenă.

Identificare. #Pentru identificarea halotanului se prevede:

- IR-spectrometria: se **efectuează** cu utilizarea IR-spectrometrului prin compararea spectrului de **absorbție** al **substanței** de analizat cu cel al **substanței** standard; trebuie sa fie identice;
- identificarea fluorului prin **reacția** cu alizarinat de zirconiu (vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi și anioni anorganici);
- identificarea clorului: **după încălzire** cu acid sulfuric concentrat și bromat de potasiu, se **adaugă** azotat de argint - se **formează** precipitat alb cazeos;
- determinarea **densității** relative (1,872-1,877).

Teste. #Se **determină** aciditatea și alcalinitatea **substanței** (cu soluție de bromcrezol purpuriu **în** mediu acid și bazic); **impuritățile** de **substanțe** volatile **adiționale** și se **determină** prin cromatografie de gaze; se face testul la ioni de **clorură** și de **bromură**, și se **determină** lipsa clorului și bromului molecular.

Dozare. #Farmacopeea nu prevede dozarea halotanului, se **dozează** doar timolul **adăugat în** calitate de conservant: **conținutul** de timol se **determină** prin cromatografie de gaze.

Conservare. **Într-un recipient etanș**, protejat de **lumină** (sticle brune), la o **temperatură** care nu **depășesc** 25 °C. Alegerea materialului pentru container se face **în funcție** de reactivitatea **particulară** a halotanului cu anumite metale.

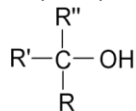
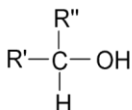
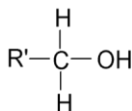
Acțiune farmacologică. Halotanul este un anestezic general indicat pentru inducerea și **menținerea** anesteziei generale, pentru **adulți și copii**. Utilizarea **în** anestezii se admite doar **în condiții** de **staționar**.

Forme farmaceutice. Lichid (**soluție**) pentru **inhalăție**.

4.3. **Substanțe** medicamentoase din grupul alcoolilor, eterilor și esterilor

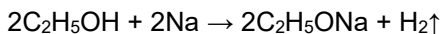
4.3.1. Caracteristica **generală** a grupului

Alcoolii, **derivați** ai hidrocarburilor cu formula **generală** R-OH, pot fi mono-, tri- și poliatomici și, respectiv, alcoolii primari, secundari și **terțiari**:



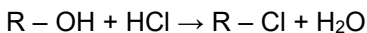
La **temperatură obișnuită**, alcoolii inferiori sunt **substanțe** lichide. Datorită **legăturii** de hidrogen, alcoolii tind să aibă puncte de fierbere mai ridicate **față** de hidrocarburi și eteri. **Toți** alcoolii simpli sunt solubili în **solvenți** organici. Solubilitatea alcoolilor în apă scade cu **mărirea** catenei și crește cu **mărirea numărului** de grupe hidroxilice.

Alcoolii **prezintă proprietăți** slab acide, cei monoatomici **interacționează** cu metalele, **formând** alcoolați:

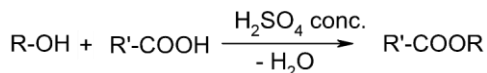


Alcoolii poliatomici pot forma cu **sărurile** metalelor grele **compuși complecși**.

Oxigenul are un orbital dielectronic pe ultimul strat, ceea ce face alcoolul slab bazic în **prezența** unor acizi tari (acid sulfuric și clorhidric):



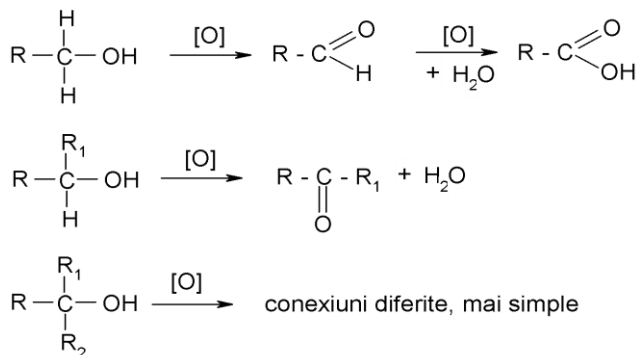
Pentru alcoolii este **caracteristică și reacția** de esterificare la **interacțiunea** cu acizi organici, în **prezența** acidului sulfuric concentrat:



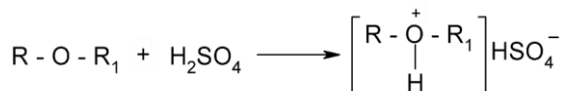
Esterii **formați posedă** miros caracteristic de fructe, iar **reacția** este **utilizată** pentru identificarea alcoolilor.

Alcoolii **prezintă proprietăți** slabe **reducătoare**, fiind **oxidați** de **oxidanți** puternici (bicromat de potasiu, permanganat de potasiu) în mediu de acid sulfuric etc.

Alcoolii primari se **oxidează până** la aldehide care, la **rândul** lor, se **oxidează până** la acizi carboxilici. Alcoolii secundari sunt **oxidați până** la cetonă. Alcoolii **terțiari, în condiții** dure, sunt **oxidați** cu ruperea **lanțului** de carbon **până** la structuri mai simple, cu **număr** mai mic de atomi de carbon:

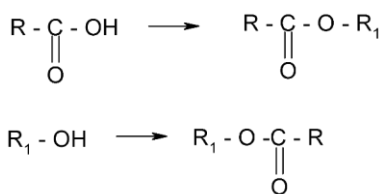


Eterii, **substanțe** organice ce **conțin** oxigen, cu formula **generală** R - O - R¹. Din punct de vedere chimic sunt **combinații** destul de stabile, ceea ce trebuie luat **în** considerare la sinteza, **păstrarea și** analiza **substanțelor** medicamentoase din acest grup. Sunt lichide, incolore, foarte volatile **și** inflamabile, cu miros aromatic specific, **puțin** solubile **în apă și ușor** solubile **în solvenți** organici. Din punct de vedere chimic eterii sunt stabili, **însă** se **oxidează ușor**, chiar **și** la **acțiunea** oxigenului din aer, **până** la peroxizi. O proprietate **specifică** eterilor este formarea **sărurilor** de oxoniu cu acizi **concentrați** prin alipirea de **către** atomul de oxigen al eterului, care **posedă** două perechi de electroni liberi) a protonului acidului:



Sărurile de oxoniu sunt foarte instabile, **descompunându-se** la **acțiunea** apei. **Această reacție** este **utilizată** la identificarea **derivaților** de eteri.

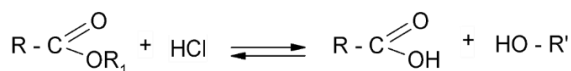
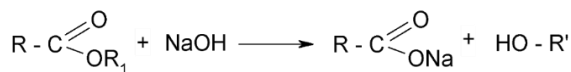
Esterii alifatici sunt **compuși** chimici, **în** molecula **căroră** hidrogenul grupei carboxilice este substituit de un radical alifatic. Pot fi **examinați și** ca **derivați** ai alcoolilor, **în** molecula **căroră** hidrogenul grupei hidroxilice este substituit cu un rest de acid organic sau neorganic:



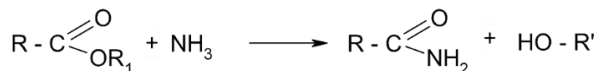
Esterii pot fi **obținuți** la **interacțiunea** dintre un alcool **și** un acid organic sau neorganic, sau dintre un alcool, alcoxid, fenol sau fenoxid cu anhidride acide sau cloruri acide.

Esterii sunt **substanțe** lichide, de obicei cu mirosuri **plăcute**, insolubile **în apă și** solubile **în solvenți** organici. Punctele de fierbere sunt **scăzute**, pentru **că între** moleculele de esteri nu se pot realiza **legături** de hidrogen.

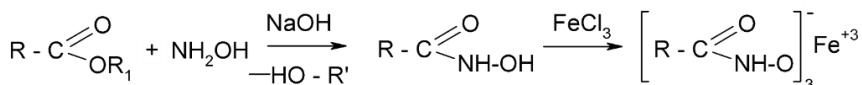
Esterii **hidrolizează ușor în prezența** bazelor **și** acizilor, la **încălzire**. **Această** proprietate **chimică** se **utilizează în** analiza **calitativă și cantitativă** a esterilor:



Esterii pot forma amide. **Această reacție** se mai **numește și** amonoliza esterilor:



Pentru identificarea esterilor se **folosește** proprietatea lor de a forma **hidroxamați** de fier:



4.3.2. Relații structură - activitate

Alcooli. Introducerea grupei hidroxilice **în** molecula hidrocarburii **condiționează apariția** gustului dulce, de asemenea **mărește acțiunea fiziologică și** anestezică.

Asupra **acțiunii** fiziologice a alcoolilor mai **influențează următorii** factori:

- lungimea **lanțului** de carbon: ramificarea **lanțului** carbonic duce la **mărirea acțiunii** fiziologice;
- introducerea **legăturii** duble **în** molecula alcoolului **crește acțiunea hipnotică și, totodată,** toxicitatea alcoolului;

- sunt **derivați** organici ai acidului azotic și în organism se transformă metabolic în oxid nitric și tioniuri sau S-nitrozotioili, stimulând guanilatciclaza și formarea guanozinmonofosfatului ciclic, ce induce procesele de fosforilare. Aceste procese determină micșorarea disponibilului intracelular de ioni de calciu, vasodilatație și inhibarea funcțiilor plachetare;
- conțin grupare **estică, ușor hidrolizată**.

Debutul și durata acțiunii vasodilatatoare a esterilor polialcoolici ai acidului azotic cu acțiune antianginoasă depinde de structura lor chimică (tabelul 4.3.).

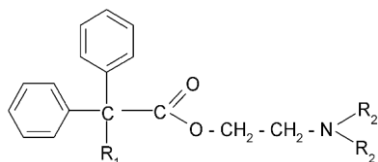
Tabelul 4.3.

Debutul și durata acțiunii vasodilatatoare a unor esteri polialcoolici

Substanța medicamentoasă	Debutul acțiunii terapeutice, minute	Durata acțiunii terapeutice, minute
Nitrit de amid	0,25	1
Nitroglicerină	2	30
Izosorbid dinitrat	3	60
Eritritil tetranitrat	15	180
Pentaeritritil tetranitrat	20	330

Deși numărul de grupe esterice poate varia, nu există o relație directă între numărul acestora și nivelul de activitate. Însă, cu cât este mai mare coeficientul de partiție al substanței medicamentoase, cu atât este mai puternică acțiunea terapeutică. Activitatea terapeutică este influențată și de orientarea grupărilor esterice în moleculă: cu cât compusul este mai lipofil, cu atât acțiunea vasodilatatoare este de o durată mai lungă.

O serie de substanțe medicamentoase (aprofen, spasmolitină, mactacină, diprofen, tifen etc.) reprezintă esteri ai acizilor arilalifatici (difenilacetic, difenilpropionic, difeniltioacetic etc.) și dialchilaminoalcanilor cu următoarea formulă de structură:



în care: R_1 poate fi: $-H$, $-CH_3$,

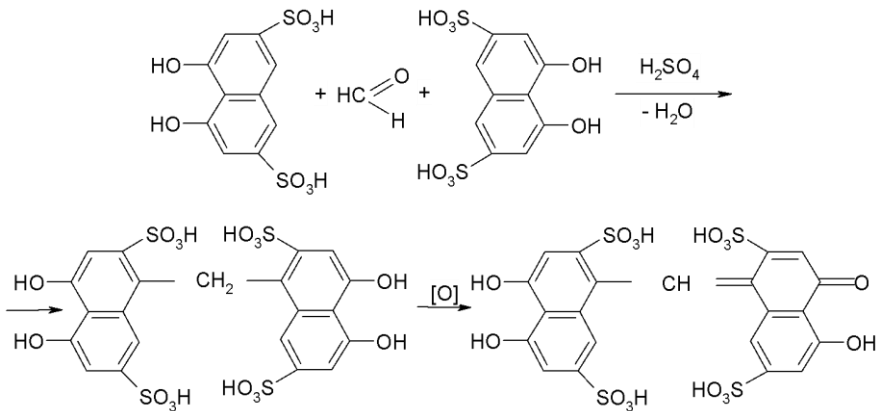
iar R_2 poate fi: $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$.

Substanțele medicamentoase din acest grup posedă acțiune spasmolitică și vasodilatatoare, fiind utilizate în pilorospasme, ulcer stomacal și duodenal, stenocardie, endarterită, neuralgii etc.

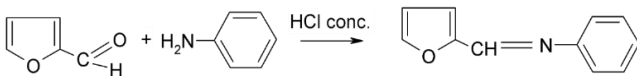
- **reacția** de oxidare cu bicromat de potasiu **în** mediu de acid sulfuric **până** la **acetaldehidă**, ce **posedă** miros specific de mere verzi:



Teste. #În alcoolul etilic se **determină** limitele de **impurități** volatile (metanol, **acetaldehidă**, benzen etc.) prin metoda cromatografiei de gaze. Metanolul poate fi depistat **și** prin **reacția** de oxidare **până** la **aldehidă** formică, **pusă în evidență** cu acidul cromotropic:

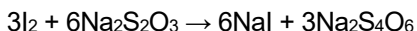
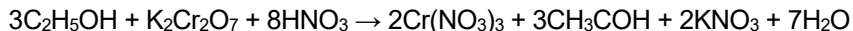


O impuritate **inacceptabilă** este furfurotul, detectat prin **reacția** de culoare cu anilina **în prezența** acidului clorhidric concentrat. **În prezența** acestei **impurități**, se **formează** o **colorație** roz a bazei Schiff:



Dozare. #Farmacopeea nu prevede dozarea alcoolului etilic, **însă** determinarea **concentrației** poate fi **efectuată** prin mai multe metode:

- determinarea **densității** cu ajutorul picnometrului sau areometrului;
- metoda **dicromatometrică** (titrare **indirectă**). Metoda se **bazează** pe oxidarea etanolului **până** la acid acetic cu exces de dicromat de potasiu (titrant) **într-un** mediu de acid azotic, restul **căruia** se **transformă în** iod la **adăugarea** iodurii de potasiu. Iodul format este titrat cu tiosulfat de sodiu:



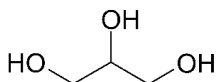
- aplicarea cromatografiei de gaze.

Conservare. Se **păstrează în** recipiente bine **închise**, ferit de **lumină**.

Acțiune farmacologică. Alcoolul etilic este unul dintre cele mai folosite antiseptice pentru **dezinfectia** tegumentelor. **Concentrația optimă** este **între 70% și 100%**. Are efect bactericid, dar nu **omoară** sporii. Nu este activ pe **suprafețele** cu **substanțe** proteice deoarece proteinele **îl inactivează**. În chirurgie se poate utiliza pentru **dezinfectia** tegumentelor sau pentru **păstrarea** unor materiale de **sătură** (catgut), sau **în combinație** cu iodul (1-2%), clorhexidina 0,5% care **îi intensifică** mult activitatea.

Forme farmaceutice. **Soluție** 40%, 70%, 96%.

GLICEROL
Glycerolum
Glycerol



$\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$

M_r 92,1

Denumirea **chimică**. Propan-1,2,3-triol.

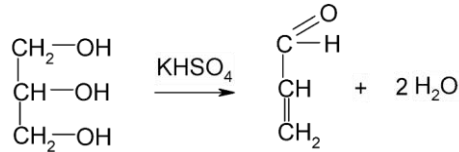
Descriere. Lichid incolor, dens, limpede, higroscopic, **fără** miros, cu gust dulce.

Solubilitate. Se **amestecă în** toate **proporțiile** cu apa **și** cu alcoolul etilic. **Puțin** solubil **în acetonă**, practic insolubil **în** uleiurile grase **și** **în** uleiurile **esențiale**.

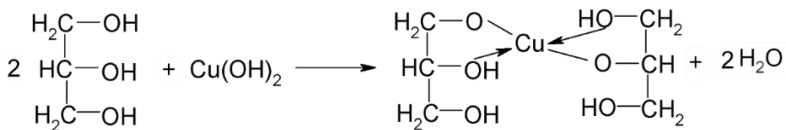
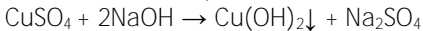
Identificare. #Pentru identificarea glicerolului se prevede:

- determinarea indicelui de **refracție** (1,470-1,475);
- IR-spectrometrie: se **efectuează** cu utilizarea IR-spectrometrului prin compararea spectrului de **absorbție** al **substanței** de analizat cu cel al **substanței** standard; trebuie **să** fie identice;
- **reacția** cu dicromat de potasiu **în** mediu de acid azotic, **în** urma **căreia** apare un inel albastru la **interfața** straturilor lichide, care nu difuzează **în** stratul inferior;

- **reacția** de deshidratare cu hidrogensulfat de potasiu, **în urma căreia** se **formează** acroleina cu miros **neplăcut**:

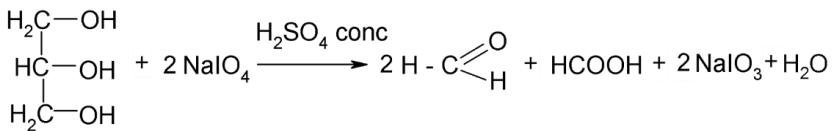


Glicerolul poate fi identificat **și** prin **reacția** de formare a compusului complex albastru cu **sărurile** de cupru (II), **într-un mediu alcalin**. **Reacția** se **bazează** pe **proprietățile** slab acide ale glicerolului:

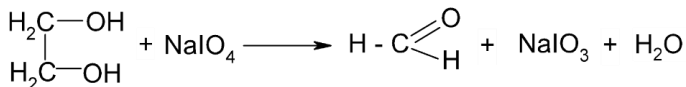


Teste. #În glicerol se **determină impurități** de cloruri, de metale grele, de zaharuri, de **apă**, de esteri **și** de aldehide (**acroleină**).

Dozare. #Se prevede dozarea glicerolului prin oxidarea cu **hipoiodură** de sodiu **adăugată în exces**, **în mediu de acid sulfuric**. Se **obține** acid formic, titrat cu hidroxid de sodiu **în prezența** fenolftaleinei:

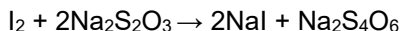
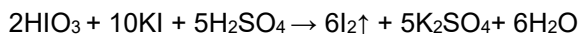
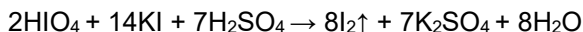
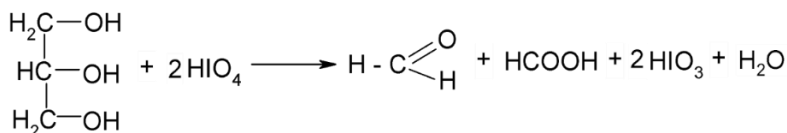


Pentru a preveni o **posibilă** oxidare a indicatorului de **către** restul de **hipoiodură** de sodiu, se **adaugă** etilenglicol. În urma **oxidării** acestuia nu se va forma acid formic, dar aldehida **formică**:



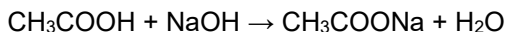
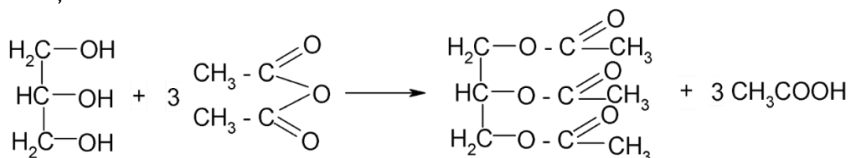
Glicerolul poate fi determinat cantitativ **și** prin metoda **periodometrică**, bazată pe oxidarea acestuia cu acid periodic, **adăugat în exces**, **până** la **aldehidă formică** **și** acid formic. Restul de acid periodic **și** acidul

iodic, rezultat în prima reacție, formează iodul molecular, titrat cu tiosulfat de sodiu în prezența amidonului:



Paralel se efectuează proba de control.

Pentru dozarea glicerolului poate fi utilizată și metoda de acetilare - metoda alcalimetrică indirectă în urma reacției de esterificare cu anhidrida acetică și formarea acidului acetic, titrat cu hidroxid de sodiu în prezența fenolftaleinei:

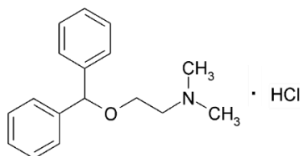


Paralel se efectuează proba de control.

Conservare. Se păstrează în vase bine închise.

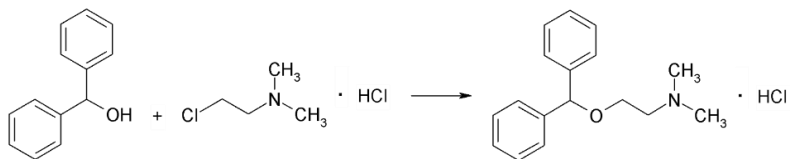
Acțiune farmacologică. Glicerolul, în stare pură, se utilizează ca laxativ atât pe cale orală, cât și intrarectal. În stare diluată (30-50%), cu apă, cu vaselină sau cu lanolină, este un bun emolient. Este contraindicat ca emolient în leziunile pielii, iar ca laxativ - în bolile inflamatorii intestinale, tumori, sarcină, în special în ultimul trimestru.

Forme farmaceutice. **Soluții**, unguente, supozitoare.

CLORHIDRAT DE **DIFENHIDRAMINĂ***Diphenhydramini hydrochloridum**Diphenhydramine hydrochloride* $C_{17}H_{22}ClNO$ $M_r 291,8$

Denumirea **chimică**. Clorhidrat de 2-(difenilmetoxi)-*N,N*-dimetiletanamină.

Obținere. Clorhidratul de **difenhidramină** se **obține** prin condensarea benzhidrolului cu β -**dimetilaminoetilclorură** **în prezența** acidului clorhidric:

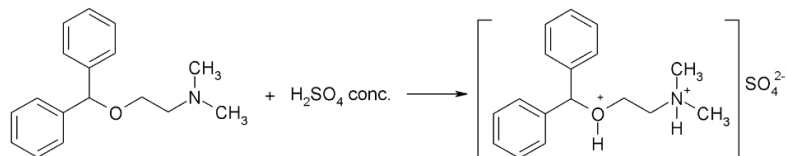


Descriere. Pulbere **albă cristalină**, **fără** miros sau cu miros slab, cu gust amar.

Solubilitate. Foarte **ușor** solubil **în apă**, **ușor** solubil **în alcool și în** cloroform, foarte **puțin** solubil **în eter și în** benzen.

Identificare. #Pentru identificarea glicerolului se prevede:

- determinarea punctului de topire (168-172 °C);
- IR-spectrometrie: compararea spectrului de **absorbție** al **substanței** de analizat cu cel al **substanței** standard; trebuie **să** fie identice;
- metoda **spectrofotometrică** UV-VIS, **soluția alcoolică** de clorhidrat de **difenhidramină** trebuie **să** prezinte trei maxime de **absorbție**: la 253 nm, la 258 nm **și** la 264 nm, iar raportul absorbanțelor măsurate la $A_{258/253} = 1,1-1,3$, iar la $A_{258/264} = 1,2-1,4$;
- **reacția specifică** pentru cloruri cu nitratul de argint (vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi **și** anioni anorganici);
- clorhidratul de **difenhidramină** poate fi identificat **și** prin **reacția** de formare a **sărilor** de oxoniu:

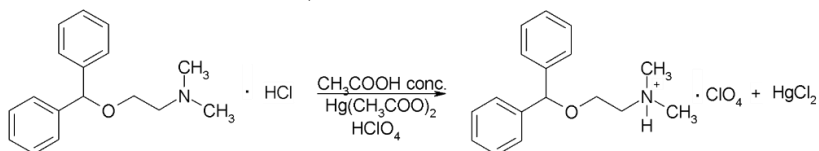


Teste. #În clorhidrat de **difenhidramină** se **determină impurități** specifice și **cenușă de sulfati**.

Dozare. #Se prevede dozarea clorhidratului de **difenhidramină** prin metoda **acido-bazică** în mediu hidroorganic (**apă-etanol**) prin titrarea cu hidroxid de sodiu, punctul de **echivalență** fiind determinat **potențiomtric**.

Clorhidratul de **difenhidramină** poate fi determinat cantitativ și prin metoda **argentometrică**, la titrarea cu nitrat de argint, **în prezența** indicatorului albastru de bromfenol, **în** mediu de acid acetic diluat.

Dozarea clorhidratului de **difenhidramină** se poate efectua prin metoda **acido-bazică**, **în** mediu anhidru, cu **solvenți** protogeni. Se va titra cu acid percloric, **în** mediu de acid acetic anhidru, **în prezența** indicatorului cristalin violet. Metoda se **bazează** pe intensificarea **proprietăților** slab bazice ale clorhidratului de **difenhidramină**, datorate azotului **terțiar**, prin dizolvarea **în** solventul acid acetic anhidru. Acetatul de mercur se **adaugă** pentru a **înlătura proprietățile** acide ale clorhidratului de **difenhidramină**:



Conservare. Se **păstrează** în vase **întunecate**, ferit de **lumină**.

Acțiune farmacologică. Clorhidratul de **difenhidramină** manifestă acțiune **antihistaminică** pronunțată, **anestezică locală**, **sedativă**, **hipnotică** și **antiemetică**.

Indicații terapeutice: **reacții** alergice (urticarie, **febră de fân**, edem angioneurotic, **capilarotoxicoză**), conjunctivite alergice, **rinită** vasomotorie, boala serului, dermatoze **însoțite** de prurit, boala **actinică**, **infecții** ale **căilor** respiratorii superioare, ulcerul gastric și gastrita **hiperacidă** (în cadrul terapiei combinate), dereglarea somnului (independent sau **în combinație** cu hipnotice), **în** scop de **premedicație**, parkinsonism, traume extinse ale pielii și ale **țesuturilor** moi (arsuri, zdrobire a **țesuturilor**), coree, sindromul Menier. **În** unele cazuri **manifestă** efect pozitiv **în** **insomnie**, **răul de mișcare**, voma gravidelor.

Reacții adverse: somnolență, astenie, scăderea atenției, dereglări de coordonare, **excitație** (mai ales la copii), rar vertij, cefalee, xerostomie, **grețuri** (dispar la sistarea **administrării** sau la **micșorarea** dozei).

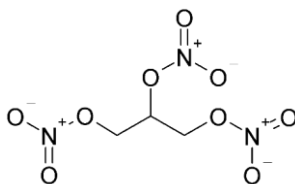
Contraindicații: hipersensibilitate, **alăptare**, **vârstă fragedă** (nou-născuți și **născuții până** la termen). Este contraindicat persoanelor, a **căror** activitate **necesită o reacție psihică și** motorie **rapidă**.

Forme farmaceutice. Pulbere, comprimate, **soluție injectabilă**, unguent.

NITROGLICERINĂ

Nitroglycerinum

Nitroglycerin



$C_3H_5N_3O_9$

M_r 227,09

Denumirea **chimică**. 1,2,3-propantriol trinitrat.

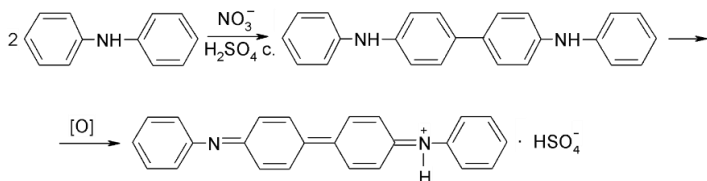
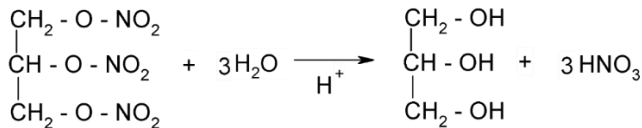
Descriere. Ulei incolor sau galben-pal.

Solubilitate. **Puțin solubilă în apă**, solubilă în etanol, în eter și în cloroform.

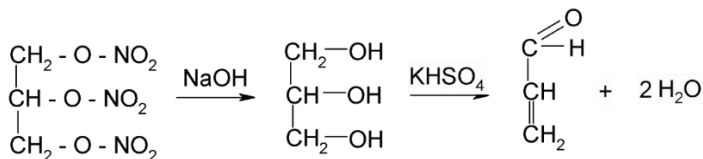
Identificare. Pentru identificarea nitroglicerinei, Farmacopeea SUA 29 prevede:

- cromatografia pe strat **subțire**: pe placa **cromatografică** trebuie să **apară câte** un spot **în** cazul probei și standardului de **nitroglicerină**, care **prezintă aceleași** dimensiuni și se **află la aceeași distanță** de linia de start;
- HPLC: timpul de **retenție** a picului principal de pe cromatograma **soluției** de analizat trebuie să fie similar cu cel al **substanței** standard.

Nitroglicerina poate fi **identificată după** ionul nitrat, **obținut în** urma hidrolizei acide. La **interacțiunea** acestuia cu difenilamina, **în** mediu de acid sulfuric concentrat, apare culoarea **albastră**:



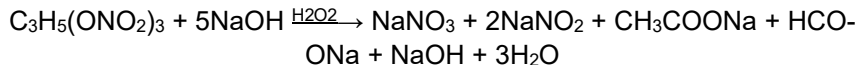
Hidroliza nitroglicerinei are loc **și la încălzire** cu **bază**, formându-se glicerina, **detectată** prin **reacția** de deshidratare cu hidrosulfat de potasiu, **după** mirosul **înțepător** al gazului degajat - acroleina:



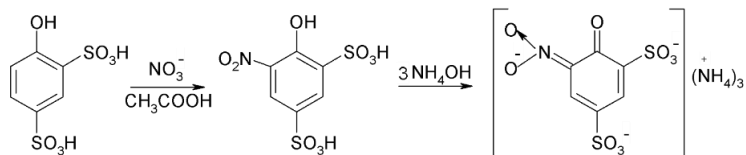
Teste. Potrivit Farmacopeii SUA 29, **în nitroglicerină** se **determină impurități** specifice de **mononitroglicerină, dinitroglicerină și dietilenglicoldinitrat**.

Dozare. Farmacopeea SUA 29 prevede dozarea nitroglicerinei prin metoda HPLC.

Nitroglicerina poate fi **determinată** cantitativ **și** prin metoda **acidobazică, în prezența** peroxidului de hidrogen. Concomitent are loc hidroliza nitroglicerinei **și** oxidarea produselor de **hidroliză**:



Dozarea nitroglicerinei se **efectuează și** prin metoda fotocolorimetrică **în baza reacției** de nitrare a acidului fenol-2,4-disulfonic cu acidul azotic, format **în timpul** hidrolizei nitroglicerinei:

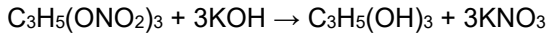


Acidul nitro-fenol-disulfonic format este slab colorat. Intensificarea culorii galbene are loc la transformarea lui **în** forma **chinoidă** la alcalinizarea cu amoniac.

Conservare. Se **păstrează în** vase bine **închise**, la loc **răcoros**, ferit de **lumină și** surse de foc deschis. Nitroglicerina se **depozitează și** se **transportă** cu **precauție**, deoarece este foarte **instabilă și** la o **ușoară** lovire sau la **încălzire** (180 °C) **explodează**, cu eliberarea mai multor gaze:



În cazul **în** care **soluția** de **nitroglicerină** s-a **vărsat**, pentru a preveni explozia, trebuie **să** fie imediat prelucrat locul cu **soluție** de hidroxid de potasiu, pentru a o hidroliza:



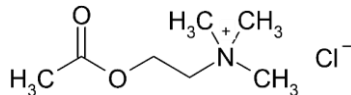
Acțiune farmacologică. Nitroglicerina este **utilizată în** atacul de **inimă** - infarctul miocardic acut - **și în insuficiența cardiacă** ca terapie vasodilatatoare. Este **contraindicată în** caz de hipersensibilitate la nitroglicerină sau la **alți nitrați**, **în** tensiune **arterială scăzută**, **în** **tulburări** ortostatice (**scăderi bruște** ale tensiunii arteriale determinate de schimbarea **poziției** corpului - ridicarea **în** picioare, care poate duce la **leșin**), **în** leziuni ale capului **și în creșteri** ale presiunii intracraniene, **în** glaucom, **în** anemie severă.

Forme farmaceutice. Comprimate, **soluție alcoolică**, unguent, preparate transdermice cu eliberare **lentă** - plasturi.

COLORURĂ DE ACETILCOLINĂ

Acetylcholini chloridum

Acetylcholine chloride



$\text{C}_7\text{H}_{16}\text{ClNO}_2$

M_r 181,7

Denumirea **chimică**. **Clorură** de 2-(acetiloxi)-*N,N,N*-trimetiletanamină.

Descriere. Pulbere **cristalină albă** sau aproape **albă**, sau cristale incolor, foarte higroscopice.

Solubilitate. Foarte solubilă în apă, ușor solubilă în alcool etilic, puțin solubilă în clorură de metilen.

Identificare. #Pentru identificarea clorurii de **acetilcolină** se prevede:

- determinarea punctului de topire: 149-152 °C;
- spectroscopia IR: compararea spectrului de **absorbție** al **substanței** de analizat cu cel al **substanței** standard, care trebuie să fie identice;
- cromatografia în strat **subțire**: pe placa **cromatografică** trebuie să apară câte 1 spot în cazul probei și standardului de **clorură de acetilcolină**, care **prezintă aceleași dimensiuni și se află la aceeași distanță** de linia de start;
- **reacția** cu permanganat de potasiu și cu **soluție diluată** de hidroxid de sodiu la **încălzire**: are loc **înalbăstirea hârtiei roșii** de turnesol;
- **reacția** pentru cloruri cu nitratul de argint (vezi 3.1. **Reacții de identificare pentru cationi și anioni anorganici**).

Teste. #În clorura de **acetilcolină** se **determină impurități** de metale grele, de **cenușă de sulfați**, de **trimetilamină și de substanțe înrudite** chimic.

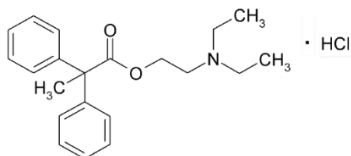
Dozare. #Se prevede dozarea clorurii de **acetilcolină** prin metoda **acido-bazică** la titrarea cu hidroxid de sodiu 0,1 M, **în prezența** fenolftaleinei.

Conservare. Ferit de **lumină**.

Acțiune farmacologică. Clorura de **acetilcolină** este un agent oftalmic parasimpatomimetic cu **acțiune directă, imită acțiunea** acetilcolinei naturale - un neurohormon care **mediază** transmiterea impulsului nervos la sinapsele colinergice. Este folosit intraocular pentru a produce **mioză rapidă în timpul intervențiilor** chirurgicale oftalmice.

Forme farmaceutice. Pulbere pentru **soluție, soluție**.

APROFEN
Aprofenum
Aprofene


 $C_3H_5N_3O_9$
 M_r 227,09

Denumirea **chimică**. Clorhidratul esterului β -dietilaminoetilic al acidului 2,2-difenilpropanoic.

Descriere. Pulbere **cristalină albă**.

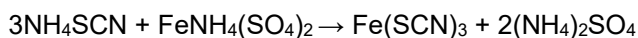
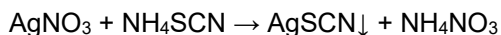
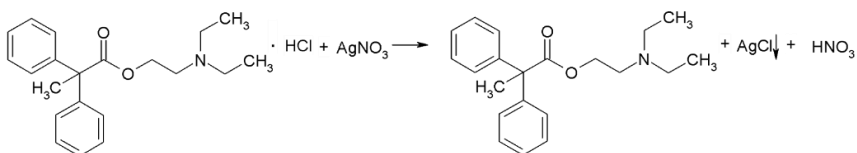
Solubilitate. **Ușor solubil în apă, în alcool etilic și în cloroform**.

Identificare. #Pentru identificarea aprofenului se prevede:

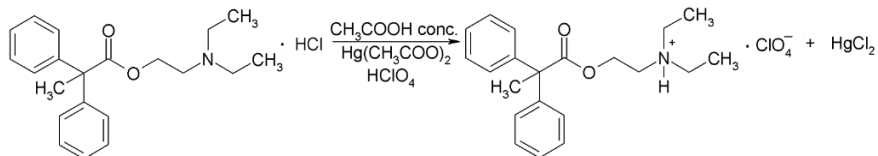
- metoda **spectrofotometrică** UV-VIS, **soluția** de aprofen trebuie să prezinte trei maxime de **absorbție**: la 220 nm, la 251-252 nm și la 257-258 nm;
- **reacția** cu acid sulfuric concentrat, **în urma căreia** apare o **colorație** galben-verzuie;
- formarea **hidroxamaților** de fier (III), de culoare **roșu-violetă**, sub **acțiunea** clorurii de fier (III).

Teste. #Se **determină** produsele de **hidroliză** prin metoda HPLC **în fază inversă** pe un cromatograf cu un detector UV la lungimea de **undă** de 220 nm.

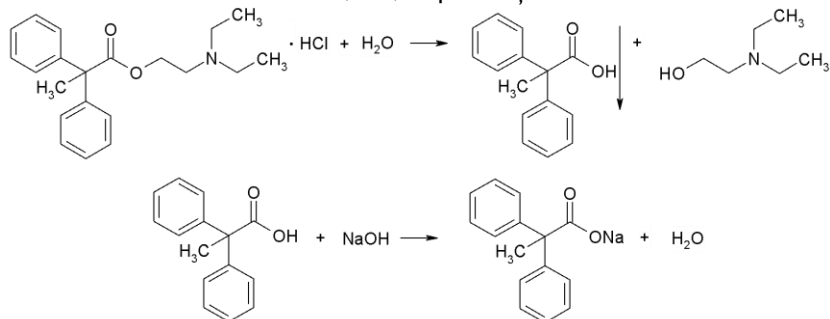
Dozare. #Aprofenul poate fi determinat cantitativ prin metoda **argentometrică indirectă**. La proba de aprofen se **adaugă** un exces de nitrat de argint 0,1 M (titrant), restul **căruia** este titrat cu **soluție** de tiocianat de amoniu 0,1 M, **în prezența** indicatorului - alaun de fier și amoniu:



Dozarea aprofenului se **efectuează** și prin metoda acido-bazică, în mediu anhidru cu **solvenți** protogeni: amestec de acid acetic anhidru și anhidridă acetică, în prezența acetatului de mercur. Proba de aprofen se **titrează** cu acid percloric 0,1 M, folosind indicatorul cristalin violet:



Dozarea aprofenului poate fi **efectuată** și prin metoda acido-bazică prin titrarea produsului de **hidroliză** (acidul difenilpropionic) cu **soluția** alcoolică de hidroxid de sodiu 0,1 M, în prezența fenolftaleinei:



Conservare. Se **păstrează** în vase bine **închise**, la loc ferit de **lumină** și de umiditate, deoarece poate hidroliza.

Acțiune farmacologică. Aprofenul este utilizat în spasmul organelor abdominale și în maladii cauzate de spasmul vaselor sangvine (angina pectorală, endarterită etc.).

Reacții adverse: xerostomie, disfație, **iritația** mucoasei gastrice, **constipație**, dispepsie, sete, **amețeli**, **tulburări** de coordonare a **mişcărilor**, sedare, **tulburări** de acomodare.

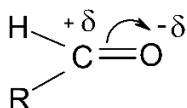
Contraindicații: glaucom, hiperplazie **benignă** de **prostată**, insuficiență renală și **hepatică acută**, hipersensibilitate la aprofen.

Forme farmaceutice. Comprimate, **soluție injectabilă**.

4.4. **Substanțe** medicamentoase din grupul aldehydelor, glucidelor și aminoglucidelor

4.4.1. Caracteristica **generală** a grupului

Aldehide. **Substanțele** medicamentoase organice, care **conțin** grupa **aldehidică**, sunt foarte diverse **după** structura **chimică** și utilizare. Structura **generală** a grupei carbonil este:



Proprietățile fizice ale aldehydelor depind de **componența** lor **chimică**. Primul reprezentant din seria **omoloagă** a aldehydelor saturate, formaldehida, la temperatura camerei este **în formă gazoasă**. **Derivații** mijlocii sunt lichizi, iar aldehydele superioare - solide.

Punctele de fierbere și de topire ale aldehydelor și ale cetonelelor sunt mai ridicate **decât** ale hidrocarburilor parafinice cu mase moleculare apropiate, **datorită polarității** grupei carbonil, și mai joase **decât** ale alcoolilor sau acizilor **corespunzători**, deoarece moleculele **compușilor** carbonilici nu sunt asociate prin **legături** de hidrogen.

Derivații inferiori sunt miscibili cu **apă în orice proporție**, iar cei superiori mai puțin solubili **în apă**, dar solubili **în solvenți** organici. Formaldehida are un miros puternic, **înțepător și sufocant**, acetaldehida - slab, iar aldehydele aromatice și alte aldehyde cu masa **moleculară** mai mare - aromatic **plăcut** (benzaldehida are miros de migdale amare).

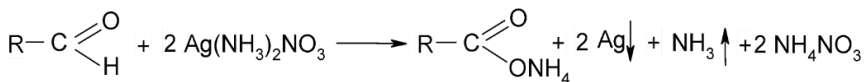
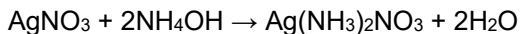
Structura grupei carbonil (momentul dipolar al carbonului, **încărcătura parțial pozitivă** a atomului de carbon, polarizarea **legăturii** duble) **condiționează** proprietatea **înalță** de **reacționare** a **substanțelor** ce o **conțin**. Pentru aceste **substanțe** mai caracteristice sunt **reacțiile** de oxidare și de adăugare nucleofilă.

Reacțiile de oxidare. Aldehydele se **oxidează până** la acizi carboxilici la **acțiunea oxidanților** slabi/puternici, **în** mediu alcalin (se **intensifică** la **încălzire**). Ele reduc metalele din **soluțiile sărurilor** multor metale (de ex., cationii de argint, de aur, de bismut, de mercur etc.), mai ales **în prezența** bazelor.

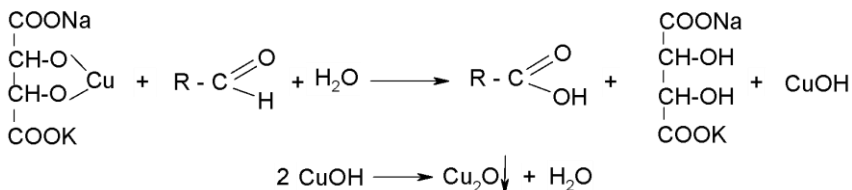
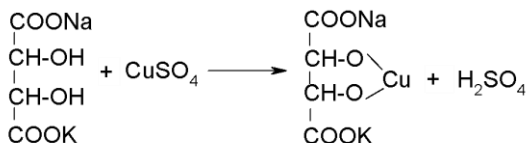
Reacțiile de reducere a metalelor din oxizii lor deosebesc aldehydele de alcoolii și de **compuși nesaturați** (care **conțin legături** duble), care se **oxidează** cu **oxidanți** mai puternici, de ex. permanganat de potasiu, bicromat de potasiu. Oxidarea cu **oxidanți** slabi **în** mediu bazic, care se **intensifică** la **încălzire**, deosebesc aldehydele de **substanțele** medicamentoase cu alte grupe **funcționale** cu **proprietăți reducătoare** (acidul ascorbic, **derivații** fenolilor poliatomici, hidrazinelor, sistemelor ciclice hidratate etc.).

De ex., acidul ascorbic reduce argintul sau alte metale din **soluțiile** apoase ale **sărilor** lor, la diferite valori ale pH-ului **și fără încălzire**.

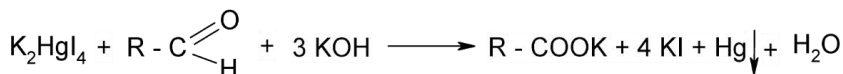
Reacția cu reactivul Tollens (**reacția** de formare a „**oglinzii** de argint”) **constă** în prelucrarea aldehydelor cu o **soluție amoniacală** de nitrat de argint (reactiv Tollens) **până** se depune pe **pereții** eprubetei argintul metalic, sub **formă** de **oglină** de argint:



Reacția de oxidare a aldehydelor cu **soluție apoasă** de sulfat de cupru (II) (reactivul Fehling 1) **și** cu o **soluție incoloră apoasă** a **sării** de sodiu **și** de potasiu ale acidului tartric, **în combinație** cu o **bază tare** (Fehling 2) **în** raport 1:1. **În** urma **reacției** se **formează** un precipitat **roșu-oranj** de oxid de cupru (I):

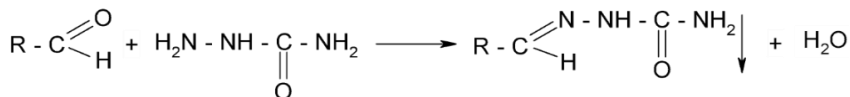
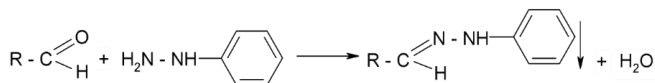
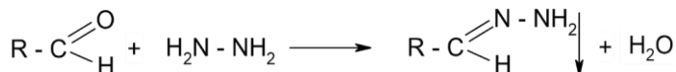
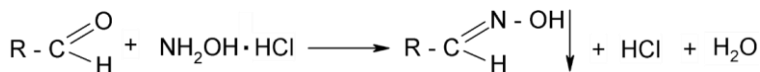


Reacția cu tetraiodomercuriat de potasiu (reactivul Nessler), **în** urma **căreia**, la prelucrarea aldehydelor cu o **soluție alcalină** a tetraiodomercuratului de potasiu, se **formează** un precipitat negru de mercur metalic:

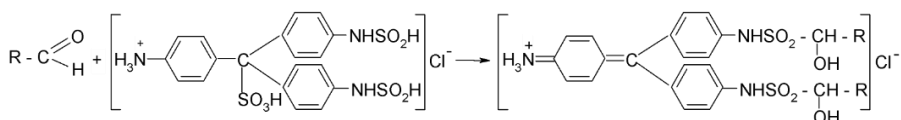


Reacțiile de adiție și substituție nucleofilă. Dintre **reacțiile** de **adiție nucleofilă**, un interes sporit **prezintă** **adiția** aminelor (hidroxilamina, hidrazina, fenilhidrazina, semicarbazida), **în** urma **căroră** se **obțin** precipitate

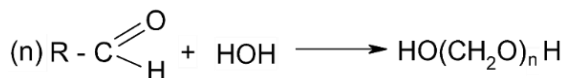
albe-gălbui (oxim, hidrazon, fenilhidrazon, semicarbazon), la care se determină punctul de topire. Aceste reacții pot fi utilizate la determinarea calitativă a derivaților de aldehide și la determinarea cantitativă prin metoda gravimetrică:



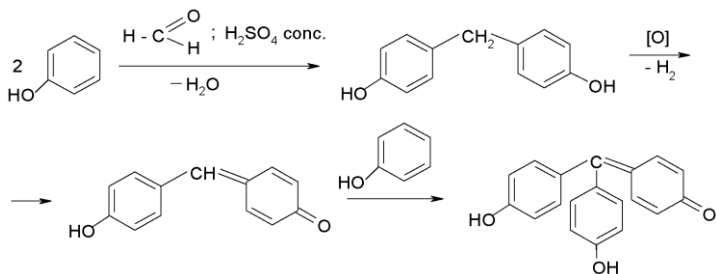
Aldehidele reacționează și cu acidul fuxinsulfuric, rezultând o colorație roșie-purpurie:



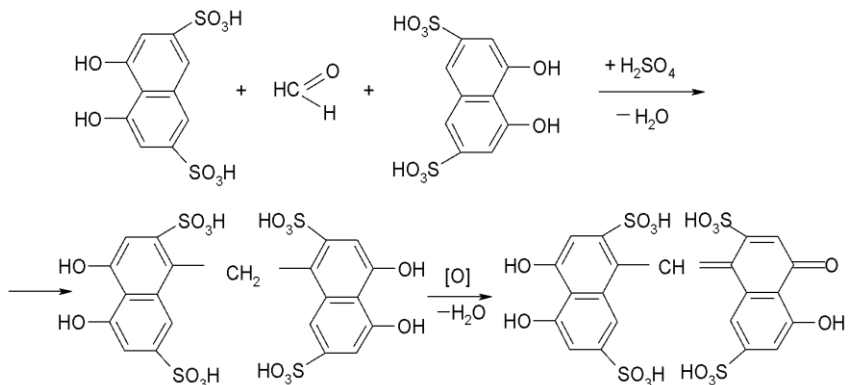
Reacția de polimerizare. O proprietate chimică caracteristică aldehidelor este capacitatea de a se polimeriza. La o temperatură mai mică de +9 °C, formaldehida ușor polimerizează, formând paraformul, care se depune sub formă de precipitat alb și nu posedă proprietăți terapeutice:



Reacțiile de condensare. Aldehidele se pot condensa cu mai multe substanțe de diferită structură, formând compuși colorați. Mai sensibilă și mai specifică pentru unele aldehide este reacția de condensare cu fenolii poliatomici, în special cu cei policiclici, α-, β- naftolii. Astfel, în urma interacțiunii aldehidei formice cu fenolul, în mediu acid, se formează un produs de condensare colorat în roșu:



Foarte **sensibilă și specifică** este **reacția** formaldehidei cu reagentul 1,8-dihidroxi-naftalin-3,6-naftalin disulfonic (acidul cromotropic), **în** urma **căreia** apare o **colorație violetă**:

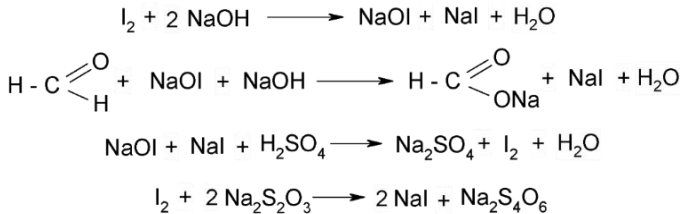


Cu ajutorul acestei **reacții**, a **cărei** sensibilitate este de 0,14 $\mu\text{g/ml}$, se poate identifica **prezența** alcoolului metilic (**după** oxidarea **până** la **formaldehidă**) ca impuritate **în** alte **substanțe** medicamentoase.

Acidul cromotropic permite de a identifica **toți derivații** care, la hidroliza **acidă**, **formează** **formaldehidă**, de ex. hexametilentetramina, hexamidina, nicodina, diclotiazida.

Determinarea cantitativă a **substanțelor** medicamentoase, care **conțin** grupa carbonil, se **efectuează** prin metoda **iodometrică** **în** mediul bazic. La **început**, **în** balonul de titrare, **interacționează** excesul de titrant - **soluția** de iod 0,05 M cu **soluția** de hidroxid de sodiu 1,0 M. Hipoidura de sodiu **formată**, fiind un oxidant mai puternic **decât** iodul, va putea oxida aldehida **formică** **în** mediul bazic. **După** **adăugarea** acidului sulfuric diluat, restul **rămas** de **hipoidură** de sodiu **interacționează** cu iodura de sodiu,

obținută în urma reacțiilor de mai sus, cu formarea unei cantități echivalente de iod, titrată cu tiosulfat de sodiu, în prezența amidonului ca indicator:



Glucide. Din punct de vedere chimic, glucidele sunt **compuși** polihidroxicarbonilici - **conțin** mai multe **grupări** hidroxilice (-OH) și o grupare carbonil (C=O), fiind denumite și polihidroxialdehide sau polihidroxicetone. Formula **empirică** $\text{C}_m(\text{H}_2\text{O})_n$ a sugerat denumirea **inițială** de **hidrați** de carbon (**carbohidrați**). Studiile ulterioare au **arătat că** glucidele au o **structură complexă**, cu atomi de carbon asimetrici, care **conferă proprietăți** specifice izomerilor monozaharidelor.

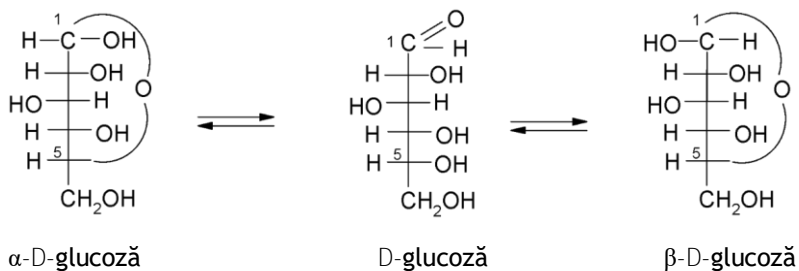
După capacitatea de a se hidroliza, glucidele se **clasifică în** monoglucide simple (nu pot fi hidrolizate) și produse de condensare în procesul de **biosinteză**, **adică** glucide complexe, inclusiv oligozaharide (**conține** 2-10 molecule de monoglucide) și polizaharide (constau din sute și mii de molecule de monoglucide). Oligo- și polizaharidele **conțin** mai multe **unități** de monozaharide unite, prin atomi de oxigen, **în lanțuri** liniare sau ramificate care, la **hidroliză**, se descompun **în** monozaharidele **corespunzătoare**. De ex., glucoza și galactoza sunt monozaharide, **zaharoză și lactoză** - oligozaharide, iar amidonul - polizaharid.

Monozaharidele, fiind **substanțe** cu **funcții** duale, **intră în** multe **reacții** caracteristice alcoolilor și **compușilor** carbonilici (aldehidelor). Oligozaharidele și polizaharidele **formează, după hidroliză (enzimatică sau acidă)**, monozaharidele **corespunzătoare**. Moleculele oligo- sau polizaharidice pot **conține** resturile unei monozaharide (homopoliglucid) sau a diferitor monoglucide (heteropoliglucide).

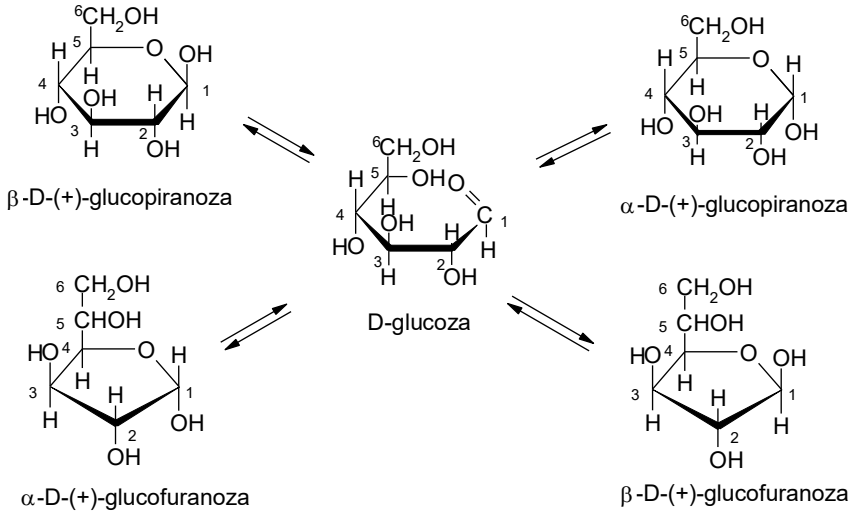
Monozaharidele (ozele) sunt **substanțe** solide, cristalizate, incolor, inodore, solubile **în apă datorită** numeroaselor **grupări** hidroxilice, mai puțin solubile **în alcool și insolubile în eter și în clorofom**. Au gust dulce, zaharoza fiind etalonul de apreciere a acestei **proprietăți** fizice. La **încălzire** toate monozaharidele se descompun, **înainte** de a se topi, **în carbon și**

apă, reacție numită carbonizare. În mediu puternic acid, ozele se deshidratează și se înnegresc, iar la temperatură înaltă se caramelizează, decomunându-se.

În soluție apoasă, ozele sunt optic active, datorită prezenței în moleculă a atomilor de carbon chirali. Pentru glucoză și alte monozaharide este specific fenomenul de schimbare a rotației specifice în timp. În soluție apoasă, formele α și β pot trece dintr-una în alta, pe o perioadă de câteva ore. Fenomenul prin care o forma trece în cealaltă și invers, până la atingerea unei valori de echilibru, se numește mutarotație. Efectul de mutarotație se explică prin faptul că la dizolvarea monoglucidei, care în stare cristalină se află sub formă ciclică, aceasta trece în forma ei aldehydică, formându-se formele ciclice anomere ale glucozei: formele α și β ce se deosebesc prin poziția substituentului la primul atom de carbon (hidroxilul glicozidic este încadrat):



În cazul glucozei, cele două forme anomere, deși au aceeași compoziție elementară, diferă prin unele proprietăți: glucoza α are rotația specifică $[\alpha]_D^{20} +109,16^\circ$, iar glucoza β are rotația specifică $[\alpha]_D^{20} +18,70^\circ$. Ambele forme au fost izolate în stare pură. Când anomeriile α și β ai glucozei sunt dizolvați în apă, rotația optică a fiecăruia se modifică treptat în timp, atingând la echilibru valoarea $[\alpha]_D^{20} +52,70^\circ$ (mutarotația provoacă o descreștere a rotației optice pentru anomerul α sau o creștere a rotației optice a anomerului β până la valoarea de echilibru):

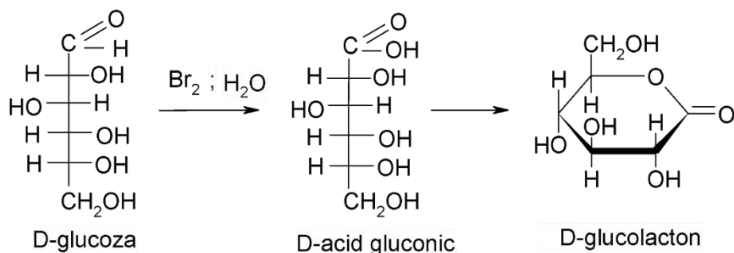


După natura chimică, toate monozaharidele se clasifică în: neutre (conțin doar grupe carbonil și hidroxil), acide (conțin grupe carboxil) și aminogluclide (conțin pe lângă grupele carbonil și hidroxil o grupare amino). Sunt cunoscute glucidele polifuncționale care conțin, pe lângă grupele carbonil și hidroxil, grupe carboxilice și amino, cum ar fi acidul neuraminic.

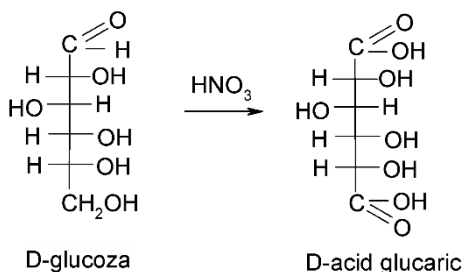
Proprietățile chimice ale monoglucidelor depind de structura lor chimică.

Reacțiile de oxido-reducere. Datorită prezenței grupării carbonilice, are loc reacția de reducere a ozelor în prezența hidrogenului activat catalitic (Ni, Pt, Pd). În urma reacției, gruparea carbonilică se reduce în grupare hidroxilică, cu formarea polialcoolilor. Prin reducerea glucozei se obține sorbitol, a manozei - manitol, a galactozei - dulcitol. La reducerea fructozei se obțin manitol și sorbitol. Sorbitolul este materia primă pentru obținerea sorbozei, acidului ascorbic și a unor emulgatori.

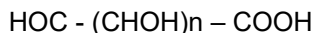
Prezența grupării carbonilice face posibile și reacțiile de oxidare, caracteristice monoglucidelor. Desfășurarea acestor reacții și produsele finale depind de natura oxidantului, de temperatură și de pH. Astfel, la oxidarea blândă (în mediu neutru sau acid), gruparea carbonilică se oxidează în grupare carboxilică, cu formare de hidroxi acizi monocarboxilici, numiți acizi aldonic:



Oxidarea **puternică** (cu acid azotic concentrat) a glucidelor duce la formarea acizilor dicarboxilici în care sunt oxidate **în grupări** carboxilice **atât** gruparea carbonil, **cât și** hidroxilul alcoolic terminal:



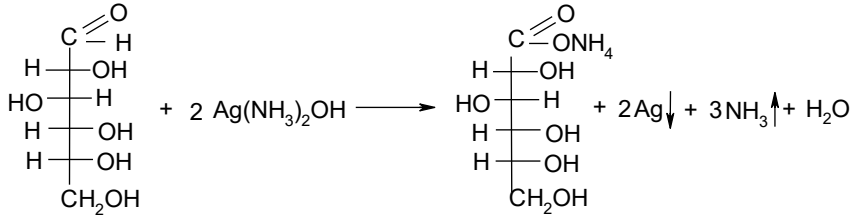
Oxidarea **menajată** a ozelor **constă în** protejarea **grupării** carbonilice (prin transformare **în amidă** sau eter) **și** oxidarea **grupării** alcoolice primare cu formarea acizilor uronici:



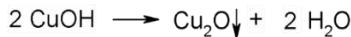
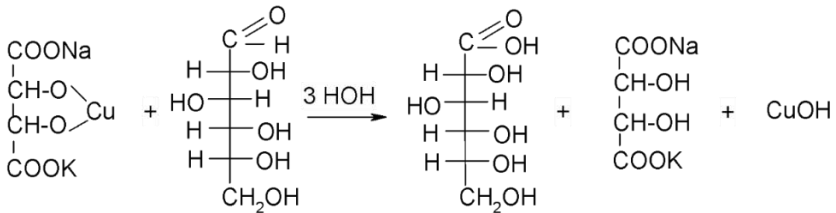
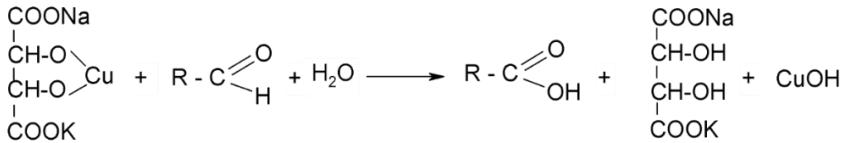
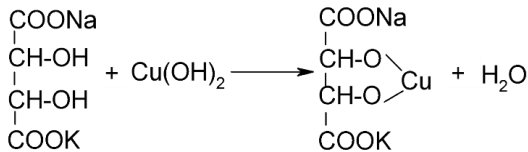
Acizii uronici sunt larg **răspândiți în natură**, iar **în organism exercită** mai multe roluri: detoxifiant (principalul rol de detoxifiere **îl** are acidul glucuronic care se **cuplează în** ficat, prin hidroxilul semiacetalic, cu diverse **substanțe** toxice exogene (fenoli, crezoli), formând **combinații** analoge glicozidelor, **ușor solubile în apă**, eliminate pe cale **renală**); plastic, **intră în compoziția** unor **substanțe** (mucopoliozide) din structura **țesutului** conjunctiv; decarboxilant, constituind o **sursă importantă** de pentoze.

Glucidele, prin oxidare **în** mediu slab alcalin, pot reduce unii cationi ai metalelor grele (argint, cupru (II), fier (III)) **până** la starea de metal sau de **compuși** cu **valență inferioară**, oza oxidându-se **până** la acid aldonic.

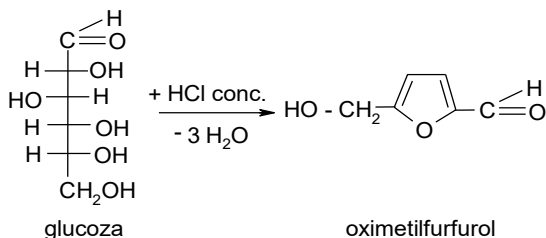
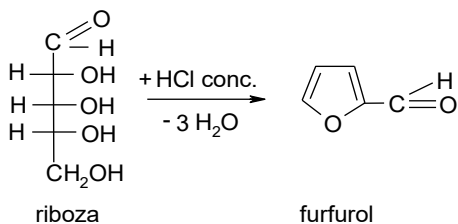
- Oxidarea glucozei și formarea olinzii de argint:



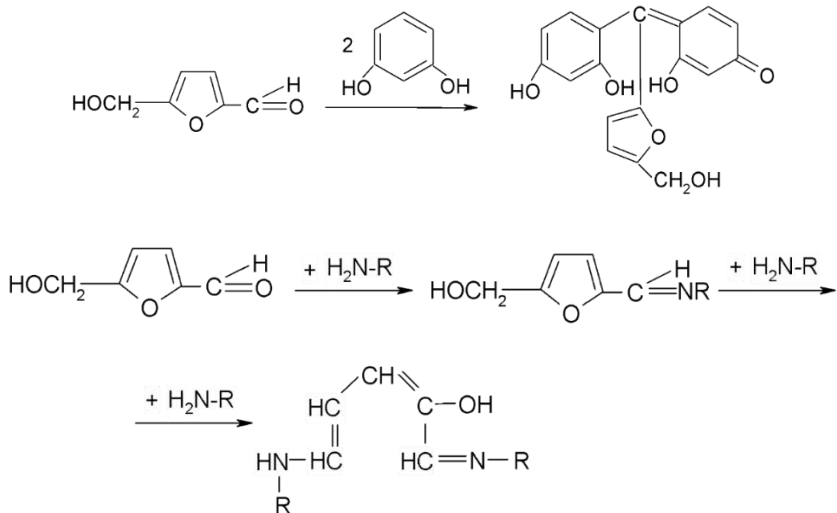
- Oxidarea cu reactivul Fehling:



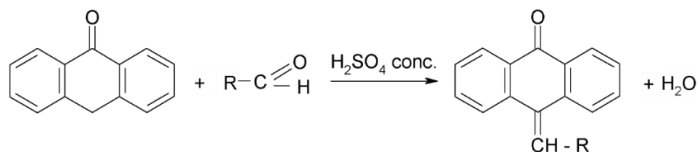
Reacțiile de obținere a furfuroului/oximetilfurfuroului și interacțiunea ulterioară cu fenolii/aminele. La interacțiunea cu acizii minerali, pentozele se transformă în furfurool, iar hexozele - în oximetilfurfurool. Oligo- și poliglucidele hidrolizează, preventiv, în monozaharide constituențe:



Furfurolul și oximetilfurfurolul **reacționează** cu fenolii (**rezorcină**, timol, α -naftol), **formând compuși colorați în roșu-violet**, sau cu aminele aromatice (**anilină**, procaină), **rezultând compuși colorați în violet**:



Reacțiile cu soluția de antronă. Monoglucidele, dar și oligo- și poliglucidele, preventiv hidrolizate în monozaharide, apoi în furfurol/oximetilfurfurol, **formează** cu **soluția de antronă** în acid sulfuric concentrat produse de condensare de culoare verde:

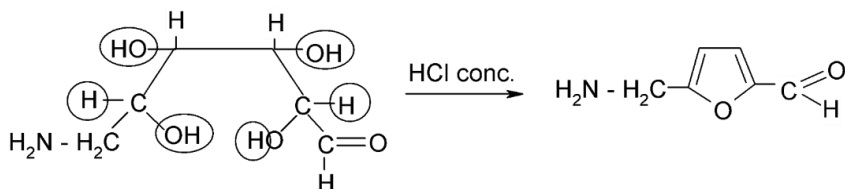


Determinarea **cantitativă** a glucidelor se **bazează** pe **proprietățile** fizico-chimice caracteristice, fiind utilizate **atât** metode titrimetrice, precum cele oxido-**reducătoare** (iodometria **în** mediu alcalin), **cât și** metode fizico-chimice (refractometria, polarimetria, HPLC).

Aminoglucide. Aminoglucidele sau aminodezoxizaharidele sunt glucidele **în** a **căror** molecule una sau mai multe **grupări** hidroxilice sunt **înlocuite** cu gruparea **aminică**. **Derivații** monozaharidelor, ce **conțin** gruparea **aminică legată** de centrul glicozidic, se numesc N-glicozide. **Derivații** aminoglucidelor utilizate **în** medicină sunt: glucozamina, condroitina, acidul hialuronic etc.

Aminoglucidele au **proprietăți** chimice caracteristice aminelor: sunt baze puternice **și** **formează** **ușor** **săruri** stabile, fiind utilizate **în** **medicină**, de obicei sub **formă** de sare de clorhidrat.

Aminoglucidele, **în** mediu acid, **formează** aminometilfurfurol, identificat conform **reacțiilor** caracteristice pentru furfurol (cu oricina, cu antrona, cu anilina):



Pentru identificarea aminoglucidelor sunt folosite **reacțiile** de grup caracteristice pentru glucide **și** pentru gruparea **aminică** (cu ninhidrina, degajarea amoniacului **după** **interacțiunea** cu acid azotic la rece sau la **încălzire** cu **bază**).

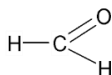
Pentru **determinarea cantitativă** a aminoglucidelor se **aplică** metoda Kjeldahl (determinarea azotului) **și** metoda acido-**bazică** (alcalimetria pentru sulfat de **condroitină** **și** acidimetria pentru hialuronat de sodiu).

Aminoglucidele **reprezintă** **constituenții** de **bază** ai materiei vii. Sub aspect biochimic **și** fiziologic, **posedă** o **importanță** **deosebită**, **având** rol structural **și** energetic.

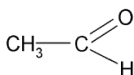
4.4.2. Relații structură - activitate

Aldehide. Aldehidele **păstrează proprietățile** narcotice, caracteristice pentru alcoolii, iar **datorită capacității** de a coagula proteinele, **posedă și proprietăți** dezinfectante.

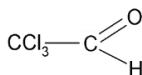
În **șirul** aldehidelor alifatice, ca **și** la alcoolii, lungirea **lanțului** alifatic duce la **mărirea activității** farmacologice, dar **și** a **toxicității**. **Același** efect **îl** au **și** **legăturile** duble. Toxicitatea aldehidelor poate fi **scăzută** prin **obținerea** formei hidratate. Această **abilitate** se **manifestă** mai ales la aldehide halogenice. Astfel, introducerea halogenilor **în** molecula aldehidei **mărește proprietățile** ei narcotice, iar **obținerea** formei hidratate (cloralhidratul) **îi** scade toxicitatea. De ex., la cloralhidrat **proprietățile** narcotice sunt mai puternic exprimate **decât** la tricloroacetaldehidă, la acetaldehidă **și** la aldehida **formică**:



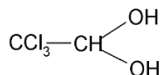
formaldehida



acetaldehida



tricloroacetaldehida



cloralhidrat

În mod general, **prezența** grupei carbonil **crește** toxicitatea **substanței** medicamentoase ce poate fi **micșorată** prin **obținerea** formei hidratate a aldehidei.

Glucide. Din grupul glucidelor, **importanță terapeutică posedă în** special monoglucidele cu cinci **și** cu **șase** atomi de carbon **în moleculă** (pentozele **și** hexozele) care, **în funcție** de structură, se **grupează în**: aldehidoalcooli (aldeoze, de ex. glucoza) **și** cetonolcooli (cetoze, de ex. fructoza).

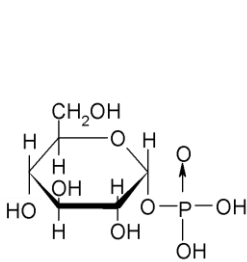
Glucoza, **denumită și dextroză**, **reprezintă o sursă** de energie, precursor necesar **în** sinteza proteinelor, **în** metabolismul lipidelor **și** **în** **obținerea** vitaminei C. Deosebit de **importantă** este **și** **în** biochimia **sângelui**, **în** care **există** la o **concentrație constantă** de 0,1%. **Scăderea conținutului** glucozei sub **această limită** duce la **tulburări grave**, iar **depășirea** limitei **determină apariția** bolii numită *diabet*.

Soluția izotonică de **glucoză** este **utilizată** ca **sursă nutritivă**, fiind **ușor asimilată** de organism, cu formarea unei **cantități** semnificative de energie, **folosită** la **îndeplinirea funcțiilor** organismului. La introducerea **intravenoasă** a **soluțiilor** hipertonică de **glucoză** se **mărește** presiunea **osmotică** a **sângelui**, fluxul de lichid din **țesuturi în sânge**, se **îmbunătățește** **funcția antitoxică** a ficatului, se **intensifică** activitatea **contractilă** a **mușchiului cardiac**, se **dilată** vasele sangvine **și** se **intensifică** **producția** de urină. **Soluțiile** de **glucoză** sunt utilizate la **scară largă** **în** practica **medicală** **în** hipoglicemie, boli **infecțioase**,

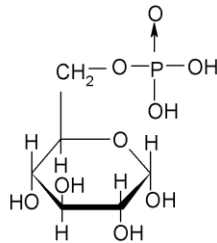
boli ale ficatului (**hepatită**, distrofia și atrofia ficatului), decompensarea **activității** cardiace, edem pulmonar, **diateză hemoragică**, **infecții** toxice, diverse **intoxicații** (**intoxicații** cu acid hidrocianic și **sărurile** sale, cu monoxid de carbon, cu anilina, cu fosgen etc.).

Fructoza face parte din cetohezozele cele mai **răspândite**. În natură se **găsește** în stare **liberă**, în special în amestec cu glucoza. În organism se **întâlnesc** esterii fosforici ai fructozei ca intermediari în degradarea **anaerobă** a glucozei. În stare **liberă** apare în **formă piranozică**, iar în **diferiți compuși** sub **formă furanozică**. Fructoza **formează chelați** cu metalele într-un domeniu larg de pH. Chelatul fructozo-fier este utilizat în combaterea anemiilor.

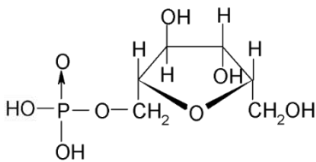
Grupările hidroxilice din molecula glucidelor pot fi esterificate **atât** cu acizii organici, **cât și** anorganici. Esterii glucidelor cu acizi organici, în special cu acidul galic, se **întâlnesc** pe larg în natură. Dintre esterii anorganici, o **importanță deosebită prezintă** esterii fosforici și sulfurici ai glucidelor. Esterii fosforici ai glucozei și ai fructozei **îndeplinesc** un rol **esențial** într-o serie de procese metabolice precum glicoliza, glicogenoliza etc.:



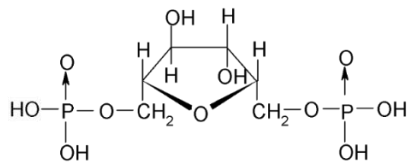
Glucozo-1-fosfat



Glucozo-6-fosfat



Fructozo-6-fosfat



Fructozo-1,6-difosfat

Aminogluclide. Cele mai importante aminogluclide sunt glucozamina, galactozamina, sulfatul de **condroitină sodică** și hialuroniatul de sodiu, **răspândite** pe larg în natură.

Glucozamina **intră** în structura heparinei, a acidului hialuronic din **țesutul** conjunctiv, a polizaharidelor și a streptomicinei, este un precursor

în sinteza **biochimică** a proteinelor **şi** a lipidelor glicozilate. Astfel, glucozamina **participă** la regenerarea cartilajului **în** caz de traume, restabilind mobilitatea **articulaţiilor**. Glucozamina, de asemenea, **stimulează** sinteza proteoglicanilor **şi** acidului hialuronic **în** lichidul sinovial, **creşte** permeabilitatea capsulei articulare, **restabileşte** procesele enzimatice **în** celulele membranei sinoviale **şi** ale cartilajului articular, **promovează** fixarea sulfului **în** sinteza acidului condroitinsulfuric, **facilitează** depunerea **normală** a calciului **în** **ţesutul** osos, **inhibă** dezvoltarea proceselor degenerative **în** **articulaţii** **şi** reduce durerea.

Ca **substanţă medicamentoasă**, glucozamina se **găseşte** sub **formă** de **săruri** (clorură de **glucozamină**, N-acetil-**glucozamină** **şi** sulfat de **glucozamină**), foarte **uşor** solubile **în** **apă**. Biodisponibilitatea **orală** a glucozaminei este de 25% **datorită** efectului „**prima trecere**” prin ficat. Cele mai mari **concentraţii** de **glucozamină** se **găsesc** **în** ficat, **în** rinichi **şi** **în** cartilajul articular. Se **excretă** nemodificată, **în** principal cu urina, **parţial** cu fecalele, timpul de **înjumătăţire** fiind de 68 de ore.

Galactozamina **intră** **în** structura acidului condroitinsulfuric din cartilaje, **în** umoarea apoasă **şi** **în** cea sticloasă, **în** **ţesutul** conjunctiv.

Sulfatul de **condroitină sodică** este un heteropolizaharid sulfatat, compus dintr-o unitate de dizaharid, format din β ,D-acid glucuronic **şi** N-**acetilgalactozamină** sulfatat **în** **poziţiile** 2, 4 sau 6, care se **repetă** de mai multe ori **în** **moleculă**, **atingând** astfel o **masă moleculară** mare.

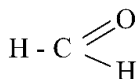
Condroitina este componentul de **bază** al proteoglicanilor care, **împreună** cu fibrele de collagen, constituie matricea **cartilaginoasă**, contribuind la o serie de beneficii terapeutice: ameliorarea durerilor, lubrifierea **ţesuturilor** afectate, regenerarea **celulară**, sinteza collagenului, producerea cartilajelor, **împiedicând** deteriorarea cartilajelor vechi. Condroitina reduce, de asemenea, sinteza acidului uric, contribuie la restabilirea **sănătăţii** inimii.

Acidul hialuronic, descoperit **în** 1934 de **către** K. Meyer **şi** J. W. Palmer, a fost extras pentru prima **dată** din corpul vitros al ochiului bovinelor (denumirea provine de la: „**hialoid**” - vitros **şi** „**acid uronic**”). Este un polizaharid, ce **conţine** aminozaharuri numite glicozaminoglicani, prezent, **în** mod normal, **în** **ţesutul** conjunctiv **şi** **în** piele. Din punct de vedere chimic, este un polimer liniar neramificat, **alcătuit** dintr-o unitate de dizaharid, format din acid glucuronic **şi** N-acetilglucozamină, care se **repetă** de mai multe ori **în** **moleculă**, **având** astfel o **masă moleculară** mare. O **moleculă** de acid hialuronic poate **conţine** **până** la 25 000 de astfel de **unităţi** dizaharidice. Acidul hialuronic natural are o greutate **moleculară** de la 5 000 **până** la 20 000 000 Da (cea mai mare **masă moleculară** din **derivaţii** polizaharidelor).

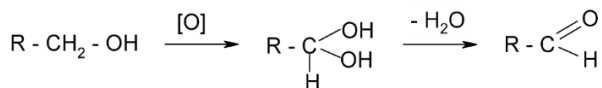
SOLUȚIA DE FORMALDEHIDĂ (35%)

Formaldehydi solutio (35 per centum)

Formaldehyde solution (35 percent)

CH₂OM_r 30,03Denumirea **chimică**. Aldehidă formică.

Obținere. Aldehida formică se obține prin oxidarea de contact a alcoolului metilic: un curent rapid de aer se trece prin alcool metilic **încălzit** la 50 °C. Amestecul de aer și vapori de alcool metilic se trece peste cupru calcinat, **platină** sau alte **substanțe** poroase. **După răcire**, formaldehida, **obținută** sub formă de gaz, se **dizolvă în apă**:



Descriere. Lichid incolor, transparent, cu miros **întepător** caracteristic.

Solubilitate. Se **amestecă în** orice **proporții** cu **apă** și cu etanol 96%.

Identificare. #Pentru identificarea formaldehidei se prevede:

- **reacția** de condensare cu acid cromotropic **în prezența** acidului sulfuric, **în** urma **căreia** se **formează** un produs colorat **în roșu-violet** (vezi 4.4.1. Caracteristica **generală** a grupului);
- **reacția** de substituție cu **fenilhidrazină** (vezi 4.4.1. Caracteristica **generală** a grupului);
- **reacția** de oxidare cu reactivul Tollens (**reacția** de formare a „oglinzii de **argint**”) cu formarea argintului metalic sub **formă** de **oglină** (vezi 4.4.1. Caracteristica **generală** a grupului).

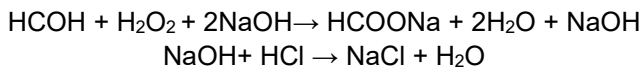
Formaldehida poate fi **identificată și** cu ajutorul **reacțiilor** comune pentru gruparea **aldehidică** (vezi 4.4.1. Caracteristica **generală** a grupului).

Teste. La **păstrarea soluțiilor** apoase se **manifestă** procese de oxidare **și** de reducere a formaldehidei: o **moleculă** se **oxidează până** la acid formic, iar alta se reduce **până** la alcool metilic. #Astfel, se prevede determinarea **acidității**, iar pentru stabilizarea **soluției** de **formaldehidă** se **adaugă** alcool metilic.

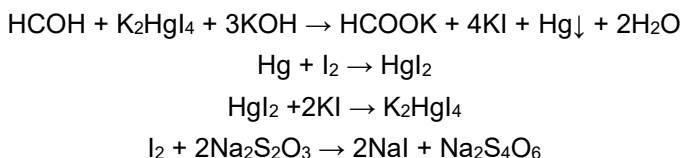
Dozare. #Se prevede dozarea formaldehidei prin metoda **iodometrică indirectă** cu **soluție** de iod 0,05M, **în** mediu bazic, excesul **căreia** se

determină cu tiosulfat de sodiu 0,1 M, în prezența indicatorului amidon (vezi 4.4.1. Caracteristica generală a grupului).

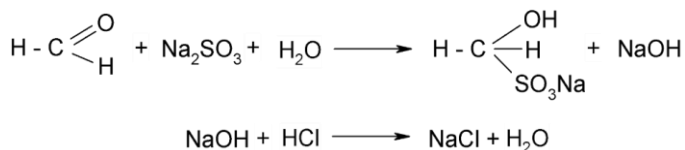
Soluția de formaldehidă mai poate fi dozată și prin metoda de oxidare cu peroxid de hidrogen în prezența hidroxidului de sodiu 0,1 M, excesul fiind determinat cu acid clorhidric 0,1 M:



Poate fi aplicată și metoda iodometrică indirectă, în urma reacției cu reactivul Nessler, pentru determinarea cantitativă a formaldehidei:



Soluția de formaldehidă poate fi dozată și prin metoda sulfhidrică indirectă. În urma interacțiunii aldehidei formice cu sulfitul de sodiu se formează o cantitate de hidroxid de sodiu echivalentă formaldehidei, care se va titra cu acid clorhidric, în prezența indicatorului timolftaleină. O picătură în plus de soluție titrantă de acid clorhidric va decolora soluția albastră de timolftaleină:

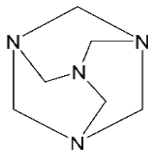


Pentru determinarea cantitativă a soluției de formaldehidă pot fi aplicate și metode fizico-chimice precum metoda refractometrică.

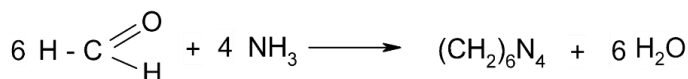
Conservare. Soluția de formaldehidă se păstrează în vase bine închise, ferită de lumină și la o temperatură mai mare de +9 °C (pentru a preveni formarea paraformului).

Acțiune farmacologică. Soluția de formaldehidă se aplică în medicină în calitate de dezinfectant, având la bază proprietatea de a coagula albuminele bacteriilor. Se întrebunțează doar pentru uz extern: pentru prelucrarea mâinilor, a instrumentelor chirurgicale, dar și pentru conservarea preparatelor anatomice și biologice.

Forme farmaceutice. Soluție pentru uz extern.

METENAMINĂ*Methenaminum**Methenamine*Sinonime. **Hexametilentetraamină, urotropină.**Denumirea **chimică.** 1, 3, 5, 7-tetraazatriciclo-[3, 3, 1, 1]decan.

Obținere. Metenamina se **obține** la nivel industrial dintr-o **soluție** de **formaldehidă**, care se **amestecă** cu **soluție apoasă** de amoniac **în** exces, la o **temperatură** de 40-50 °C:

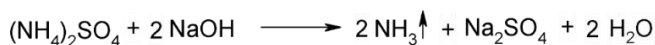


Descriere. Pulbere **albă** sau aproape **albă, cristalină** sau cristale incolor.

Solubilitate. **Ușor solubilă în apă, solubilă în** alcool etilic 96% **și** clorură de metilen.

Identificare. #Pentru identificarea metenaminei se prevede:

- aplicarea metodei spectroscopice IR: compararea spectrului IR al **substanței** de analizat cu cel al **substanței** standard; trebuie **să** fie identice;
- **reacția** de **hidroliză acidă**. Sub **acțiunea** acidului sulfuric, la **temperatură ridicată**, metenamina se descompune, **formând** sulfat de amoniu **și** **formaldehidă**, iar la **adăugarea ulterioară** a hidroxidului de sodiu la acest amestec apare miros de amoniac:

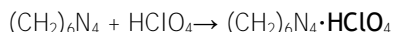


- **reacția** cu tetraiodura de bismut **și** de potasiu (reactivul Dragendorff), **în** urma **căreia** se **formează** precipitat portocaliu.

Metenamina poate fi **identificată și** cu ajutorul **reacțiilor** caracteristice pentru aldehide **după hidroliză** (vezi 4.4.1. Caracteristica **generală** a grupului).

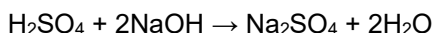
Teste. #**În metenamină se determină impurități de formaldehidă**, de cloruri, de **sulfați și** de amoniu.

Dozare. #Se prevede dozarea metenaminei prin metoda acido-bazică **în** mediu anhidru (metanol), cu acid percloric 0,1 M, punctul de echivalență fiind determinat prin metoda **potențiomtrică**:

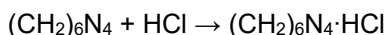


Metenamina poate fi **determinată** cantitativ **și** prin **următoarele** metode:

- metoda **alcalimetrică indirectă (după hidroliza acidă)**. O cantitate exact **cântărită** de **metenamină** se **dizolvă în apă**, apoi se **adaugă** exces de acid sulfuric 0,1 M **și** se **încălzește**. **După răcire**, restul de acid sulfuric se **titrează** cu hidroxid de sodiu 0,1 M, **în prezența** indicatorului **roșu** de metil:



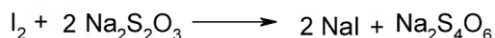
- metoda **acidimetrică**. Metenamina, **având proprietăți** bazice, se **titrează** cu acid clorhidric 0,1 M, **în prezența** amestecului de indicatori metiloranj **și** albastru de metil:



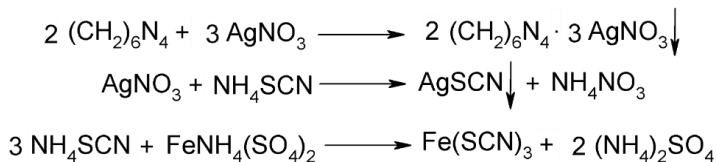
- metoda **iodometrică**. Metenamina **interacționează** cu **soluția** de iod cu formarea tetraiodurii de **metenamină**:



- metoda **iodclorimetrică indirectă**, bazată pe proprietatea metenaminei de a forma cu excesul de **iodmonoclorură** 0,1 M un compus complex. Restul de **iodmonoclorură** se **determină** iodometric:



- metoda **argentometrică** Volhard: proprietatea metenaminei de a forma cu nitratul de argint un compus complex insolubil:



Conservare. Metenamina se **păstrează în** recipiente bine **închise**, ferite de **lumină** (la **încălzire** se **volatilizează fără să se topească**).

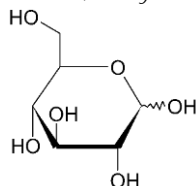
Acțiune farmacologică. Metenamina **reprezintă** un promedicament. În mediu acid se descompune în **formaldehidă**, manifestând **acțiune anti-septică**. Se **utilizează** pentru **dezinfecția căilor urinare**. Utilizarea sa a fost **redușă** la **sfârșitul** anilor 1990, din cauza efectelor adverse, **în special** a cistitelor hemoragice, induse chimic **în** supradozaj. Ulterior, utilizarea metenaminei a fost **reaprobată** din cauza **prevalenței rezistenței** la antibiotice. Acest medicament este potrivit, **în special**, pentru tratamentul profilactic pe termen lung al **infecțiilor urinare**, deoarece bacteriile nu **dezvoltă rezistență** la **formaldehidă**. Nu se **administrează în prezența insuficienței renale**.

Forme farmaceutice. Pulbere, **soluție intravenoasă**, comprimate.

GLUCOZĂ ANHIDRĂ

Glucosum anhydricum

Glucose, anhydrous

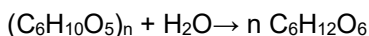


$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$

M_r 180,2

Denumirea **chimică**. D-glucopiranoză.

Obținere. La **scară industrială**, glucoza se **obține** prin fierberea amidonului de porumb, de orez, de **grâu** sau de cartofi cu acizi **diluți**:



Descriere. Pulbere **albă** sau aproape **albă**, **cristalină**.

Solubilitate. **Ușor solubilă în apă**, foarte greu solubilă în etanol 96%.

Identificare. #Pentru identificarea glucozei se prevede:

- determinarea puterii rotatorii specifice a **soluției** apoase de **glucoză** 10% cu **adăugarea soluției** de amoniu (metoda **polarimetrică**). Glucoza, **în soluție apoasă, există în** mai multe forme: α -glucoza cu unghiul de **rotație** $+109,6^\circ$ și β -glucoza cu unghiul de **rotație** $+19,3^\circ$. La determinarea unghiului de **rotație** al glucozei, imediat **după** dizolvarea ei **în apă**, unghiul de **rotație** se **modifică** treptat de la **$+109,16^\circ$ până la $+52,70^\circ$** . Fenomenul care se **exprimă** printr-o schimbare a **rotației** optice a **soluțiilor proaspăt** preparate de **glucoză, până** la stabilirea unui raport de echilibru, se **numește mutarotație**. Mutarotația poate fi **accelerată** prin **adăugarea soluției** de amoniac, dar **în** cantitate nu mai mare de 0,1%;
- HPLC: se **analizează** cromatogramele **soluției** de analizat, pe care timpul de **retenție și mărimea picului obținute** corespund cu cromatograma **soluției** standard;
- cromatografia pe strat **subțire**: se **analizează** cromatogramele **soluției** de analizat, pe care spotul **substanței** analizate, **obținut în** urma **reacției** (revelare) cu timol **în prezența** acidului sulfuric, corespunde, **după distribuție**, dimensiune (**formă**) și culoare, cu spotul **soluției** standard;
- **reacția** de oxidare cu reactivul Fehling cu formarea precipitatului de oxid de cupru (I) (vezi 4.4.1. Caracteristica **generală** a grupului).
- **conținut de apă**.

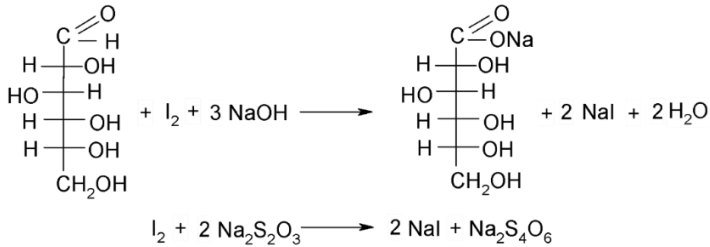
Glucoza poate fi **identificată și** cu ajutorul **reacțiilor** comune pentru glucide (vezi 4.4.1. Caracteristica **generală** a grupului).

Teste. #Se prevede determinarea dextrinei, amidonului, sulfitului și **pirogenității, impurităților** anorganice.

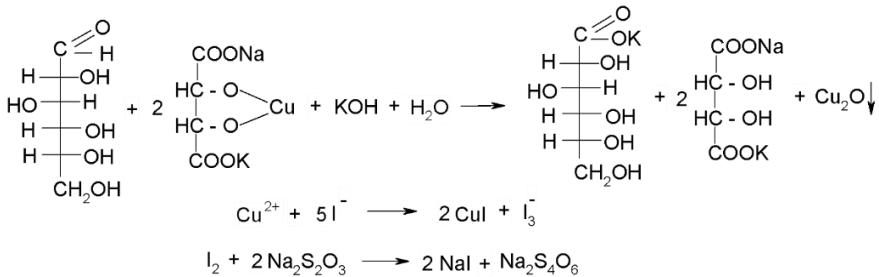
Dozare. #Se prevede dozarea glucozei prin metoda HPLC. Pot fi aplicate și metode fizico-chimice: polarimetria și refractometria.

Glucoza poate fi **determinată** cantitativ și prin **următoarele** metode chimice:

- metoda **iodometrică în** mediul bazic, **având** la **bază** proprietatea glucozei de a se oxida la **acțiunea soluției** de iod, **în prezența** hidroxidului de sodiu. Restul de iod se **titrează** cu tiosulfat de sodiu:



- metoda **iodometrică** în urma reacției cu reactivul Fehling, la baza căreia stă reducerea cuprului (II) din **compoziția** reactivului până la cupru (I). Restul rămas de cupru (II) se reduce cu **iodură** de potasiu în mediu acid până la iod molecular, titrat apoi cu tiosulfat de sodiu:



Conservare. Glucoza se **păstrează** în vase ermetice închise, ferit de lumină.

Glucoza este **instabilă** într-un mediu alcalin, sub influența oxigenului se **formează** oxiacizi: glicolic, levulinic, formic și oximetilfurfural. Pentru a preveni acest proces, **soluțiile** de glucoză sunt stabilizate cu **soluție** de acid clorhidric 0,1 M până la pH 3,0-4,0. Glucoza este **instabilă și** într-un mediu acid, **formând** acid D-gluconic și lactonele acestuia. În timpul sterilizării, se **formează** 5-hidroximetilfurfural, iar **soluția** devine galbenă.

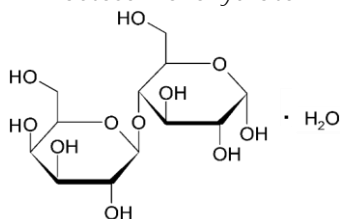
Acțiune farmacologică. Glucoza se **utilizează** în tratamentul șocului anafilactic și colapsului. Fiind component important al diferitor fluide, se **utilizează** pentru substituirea **sângelui și** pentru diluarea medicamentelor cardiace (**strofantină**), administrate intravenos.

Forme farmaceutice. Pulbere, **soluție perfuzabilă**, sirop, comprimate.

LACTOZĂ MONOHIDRAT

Lactosum monohydricum

Lactose monohydrate



$C_{12}H_{22}O_{11}$, H_2O

M_r 360,32

Denumirea **chimică**. Monohidrat de O- β -D-galactopiranozil-(1 \rightarrow 4)- α -D-glucopiranoză.

Descriere. Pulbere **albă** sau aproape **albă, cristalină**.

Solubilitate. **Uşor** solubili **în apă**, practic insolubili **în alcool etilic 96%**.

Identificare. #Pentru identificarea lactozei se prevede:

- metoda **spectroscopică** IR, prin compararea spectrului IR al **substanţei** de analizat cu cel al **substanţei** standard, care trebuie să fie identice;
- metoda cromatografiei pe strat **subţire**: se **analizează** cromatogramele **soluţiei** de analizat, pe care spotul **substanţei** analizate, obţinut **în urma reacţiei** cu timol **în prezenţa** acidului sulfuric, corespunde, **după distribuţie**, dimensiune **şi** culoare, cu spotul **soluţiei**-standard;
- **reacţia** de oxidare cu **soluţia amoniacală** la **încălzire**, cu formarea de compus colorat (vezi 4.4.1. Caracteristica **generală** a grupului);

Lactoza este **capabilă să reducă** cationii metalici (Ag, Cu etc.) **şi să** se oxideze **până** la acid lactobionic, **datorită** hidroxilului semiacetalic liber.

Lactoza poate fi **identificată şi** cu ajutorul **reacţiilor** comune pentru glucide (vezi 4.4.1. Caracteristica **generală** a grupului). Deoarece lactoza **conţine** atomi de carbon chirali, poate fi **utilizată şi** metoda **polarimetrică** de identificare.

Teste. #Se prevede determinarea **acidităţii şi alcalinităţii**, reziduu prin calcinare **şi** contaminare **microbiană, rotaţie specifică**.

Dozare. #Nu se prevede dozarea lactozei, **însă** determinarea **cantitativă** poate fi **efectuată** prin metoda **iodometrică**, **în** mediul bazic, sau polarimetric.

Conservare. Lactoza se **păstrează în** recipiente bine **închise**, la loc **răcoros şi** uscat, ferit de **lumină**.

Acțiune farmacologică. Lactoza este utilizată pe scară largă ca agent de umplere sau ca diluant în comprimate, în capsule și, într-o măsură mai limitată, în produsele liofilizate și în formulele de hrană pentru sugari.

În compoziția medicamentelor, lactoza monohidrat nu este o substanță de umplere absolut indiferentă, provocând schimbarea concentrației zahărului în sânge. La unii pacienți se atestă intoleranța la lactoză (incapacitatea de a digera lactoza), din cauza absenței sau cantității insuficiente de lactază - enzimă care scindează lactoza în galactoză și glucoză. Ca rezultat, apare flatulența, uneori diareea.

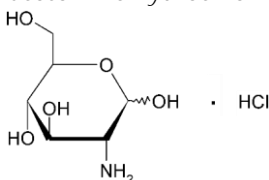
Lactoza este incompatibilă cu aminoacizii, cu aminofilina și cu amfetaminele, deoarece intră în reacție de condensare, cu gruparea aminică primară, formând produse de culoare maro.

Forme farmaceutice. Pulbere.

CLORHIDRAT DE GLUCOZAMINĂ

Glucosamini hydrochloridum

Glucosamine hydrochloride



$C_6H_{14}ClNO_5$

M_r 215,6

Denumirea **chimică**. Clorhidrat de 2-amino-2-deoxi- β -D-glicopiranoză.

Descriere. Pulbere albă sau aproape albă, cristalină.

Solubilitate. Ușor solubilă în apă, greu solubilă în metanol, practic insolubilă în acetonă.

Identificare. #Pentru identificarea glucozaminei se prevede:

- metoda **spectroscopică** IR prin compararea spectrului IR al substanței de analizat cu cel al **substanței** standard, care trebuie să fie identice; spectroscopie în infraroșu, în care se compară spectrul IR al **substanței** de analizat cu cel al **substanței** standard;
- **reacția** pentru anionul de clor cu nitrat de argint (vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi și anioni anorganici);
- determinarea puterii rotatorii specifice (metoda **polarimetrică**);

Clorhidratul de **glucozamină**, fiind un aminoglicid, poate fi identificat și cu ajutorul **reacțiilor** comune pentru glucide (vezi 3.1. **Reacții** de

identificare pentru cationi și anioni anorganici). Identificarea clorhidratului de **glucozamină** poate fi **efectuată și** prin metoda **spectrofotometrică** UV-VIS (determinarea **absorbanței** specifice).

Teste. #Se prevede determinarea **impurităților înrudite** chimic (*N*-**acetilglucozamină**, **fructosazină**, **deoxifruktosazină**, 5-hidroximetilfurfural), pH-ului și **contaminării** microbiene.

Dozare. Se prevede dozarea clorhidratului de **glucozamină** prin metoda acido-**bazică**, la titrarea cu hidroxid de sodiu 0,1 M, punctul de echivalență fiind determinat **potențiomtric**.

Conservare. Clorhidratul de **glucozamină** se **păstrează în** recipiente bine **închise**, la loc uscat, ferit de **lumină**.

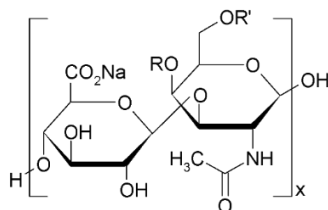
Acțiune farmacologică. Clorhidratul de **glucozamină** se administrează în **osteoartrită primară și secundară**, în **periartrită humeroscapulară**, în **osteocondroză**, în **spondiloză**, în **condromalacie rotuliană**.

Forme farmaceutice. Pulbere, capsule, comprimate, unguent, gel.

SULFAT DE **CONDROITINĂ SODICĂ**

Chondroitini natrii sulfas

Chondroitin sulfates sodium



R = SO₃Na ; R₁ = H

sau

R = H ; R₁ = SO₃Na



Denumirea **chimică.** Copolimer natural din **două unități** de dizaharide: [4] - (acid β-D-glicopiranoziluronic) - (1 → 3) - [2- (acetilamino) -2-deoxi-β-D-galactopiranozil 4-sulfat] - (1 → 3) și [4] - (acid β-D-glicopiranoziluronic) - (1 → 3) - [2- (acetilamino) -2-deoxi-β-D-galactopiranozil 6-sulfat] - (1 → 3), sare sodică. La hidroliza **completă** se descompune în **D-galactozamină**, acid D-glicuronic, acid acetic și acid sulfuric.

Descriere. Pulbere **albă** sau aproape **albă**, **higroscopică**.

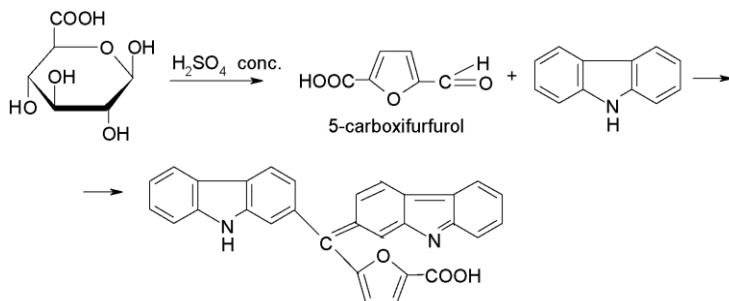
Solubilitate. **Ușor** solubilă în **apă**, practic insolubilă în **acetonă și în** alcool etilic 96%.

Identificare. #Pentru identificarea sulfatului de **condroitină sodică** se prevede:

- metoda **spectroscopică** IR: compararea spectrului IR al **substanței** de analizat cu cel al **substanței** standard, care trebuie să fie identice; spectroscopie **în infraroșu**, în care se **compară** spectrul IR al **substanței** de analizat cu cel al **substanței** standard;
- determinarea sodiului (vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi și anioni anorganici);
- metoda de **electroforeză**. Banda de pe electroforegrama **soluției** de analizat trebuie să fie **identică** ca **poziție** cu cea de pe electroforegrama **soluției** standard.

Sulfatul de **condroitină sodică** mai poate fi identificat prin **reacțiile** comune pentru glucide (vezi 4.4.1. Caracteristica **generală** a grupului).

Prezența acidului glucuronic din structura **chimică** a sulfatului de **condroitină sodică** se **determină după** hidroliza **acidă** prin **încălzirea** cu acid sulfuric concentrat. În urma **reacției** are loc decarboxilarea și deshidratarea acidului glucuronic cu formarea furfuroului, determinat ulterior cu carbazol (**colorație roșu-violet**):



Teste. #Se prevede determinarea **impurităților înrudite** chimic, cloruri, metale grele și proteine.

Dozare. #Se prevede dozarea sulfatului de **condroitină sodică** prin metoda **titrării** turbidimetrice cu **soluție** de **clorură** de **cetilpiridină**.

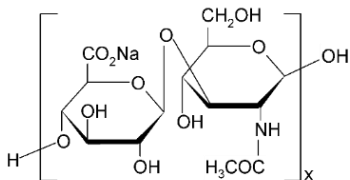
Conservare. Se **păstrează în** recipiente bine **închise**, ferit de **lumină**.

Acțiune farmacologică. Sulfatul de **condroitină sodică** se **utilizează** cu succes **în** tratarea problemelor articulare (artrite, osteoartrite) și de **circulație sangvină** (ateroscleroză, arterioscleroză); la ameliorarea efectelor cistitelor și la diminuarea **hiperactivității** vezicii urinare.

Forme farmaceutice. **Soluție injectabilă**, capsule, comprimate, unguent, gel, **cremă**.

HALURONIAT DE SODIU

Natrii hyaluronas
Sodium hyaluronate



Denumirea **chimică**. Sarea de sodiu a acidului hialuronic, un glicozaminoglican linear format din **unități** de acid D-glucuronic și N-acetil-D glucozamină dizaharidă, unite prin **legătura glicozidică β -1,3**.

Descriere. Pulbere **albă** sau aproape **albă**, foarte **higroscopică**.

Solubilitate. Solubil **în apă**, practic insolubil **în acetona și în alcool etilic 96%**.

Identificare. #Pentru identificarea **sării** de sodiu a acidului hialuronic se prevede:

- metoda **spectroscopică IR**, prin compararea spectrului IR al **substanței** de analizat cu cel al **substanței** standard, care trebuie să fie identice; spectroscopie **în infraroșu**, în care se **compară** spectrul IR al **substanței** de analizat cu cel al **substanței** standard;
- determinarea sodiului (vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi și anioni anorganici).

Identificarea hialuroniatului de sodiu poate fi **efectuată și după prezența** acidului glucuronic **în** structura sa **chimică**, determinat **după** hidroliza **acidă** cu **soluția** de carbazol (vezi Sulfat de **condroitină sodică**).

Teste. #Se prevede determinarea **impurităților înrudite** chimic, clorurilor și proteinelor.

Dozare. #Se prevede dozarea hialuroniatului de sodiu prin metoda **fotocolorimetrică** cu **soluția** de carbazol.

Conservare. Hialuroniatul de sodiu se **păstrează în** recipiente bine **închise**, la loc uscat, ferit de **lumină**.

Acțiune farmacologică. Hialuroniatul de sodiu este indicat **în** osteoartritele genunchiului, pentru ameliorarea de **durată** a durerii. **În normă**, acidul hialuronic se **găsește în articulații**, asigurând elasticitate și viscozitate lichidului sinovial, fiind responsabil de **proprietățile** lubrifiante și de structura **corectă** a proteoglicanilor din cartilajul articular. **În** osteoartrită există o insuficiență de acid hialuronic **în** lichidul sinovial și **în** cartilajul

articular. Hialuroniatul de sodiu mai **prezintă** activitate antiinflamatorie și **analgezică**.

Forme farmaceutice. Pulbere, **soluție injectabilă**, capsule, comprimate, gel, **cremă**.

4.5. **Substanțe** medicamentoase din grupul acizilor carboxilici alifatici și lactonelor acizilor polioxicarbonici **nesaturați**

4.5.1. Caracteristica **generală** a grupului

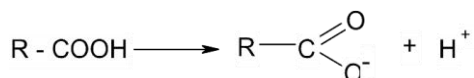
Acizii carboxilici sunt **compuși** organici care **conțin în** molecula lor grupa **funcțională carboxilică** (-COOH); formula **generală** R-COOH, unde R poate reprezenta un radical alchil sau aril.

În funcție de **numărul** grupelor carboxilice, se **clasifică în**:

- acizi monocarboxilici: acid formic, acid acetic, acid propilic, acid acrilic etc.;
- acizi policarboxilici: acid oxalic, acid malonic, acid fumaric etc.

Acizii carboxilici alifatici pot fi **substanțe** lichide sau solide, **în funcție** de masa lor **moleculară**. Cei inferiori sunt solubili **în apă**, iar cei superiori **în solvenți** organici. Punctele de fierbere și de topire sunt ridicate, pentru **că între** moleculele de acid se **formează legături** de hidrogen, foarte puternice, de **atracție electrostatică**.

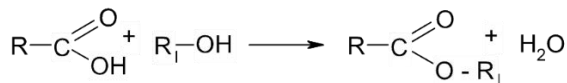
Proprietățile chimice ale acizilor carboxilici alifatici sunt **condiționate** de **prezența în moleculă** a grupei carboxilice. **În soluțiile** apoase și alcool-apoase, acizii carboxilici **disociază în ioni**:



Reacția acidă a acestor **soluții** se **determină** cu **hârtia** de turnesol sau cu **alți** indicatori.

O proprietate **chimică, caracteristică** pentru acizii carboxilici alifatici, este formarea **sărilor**, **utilizată** la **obținerea substanțelor** medicamentoase. **Sărilor** acizilor carboxilici, **în soluții** apoase, **disociază în ioni**, **identificați** cu **diferiți** reactivi.

Acizii carboxilici alifatici **interacționează** cu alcoolii, **formând** esteri cu miros caracteristic:



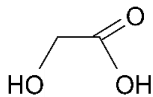
Pentru identificarea **substanțelor** medicamentoase, **derivați** de acizi carboxilici alifatici, se **utilizează și** metode fizico-chimice de **analiză**. În cazul spectroscopiei **în infraroșu**, se **compară** spectrul IR al **substanței** de analizat cu cel al **substanței** standard, care trebuie **să** fie identice.

Cantitativ, **substanțele** medicamentoase, **derivați** de acizi carboxilici alifatici, se **determină** prin diferite metode: determinarea azotului din **moleculă** (metoda Kjeldahl) (pantotenat de calciu), cromatografia cu schimb de ioni (citrat de sodiu), **complexonometrică** (lactat de calciu, gluconat de calciu, pantotenat de calciu).

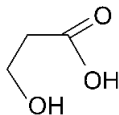
Acizii polioxicarbonici nesaturați sunt acizi organici cu una sau mai multe **grupări** hidroxilice, **atașate** direct la **lanțul** de carbon al unui atom de carbon alifatic nesaturat.

În funcție de **poziția** unei **grupări** hidroxilice **față** de gruparea carboxilică, acizii polioxicarbonici **nesaturați** se **clasifică** în:

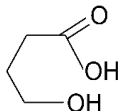
- **α**-hidroxiacizi - acizi cu o grupare **hidroxilică**, **atașată** în **poziția α** față de gruparea **carboxilică** (acid glicolic):



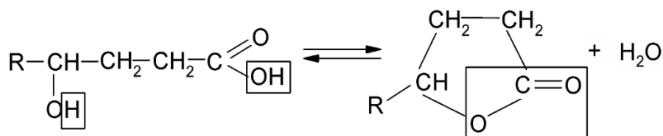
- **β**-hidroxiacizi - acizi cu o grupare **hidroxilică**, **atașată** în **poziția β** față de gruparea **carboxilică** (acid β-hidroxibutiric):



- **γ**-hidroxiacizi - acizi cu o grupare **hidroxilică**, **atașată** în **poziția γ** față de gruparea **carboxilică** (acid γ-hidroxibutiric):



Frecvent are loc **interacțiunea** **grupărilor** carboxilice cu cele hidroxilice **în** cadrul **aceleiași** molecule, **rezultând** esteri - lactone. De ex., în cazul **γ**-hidroxiacizilor se **obține** un compus heterociclic din 5 atomi:

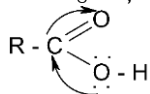


Reacția este reversibilă. Lactonele se hidrolizează ușor, în special în mediu alcalin, cu formarea sărurilor de hidroxiacizi.

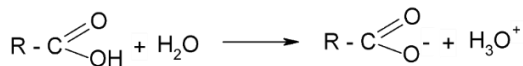
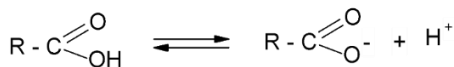
În practica medicală este utilizat acidul ascorbic care, după structura chimică, reprezintă γ -lactona acidului 2,3-dehidro-L-gulonic. Acidul ascorbic se caracterizează printr-un unghi de rotație determinat, solubilitate bună în apă și în alcool, dar practic insolubil în solvenți organici. Proprietățile chimice ale acidului ascorbic sunt legate de prezența inelului lactonic și a grupării endiolice.

4.5.2. Relații structură - activitate

Acizii carboxilici alifatici. Grupa carboxilică influențează asupra proprietăților fizice, chimice și terapeutice ale acizilor carboxilici, mărind solubilitatea lor în apă. Introducerea grupei carboxilice în molecula substanței organice micșorează activitatea farmacologică, din care cauză întrebuințarea acizilor carboxilici în calitate de substanțe medicamentoase este limitată. Densitatea electronică a grupei carboxilice este deplasată în direcția atomului de oxigen electrono-acceptor și, ca urmare, legătura dintre oxigen și hidrogenul grupei hidroxil este slabă:



Densitatea electronică a grupei carboxilice sporește disocierea acizilor:



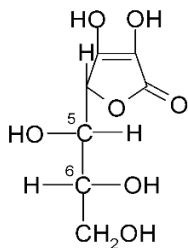
Prezența hidrogenului labil în moleculele acizilor carboxilici condiționează proprietăți iritante, respectiv cu cât este mai mare gradul de aciditate (mai înaltă puterea de disociere), cu atât mai puternice sunt proprietățile cauterizante. Gradul de disociere depinde de mărimea și de caracterul radicalului legat de grupa carboxilică. Astfel, odată cu mărirea masei moleculare a radicalului, constanța de disociere se micșorează. Substituirea hidroge-

nului cu metale (formarea **sărilor** solubile **în apă**) sau cu radicali de alcooli (formarea esterilor) contribuie la **dispariția** sau la **micșorarea acțiunii** iritante.

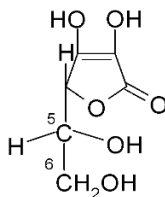
Acțiunea terapeutică a **derivaților** de acizi carboxilici este **datorată**, **în mare parte**, cationului, de ex.: lactatul de calciu, gluconatul de calciu și pantotenatul de calciu se **utilizează în insuficiență** de calciu în organism, iar citratul de sodiu **formează** rezerva **alcalină** a **sângelui**.

Lactonele acizilor polioxicarbonici nesaturați. Acidul ascorbic **aparține** grupei vitaminelor hidrosolubile și **participă** la o serie de **funcții** metabolice **în** organism:

- **acțiune antioxidantă** - **protejează** organismul de radicalii liberi și de speciile reactive de oxigen;
- previne peroxidarea lipidelor;
- **elimină** aproape complet radicalii hidrosolubili și are o **acțiune sinergică împreună** cu vitamina E;
- **participă** la sinteza colagenului, fiind implicat **în** procesul de transfer de electroni **în** timpul **hidroxilării** prolinei și lizinei. Lipsa lui duce la alterarea structurii colagenului și, **în final**, la boala **numită** scorbut;
- **facilitează** generarea de **neurotransmițători**;
- cofactor al dopamin-beta-hidrolazei care **catalizează** hidroxilarea dopaminei la **noradrenalină**;
- **ajută** la inactivarea **metaboliților** toxici;
- implicat **în apărarea imună** prin stimularea sintezei citocromului P450;
- factor de **protecție împotriva** carcinogenezei.
- **Modificările** structurii moleculei de acid ascorbic duce la **micșorarea** sau chiar la pierderea **deplină** a **acțiunilor** fiziologice:
- **obținerea diversilor derivați** din contul grupei hidroxile (eteri, derivați acetilați etc.) duce la pierderea **completă** a **proprietăților**;
- **mărirea numărului** de atomi de carbon **în** **moleculă** **micșorează** **acțiunile** vitaminice;
- 14 izomeri ai acidului ascorbic, printre care și L-enantiomerul (vitamina C), sunt utilizați pentru **acțiunile** lor fiziologice. **Există și** **substanțe** cu **acțiune antivitaminică**, de ex. acidul D-glucoascorbic și acidul D-ascorbic:

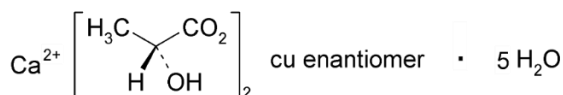


acid D-glucoascorbic

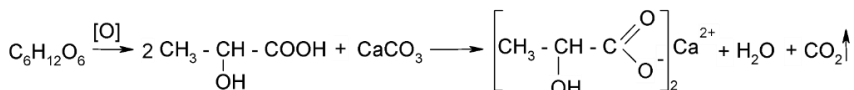


acid D-ascorbic

LACTAT DE CALCIU

Calcium lactate pentahydricus
Calcium lactate pentahydrate

 Denumirea **chimică**. Calciu bi(2-hidroxiopropanoat).

Obținere. Lactatul de calciu se **obține în** urma **oxidării** glucozei **până** la acid lactic, care ulterior **interacționează** cu carbonatul de calciu:

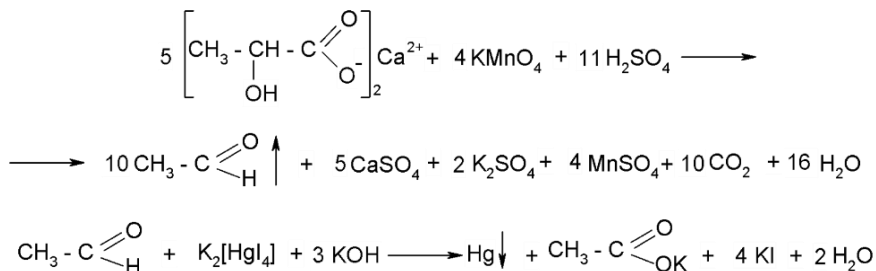


Descriere. Pulbere **crystalină albă** sau aproape **albă, ușor** eflorescentă.

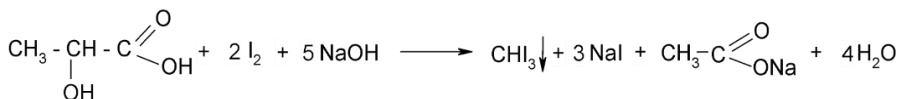
Solubilitate. Solubil **în apă, ușor** solubil **în apă** fierbinte, foarte **puțin** solubil **în** etanol 96%.

Identificare. #Pentru identificarea lactatului de calciu se prevede:

- identificarea cationului de calciu (vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi și anioni anorganici);
- identificarea anionului lactat prin oxidarea cu permanganat de potasiu **în** mediu acid, la **încălzire**, cu formarea acetaldehidei. Aceasta se **identifică după** miros sau prin **înnegrirea hârtiei** de filtru, **îmbibată** cu tetraiodmercurat de potasiu (reactivul Nessler):



Lactatul de calciu poate fi identificat și prin **reacția** de formare a iodoformului (precipitat galben cu miros specific):



Teste. #În lactat de calciu se **determină impurități** de cloruri, de **sulfați**, de bariu, de fier, de magneziu, de **săruri alcaline și** de metale grele.

Dozare. #Se prevede dozarea lactatului de calciu prin metoda **complexonometrică** (vezi 4.5.1. Caracteristica **generală** a grupului).

Conservare. Lactatul de calciu se **păstrează în vase bine închise**, la loc uscat.

Acțiune farmacologică. Lactatul de calciu este un recalcfiant, asigură un **bilanț calcic pozitiv**.

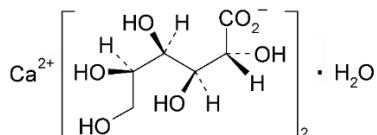
Indicații: deficit de calciu în perioada de **creștere**, în timpul sarcinii și **alăptării**, la **bătrâni**, în tratamentul cortizonic prelungit, în **insuficiența paratiroidiană** (se **administrează în asociație** cu vitamina D), în **osteoporoză**, în osteomalacie și în rahitism (**în asociație** cu vitamina D).

Reacții adverse: pirozis.

Contraindicații: hipercalcemie și hipercalciurie, hipervitaminoza D, metastaze osoase, **insuficiență renală, litiază calcică**; se **evită** administrarea calciului în tratament cu doze mari de vitamina D.

Forme farmaceutice. Comprimat.

GLUCONAT DE CALCIU

*Calcii gluconas**Calcium gluconate*

Denumirea **chimică**. Calciu bi[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexanoat]monohidrat sau calciu di(D-gluconat)monohidrat.

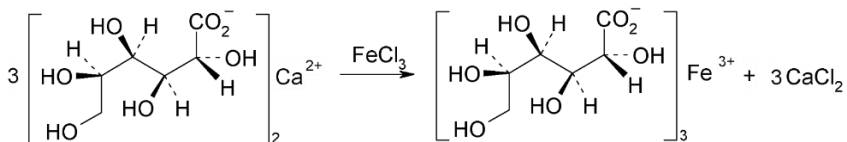
Descriere. Pulbere **cristalină albă** sau aproape **albă**.

Solubilitate. **Puțin** solubil **în apă**, **ușor** solubil **în apă** la fierbere.

Identificare. #Pentru identificarea gluconatului de calciu se prevede:

- metoda cromatografiei pe strat **subțire**: pe placa **cromatografică** trebuie **să apară câte** un spot **în** cazul probei **și** standardului de gluconat de calciu, care **prezintă aceleași** dimensiuni **și** se **afală** la **aceeași distanță** de linia de start;
- identificarea cationului de calciu (vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi **și** anioni anorganici).

O **reacție caracteristică** pentru anionul gluconat este **interacțiunea** cu clorura de fier (III). Se **formează** un compus complex verde-deschis:



Teste. #Se prevede determinarea **în** gluconatul de calciu a **impurităților** de cloruri, de **sulfatați**, de magneziu, de metale alcaline, de metale grele, de **sucroză**, de **impurități** organice **și** de acid boric.

Dozare. #Se prevede dozarea gluconatului de calciu prin metoda **complexometrică** (vezi 4.5.1. Caracteristica **generală** a grupului).

Conservare. Gluconatul de calciu se **păstrează în** vase bine **închise**, la loc uscat.

Acțiune farmacologică. Gluconatul de calciu are **acțiune** recalcifiantă, scade excitabilitatea **neuromusculară și relaxează** musculatura netedă. Este un antialergic, antiinflamator și normalizant al **permeabilității** capilare.

Indicații: hipocalcemie, spasmofilie, rahitism; **manifestări** alergice acute, accidente anafilactice (ca tratament adjuvant), prurit; hiperkaliemie **gravă**, hipermagneziemie, **intoxicație** cu **tetraclorură** de carbon și de fluor, colici **în intoxicația** cu plumb.

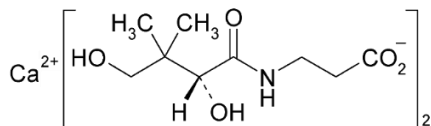
Reacții adverse: rareori abcese la locul **injecției** intramusculare (mai ales la copii mici); injectarea **intravenoasă rapidă** poate provoca **greață, vomă, senzație de caldură, sudorație**, paloarea **feței**, hipotensiune **arterială**.

Contraindicații: hipercalcemie și hipercalciurie, **insuficiență renală severă, predispoziție** la tromboze, hipersensibilitatea la gluconat de calciu.

Forme farmaceutice. Comprimate, **soluție injectabilă**.

PANTOTENAT DE CALCIU

Calcii pantothenas
Calcium pantothenate



$C_{18}H_{32}CaN_2O_{10}$

M_r 476,5

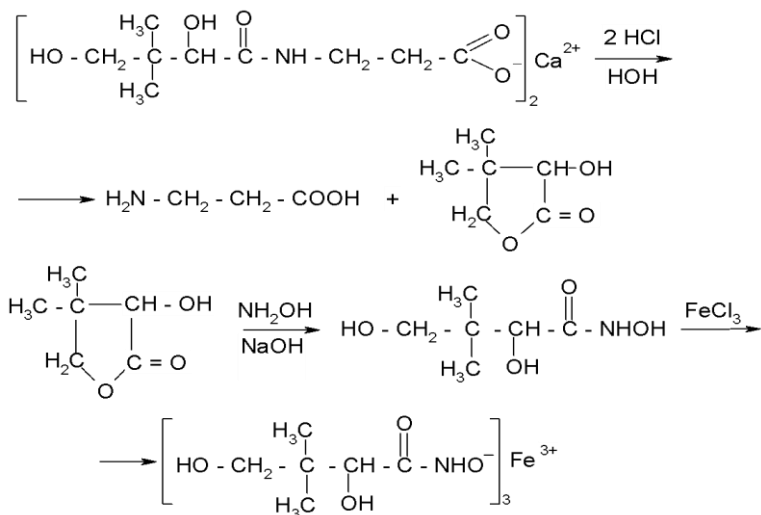
Denumirea **chimică**. Calciu bi[3-[[**(2R)**-2,4-dihidroxi-3,3-dimetilbutanoil]amino]-propanoat].

Descriere. Pulbere **albă** sau aproape **albă, ușor higroscopică**.

Solubilitate. **Ușor solubil în apă, puțin solubil în alcool etilic 96%**.

Identificare. #Pentru identificarea pantotenatului de calciu se prevede:

- metoda **polarimetrică** prin determinarea puterii rotatorii specifice a **soluției** apoase de pantotenat de calciu 5%;
- metoda cromatografiei pe strat **subțire:** pe placa **cromatografică** trebuie **să apară câte un spot în cazul probei și standardului** de pantotenat de calciu, care **prezintă aceleași dimensiuni și se află la aceeași distanță** de linia de start.
- identificarea cationului de calciu (vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi și anioni anorganici);



Teste. #În pantotenatul de calciu se **determină impurităţi** de cloruri, de metale grele **şi** de acid 3-aminopropionic.

Dozare. #Se prevede dozarea pantotenului de calciu prin metoda acido-**bazică**, în mediu anhidru, cu **solvenţi** protogeni (acid acetic glacial). Se **titrează** cu **soluţie** de acid percloric 0,1 M, punctul de **echivalenţă** fiind determinat **potenţiomtric**.

Dozarea pantotenului de calciu poate fi **efectuată şi** prin metoda **complexonometrică** (vezi 4.5.1. Caracteristica **generală** a grupului).

Conservare. Pantotenatul de calciu se **păstrează în** vase bine **închise**, la loc uscat.

Acţiune farmacologică. Pantotenatul de calciu **intră în componenţa** unor enzime (coenzima A). O **bună resorbţie** este **condiţionată** de **prezenţa în cantităţi** normale în organism a acidului nicotinic **şi** a vitaminelor B₁ **şi** B₂

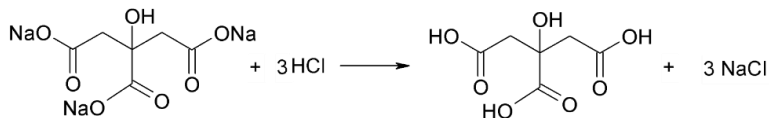
Indicaţii: hepatite cronice, colite, **bronşite** cronice, **ulceraţii** ale mucoaselor **şi** ale pielii, arsuri, **în** tratamentele **îndelungate** cu antibiotice **şi** regeneratoare ale mucoaselor.

Contraindicaţie: hipersensibilitatea **individuală**.

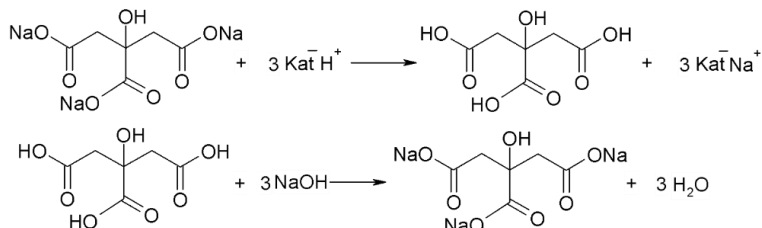
Reacţii adverse posibile: **greaţă, vomă**, arsuri la stomac, diaree, durere la nivelul abdomenului superior, azotemie. La administrarea **intramusculară** rareori sunt posibile dureri **şi** formarea de infiltrate la locul **injecţiei**.

Forme farmaceutice. Pulbere, comprimate, **soluţie injectabilă**, unguent.

Dozarea citratului de sodiu poate fi **efectuată și** prin metoda **acido-bazică** prin titrarea cu **soluție** de acid clorhidric 0,1 M, **în prezența** indicatorului metiloranj **și** eterului, care extrage acidul citric:



Citratul de sodiu poate fi determinat cantitativ **și** prin metoda cromatografiei pe **coloană** prin schimb de ioni. La trecerea probei de citrat de sodiu prin coloana **cromatografică** cu schimb de cationi se **formează** acid citric, titrat cu **soluție** de hidroxid de sodiu 0,05M, **în prezența** indicatorului **fenolftaleină**:

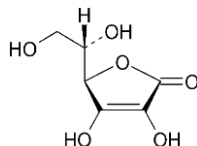


Conservare. Citratul de sodiu se **păstrează în** vase bine **închise**, la loc uscat **și răcoros**.

Acțiune farmacologică. Citratul de sodiu previne coagularea **sângeului** prin crearea rezervei alcaline. **Soluția** de 10% are valoarea pH-ului **cuprinsă între 7,0 și 7,5**. Poate fi utilizat **și în** calitate de conservant de **sânge**.

Forme farmaceutice. Pulbere, **soluție injectabilă**.

ACID ASCORBIC
Acidum ascorbicum
Ascorbic acid



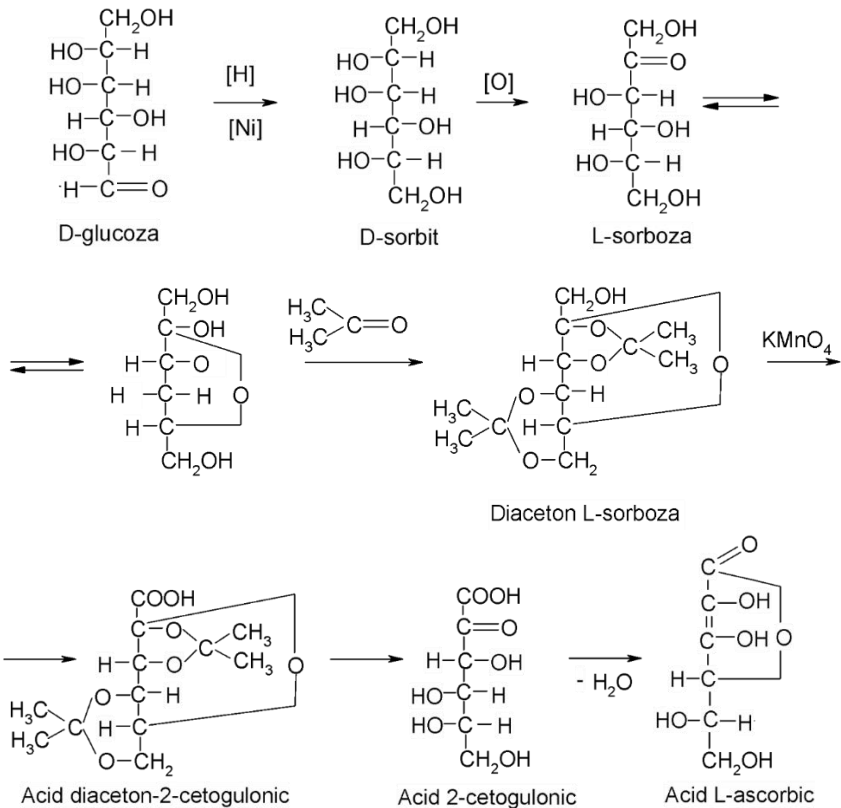
$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$

$M_r 176,1$

Denumirea **chimică**. (5*R*)-5-[(1*S*)-1,2-dihidroxietil]-3,4-dihidroxi-furan-2(5*H*)-onă.

Obținere. Acidul ascorbic se **obține** prin reducerea **catalitică** sau

electrolitică a D-glucozei, cu formarea D-sorbitului, oxidat în L-sorboză pe cale biochimică. Etapele următoare constau în acetilarea grupelor hidroxilice cu acetonă, în prezența acidului sulfuric (pentru protejarea de oxidarea ulterioară), și oxidarea hidroxilului alcoolic primar cu permanganat de potasiu până la gruparea carboxilică. Acidul diaceton-2-cetogulonic obținut se supune hidrolizei acide. În timpul hidrolizei se produce lactonizarea și enolizarea acidului 2-cetogulonic format, rezultând acidul L-ascorbic, care se cristalizează din amestecul de reacție:

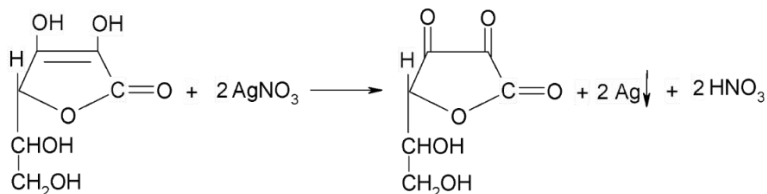


Descriere. Pulbere **cristalină albă** sau aproape **albă**, sau cristale incolor, **decolorându-se** la expunerea la aer și umiditate.

Solubilitate. **Ușor solubil în apă, puțin solubil în etanol 96%.**

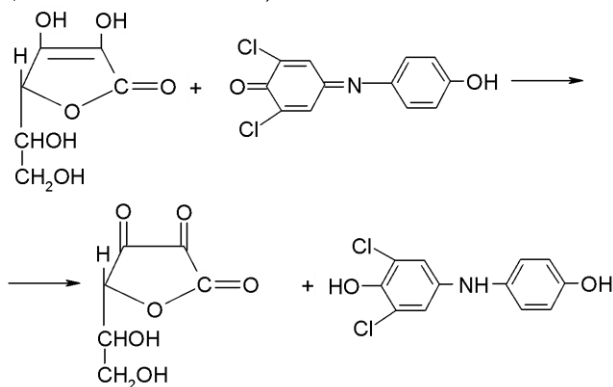
Identificare. #Pentru identificarea acidului ascorbic se prevede:

- metoda **spectrofotometrică** UV-VIS, **soluția** de acid ascorbic în acid clorhidric 0,1 M trebuie să prezinte un maxim de **absorbție** la 243 nm, iar valoarea **absorbantei** specifice trebuie să fie 545-585;
- metoda **spectroscopică** IR, în care se **compară** spectrul IR al substanței de analizat cu cel al **substanței** standard, care trebuie să fie identice;
- formarea precipitatului **cenușiu** de argint **după** oxidare:

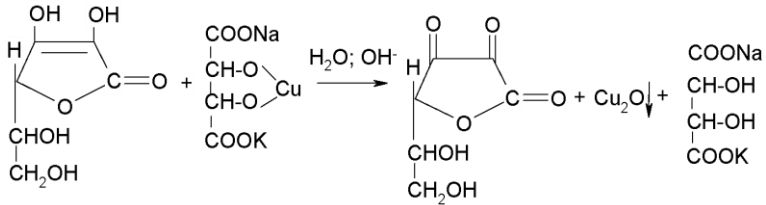
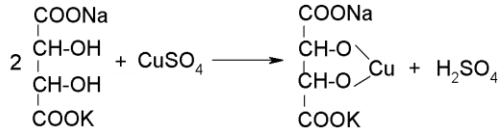


Acidul ascorbic poate fi identificat și prin **reacțiile** chimice bazate pe **proprietățile** oxido-reducătoare. O proprietate **chimică importantă** a acidului ascorbic este caracterul **său** de **reducător**, **condiționat** de mobilitatea atomilor de hidrogen din grupa **endiolică**. La **acțiunea oxidanților**, acidul ascorbic se **oxidează ușor** în acid dihidroascorbic:

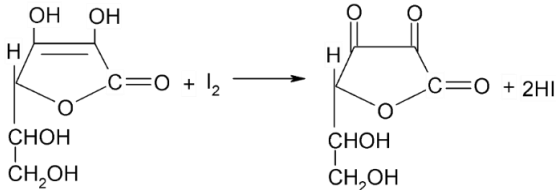
- **interacțiunea** cu 2,6-diclorfenolindofenol, culoarea **albastră** a **căruia** dispare în urma reducerii și **formării** unei leucobaze incolore:



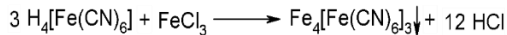
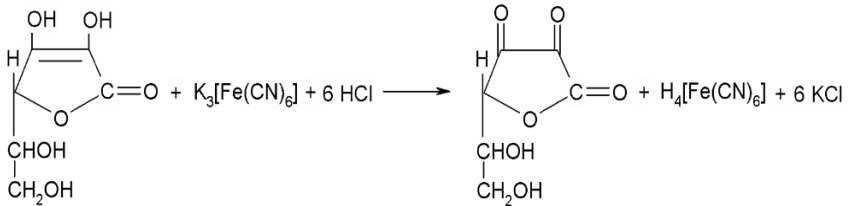
- **interacțiunea** cu sarea de sodiu și de potasiu a acidului tartric și cu sulfatul de cupru (II) (reactivul Fehling) cu formarea de precipitat **roșu** de oxid de cupru (I):



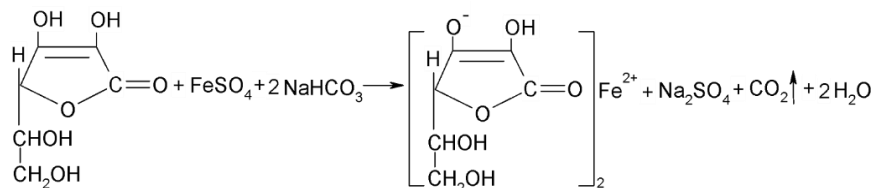
- oxidarea cu **soluție** de iod; are loc decolorarea acestuia:



- la **interacțiunea** cu hexacianoferrat (III) de potasiu **în prezența** acidului clorhidric diluat **și adăugarea ulterioară** a clorurii de fier (III). Se **formează** un precipitat albastru (albastru de Berlin):

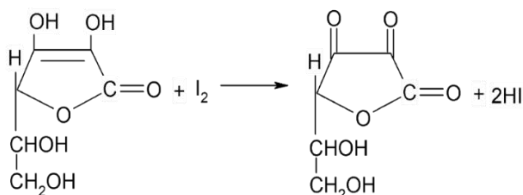


Acidul ascorbic poate fi identificat **și în baza proprietăților** sale acide prin **reacția** cu sulfat de fier (II), **în prezența** bicarbonatului de sodiu. Se **formează** ascorbinat de fier (II) colorat **în violet**:

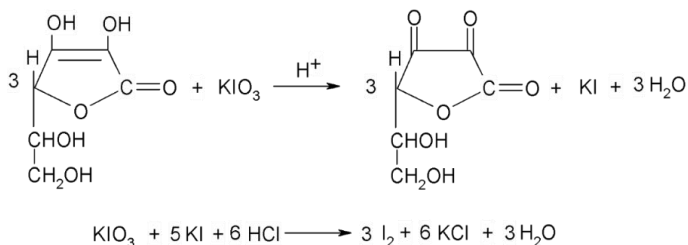


Teste. #Se prevede determinarea în acid ascorbic a **impurităților** de cupru, de fier, de metale grele, a **cenușii** de **sulfați** și de **impurități** specifice.

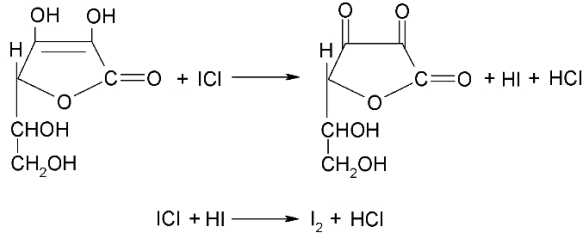
Dozare. #Se prevede dozarea acidului ascorbic prin metoda **iodometrică**, care are la **bază proprietățile reducătoare** ale acidului ascorbic. Se **titrează** cu iod 0,05M, **în prezența** amidonului:



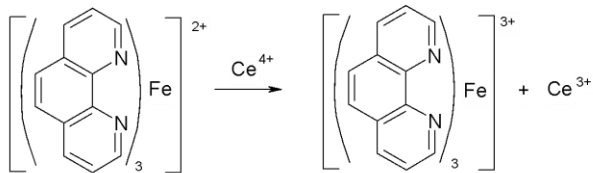
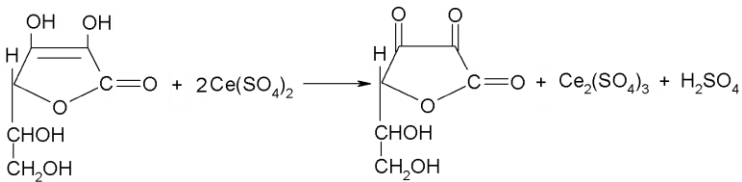
Acidul ascorbic poate fi dozat și prin metoda **iodometrică**, prin titrarea cu iodat de potasiu **în** mediu acid, **în prezența** indicatorului amidon. **În** punctul de **echivalență**, o **picătură** în plus de iodat de potasiu **interacționează** cu iodura de potasiu, **formând** iod molecular, care va colora amidonul **în** albastru:



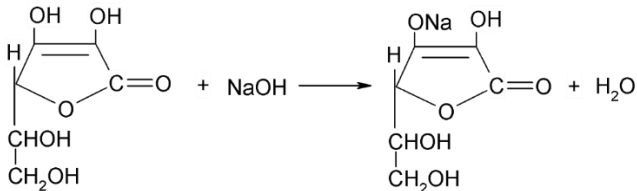
Acidul ascorbic poate fi dozat și prin metoda **iodclorimetrică** prin titrarea cu **soluție titrantă** de **monoclorură** de iod, **în prezența** amidonului. **În** punctul de **echivalență**, o **picătură** în plus de **monoclorură** de iod **interacționează** cu acid iodhidric, **formând** iod molecular, care va colora amidonul **în** albastru:



Pentru dozarea acidului ascorbic poate fi **utilizată și** metoda **cerimetrică**, bazată pe titrarea cu **soluție** de sulfat de ceriu (IV) **în prezența** indicatorului **o-fenantrolină** de la **roșu** la albastru:



Dozarea acidului ascorbic poate fi **efectuată și în** baza **proprietăților** sale acide, prin metoda **alcalimetrică**: titrarea cu hidroxid de sodiu 0,1 M **în prezența** indicatorului **fenolftaleină**:



Acidul ascorbic poate fi determinat cantitativ **și** prin metoda **specrofotometrică** UV-VIS prin **măsurarea absorbanței substanței** de analizat **în** mediu acid sau neutru.

Conservare. Acidul ascorbic se **păstrează în** vase bine **închise**, la loc uscat **și răcoros**, ferit de **lumină**.

Acțiune farmacologică. L-enantiomerul acidului ascorbic se mai numește și vitamina C. Numele de „**ascorbic**” vine de la proprietatea sa de a preveni și de a vindeca scorbutul, o **boală** care apare din cauza aportului insuficient de vitamina C și duce la formarea de pete livide pe piele, gingii moi și **sângerări** ale mucoaselor.

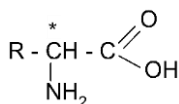
Acidul ascorbic este un antioxidant cu **importanță în** dezvoltarea normală a **dinților și** a gingiilor, în procesul de mineralizare a scheletului. **Promovează** vindecarea și cicatrizarea **plăgilor și rănilor** tegumentare (prin sinteza de collagen), **fortifică** sistemul imun, **asigurând** astfel **protecție împotriva infecțiilor** microbiene și virale. Este implicat în facilitarea absorbției fierului și în creșterea rezistenței organismului față de diverse substanțe toxice din mediu.

Forme farmaceutice. Pulbere, comprimate, **soluție injectabilă.**

4.6. **Substanțe** medicamentoase din grupul aminoacizilor alifatici

4.6.1. Caracteristica **generală**

Aminoacizii sunt **substanțele** chimice organice ce **conțin grupările carboxilică și aminică, având următoarea formulă generală:**



Aminoacizii, elemente structurale ale moleculelor de proteine, sunt **substanțe** solide, cu puncte de topire foarte ridicate, mai mari de 250 °C, datorită **legăturilor** de hidrogen dintre **grupările** carboxilice ale aminoacizilor vecini.

Aminoacizii inferiori au gust dulce, iar cei superiori - amar. Majoritatea sunt solubili în apă și mai puțin în solvenți organici. Aminoacizii alifatici, cu excepția glicinei, **prezintă substanțe** optic active.

Aminoacizii se **clasifică în funcție** de:

1. **Numărul** grupelor carboxilice și aminice:
 - a. aminoacizi monoaminici și monocarboxilici (caracter neutru): **glicină, alanină, valină;**
 - b. aminoacizi monoaminici și dicarboxilici (caracter acid): acid glutamic, acid aspartic;
 - c. aminoacizi diaminici și monocarboxilici (caracter bazic): **lizină, arginină.**
2. Alte **grupări funcționale** incluse:
 - a. aminoacizi **hidroxilați:** **serină;**
 - b. aminoacizi tiolici: **cisteină, metionină;**
 - c. aminoacizi aromatici: **fenilalanină, tirozină, triptofan;**

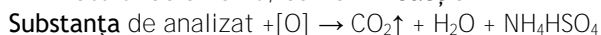
Aminoacizii, care **conţin sulf (cisteină, metionină)**, se supun cerce-
tărilor pentru grupa tio sau tio-metil. În calitate de reactivi se folosesc
nitroprusiatul de sodiu, clorura de fier (III) și nitritul de sodiu.

Pentru identificarea **substanţelor** medicamentoase, **derivați** de ami-
noacizi alifatici, se **utilizează și** metode fizico-chimice de **analiză**. În cazul
spectroscopiei **în infraroșu**, se **compară** spectrul IR al **substanței** de analizat
cu cel al **substanței** standard, care trebuie să fie identice.

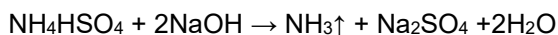
Substanțele medicamentoase, **derivați** de aminoacizi alifatici se de-
termină cantitativ prin mai multe metode titrimetrice și instrumentale:

- **după conținutul de azot în moleculă** (metoda Kjeldahl). Metoda se
bazează pe mineralizarea **substanței** organice cu acid sulfuric și
determinarea produsului de mineralizare (NH₃) prin titrarea acido-
bazică:

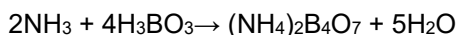
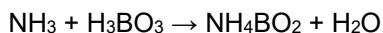
- ✓ Etapa 1 - mineralizare: la **substanța analizată** se **adaugă** acid
sulfuric concentrat la **încălzire, până la obținerea** hidrogensul-
fatului de amoniu, conform **reacției**:



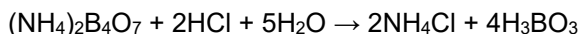
- ✓ Etapa 2 - neutralizare/distilare: la mineralizatului **obținut** se ada-
ugă hidroxid de sodiu, ceea ce duce la formarea amoniacului:



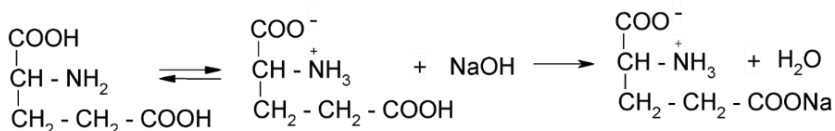
Amoniaca formată se **distilează într-un rezervor de recepție**, care
conține **soluție** de acid boric, unde au loc **reacțiile**:



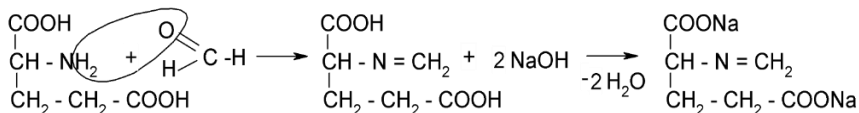
- ✓ Etapa 3 - neutralizare: distilatul, care **conține** amoniac **în formă**
de metaborat și tetraborat de amoniu, se **titrează** cu acid clor-
hidric 0,1 M, **în prezența** indicatorului metiloranj:



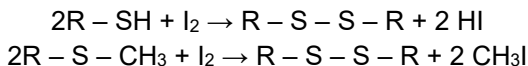
- neutralizarea (alcalimetria) cu indicator albastru de bromtimol:



- metoda acido-**bazică** (titrarea **formolică după Sierens**): se **adaugă formaldehidă, în prealabil neutralizată**, ceea ce duce la blocarea aminogrupei (se **formează** un compus metilat), **și se titrează** cu **soluție** de hidroxid de sodiu 0,1 M, **în prezența** indicatorului albastru de bromtimol (neutralizarea se **efectuează după** grupa carboxilică **în poziție-α**):



- iodometria se **utilizează în baza** grupelor tio- sau tiometil din molecula aminoacizilor: se **titrează** cu **soluție** de iod 0,05M, **în prezența** amidonului:



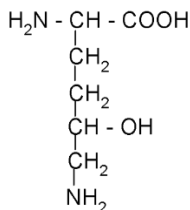
Pentru dozare pot fi folosite **și** metodele fizico-chimice de **analiză: fotocolorimetrică, spectrofotometrică și cromatografice (HPLC).**

Aminoacizii **participă în** procesele vitale ale organismului, **substanțele** medicamentoase **având** un spectru divers de utilizare **terapeutică**: acidul glutamic este indicat **în afecțiuni** ale sistemului nervos, cisteina este **eficientă în** diferite forme ale cataractei, acetilcisteina **prezintă acțiune mucolitică**, iar metionina se **administrează în afecțiuni** hepatice.

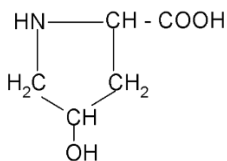
4.6.2. **Relații structură - activitate**

În celulele **și în țesuturile** organismelor vii sunt aproximativ 300 de aminoacizi **diferiți**, dar doar 20 (**α-aminoacizi**) **reprezintă unități** (monomeri) din care sunt construite peptidele **și** proteinele tuturor organismelor (de aceea se numesc aminoacizi proteinojeni). **Secvența locației** acestor aminoacizi **în** proteine este codificată **în** secvența de nucleotide ale genelor **corespunzătoare**. Din cei 20 de aminoacizi proteinojeni, opt - **leucină, izoleucină, lizină, metionină, fenilalanină, triptofan, valină și treonină** - sunt **esențiali** (indispensabil), **întrucât** nu se **sintetizează în** organism este necesar aportul lor cu alimentele sau cu medicamentele.

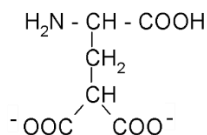
Există și aminoacizi **modificați**, cu **conținut** de grupe **funcționale** suplimentare pe **lângă** cea **carboxilică și aminică**, de ex. **hidroxilică**: hidroxilizină, hidroxiprolină, acidul **γ-carboxiglutamic** etc.:



hidroxilizina

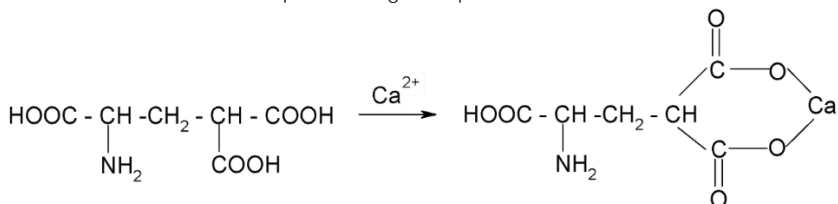


hidroxiprolina



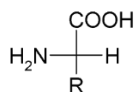
acid gama-carboxiglutamic

Introducerea de grupe **funcționale** suplimentare în structura aminoacizilor atribuie peptidelor **proprietăți** necesare pentru **îndeplinirea** de funcții specifice. Astfel, acidul γ -carboxiglutamic **intră în componența** peptidelor care **participă** la coagularea **sângelui**. Cele **două** grupe carboxilice **alăturate** sunt necesare pentru legarea proteinei cu ionii de Ca^{2+} :

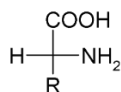


Dereglarea **carboxilării** glutamatului **micșorează** coagulabilitatea **sângelui**.

Toți derivații α -aminoacizilor **conțin** cel puțin un atom de carbon chiralic (cu **excepția** glicinei), **datorită căruia** formează stereoizomeri (enantiomeri): levogiri (L) și dextrogiri (D). În practica **medicală** se **utilizează** doar L-izomerii:



L- α -Aminoacid



D- α -Aminoacid

Enantiomerii au **proprietăți** diferite, de ex.: L-alanina are gust amar, dar D-alanina - dulce; acidul L- glutamic are gust de carne, cel dextrogir fiind lipsit de acest gust. La amestecarea formelor L și D ale **aceluiași** aminoacid se **formează** amestecuri racemice, care nu **posedă** activitate **optică**. **Fără** participarea **fermenților**, **această** trecere **durează** destul de mult timp, cu o **anumită viteză** și la o **anumită temperatură**. Această proprietate poate fi folosită la determinarea **vârstei** oamenilor și animalelor. De ex., în **smalțul dinților** se **afă** proteina dentina, în care L-aspartatul trece în D-izomer cu o **viteză** de circa 0,01% pe an, la temperatura corpului uman.

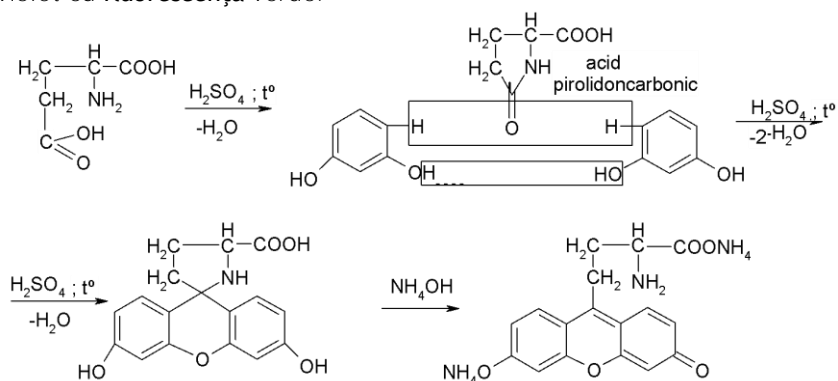
Solubilitate. **Ușor** solubil în apă fierbinte, foarte puțin solubil în apă rece, practic insolubil în acid acetic, în acetonă și în alcool.

Identificare. #Pentru identificarea acidului glutamic se prevede:

- metoda **polarimetrică** prin determinarea puterii rotatorii specifice a **soluției** de acid glutamic 10% în acid clorhidric 1 M;
- metoda **spectroscopică** IR: compararea spectrului IR al **substanței** de analizat cu cel al **substanței** standard, care trebuie să fie identice;
- cromatografie pe strat **subțire**: se **analizează** cromatogramele soluției de analizat, pe care spotul **substanței** analizate, **obținut în urma reacției** (revelare) cu **ninhidrină**, corespunde, **după distribuție**, dimensiune (forma) și culoare, cu spotul **soluției**-standard;
- **proprietățile** bazice al acidului glutamic dispar **după** blocarea grupării aminice cu aldehide: fenolftaleina (indicator), **adăugată** la soluția de acid glutamic, **își schimbă** culoarea în roz, la **adăugarea** hidroxidului de sodiu 1,0 M; la **adăugarea repetată** a fenolftaleinei și a formaldehidei, în prealabil **neutralizată după** indicator, se observă **dispariția** culorii, deoarece formaldehida **neutralizează** proprietățile de **bază** ale grupei aminice.

Acidul glutamic poate fi identificat și cu ajutorul **reacțiilor** comune (de grup) - cu sulfat de cupru (grupa **carboxilică**) și cu **ninhidrină** (grupa **aminică alifatică primară**) (vezi 4.6.1. Caracteristica **generală**).

Acidul glutamic se **deosebește** de alți α -aminoacizi prin **reacția** de deshidratare a moleculei la **încălzire**, cu formarea acidului pirolidoncarbonic, identificat la **încălzire** cu **rezorcină**: se **obține** un produs colorat **roșu-violet** cu **fluorescență** verde:



Teste. #În acidul glutamic se **determină impurități** comune: cloruri, **sulfai**, amoniu, fier, metale grele.

Dozare. #Se prevede dozarea acidului glutamic prin metoda de neutralizare cu hidroxid de sodiu 0,1 M, **în prezența** indicatorului albastru de bromtimol (schimbarea culorii de la galben la verde-**albăstruie**) (vezi 4.6.1. Caracteristica **generală**).

Acidul glutamic poate fi dozat **și după conținutul de azot (după Kjel-dahl) și titrare formolică (după Sierens)**.

Conservare. Se **păstrează în vase bine închise, ferit de lumină**.

Acțiune farmacologică. Acidul glutamic este un aminoacid neesențial, folosit **în medicină în dereglările psihice datorită acțiunii** sale de normalizare a metabolismului **și de stimulare a transmiterii excitației în sinapsele sistemului nervos central**. Fiind **neurotransmițător, joacă un rol important în potențarea pe termen lung și în procesele de învățare și de memorare; participă la neutralizarea și la eliminarea excesului de amoniac din organism și la creșterea rezistenței organismului la hipoxie**.

Este folosit **în tratamentul schizofreniei și a bolii Parkinson; epilepsiei (în special la pacienții care suferă de convulsii minore cu echivalente mentale); psihoze; depresie psihogenică (reactivă); epuizare mentală; miopatie progresivă; întârzieri în dezvoltarea mentală de origine diferită; insomnie; paralizie cerebrală; poliomielită; sindromul Down**.

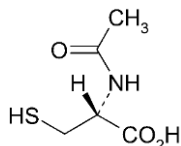
Absorbția acidului glutamic este **înaltă. Pătrunde** bine prin barierele histohematologice, membranele celulare **și membranele formațiunilor subcelulare**. Se **acumulează în țesutul muscular și nervos, în ficat și în rinichi**. Este excretat prin rinichi nemodificat.

Forme farmaceutice. Pulbere, comprimate, capsule, **soluție injectabilă**.

ACETILCISTEINĂ

Acetylcysteinum

Acetylcysteine



$C_5H_9NO_3S$

M_r 163,2

Denumirea **chimică**. Acid (2R)-2-(acetilamino)-3-sulfanilpropanoic.

Obținere. Se **obține sintetic din cisteină și anhidridă acetică** prin esterificare.

Descriere. Pulbere **cristalină albă** sau aproape **albă** ori cristale incolore.

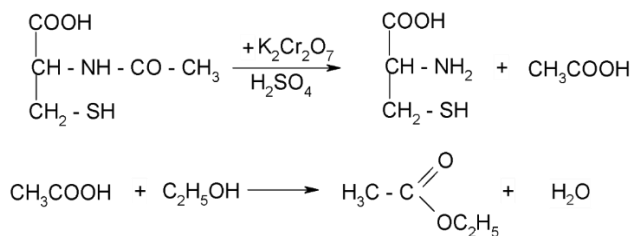
Solubilitate. **Uşor solubil în apă și în etanol, practic insolubil în clorură de metilen.**

Identificare. #Pentru identificarea acetilcisteinei se prevede:

- metoda **polarimetrică** prin determinarea puterii rotatorii specifice a **soluției de acetilcisteină 10% în acid clorhidric 1,0 M**;
- punctul de topire: 104-110 °C;
- metoda **spectroscopică IR**: compararea spectrului IR al **substanței** de analizat cu cel al **substanței** standard, care trebuie să fie identice;
- HPLC: timpul de **retenție** al picului principal de pe cromatograma **soluției** de analizat trebuie să fie similar cu cel al picului **substanței** standard;
- determinarea grupei -SH se **realizează** prin **adăugarea soluției** de nitroprusiat de sodiu și de amoniac concentrat: apare o **colorație violet-închis**.

Reacția de grup de identificare a preparatelor aminoacizilor alifatici cu **ninhidrină** este **negativă** pentru **acetilcisteină**, deoarece grupa **aminică** este **blocată**.

Acetilcisteina poate fi **deosebită** de **cisteină și de alți** aminoacizi prin **reacția de hidroliză acidă**: se **obține** acidul acetic care, fiind esterificat cu alcool etilic, **formează** esterul etilacetic (miros de mere verzi):



Pentru identificarea tiogrupei din **acetilcisteină** se poate aplica **reacția** cu clorura de fier (III), **în urmă căreia** se **obține** o **colorație albastră**, ce dispare repede **după** agitare.

Teste. #În **acetilcisteină** se **determină impurități** specifice de **L-cisteină și de L-cistină (alți aminoacizi)** prin metoda HPLC, și **impurități** comune: zinc, cloruri, **sulfați**, amoniu, fier, metale grele.

Dozare. #Se **recomandă** dozarea acetilcisteinei prin metoda **iodometrică**: titrarea cu **soluție** de iod 0,05 M, **în prezența amidonului (până la colorație albastră)** (vezi 4.6.1. Caracteristica **generală**).

Acetilcisteina poate fi **dozată și după conținutul** de azot (**după** Kjeldahl), HPLC, polarimetric, spectrofotometric UV-VIS.

Conservare. Acetilcisteina se **păstrează în vase bine închise**, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică. Acetilcisteina, derivat al aminoacidului cisteina, **posedă acțiune secretolitică** la nivelul tractului respirator. Aceasta **scindează legăturile** disulfidice dintre **lanțurile** mucopolizaharidice și depolimerizează lanțurile de ADN din mucusul purulent, ceea ce reduce viscozitatea mucusului. **Prezența** tiogrupei **determină** folosirea acetilcisteinei **în intoxicația** cu paracetamol prin formarea N-acetil-p-aminofenol-sulfat (netoxic) și **preîntâmpină** formarea **substanței** toxice acetilbenzochinonimina.

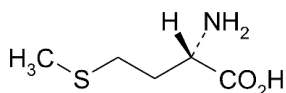
Acetilcisteina este **indicată** ca terapie **mucolitică în afecțiunile** respiratorii (**bronșită acută, bronșiectazii, bronșită cronică și acutizările** acesteia, **mucoviscidoză**), caracterizate de **hipersecreție densă și vâscoasă**.

Forme farmaceutice. Pulbere, **soluție** pentru **inhalatii, soluții** injectabile, comprimate, capsule, comprimate efervescente.

METIONINĂ

Methioninum

Methionine



$C_5H_{11}NO_2S$

M_r 149,2

Denumirea **chimică**. Acid (2RS)-2-amino-4-(metilsulfani)butanoic.

Obținere. Se **obține**, ca și acidul glutamic, din esterul acetilaminomalonic.

Descriere. Pulbere **cristalină albă** sau cristale incolor.

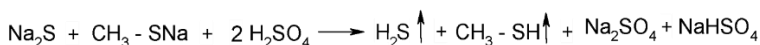
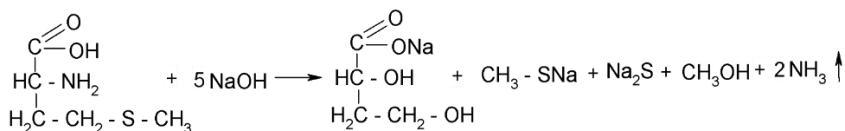
Solubilitate. **Solubilă în apă**, foarte greu **solubilă în etanol**. Se **dizolvă în** acizi **diluți și în** hidroxizi alcalini.

Identificare. #Pentru identificarea metioninei se prevede:

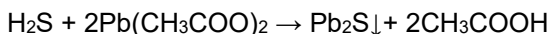
- metoda **polarimetrică** prin determinarea puterii rotatorii specifice a **soluției de metionină 2% în acid clorhidric 1,0 M**;
- spectrometrie IR: prin compararea spectrului IR al **substanței** de analizat cu cel al **substanței** standard, care trebuie să fie identice;

- cromatografie pe strat **subţire**: se **analizează** cromatogramele **soluţiei** de analizat, pe care spotul **substanţei** analizate, **obţinut în** urma reacţiei (revelare) cu **ninhidrină**, corespunde, **după distribuţie**, dimensiune (forma) **şi** culoare, cu spotul **soluţiei** standard;
- determinarea grupei -SH se **realizează** prin **adăugarea soluţiei** de nitroprusiat de sodiu **şi** de **glicină** la **încălzire**; **după răcire** se **adaugă** acid fosforic **şi** acid clorhidric: apare o **coloraţie roşu-închis**.

Grupa **tiometilică** poate fi **identificată şi după** mirosul de **sulfură** de hidrogen sau mercaptan, **apărut în** urma **mineralizării** cu **bază şi adăugare** de acid sulfuric:



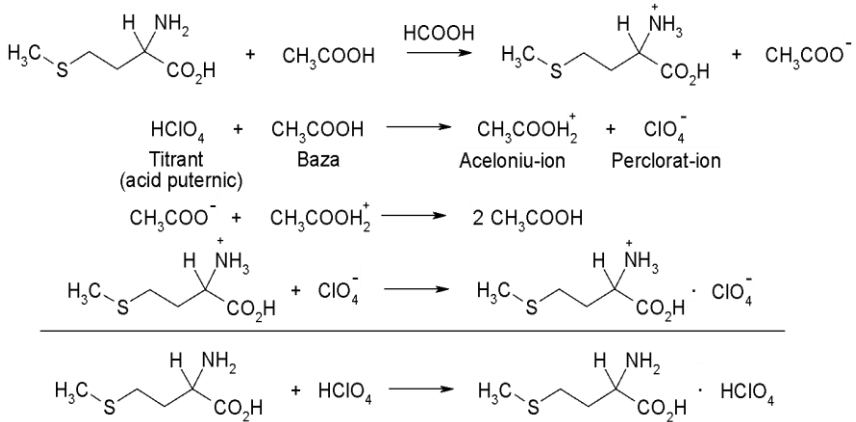
Sulfura de hidrogen **formată** poate fi **identificată** cu acetat de plumb (coloraţie **neagră**):



Metionina poate fi identificată **şi** cu ajutorul **reacţiilor** comune (de grup) - cu sulfat de cupru (grupa **carboxilică**) **şi** cu **ninhidrină** (grupa **aminică alifatică primară**) (vezi 4.6.1. Caracteristica **generală**).

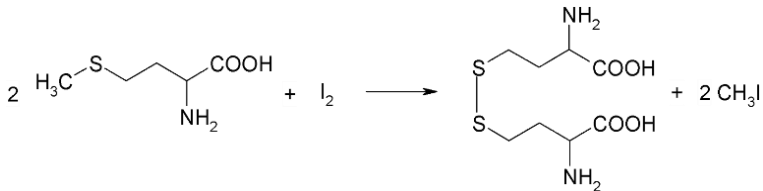
Teste. #În **metionină** se **determină impurităţi** comune de: cloruri, **sulfaţi**, amoniu, fier, metale grele; **impurităţi** specifice de **alţi** aminoacizi (prin HPLC).

Dozare. #Se prevede dozarea metioninei prin metoda acido-**bazică** în mediu anhidru, în **prezenţa** acidului formic glacial **şi** a acidului acetic glacial, prin titrare cu acid percloric 0,1 M. Punctul de **echivalenţă** se **determină** prin metoda **potenţiomtrică**:

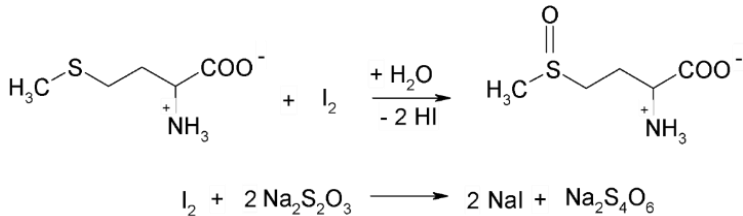


Metionina poate fi **dozată și după conținutul de azot (după Kjeldahl)**, iodometric direct și indirect, iodclorimetric, HPLC, polarimetric, spectrofotometric UV-VIS.

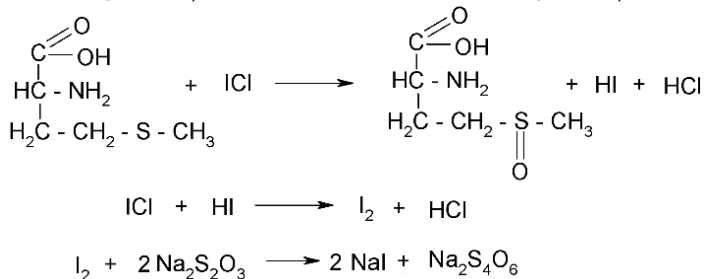
Iodometrie directă: metionina se **dizolvă într-un amestec de dihidrogenofosfat de potasiu și hidrogenofosfat de potasiu soluție, în prezența** iodurii de potasiu, **după** aceasta se **titrează** cu iod 0,05M:



Iodometrie indirectă: se **adaugă în** exces iod 0,05 M, restul **rămas în** urma **reacției** se **determină** cu tiosulfat de sodiu 0,1 M, **în prezența** amidonului:



Iodclorimetrie: se adaugă în exces soluție de monoclorură de iod, restul rămas după reacție se determină iodometric în prezența amidonului:



Conservare. Metionina se păstrează în vase bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică. Metionina, aminoacid esențial donator de grupuri metilice mobile, se folosește pentru sinteza colinei, fosfolipidelor, creatinei, adrenalinei, noradrenalinei și altor compuși importanți din punct de vedere biologic, a proteinelor. Efectuează reacțiile de metilare, de dezaminare, de decarboxilare etc.; neutralizează produsele toxice, exercită efect lipotrop (eliminarea excesului de grăsime din ficat). Participă la metabolismul hormonilor, vitaminelor (B₁₂, acid ascorbic și folic), enzimelor. Are efect metabolic, hepatoprotector. Derivatul metioninei, vitamina U, se aplică în tratamentul și profilaxia ulcerului gastrointestinal.

Ușor se absoarbe în intestin, se excretă prin urină într-o cantitate mică.

Forme farmaceutice. Pulbere, comprimate, capsule, soluție perfuzabilă.

CAPITOLUL V.
**SUBSTANȚE MEDICAMENTOASE ORGANICE CU STRUCTURĂ
 ALICICLICĂ. GENERALITĂȚI**

5.1. **Substanțe** medicamentoase din grupul adamantanului
 și terpenoidelor

5.1.1. Caracteristica **generală** a grupului



adamantan

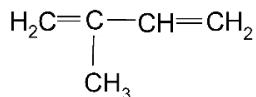
Substanțe medicamentoase din grupul adamantanului. Adamantul este o **hidrocarbură** cu **structură ciclică dură** din patru inele ciclohexanice condensate **în** care atomii de carbon au **aceeași** repartizare **în spațiu** precum **rețeaua cristalină** a diamantului (din limba **greacă** *adamantos* - diamant). Este o **substanță cristalină, incoloră**, cu miros caracteristic, practic insolubilă **în apă, ușor solubilă în solvenți** organici nepolari. Punctul de topire al adamantanului este foarte ridicat pentru hidrocarburi (268 °C), dar se **sublimează încet** chiar și la temperatura camerei.

În practica **medicală** și-au **găsit** aplicare **derivați** adamantanului precum: rimantadina, amantadina, tromantadina, memantina.

Pentru analiza **calitativă** a **derivaților** adamantanului se **utilizează reacțiile** chimice specifice **grupării** aminice alifaticе (rimantadina, amantadina, memantina): **reacția** cu ninhidrina, fierberea cu hidroxid de sodiu, **în prezența hârtiei** de turnesol. Pentru identificarea **substanțelor** medicamentoase sub **formă** de **săruri** ale acidului clorhidric se **utilizează reacția** cu nitrat de argint. Pot fi aplicate și metodele fizico-chimice de **analiză**: spectroscopia IR, cromatografia **lichidă** de **înaltă performanță**.

Substanțele medicamentoase, **derivați** de adamantan, se **determină** cantitativ **în** baza clorhidratului prin metoda de neutralizare sau argentometrică Mohr. Pentru dozarea **substanțelor** medicamentoase, ce **conțin grupările** aminice alifaticе primare, secundare sau **terțiare**, poate fi **aplicată** și metoda de neutralizare **în** mediu anhidru cu **solvenți** protogeni.

Substanțe medicamentoase din grupul terpenoidelor. Terpenoidele **reprezintă** hidrocarburi și **derivați** cu **conținut** de oxigen, cu formula **generală** $(C_5H_8)_n$, care **intră în compoziția** uleiurilor eterice ale plantelor conifere. Terpenele sunt **derivați** de izopren (2 metilbutadionă - 1,3):



2-metil-butadien-1,3

Cele mai simple hidrocarburi, ce **conțin două** resturi de izopren - $\text{C}_{10}\text{H}_{16}$, numite **inițial** terpeni, **în** prezent sunt cunoscute ca terpenoide. Acestea pot avea **structură aciclică și ciclică**. **În funcție** de **numărul** de molecule izoprenice, terpenoidele ciclice se **clasifică în**:

- monociclice (monoterpenoide) C_5H_8 ;
- biciclice $\text{C}_{10}\text{H}_{16}$;
- sesquiterpenoide $\text{C}_{15}\text{H}_{24}$;
- triterpenoide $(\text{C}_5\text{H}_8)_6$;
- tetraterpenoide $\text{C}_{40}\text{H}_{64}$;
- politerpenoide $(\text{C}_5\text{H}_8)_n$.

Terpenoidele se **obțin**, de **regulă**, la antrenarea **fracționată** a uleiurilor eterice. Se **prezintă** ca **substanțe** cristaline, incolore, cu miros specific, insolubile **în apă**, greu solubile **în alcool și în eter**.

În funcție de caracterul grupei **funcționale**, **prezintă în** ciclu, **derivații** terpenoidelor se **clasifică în** alcooli, aldehide, cetone, acizi, halogenoderivați ș.a.

Proprietatea **specifică** a terpenoidelor este izomerizarea sub influența mediului acid, temperaturii **mărite**, luminii și catalizatorilor.

Pentru analiza **calitativă** a **derivaților** terpenoidelor se **utilizează** metode fizico-chimice de **analiză**: spectroscopia IR, cromatografia de gaze, polarimetria precum și **reacții** chimice specifice **grupărilor funcționale**.

Substanțele medicamentoase, **derivați** de terpenoide, se **determină** cantitativ prin diverse metode, **atât** chimice, **cât și** fizico-chimice, **în funcție** de **grupările funcționale** prezente **în** moleculă.

5.1.2. Relații structură - activitate

Substanțe medicamentoase din grupul adamantanului. Sistemul ciclic al adamantanului are **proprietăți** specifice precum dimensiunea mare (diametrul de **5Å**), simetria și lipofilia **înaltă**. **Datorită** acestor **proprietăți**, **derivații** adamantanului **traversează** cu **ușurință** membranele biologice. Radicalul adamantil **crește**, în general, stabilitatea **termică** a **substanței** medicamentoase, **rezistența** la oxidare și la **radiații**.

Ca **substanțe** medicamentoase sunt **folișiți derivații** adamantanului, dintre care rimantadina, amantadina și tromantadina au efect antiviral,

memantina - neuroprotector, iar bromatanul - nootrop. Memantina este **inclusă în** lista medicamentelor vitale **și esențiale în** tratamentul bolii Alzheimer.

Amantadina **și** rimantadina **acționează** doar asupra virusurilor gripale de tip A, **blocând** replicarea virusului imediat ce a penetrat intracelular, **împiedicând** infectarea celulei. Rimantadina este de 4-10 ori mai **activă decât** amantadina. Efectul antiviral este **condiționat** de **prezența** unei **grupări** amino primare, **legată** de nucleul adamantanic fie direct, fie prin intermediul unei catene alifactice. Prin introducerea unei catene alifactice cu volum mic (2 atomi de carbon), **între** ciclul adamantanic **și** gruparea **aminică**, se **obțin compuși** mai lipofili **decât** amantadina, cu **acțiune** superioară **și** cu toxicitate **scăzută**.

Prin acilarea **grupării** amino primare a adamantanei cu un rest acilant voluminos s-a **obținut** tromantadina - compus non-absorbabil pe cale **orală**, utilizat sub **formă** de unguent 1%, **în** tratamentul local al herpesului cornean **și** labial.

Substanțe medicamentoase din grupul terpenoidelor. Terpenoidele, **derivați** de fenol, cetone **și** aldehide, sunt utilizate ca antiseptice **și** ca **agenți** de detoxifiere a organismului uman. **Derivații** de esteri ai terpenoidelor sunt **utilizați** pentru efectul calmant **și** reducerea stresului. Monoterpenele **posedă acțiune antifungică și antibacteriană**, iar sesquiterpenele - antiinflamatorie, **antivirală și anticancerigenă**.

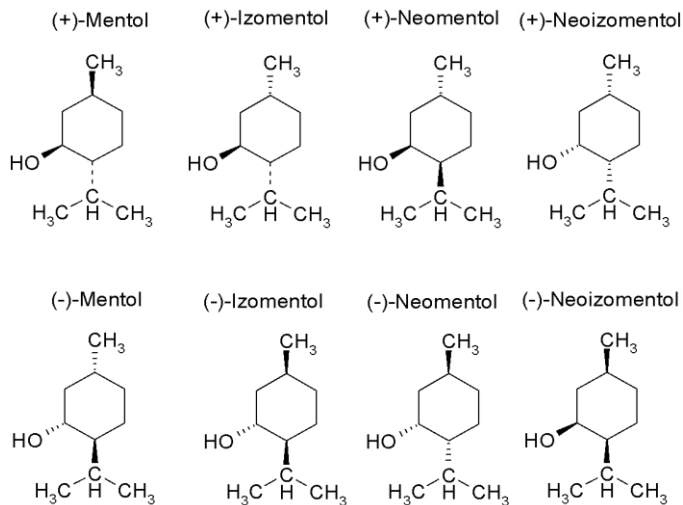
Terpenoidele aciclice (mircen, ocimen, aloocimen, geraniol, nerol) sunt utilizate **în infecții** fungice **și** bacteriene, **în** cancer. Unele terpenoide monoterpene aciclice (citronelolul, nerolul **și** geraniolul) sunt active **împotriva** *Mycobacterium tuberculosis*, **având** valori ale **concentrației** minime de **inhibiție** de 64, 128 **și** 64 $\mu\text{g/ml}$.

Din grupul monoterpeneidelor aciclice se **utilizează derivații** halogenați, precum halominul, izolat din specia de alge **roșii** *Portieria hornemii*, **eficienți în** cancerul renal, de colon **și** de **plămâni**. Mecanismul de **acțiune împotriva** celulelor tumorale se **datorează** inducerii apoptozei.

Terpenoidele monociclice (mentol, **mentonă, carvonă**, timol, 1,8-cineol) sunt folosite ca **adjuvanți** pentru anxietate, depresie, dureri, **inflamații, infecții** fungice, bacteriene **și** cancer.

Mentolul este un alcool secundar, derivat al hidrocarburii saturate mentan, **conținut în** uleiuri **esențiale, în** special **în** cele din diferite specii de mentă (*Mentha sp.*). Molecula de mentol **conține** trei atomi de carbon chiralici (C¹, C³ **și** C⁴), sub **formă** de opt enantiomeri: **(±)-mentol, (±)-neomentol, (±)-izomentol și (±)-neozomentol**. Unii dintre ei au miros mento-

lat. Cel mai puternic miros este caracteristic (-)-mentolului, utilizat în medicină în diverse scopuri.



Mentolul stimulează receptorii, care semnalează senzația de rece (atunci când se leagă de molecula TRPM8 și o activează), și îi inhibă pe cei ce reacționează la stimuli dureroși, ameliorând temporar durerile de la nivelul mușchilor sau organelor. Mentolul blochează și canalele de calciu, facilitând relaxarea mușchilor netezi ai pereților intestinali. Este utilizat în infecțiile bacteriene, fungice și virotice. Numeroase studii au arătat că vaporii uleiurilor esențiale de mentă au capacitatea de a eradica bacteriile responsabile de infecțiile cu *Listeria*, *Escherichia coli* și *Salmonella*.

Validolul, format din mentol și esterul mentilic al acidului izovalerianic, combină activitățile terapeutice specifice celor doi compuși: irită slab receptorii senzitivi ai mucoasei cavității bucale și, în mod reflex, dilată vasele coronare. Posedă și acțiune sedativă.

Terpinhidratul este un compus al uleiului de terebentină (*p*-matandiol-1,8-hidrat). În administrarea perorală se absoarbe rapid și se elimină prin mucoasele bronhiilor, unde provoacă hiperemie și activează procesul inflamator cronic. Stimulează secreția mucusului bronșic seros și facilitează expectorația, fiind utilizat în bronșită cronică.

Terpenoidele biciclice (sabinen, camfor) posedă o serie de acțiuni terapeutice. În medicină sunt utilizați camforul și derivații lui: bromcamfor, acid sulfocamforat și sarea de novocaină - sulfocamfocaina. Până în sec. al XX-lea, camforul se obținea exclusiv din arborele-de-camfor *Laurus camphora* L.

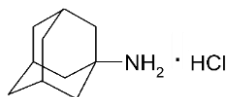
Ca urmare a **prezenței în moleculă** a unui atom de carbon chiralic, **există** camfor dextrogir, levogir și racemic. *D*-camforul natural se **obține** din arborele-de-camfor, iar *l*-camforul natural din uleiul de brad-alb. În **medicină** este **permisă** utilizarea *d*-camforului natural și a *l*-camforului sintetic, iar pentru uz extern și a camforului racemic. Intern, camforul este folosit ca stimulator al sistemului nervos central și cardi tonic, iar extern ca dezinfectant. **Acțiuni** farmacologice mai puternice **posedă** bromcamforul, **datorită** introducerii bromului **în moleculă**. Bromul induce și **proprietăți** sedative, **echilibrează** procesele cerebrale fundamentale, **în special în** hiperexcitabilitate, și **facilitează** adormirea.

Acidul sulfocamforic și procaina sunt **părți** componente ale sulfocamfocainei, **acțiunea terapeutică** a **căreia** este **identică** cu cea a camforului. **Prezența** procainei **mărește** solubilitatea **în apă** a **substanței** medicamentoase și face **posibilă** administrarea subcutanată, intramusculară și intravenoasă.

CLORHIDRAT DE **AMANTADINĂ**

Amantadini hydrochloridum

Amantadine hydrochloride



$C_{10}H_{18}ClN$

M_r 187,7

Denumirea **chimică**. Clorhidrat de triciclodecan-1-amină.

Sinonime. Midantan.

Descriere. Pulbere **crystalină albă** sau aproape **albă**.

Solubilitate. **Ușor** solubil **în apă și în** etanol 96%. La **încălzire** sublimază.

Identificare. #Pentru identificarea clorhidratului de **amantadină** se prevede:

- metoda **spectroscopică IR**: se **compară** spectrul de **absorbție** al **substanței** de analizat cu cel al **substanței** standard, care trebuie să fie identice;
- **reacția** cu **piridină**, cu **anhidridă acetică** și cu acid clorhidric diluat - apare un precipitat alb, la care se **determină** punctul de topire (147-151°C);
- **reacția** cu nitrit de sodiu și cu acid clorhidric diluat - apare un precipitat alb;

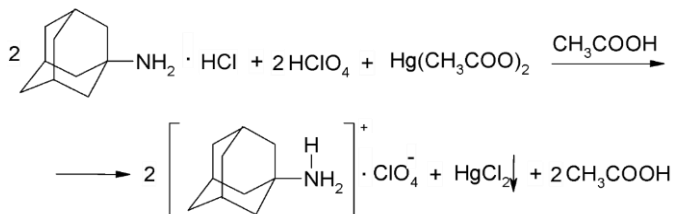
- **reacția** cu nitrat de argint pentru cloruri (vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi și anioni anorganici).

Poate fi **utilizată și reacția** de identificare a clorhidratului de **amantadină** cu **ninhidrină**, **specifică** pentru gruparea **aminică alifatică primară** - apare culoarea **violetă** (vezi 4.6. **Substanțe** medicamentoase din grupul aminoacizilor alifatici).

Teste. #În clorhidrat de **amantadină** se **determină impurități înrudite** chimic, prin metoda cromatografiei de gaze, și metalele grele.

Dozare. #Se prevede determinarea **cantitativă** a clorhidratului de **amantadină** prin metoda acido-**bazică**. Se **titrează** cu hidroxid de sodiu, punctul de **echivalență** fiind pus **în evidență potențimetric**.

Dozarea clorhidratului de **amantadină** se poate efectua și prin titrarea acido-**bazică** în mediu anhidru. Proba de clorhidrat de **amantadină** se **dizolvă** în acid acetic glacial, se **adaugă** acetat de mercur (II) și se **titrează** cu acid percloric 0,1 M **până** la schimbarea culorii violetă în verde (indicator - cristalinel violet):



Conservare. Se **păstrează** la loc uscat.

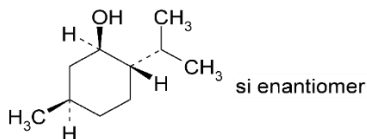
Acțiune farmacologică. Indicații: profilaxia gripei A, tratamentul bolii Parkinson. Mecanismul **acțiunii** antivirale **constă în inhibiția eliminării** acizilor nucleici virali din celula **atacată**, **interferând** cu **funcția** unui domeniu transmembranar al proteinei virale M2. **Inhibă**, de asemenea, asamblarea virionilor **în** cursul **replicării** lor. **Acțiunea antiparkinsoniană, descoperită în 1969**, se **datorează inhibării receptării** dopaminei de **către terminațiile** dopaminergice din corpul striat, **acumulării** ei **în** fantele sinaptice și **ameliorării** transmisiunii impulsului nervos **în** sistemul extrapiramidal. Efectul antiparkinsonian **decrește în câteva luni** și medicamentul trebuie **înlocuit** cu altul.

Forme farmaceutice. Comprimate.

MENTOL

Mentholum racemicum

Menthol, racemic



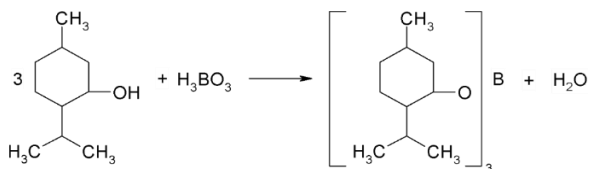
$C_{10}H_{20}O$

M_r 156,3

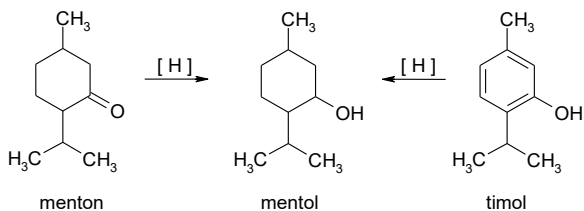
Denumirea **chimică**. (1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-(1-metiletil)ciclohexanol.

Obținere. Pentru **obținerea** mentolului din uleiul de **mentă**, cu un **conținut mărit** de mentol (80%), se **folosește** metoda de **înghețare**, **bazată** pe antrenarea **fracționată** a uleiului. Se **colectează fracția**, ce **conține** mentol cu punctul de fierbere 208-212 °C, **răcită până** la 16 °C și -20 °C.

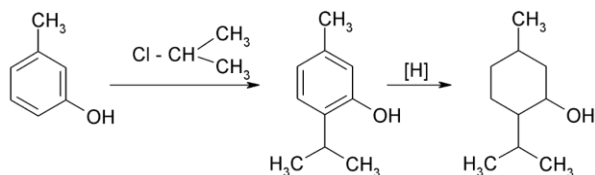
Pentru **obținerea** mentolului din uleiurile cu **conținut** mai mic de mentol, acestea se **încălzesc** cu acid boric. Esterul mentilic al acidului boric **obținut** este hidrolizat prin antrenarea cu vapori de **apă**:



Mentolul poate fi **obținut și** prin reducerea timolului sau mentonului din uleiul de **mentă**:



Pe **scară industrială**, mentolul se **obține** din *m*-crezol:



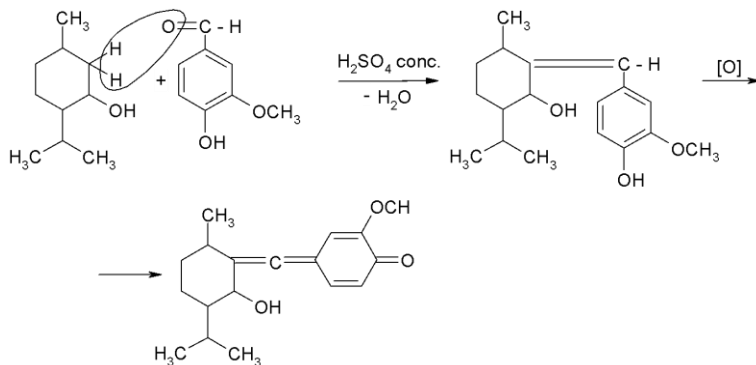
Descriere. Cristale incolor, aciculare, cu miros puternic caracteristic și cu gust la început arzător și apoi răcoritor.

Solubilitate. Puțin solubil în apă, ușor solubil în alcool, în eter, în acid acetic și în uleiuri eterice.

Identificare. #Pentru identificarea mentolului se prevede:

- determinarea puterii rotatorii specifice: de la $-0,2^\circ$ până la $+0,2^\circ$;
- metoda cromatografiei pe strat **subțire**: pe placa **cromatografică** trebuie să apară câte un spot în cazul probei și standardului de mentol, prezentând aceleași dimensiuni și dislocare la aceeași distanță de la linia de start;
- metoda cromatografiei de gaze: se efectuează cu cromatograful de gaze prin compararea cromatogramelor și timpilor de retenție ale substanței de analizat și substanței standard, care trebuie să fie identice;
- reacția cu clorură de dinitrobenzoil în piridină anhidră la încălzire, la răcire se formează un precipitat alb care se spală, se usucă și se determină punctul de topire ($154-157^\circ\text{C}$).

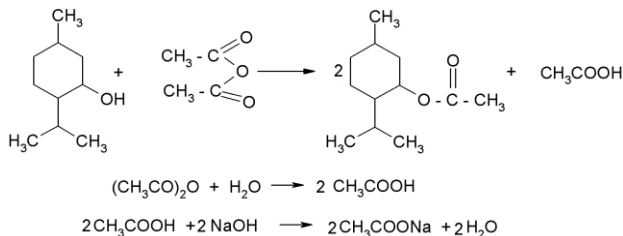
Mentolul poate fi identificat și prin reacția chimică nefarmacopeică cu vanilina în acid sulfuric concentrat; apare culoare galbenă, care trece în roșu-zmeuriu la adăugarea apei:



Poate fi utilizată și reacția de identificare a mentolului cu *p*-dime-tilaminobenzaldehida în acid sulfuric concentrat; apare culoare albastră.

Teste. #În mentol se determină impurități înrudite chimic prin metoda cromatografiei de gaze.

Dozare. #Determinarea **cantitativă** a mentolului este **bazată** pe **reacția** de acetilare cu anhidrida **acetică** în mediul piridinei anhidre. Excesul de anhidridă **acetică** se descompune cu **apă până** la acid acetic, titrat cu hidroxid de sodiu 0,1 M, **în prezența** indicatorului **fenolftaleină**:

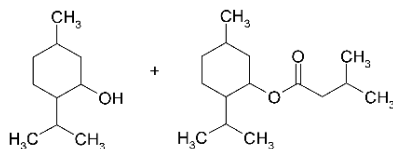


Conservare. Se **păstrează** în vase bine **închise**, la **temperatură** nu mai mare de 15 °C.

Acțiune farmacologică. Mentolul are diverse **întrebunțări** în **medicină**. Extern se **utilizează** în tratamentul simptomatic al migrenei și al congestiei nazale din rinita **alergică**, **răceală** și **sinuzită**, **producând** anestezie prin **vasoconstricție**. Intern se **administrează** sub **formă** de **soluții** în **grețuri**, dureri de stomac, pentru **dezinfecția** intestinelor și a **căilor** biliare. **Datorită acțiunii** dezinfectante, gustului **răcoritor** și aromatic **intră** în **compoziția** unor forme farmaceutice multicomponente precum comprimate pentru supt, emulsii, unguente, geluri.

Forme farmaceutice. Comprimate pentru supt, **soluții**, emulsii, unguente, geluri.

VALIDOL
Validolum
Validol



$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}$

$M_r 156,27$

$\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_2$

$M_r 240,38$

Denumirea **chimică**. (1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-(1-metiletil)ciclohexanol și [5-metil-2-(propan-2-il)ciclohexil](3-metilbutanoat).

Descriere. Lichid uleios, incolor, transparent, cu miros specific de mentol.

Solubilitate. **Uşor** solubil în alcool și în cloroform, insolubil în apă.

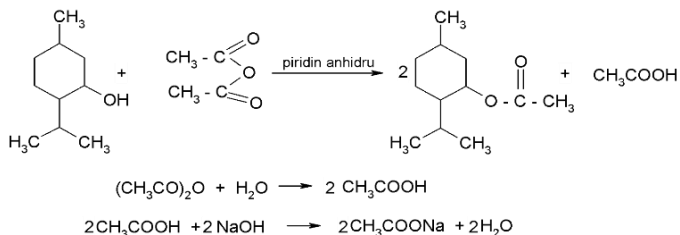
Identificare. #Pentru identificarea validolului se prevede:

- HPLC: pe cromatograma probei de analizat, timpul de **reţinere** al primului pic trebuie **să corespundă** cu timpul de **retenţie** al picului de mentol de pe cromatograma **soluţiei** standard, iar timpul de **reţinere** pentru al doilea pic - cu cel al mentilizovaleratului de pe cromatograma **soluţiei** standard;
- **reacţia** cu vanilina în acid sulfuric concentrat; apare culoare galbenă care trece în roşu-zmeuriu, la **adăugarea** apei (vezi 5.1.4. Mentol) și miros de acid izovalerianic.

Poate fi **utilizată și reacţia** de identificare a mentolului cu *p*-dimetilaminobenzaldehida în acid sulfuric concentrat; apare culoare **albastră**.

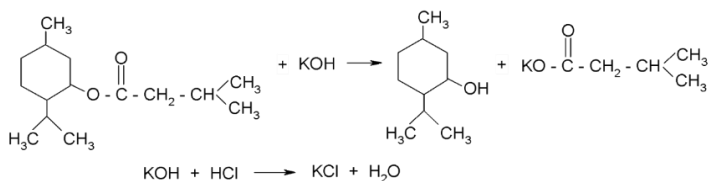
Teste. #În validol se **determină**: aciditate, **impurităţi înrudite** chimic prin metoda HPLC.

Dozare. #Determinarea **cantitativă** a mentolului în validol se **efectuează** prin metoda de acetilare cu anhidrida **acetică**, în mediul piridinei anhidre. Excesul de anhidridă **acetică** se descompune cu **apă până** la acid acetic, titrat cu hidroxid de sodiu 0,5 M, în **prezenţa** indicatorului fenolftaleină:



În paralel, se **efectuează** determinarea cu o **probă-martor** la temperatura camerei.

O **altă metodă** este hidroliza mentilizovaleratului la **încălzirea** prin reflux cu exces de hidroxid de potasiu 0,5 M, timp de 2 ore. Restul de hidroxid de potasiu 0,5 M se **determină** cu **soluţie** de acid clorhidric 0,1 M, în **prezenţa** indicatorului **fenolftaleină**:



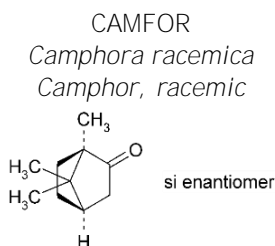
Conservare. Se **păstrează în** vase bine **închise**, la temperatura de **până** la 15 °C.

Acțiune farmacologică. Administrat perlingual contribuie la dilatarea vaselor coronare și induce **acțiune sedativă**.

Indicații: **angină pectorală**, nevroze, isterie, **rău de mare (greață, vomă)**.

Efecte adverse: **grețuri, lăcrimație, amețeli**.

Forme farmaceutice. Comprimat perlinguale.



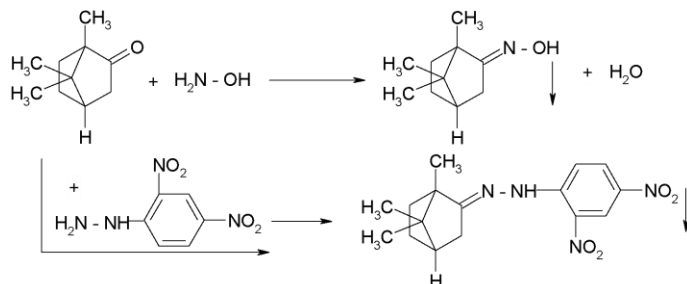
Denumirea **chimică**. 1,7,7-trimetilbicycloheptan-2-onă.

Descriere. Pulbere **crystalină albă** sau aproape **albă**, sau **masă cristalină, translucidă**, foarte **volatilă** chiar și la temperatura camerei.

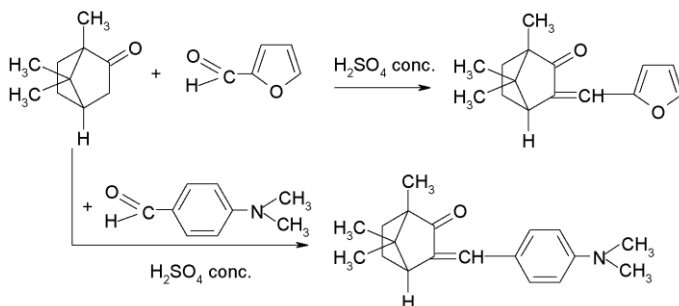
Solubilitate. **Puțin solubil în apă**, foarte **solubil în etanol 96%** și **în parafină lichidă**, solubil **în uleiuri grase**, foarte **puțin solubil în glicerol**.

Identificare. #Pentru identificarea camforului se prevede:

- determinarea puterii rotatorii specifice: de la -0,15° **până** la +0,15° (**soluție 10% în etanol**);
- determinarea punctului de topire: de la 172 °C **până** la 180 °C;
- spectrometrie IR: se **efectuează** cu utilizarea IR-spectrometrului prin compararea spectrului IR al **substanței** de analizat cu cel al **substanței** standard, care trebuie să fie identice;
- **reacțiile** specifice **grupării** ceto prin **substituția** cu aminele: hidroxilamina, hidrazina, fenilhidrazina, 2,4-dinitrofenilhidrazina **în** urma **căroră** se **formează** precipitate albe-**gălbui** de **oximă**, **hidrazonă**, **fenlhidrazonă** și **2,4-dinitrofenilhidrazonă**, la care se **determină** punctele de topire:



Pot fi utilizate și reacțiile de condensare cu aldehidele: *p*-dimetilaminobenzaldehida în acid sulfuric concentrat (colorație roșie) și cu furfuralul în acid sulfuric concentrat (colorație albastru-violet):



Teste. În camfor se determină impurități înrudite chimic prin metoda cromatografiei de gaze și halogeni.

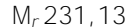
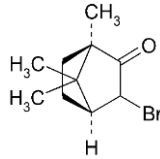
Dozare. Determinarea cantitativă a camforului nu este prevăzută de DAN, însă poate fi utilizată metoda gravimetrică, în urma reacției cu hidroxilamina, sau metoda fotocolorimetrică, în urma reacțiilor de culoare cu aldehidele.

Conservare. Se păstrează în vase bine închise, de sticlă întunecată, la temperatura de până la 15 °C.

Acțiune farmacologică. Camforul este utilizat în unele afecțiuni dermatologice, respiratorii, circulatorii și reumatice. Are acțiune antipruriginoasă, antinevralgică, antiinflamatoare, lubrefiantă și de stimulare a circulației sanguine.

Forme farmaceutice. Soluție alcoolică, soluție uleioasă (ulei camforat), unguent.

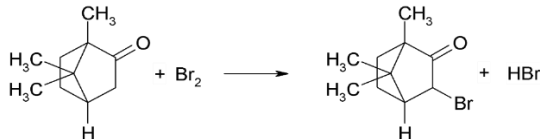
BROMCAMFOR
Bromcamphora



Denumirea **chimică**. 3-brom-1, 7, 7-trimetilbicloheptan-2-onă.

Descriere. Pulbere **cristalină albă** sau aproape **albă**, sau cristale in-
colore.

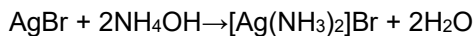
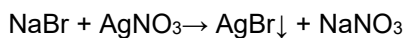
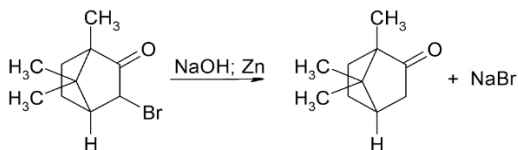
Obținere. Bromcamforul se **obține** prin **interacțiunea** bromului cu camforul **în soluție** de cloroform, la **încălzire**. Acidul bromhidric eliberat se **captează** apoi:



Solubilitate. **Ușor** solubil **în** eter, **în** etanol, **în** cloroform **și** **în** uleiuri grase, practic insolubil **în** apă.

Identificare. Pentru identificarea bromcamforului se propune:

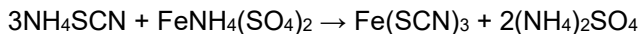
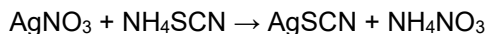
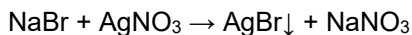
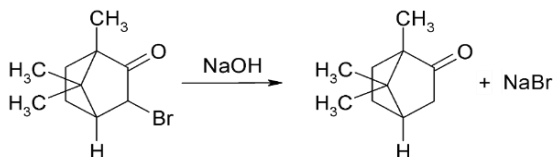
- determinarea punctului de topire: de la 74 °C **până** la 76 °C;
- **reacția specifică** de identificare a bromului covalent care, **în** urma procesului de mineralizare prin fierberea bromcaforului cu pulbere de zinc **în** mediu bazic, se **obține** brom ionic, depistat cu nitrat de argint **în prezența** acidului azotic diluat - se **formează** un precipitat **gălbui**, greu solubil **în soluție** de amoniac:



Pot fi utilizate și reacțiile chimice de identificare specifice camforului: condensarea cu aldehidele (*p*-dimetilaminobenzaldehida în acid sulfuric concentrat și furfurool în acid sulfuric concentrat) și substituția cu aminele (hidroxilamina, hidrazina, fenilhidrazina, 2,4-dinitrofenilhidrazina), în urma cărora se formează precipitate albe-gălbui, la care se determină punctele de topire.

Teste. În bromcamfor se determină impurități înrudite chimic prin metoda cromatografiei de gaze, halogeni și metale grele.

Dozare. Determinarea cantitativă a bromcamforului se efectuează prin metoda argentometrică Volhard în urma mineralizării în mediu bazic:



Conservare. Se păstrează în vase bine închise, din sticlă întunecată.

Acțiune farmacologică. Bromcamforul are proprietăți sedative datorită bromului. Echilibrează procesele fundamentale cerebrale, în special în hiperexcitabilitate. Facilitează adormirea.

Indicații: hiperexcitabilitate, neurastenii, cardioneuroze.

Forme farmaceutice. Comprimate.

CAPITOLUL VI.
SUBSTANȚE MEDICAMENTOASE ORGANICE
 CU **STRUCTURĂ AROMATICĂ. GENERALITĂȚI**

6.1. **Substanțe** medicamentoase din grupul fenolului și chinonei

6.1.1. Caracteristica **generală** a grupului

Substanțe medicamentoase **derivați** de fenol. Fenolii sunt **derivați** ai hidrocarburilor aromatice, care **conțin în moleculă** una sau mai multe grupe hidroxilice, legate direct cu atomii de carbon ai ciclului aromatic.

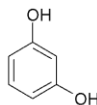
Fenolii se **clasifică în funcție** de **numărul** grupelor hidroxilice **în**: monoatomici, biatomici, triatomici și poliatomici:



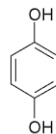
fenol



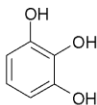
pirocatecol



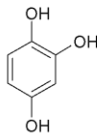
resorcinol



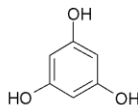
hidrochinona



pirogalol

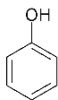


hidroxihidrochinona

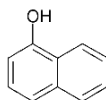


floroglucitol

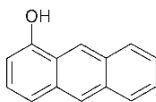
În raport cu **numărul** de inele aromatice condensate din **moleculă**, deosebim fenoli cu un nucleu aromatic, cu **două** inele benzenice condensate - naftoli și cu trei inele benzenice condensate - antranoli și fenantrol:



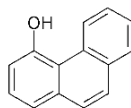
fenol



naftol



antranol



fenantrol

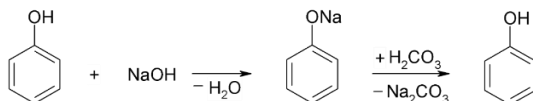
Majoritatea fenolilor se **prezintă** ca **substanţe** solide cristaline, mai rar sub **formă lichidă**. La **acţiunea** luminii **şi** oxigenului din aer, fenolii se **oxidează** cu formarea culorii roz. Fenolii au un miros specific, mai puternic la fenolii monoatomici (fenol, timol) **şi** mai slab la cei biatomici (rezorcinol). Fenolftaleina nu **prezintă** miros.

Fenolii, fiind **uşor** volatili, sunt antrenate de vaporii de **apă**. Cei monoatomici greu se **dizolvă în apă**, solubilitatea fiind mai mare la cei polia-
tomici. Majoritatea fenolilor se **dizolvă în alcool**, **în eter**, **în cloroform**, **în glicerol** **şi în uleiuri grase**.

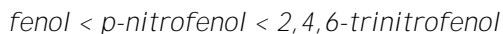
Proprietăţile chimice ale fenolilor sunt **condiţionate** de **prezenţa** grupei hidroxilice, **legată** cu atomul de hidrogen mobil, **şi** de **proprietăţile** aromatice ale inelului benzenic.

Aciditatea fenolilor se **explică** prin **interacţiunea** perechii de electroni ai atomului de oxigen al grupei hidroxil cu α -electronii inelului aromatic. **În** urma acestei **interacţiuni**, atomii de hidrogen devin mai mobili **şi** mai **uşor** se substituie.

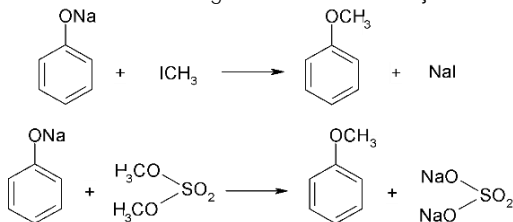
Fenolii se **dizolvă în soluţii** apoase de hidroxid de sodiu cu formarea **fenolaţilor** (spre deosebire de alcooli):



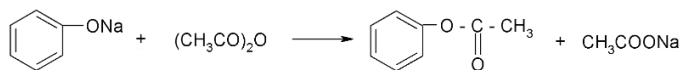
Fenolaţii se descompun sub **acţiunea** acidului carbonic, caracterul acid fiind foarte slab (pKa acid carbonic 6,35 **şi** pKa fenol 9,89). Fenolii, **dizolvându-se în hidroxizi**, nu se **dizolvă în carbonaţi**, pentru **că** se **formează** acid carbonic care imediat descompune **fenolaţii**. **Proprietăţile** acide ale fenolului se **intensifică** sub **influenţa** grupelor de acceptori de electroni (nitro, brom), legate de inelul benzenic:



Fenolii pot forma eteri **şi** esteri. Eterii se **obţin** prin **reacţia** fenolaţilor metalelor alcaline cu halogen sau **alchilsulfaţi**:

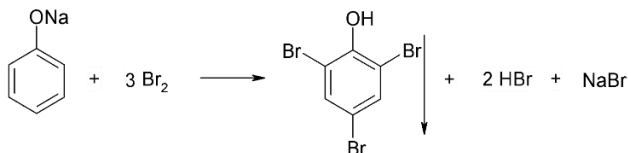


Esterii se **obțin** prin **reacția fenolaților** metalelor alcaline cu anhidride și cu halogenoanhidride, **în** mediu alcalin. Esterii **obținuți** au un anumit punct de topire:



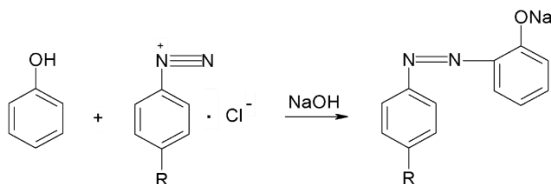
Pentru fenoli sunt caracteristice **reacțiile de substituție**, condiționate de **prezența** ciclului aromatic. Grupul hidroxil **crește** densitatea electronilor **în** inelul benzenic, **în** special **în pozițiile orto și para**, de aceea atomii de hidrogen din molecula fenolului **în poziție orto- și para-** pot fi **ușor substituți** cu halogeni, cu grupele nitro, sulfo ș. a.

Prin tratarea fenolatului de sodiu cu **soluția apoasă** de brom, la rece, se **precipită** imediat 2,4,6-tribromfenolul, sub **formă** de precipitat de culoare **albă** sau **gălbuie**:



În exces de **apă** de brom, 2,4,6-tribromfenolul se **oxidează**, cu formarea unui derivat chinonic.

Fenolii **reacționează ușor** cu **sărurile** de diazoniu, **în** mediu alcalin, cu formarea de **coloranți** azoici. Azocombinarea are loc **în pozițiile orto și para** **în** raport cu hidroxilul fenolic, **în** mediu bazic (pH 9-10), cu formarea azocolorantului de culoare **roșie**:



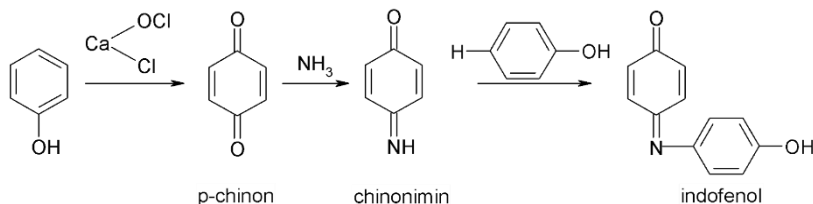
Reacția are loc mai **ușor** **în poziția para**, **în** mediu neutru, la pH 10 **reacția** nu va avea loc din cauza trecerii **sării** de diazoniu **în** sare de diazohidrat.

Majoritatea fenolilor **formează**, cu **soluția de clorură** de fier (III), **compuși complecși**, a **căror culoare și compoziție** depinde de **numărul** grupelor hidroxilice, de **poziția** lor **în inelul benzenic**, de **prezența** altor **grupări funcționale**, de pH și de **temperatură**. De ex., fenolii monoatomici **formează compuși colorați în albastru** (fenol) sau violet (rezorcinol), fenolii biatomici - **în verde (pirocatechină)**, iar fenolii triatomici - **în roșu** (pirogalol) sau violet-închis (floroglucină).

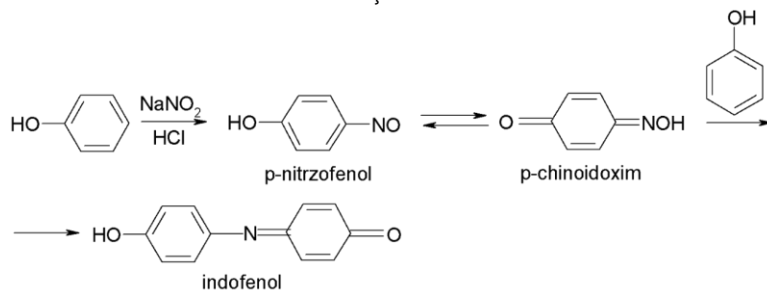
În analiza **farmaceutică** a fenolilor se **utilizează** un **șir de reacții** chimice, bazate pe proprietatea lor de a se oxida **ușor**. **Prezența** grupeii hidroxil **în inelul benzenic schimbă ușor** comportamentul inelului benzenic cu **oxidanții**.

Fenolii, fiind **reducători** puternici, se **oxidează ușor** chiar și cu **oxidanți** slabi, cu formarea unui amestec de **substanțe** colorate cu structura **chinoidică**.

La oxidarea fenolului cu **hipoclorură** de calciu (**hipoclorură** de sodiu, **apă de brom**), **în prezența** amoniacului, se **obține p-chinonă**. Acesta **interacționează** cu **soluția** de amoniac, cu formarea chinoniminului care, la **rândul său, interacționează** cu fenolul rămas. **În urma reacției** se formează indofenolul, colorat **în albastru în prezența** amoniacului:

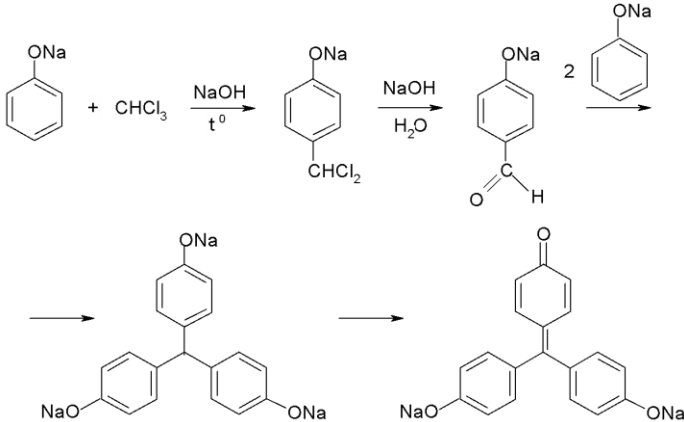


Fenolii, **lipsiți de substituenți în pozițiile orto și para**, la tratarea cu acid azotos formează **p-nitrozofenolul**, **transformându-se în izomerul p-chinoidoxim** care, la **interacțiunea** cu excesul de fenol rămas, **în mediu acid, formează** indofenolul de culoare **roșie**:

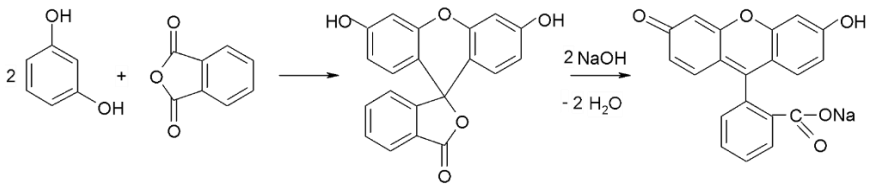


În analiza **farmaceutică** a fenolilor se mai **utilizează reacțiile** de condensare și de oxidare.

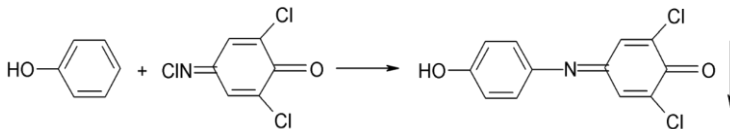
Reacția aurinelor. Fenolul, la **încălzire** cu cloroform **în prezența** hidroxidului de potasiu solid, **formează** colorant aurinic **roșu**:



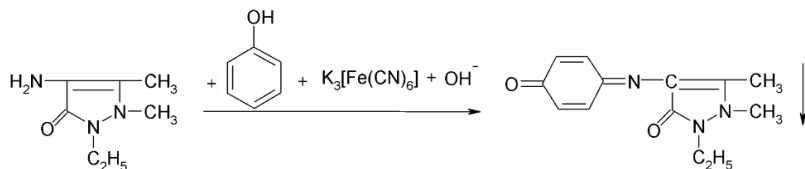
Reacția fluorescenței. La topirea rezorcinei cu **anhidridă ftalică** se **obține** o **topitură** de culoare **roșie-gălbuie**. La dizolvarea topiturii **în soluția** de hidroxid de sodiu apare o **fluorescență** de un verde-intens:



Reacția cu 4-clorimin-2,6-diclorchinonă. Pentru fenolii cu **poziția** orto **nesubstituită** este **caracteristică** reacția de condensare cu 4-clorimin-2,6-diclorchinonă, **în urma căreia** se **formează** indofenoli **colorați** în brun-cafeniu sau galben:

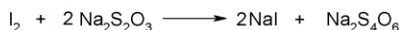
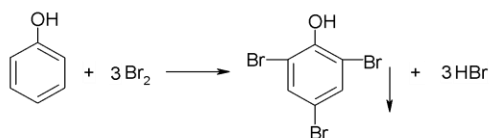


Reacția cu 4-aminoantipirina. Fenolii **interacționează** cu 4-aminoantipirina **în prezența oxidanților** și **în** mediul alcalin cu formarea **coloranților** antipirinici:

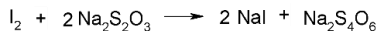
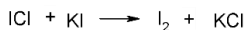
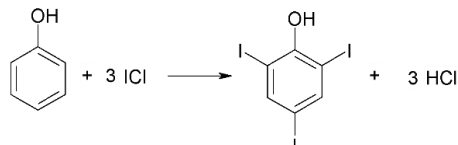


Pentru determinarea **cantitativă** a fenolilor se folosesc metode chimice titrimetrice.

Metoda bromatometrică indirectă. La **acțiunea** bromatului de potasiu, **în prezența** bromurii de potasiu **în** mediu acid, se **eliberează** bromul molecular, care **reacționează** cu **substanța medicamentoasă**. La dozarea fenolului și rezorcinului, surplusul de brom se **determină** iodometric:



Metoda iodclorimetrică. Fenolul se **precipită** cu excesul de titrant - **monoclorură** de iod - sub **formă** de tribromderivat. Excesul de titrant se **determină** iodometric:

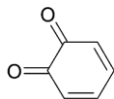


Pentru dozarea **derivaților** de fenol se **întrebuințează** și metode fizico-chimice: spectrofotometria UV-VIS, fotocolorimetria (se **bazează** pe **reacția** de formare a azocolorantului).

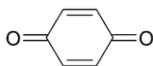
Fenolul și rezorcinolul **posedă** **acțiune antiseptică**, **soluțiile** de fenol fiind **întrebuințate** pentru **dezinfecție în** chirurgie. Deseori fenolul se **folosește și în** calitate de conservant. Rezorcinolul, fiind mai **puțin toxic decât** fenolul, este utilizat extern, sub **formă** de **soluții** apoase sau alcoolice

2-5% și sub formă de unguente și de paste 5-20%, pentru tratamentul bolilor de piele. **Fenolftaleină** se folosește ca remediu purgativ, iar timolul ca remediu antihelmintic și extern pentru gargarisme.

Substanțe medicamentoase **derivați** de chinonă. Chinonele sunt **derivați** ai benzenului, **obținuți** la **substituția** a doi atomi de hidrogen cu doi atomi de oxigen. Deosebim **derivați** de orto și para-chinone:

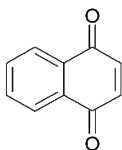


o-chinon

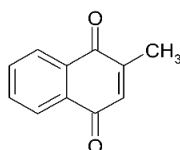


p-chinon

În practica medicală și-au găsit **întrebuințare derivații** 1,4-naftochinonei (oxolina, cu **proprietăți** antivirale) și 2-metil-1,4-naftochinonei (varianțe sintetice ale vitaminelor K naturale: menadion, vicasol, cu **proprietăți** antihemoragice):



1,4-naftochinon

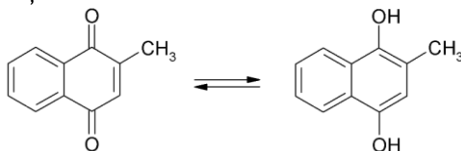


2-metil-1,4-naftochinon

Toți **derivații** 1,4-naftochinonei au **colorație galbenă**, datorită **prezenței legăturilor** nesaturate conjugate. În stare **solidă**, la **lumină UV**, **derivații** 1,4-naftochinonei **posedă fluorescență roșie**, care trece în verde-intens, iar la **acțiunea** unei **soluții** alcoolice de hidroxid de potasiu în oranj.

Derivații 2-metil-1,4-naftochinonei sunt stabili la fierberea prelungită în **soluții** apoase, dar se distrug rapid la **încălzire** în mediu alcalin. Atât **vitamina K naturală**, cât și **menadiona**, sunt **substanțe** solubile în **grăsimi**, de aceea se **administrează împreună** cu **săruri** biliare. Pentru administrarea **parenterală** s-a **obținut** derivatul menadionei solubil în apă - vicasolul.

O **proprietate specifică** a **derivaților** de **chinonă** este capacitatea de a intra **ușor** în **reacții** oxido-reducătoare:



Proprietățile oxido-reducătoare ale chinonelor stau la baza **dozării** acestora (de ex. menadionul se **dozează** prin metoda **cerimetrică**).

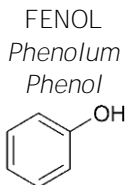
6.1.2. Relații structură - activitate

Substanțe medicamentoase **derivați** de fenol. **Legătura** dintre structura **chimică** a moleculei **substanțelor** medicamentoase **derivați** de fenol și **acțiunea terapeutică** asupra organismului se **explică** prin următoarele:

- la **mărirea lanțului** alchil **crește acțiunea antimicrobiană**;
- alchilfenolii, care **conțin lanț** neramificat, sunt mai activi **în comparație** cu **compuşii** izomerici, cu **grupări** secundare și **tertiare**;
- introducerea halogenilor **în** molecula **substanței** medicamentoase **mărește acțiunea bacteriostatică și fungistatică**, **în funcție** de numărul de atomi de halogen, dar duce și la **creșterea toxicității** de câteva ori;
- introducerea grupei nitro **mărește** toxicitatea;
- introducerea grupei hidroxilice contribuie la **scăderea activității**: rezorcinolul este mai slab **decât** fenolul, iar fenolii triatomici (pirogalol, fluoroglucinol, 1,2,4-trioxibenzen) și omologii lor nu **posedă proprietăți** antibacteriene;
- introducerea grupei hidroxilice duce la **scăderea toxicității**: rezorcinolul este de 3 ori mai inofensiv **decât** fenolul.

Substanțe medicamentoase **derivați** de **chinonă**. Examinarea unui număr mare de **derivați** sintetici ai 1,4-naftochinonei a permis stabilirea **relației** dintre **acțiunea coagulantă** și structura **chimică**:

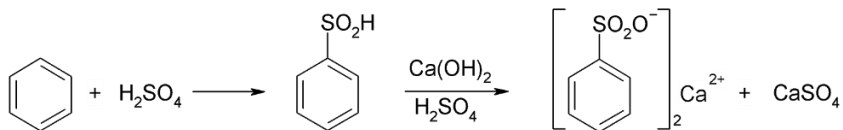
- structura de p-**chinonă** este **indispensabilă**;
- **prezența** grupei metil **în poziția 2** este **esențială**, asigurând **acțiunea hemostatică**;
- **înlocuirea** grupei metil **în poziția 2** duce la pierderea **activității**;
- introducerea **legăturii saturate în poziția 3** scade activitatea aproximativ de 12 ori;
- **acțiunea terapeutică** depinde de lungimea catenei de carbon din **poziția 3**: **acțiunea crește** cu **mărirea** catenei de carbon **până** la C20, iar **creșterea** de mai departe a lungimii **lanțului** de carbon nu **schimbă** semnificativ **acțiunea** (catena din 20 atomi de carbon **poliizopentanică** este **optimă**, iar scurtarea catenei produce **scăderea activității**);
- introducerea grupelor **-SO₃H și -SO₃Na** contribuie la **creșterea solubilității în apă**;
- inelul aromatic nu trebuie să aibă **substituenți**.



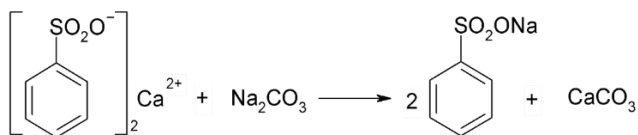
Denumirea **chimică**. Oxibenzen.

Obținerea. Fenolul se **obține** prin:

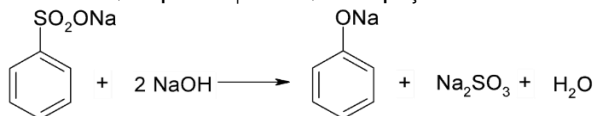
- extragerea din surse naturale (gudroanele **cărbunilor** de **pământ**, petrol etc.);
- topirea acizilor sulfonici aromatici cu hidroxid de sodiu. Surplusul de acid sulfuric se **precipită** cu hidroxid de calciu. **În** aceste **con-diții**, acidul benzensulfonic trece **în** sare de calciu **solubilă** în apă:



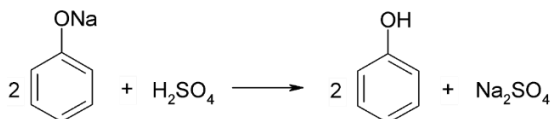
Filtratul, ce **conține** sarea de calciu a acidului benzen sulfonic, se **prelucrează** cu carbonat de sodiu:



Sarea de sodiu, **după** evaporare, se **topește** cu hidroxid de sodiu:



Fenolatul se **tratează** cu acid sulfuric, iar fenolul **obținut** se **purifică** prin antrenare cu vapori. Se **acumulează fracția** cu temperatura de fierbere 178-182 °C:



Descriere. Cristale aciculare, incolore sau slab **gălbui** (la expunere la **lumină și** la aer se **colorează în roz**), delicvescente.

Solubilitate. Solubil **în apă**, foarte **ușor** solubil **în** etanol 96%, glicerol, **clorură** de metilen.

Identificare. #Pentru identificarea fenolului se prevede:

- **reacția** cu **hipoclorură** de sodiu **în prezența** amoniacului (vezi 6.1.1. Caracteristica **generală** a grupului);
- **reacția** cu clorura de fier (III) (vezi 6.1.1. Caracteristica **generală** a grupului);
- **reacția** cu apa de brom (vezi 6.1.1. Caracteristica **generală** a grupului).

Fenolul mai poate fi identificat **și** prin alte **reacții** prezentate **în** 6.1.1. Caracteristica **generală** a grupului. Calitativ poate fi determinat **după** punctul de topire (trebuie **să** fie 39,5 °C) sau temperatura de fierbere (trebuie **să** fie 178-182 °C).

Teste. #Se prevede determinarea **acidității și** a crezolului.

Dozare. #Se prevede dozarea fenolului prin metoda **bromatometrică indirectă** (vezi 6.1.1. Caracteristica **generală** a grupului).

Fenolul poate fi dozat **și** prin metodele: **iodclorimetrică**, **spectrofotometrică UV-VIS**, **fotocolorimetrică** (**în** baza **reacției** de formare a azocolorantului).

Conservare. Se **păstrează în** vase bine **închise**, la loc ferit de **lumină**. **În prezența** oxigenului, la **lumină**, fenolul se **oxidează și își** poate modifica culoarea **în roz sau până la roșu-brun**.

Acțiune farmacologică. **În medicină**, fenolul se **utilizează** pentru tratarea **locală** a **gâtului roșu**, a bolilor de piele, ca antiseptic **și** analgezic, precum **și** ca dezinfectant **în intervențiile** chirurgicale, conservant **în** vaccinuri **și în** seruri.

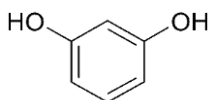
În prezent, fenolul se **utilizează** rar, din cauza **toxicității** sporite, **provocând** degradarea proteinelor, observată prin atacul coroziv asupra mucoaselor (ochi, tract respirator) **și** asupra pielii. Expunerea **repetată** sau **prelungită** la fenol se poate solda cu dermatite **și** chiar arsuri de gradul doi sau trei. Respirator, efectele nocive se pot manifesta prin edem pulmonar, cardiac, rar aritmii, iar neurologic prin convulsii **și comă**.

Deoarece fenolul se absoarbe relativ **ușor** prin piele, este **posibilă și** **intoxicația sistemică**, pe **lângă** arsurile locale. **Cantități** mari de fenol absorbite, chiar **și** pe o **porțiune mică** de piele **nedeteriorată**, pot induce paralizia sistemului nervos central **și** hipotermie **severă**.

Decontaminarea de fenol se poate face prin **spălare** cu polietilenglicol, alcool isopropilic sau cu **cantități** mari de **apă**.

Forme farmaceutice. **Soluție** pentru uz extern, **intră în componența** unor **soluții** combinate.

REZORCINOL
Resorcinolum
Rezorcinol



$C_6H_6O_2$

$M_r 110,1$

Denumirea **chimică**. Benzen-1,3-diol sau meta-dioxibenzen.

Descriere. Pulbere sau cristale incoloro sau cu **nuață gălbuie** (la expunerea la **lumină și** la aer se **colorează în roz**).

Solubilitate. Foarte **ușor** solubil **în apă, în** etanol 96%.

Identificare. #Pentru identificarea rezorcinolului se prevede:

- determinarea punctului de topire: 109-112 °C;
- **reacția** cu cloroform **în prezența** hidroxidului de potasiu: formarea aurinelor (vezi 6.1.1. Caracteristica **generală** a grupului);
- **reacția** cu hipoclorura de sodiu **în prezența** amoniacului (vezi 6.1.1. Caracteristica **generală** a grupului);
- **reacția** cu anhidrida **ftalică**: formarea fluoresceinei (**fluorescența** verde **în UV**) (vezi 6.1.1. Caracteristica **generală** a grupului).

Rezorcinolul poate fi identificat **și** prin alte **reacții** prezentate **în** 6.1.1. Caracteristica **generală** a grupului.

Teste. #Se prevede determinarea **impurităților înrudite** chimic: fenol, pirocatecol.

Dozare. #Se prevede dozarea rezorcinolului prin metoda **bromometrică indirectă** (vezi 6.1.1. Caracteristica **generală** a grupului).

Rezorcinolul poate fi dozat **și** prin metodele: **iodclorimetrică, spectrofotometrică UV-VIS, fotocolorimetrică** (în baza **reacției** de formare a azocolorantului).

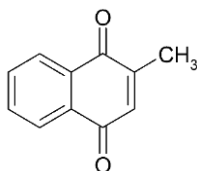
Conservare. Se **păstrează în** vase bine **închise**, la loc ferit de **lumină**. **În prezența** oxigenului, la **lumină**, rezorcinolul se **oxidează și își** poate modifica culoarea **în roz sau până la roșu-brun**.

Acțiune farmacologică. Rezorcinolul este mai **puțin** toxic **decât** fenolul, iar **acțiunea antiseptică** mai **puternică, datorită** introducerii unei

grupe hidroxilice suplimentare în inelul benzenic aromatic. Astfel, rezorcinolul are un spectru de aplicare mai larg: ca antiseptic și ca analgezic se folosește, sub formă de unguent, pastă și soluție apoasă și alcoolică. Pentru tratarea locală a bolilor de piele.

Forme farmaceutice. **Soluție** pentru uz extern, **pastă**, unguent.

MENADION
Menadionum
Menadione



$C_{11}H_8O_2$

$M_r 172,2$

Denumirea **chimică**. 2-metilnaftalen-1,4-dionă.

Descriere. Pulbere **cristalină, galbenă**.

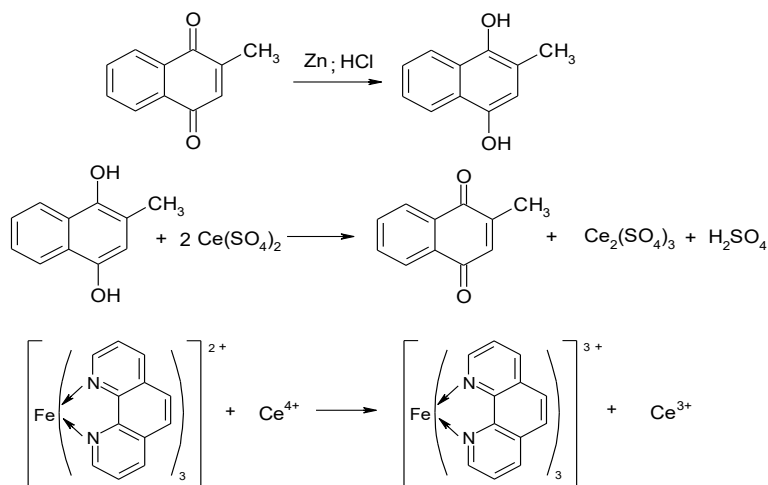
Solubilitate. Practic insolubil în apă, ușor solubil în toluen, puțin solubil în alcool și în metanol; instabil la lumină.

Identificare. #Pentru identificarea menadionului se prevede:

- determinarea punctului de topire: 105-108 °C;
- spectroscopia IR prin compararea spectrelor IR al substanței de analizat cu cel al substanței standard, care trebuie să fie identice;
- reacția cu soluția amoniacală și etil-ciano-acetat: **colorație albastră-violetă** ce dispare la adăugarea acidului clorhidric;
- reacția cu acidul clorhidric: la încălzire apare **colorație roșie**.

Teste. #Se prevede determinarea impurităților înrudite chimic.

Dozare. #Se prevede dozarea menadionului prin metoda cerimetrică, bazată pe proprietățile oxido-reducătoare, se efectuează după reducere cu zinc, în mediul acid:



Menadionul mai poate fi dozat prin metodele: **iodclorimetrică**, **spectrofotometrică UV-VIS**.

Conservare. Se **păstrează în vase bine închise**, la loc ferit de **lumină**.

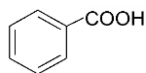
Acțiune farmacologică. Menadionul contribuie la **creșterea** producției factorilor de coagulare a **sângelui II, VII, IX, X în ficat**, **accelerând** producerea de **protrombină și formarea cheagurilor fibrinice**, necesare pentru coagularea **normală a sângelui**. Menadionul se **utilizează** ca hemostatic și coagulant **în sângerări de etiologie diferită**.

Forme farmaceutice. Comprimate.

6.2. Analgezice-antipiretice. **Substanțe** medicamentoase din grupul acizilor aromatici, p-aminofenolului și pirazolului

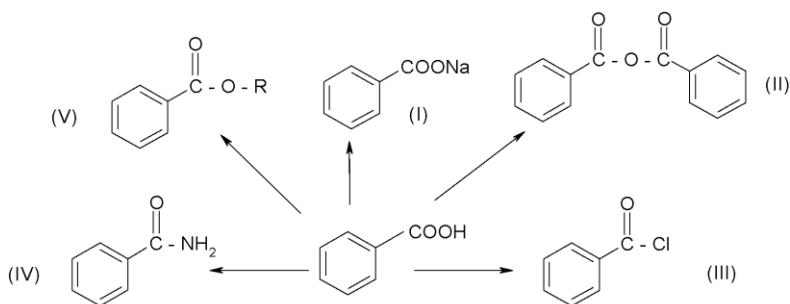
6.2.1. Caracteristica **generală** a grupului

Substanțe medicamentoase **derivați** de acizi aromatici. Acizii aromatici sunt **derivați** de hidrocarburi aromatice, la care un atom de hidrogen din inelul benzenic (sau **cățiva**) este substituit cu grupa **carboxilică**. Cel mai simplu reprezentat din grupul acizilor aromatici este acidul benzoic.



Introducerea în molecula aromatică a diverselor grupe funcționale determină diversitatea acizilor aromatici: acid salicilic, fenilsalicilat, salicilamidă etc. În funcție de proprietățile fizice, derivații acizilor aromatici sunt pulberi microcristaline albe sau cristale incolore, fără miros. Formele acide nu se dizolvă în apă, dar sunt solubile în solvenți organici. Sărurile acizilor aromatici se dizolvă foarte ușor în apă.

Proprietățile chimice ale derivaților de acizi aromatici sunt condiționate de proprietățile acide, de posibilitatea descompunerii hidrolitice (compuzii cu grupare esterică și amidică), prezența hidroxidului fenolic - liber sau substituit. Se pot forma săruri (I), anhidride (II), halogenoanhidride (III), amide (IV), esteri (V) etc.:

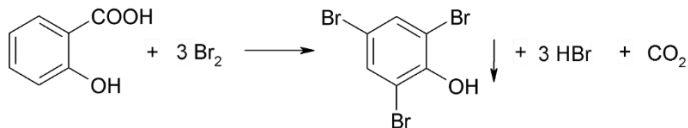


Acizii aromatici au proprietăți acide mai mari decât cei alifatici, ceea ce se explică prin prezența și influența inelului aromatic (pK_a acidului benzoic este 4,18, iar pK_a acidului acetic - 4,76). Introducerea în inelul benzenic a grupei hidroxilice în poziția orto, față de gruparea carboxilică, duce la intensificarea proprietăților acide (pK_a acidului salicilic este 3,00). Esterificarea grupei hidroxilice aromatice contribuie la scăderea proprietăților acide. Prin urmare, acidul acetilsalicilic (pK_a 3,48) are proprietăți acide mai slabe, decât acidul salicilic.

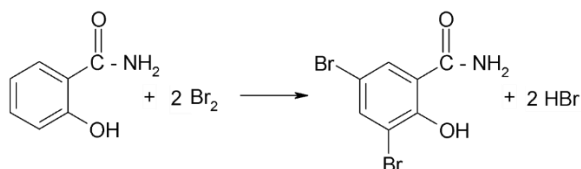
Acizii minerali, având proprietăți acide mai puternice, elimină acizii aromatici din soluțiile sărurilor lor. Astfel, la acțiunea acidului clorhidric asupra soluției apoase de benzoat de sodiu sau salicilat de sodiu, se formează acid benzoic sau acid salicilic sub formă de precipitat alb, insolubil în apă. Acidul aromatic format poate fi identificat și după temperatura de topire.

Derivații acizilor aromatici, cu grupele funcționale carboxilică și hidroxilică fenolică nesubstituite, interacționează ușor cu hidroxizii și cu carbonații metalelor alcaline, formând săruri solubile.

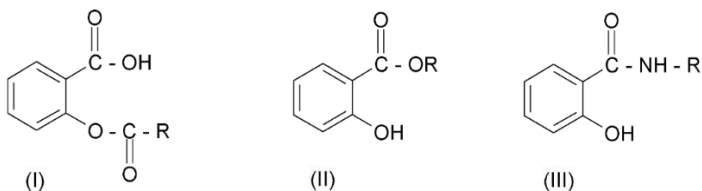
Reacțiile de substituție electrofilă sunt caracteristice pentru compușii cu hidroxil fenolic: acid salicilic, salicilamidă, fenilsalicilat etc. La acțiunea apei de brom asupra acidului salicilic are loc decarboxilarea și se formează un precipitat alb de tribromfenol:



Salicilamida, la bromurare, formează precipitat alb de 3,5-dibromsalicilamidă:



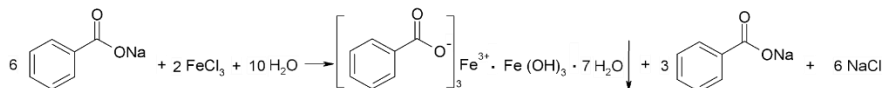
Reacțiile de descompunere hidrolitică sunt caracteristice derivaților de esteri ai acidului salicilic (I și II) și derivaților amidei acidului salicilic (III):



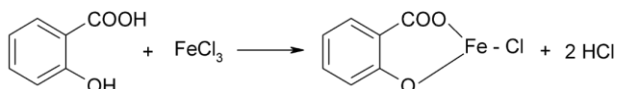
Fenilsalicilatul hidrolizează cu soluția de hidroxid de sodiu, la încălzire. După răcire, în urma acidulării cu acid sulfuric diluat, se formează precipitat alb cristalin de acid salicilic și se simte miros de fenol.

La hidroliza acidă a fenilsalicilatului se simte miros de fenol. La hidroliza alcalină, salicilamida formează amoniac și salicilat, iar la hidroliza acidă - precipitat alb de acid salicilic și ion de amoniu.

Reacțiile comune de identificare ale acizilor aromatici sunt cele cu soluțiile sărurilor metalelor grele (sulfat de cupru, clorură de cobalt (II), clorură de fier (III), acetat de plumb), caracteristice grupării carboxilice, și în urma cărora se formează precipitate de culori diferite. Astfel, ionul benzoat formează cu clorura de fier (III) un precipitat de culoare galben-roz:



Ionul salicilat **formează** cu clorura de fier (III) **compuși complecși** de diferite culori **în funcție** de pH-ul mediului. Astfel, la un pH 2,0-3,0 se **formează** monosalicilat colorat **în violet**:



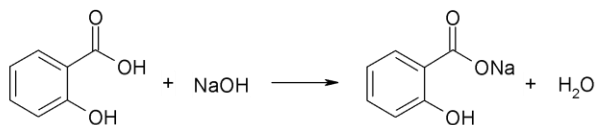
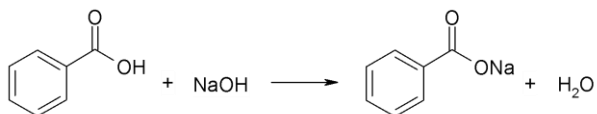
La pH-ul 3,0-8,0 se **formează** disalicilat de culoare **roșie**, iar la pH-ul 8,0-10,0 - trisalicilat de culoare **galbenă**.

Acidul salicilic **posedă** concomitent **proprietăți** de acid și de fenol. În calitate de fenol, acidul salicilic **reacționează** cu **soluția** de **clorură** de fier (III) și cu **soluția** de **aldehidă formică** în acid sulfuric concentrat (reactivul Marquis). În **legătură** cu **prezența** grupei carboxilice, în **comparație** cu fenolii, acidul salicilic se dizolvă nu doar în baze alcaline, dar și în **carbonați**.

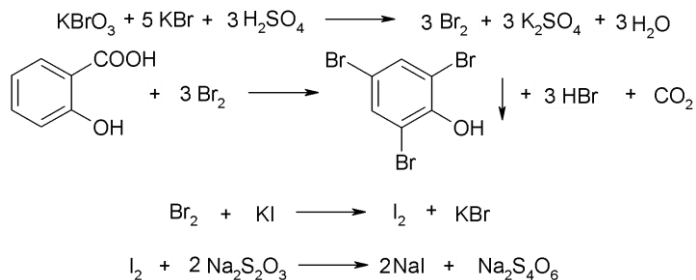
Derivații amidei acidului salicilic se **cercetează** la **prezența** hidroxilului fenolic, substituit cu **soluția** de **clorură** de fier (III) se **formează** o **colorație roșie-violetă**.

Identitatea **sărilor** de sodiu ale acidului benzoic se **determină** și **după** ionul de sodiu.

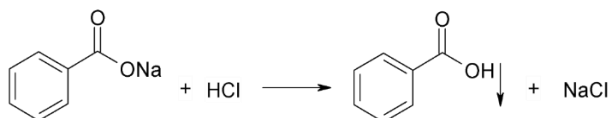
Determinarea **cantitativă** a acidului benzoic și a acidului salicilic se **efectuează** prin metoda de neutralizare **alcalimetrică** în mediu hidro-alcolic, deoarece **substanțele** medicamentoase **derivați** de acizi aromatici sunt insolubile în apă:



Acidul salicilic, fiind și un fenol, poate fi determinat cantitativ și prin metoda **bromatometrică indirectă**. Excesul de brom se **determină** iodometric:

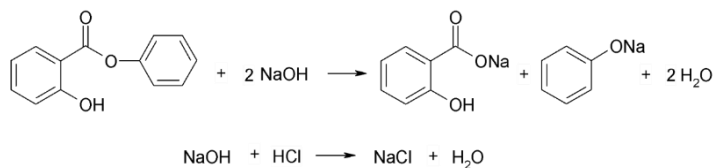


Benzoatul de sodiu se **determină** cantitativ prin metoda acido-bazică, prin titrarea cu acid clorhidric, **în prezența** eterului și indicatorului metiloranj. Solventul organic este folosit pentru a extrage precipitatul **obținut în urma reacției**:

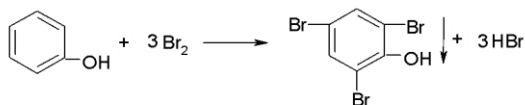
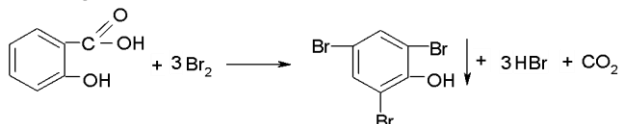
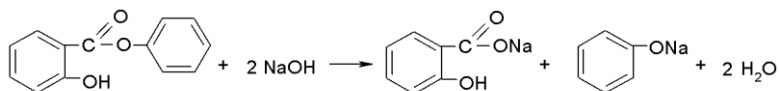


Dozarea acidului acetilsalicilic se **efectuează** prin metoda de neutralizare **în** mediu hidro-organic (pentru a preveni hidroliza), **în** baza grupării carboxilice.

Fenilsalicilatul se **determină** cantitativ **după** hidroliza **bazică și** titrarea excesului de hidroxid de sodiu cu acid clorhidric:



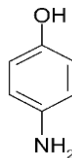
Fenilsalicilatul poate fi determinat cantitativ și prin metoda bromatometrică **indirectă după** produsele de **hidroliză**:



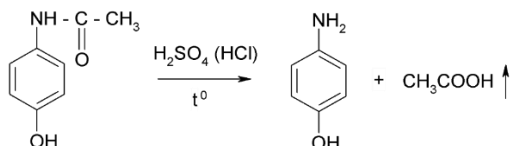
Determinarea **cantitativă** a **substanțelor** medicamentoase, ce **conțin** gruparea **amidică (salicilamidă)**, se **efectuează după conținutul** de azot **în moleculă** (metoda Kjeldahl) (vezi 4.6. **Substanțe** medicamentoase din grupul aminoacizilor alifatici).

Substanțe medicamentoase **derivați** de *p*-aminofenol. **Derivații** *p*-aminofenolului sunt **compuși** chimici la care un atom de hidrogen al inelului benenic, din **poziția para față** de hidroxilul fenolic, este substituit de gruparea **aminică aromatică primară**.

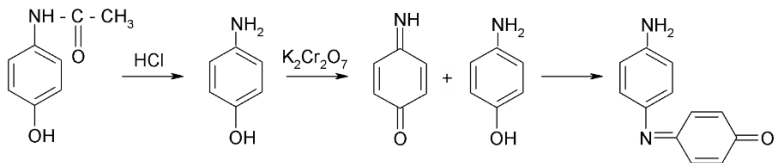
Cele mai importante **substanțe** medicamentoase **derivați** ai *p*-aminofenolului sunt fenacetina și paracetamolul. **Proprietățile** chimice ale **derivaților** *p*-aminofenolului, **condiționate** de **prezența** radicalului de *p*-aminofenol (capabil de a se oxida) și a radicalului de **acetanilidă** (descompunerea **hidrolitică** cu determinarea **ulterioară** a produselor hidrolizei: acid acetic și **amină aromatică primară**), sunt utilizate la identificarea **substanțelor** medicamentoase.



La **încălzirea** paracetamolului cu acid sulfuric diluat (acid clorhidric diluat) se simte miros de acid acetic:

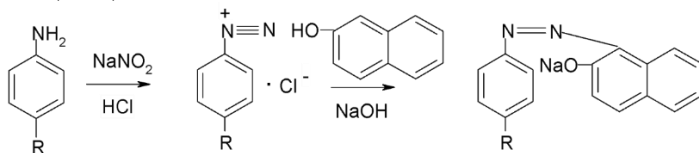


La fierbere cu acid clorhidric diluat, paracetamolul se supune descompunerii hidrolitice cu formare de acid acetic și *p*-aminofenol. Acidul acetic poate fi identificat **după** miros, iar *p*-aminofenolul se **oxidează** cu bicromat de potasiu **până** la chinonimin. Acesta **reacționează** cu *p*-aminofenolul, care nu a **reacționat**, cu formarea colorantului indofenolic violet:

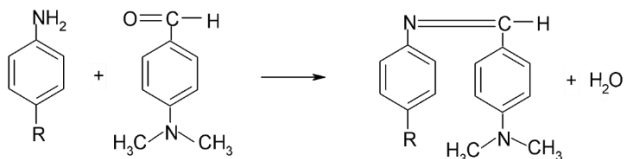


Pentru *p*-aminofenol sunt caracteristice și **reacțiile** specifice grupei aminice aromatice primare:

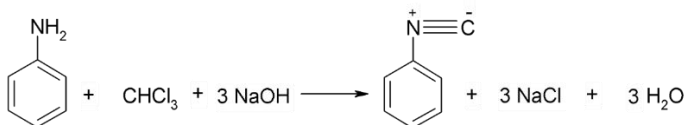
- formarea azocolorantului în urma diazotării grupei aminice la **interacțiunea** cu nitrit de sodiu și cu acid clorhidric. Sarea de diazoniu **formată** se **cuplează** cu β-naftol în mediu bazic cu **aparitia** unei **colorații roșu-oranj**:



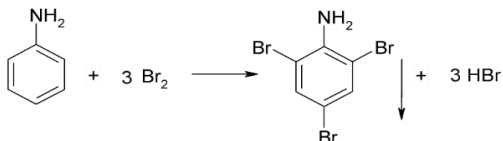
- formarea bazei Schiff de culoare **galbenă** în urma reacției de **substituție nucleofilă** dintre gruparea **aminică aromatică** și gruparea **aldehidică** a *p*-dimetilaminobenzaldehidei:



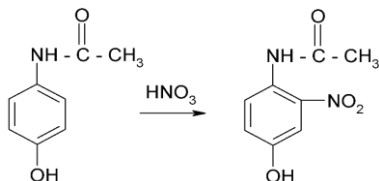
- formarea izonitrilului în urma **reacției** cu **soluția alcoolică** de hidroxid de sodiu și cloroform, depistat **după** mirosul specific **neplăcut**:



- **substituția electrofilă** cu apa de brom cu formarea de precipitat alb-gălbui de mono-, di- sau tri-bromderivat, prin **substituția** bromului în inelul benzenic, **în pozițiile orto, meta și/sau para, față** de gruparea **aminică aromatică primară** (substituent de gradul I):

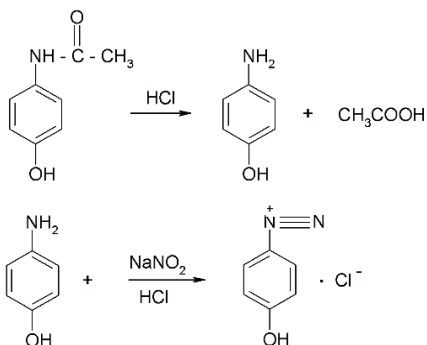


La **interacțiunea** paracetamolului cu acid azotic diluat apare culoarea **galbenă** a 3-nitro-4-acetaminofenolului:

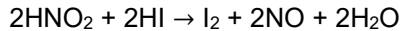
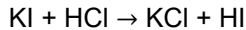
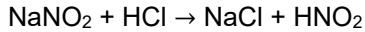


Datorită prezenței grupei hidroxilice fenolice, paracetamolul poate fi identificat și prin **reacția** cu clorura de fier (III), **formând o colorație** albastru-violetă. **Prezența** hidroxiului fenolic **condiționează și proprietățile** reductoare ale paracetamolului, reduce argintul metalic din **soluția amoniacală** a nitratului de argint. Paracetamolul **intră și în reacție** de oxido-reducere cu reactivul Marquis, **formând o colorație** roșie.

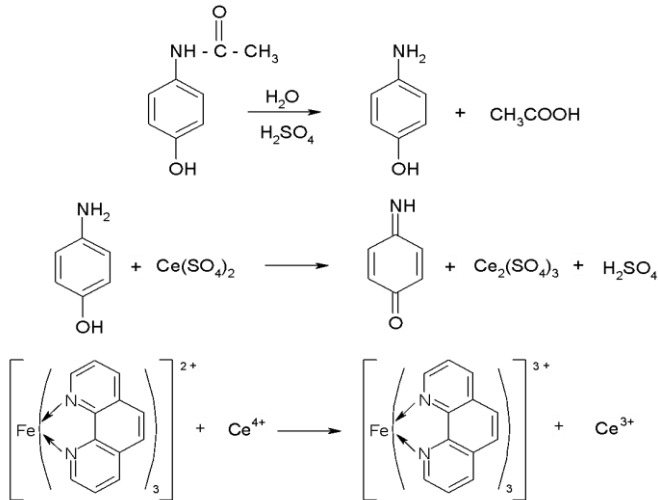
Determinarea **cantitativă** a paracetamolului poate fi **efectuată** prin metoda **nitritometrică după hidroliza acidă, bazată pe interacțiunea** grupării aminice aromatice primare cu nitritul de sodiu (titrant) și cu acidul clorhidric. **Reacția** de diazotare decurge cu o **viteză mică**, iar pentru accelerare, titrarea se va efectua la rece (8-10 °C), **în prezența** catalizatorului **bromură** de potasiu:



Punctul de **echivalență** poate fi determinat **potențiomtric**, folosind indicatorul intern - **tropeolină** (de la violet la galben-deschis) sau amestec de **tropeolină** cu albastru de metilen (de la zmeuriu la albastru), sau folosind indicatorul extern - **hârtie îmbibată** cu **iodură** de potasiu **și** cu amidon (se ia **câte o picătură** din **soluția** de analizat **și** se **aplică** pe indicatorul extern **până** la **aparitia** culorii albastre), **în** care au loc **reacțiile**:



Determinarea **cantitativă** a paracetamolului poate fi **efectuată și** prin metoda **cerimetrică**: titrarea cu sulfat de ceriu (IV) a *p*-aminofenolului **obținut în** urma hidrolizei acide, **în prezența** indicatorului **feroină** (de la roșu **până** la galben-verzui):



Dozarea paracetamolului poate avea loc **și** prin metoda **cerimetrică indirectă**.

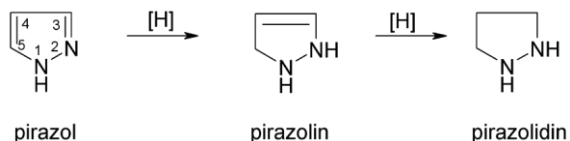
Substanțe medicamentoase **derivați** de pirazol. **Derivații** de pirazol sunt **compuși** heterociclici care **conțin** nucleul pirazolic cu **următoarea formulă** de structură:



Pirazolul are caracter aromatic, **datorită** sistemului **6π**-electronic conjugat, **în** care **intră** trei electroni ai atomului de carbon **și** trei electroni ai atomilor de azot. Caracterul aro-

matic permite **derivaţilor** de pirazol de a intra **în reacţii** de **substituţie**, de hidrogenare, de nitrare etc.

Pirazolul are **proprietăţi** slab bazice (pKa 2,53), deoarece perechea de electroni ai unuia dintre atomii de azot se **leagă adăugător** cu al doilea atom de azot printr-o **interacţiune electrostatică**. Formele reduse ale pirazolului (pirazolina şi pirazolidina) **posedă proprietăţi** bazice mai pronunţate:



Proprietăţile bazice ale **derivaţilor** pirazolului **condiţionează** formarea cu reactivii generali de precipitare a **compuşilor complecşi coloraţi** şi insolubili.

Pirazolul are **şi proprietăţi** slab acide (pKa 14), **condiţionate** de atomul de hidrogen de la azotul din **poziţia 1**, care poate fi foarte **uşor** substituit cu metalele alcaline, cu magneziu **şi** cu argint.

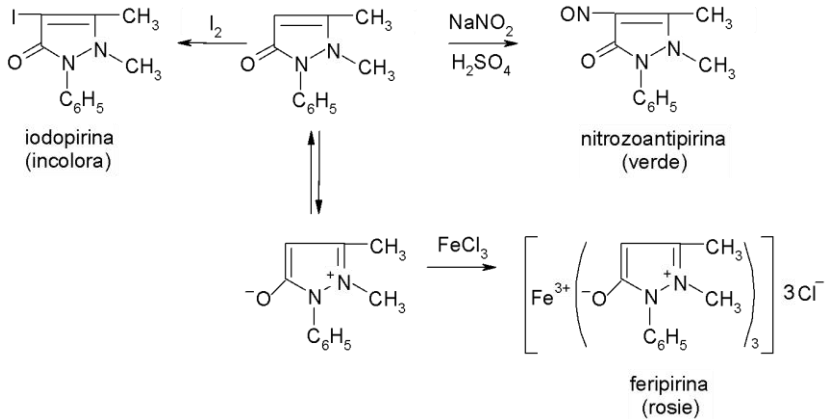
Proprietăţile acido-bazice sunt **influenţate** şi de natura substituentului (**în** special la carbonul din **poziţia 4**). Metamizolul, fiind o sare **sodică** a acidului sulfuric, **posedă proprietăţi** neutre **în soluţiile** apoase. Fenazona **formează** o sare **internă** a aminei quaternare - fenolbetain (betain), ceea ce **explică** şi solubilitatea ei **în apă**:



Proprietăţile acido-bazice **condiţionează** formarea **compuşilor complecşi coloraţi**, insolubili cu **sărurile** metalelor grele **în soluţii** diluate de baze. Astfel, cu sulfatul de cupru (II) **formează** precipitat albastru-deschis, cu nitratul de argint - precipitat alb, cu clorura de fier (III) - precipitat brun.

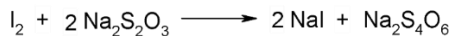
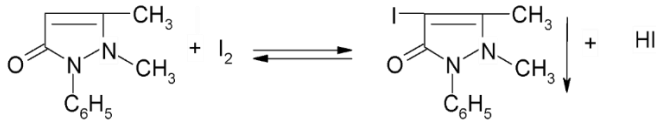
O proprietate **chimică caracteristică** pentru **derivaţii** pirazolului este capacitatea de a se oxida, **dependentă** de caracterul substituentului la C⁴. Produsele de oxidare, structura **căroră** este destul de **variata**, sunt **coloraţi** **în** diferite culori, **în funcţie** de caracterul oxidantului **şi** de **condiţiile** de efectuare a **reacţiilor**.

Fenazona, **în soluţiile** apoase, nu se **oxidează**, dar cu **soluţiile** de iod **şi** de nitrit de sodiu **formează** produse de **substituţie**, iar cu clorura de fier (III) - o sare **complexă**:

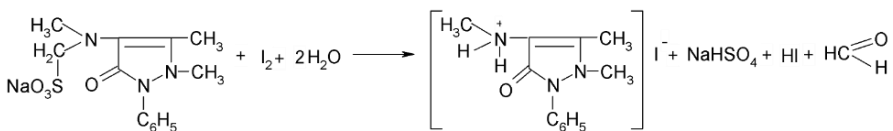


Nu există o metodă comună de dozare a derivaților pirazolului, la baza metodelor fiind reacțiile de substituție, de reducere sau proprietățile acide.

Determinarea cantitativă a fenazonei poate fi efectuată prin metoda iodometrică indirectă, bazată pe reacția de substituție a atomului de hidrogen mobil din poziția 4 cu iod și formarea monoiodantipirinei (iodopirinei). Pentru a evita reversibilitatea reacției, acidul iodhidric format se neutralizează cu acetat de sodiu. Monoiodantipirina formată poate adsorbi pe suprafața sa iodul, iar pentru a preveni aceasta, se adaugă cloroform sau etanol:



Metamizolul sodic poate fi dozat prin metoda iodometrică, bazată pe reacția de oxidare cu iod 0,1 M în mediu slab acid hidroalcoolic:



În punctul de echivalență apare culoarea galbenă (culoarea iodului).

6.2.2. Relații structură - activitate

Substanțe medicamentoase **derivați** de acizi aromatici. În medicină, acizii aromatici se **utilizează** ca antiseptici slabi, cei mai **cunoscuți** fiind acizii benzoic și salicilic. **Datorită prezenței** grupei carboxilice, care **conferă proprietăți** acide, acizii aromatici sunt **administrați** doar extern, la folosirea **internă** producând **acțiune iritantă**.

În practica **medicală** sunt utilizate pe larg **sărurile** acizilor aromatici și esterii lor. Fenilsalicilatul este un ester al acidului salicilic, descoperit în 1886, în urma **cercetărilor întreprinse** cu scopul de a se **obține compuși lipsiți** de efecte iritante și neplăcute. Astfel, gruparea **carboxilică** a fost **blocată** prin introducerea fenolului, **formându-se** un ester. **Cercetările** ulterioare au relevat **că** fenilsalicilatul, la trecerea prin stomac, nu se descompune și nu **irită** mucoasa acestuia, iar în mediul alcalin al intestinelor **hidrolizează**, formând salicilat de sodiu și fenolat de sodiu, care **posedă acțiunea terapeutică dezinfectantă**. Hidroliza decurge lent, produsele obținute se absorb treptat și nu se **acumulează în cantități** mari, asigurând astfel o **acțiune mai prelungită** a preparatului.

Introducerea **grupării** aminice în **poziția** para a acidului salicilic a contribuit la **aparitia derivaților** acidului p-aminosalicilic, cu **proprietăți** antibacteriene **pronunțate**. De ex., mesalazina **suprimă** activitatea unor bacterii intestinale, în special a *Escherichia coli*.

Medicamentele analgezice și antipiretice cuprind un grup heterogen de **compuși**, cu **structură chimică diferită**, dar cu efecte farmacologice și **reacții adverse asemănătoare**.

Analgezia și **acțiunea antipiretică** sunt atribuite unei **acțiuni** metabolice comune de diminuare a sintezei prostaglandinelor ca urmare a **inhibării** cicloxigenazei, **enzimă** ce **catalizează** ciclizarea **oxidativă** a acidului arahidonic, cu formarea endoperoxizilor ciclici - **substanțe** precursorale ale prostaglandinelor, tromboxanilor și prostacilinei.

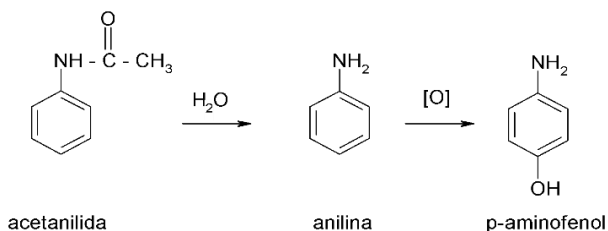
Se **estimează că acțiunea analgezică** este **determinată și de influența** asupra sistemului serotoninergic, cu majorarea **concentrației** serotoninei, deoarece în sindromul algic se **atestă** un deficit al neuromediatorului dat.

Acțiunea antipiretică constă în scăderea temperaturii crescute din sindromul febril. Febra este **atribuită acțiunii**, la nivelul hipotalamusului, a prostaglandinelor E și F, formate sub **influența** pirogenilor, precum și a **acțiunii** interleuchinei 1, **produsă și eliberată** de macrofage. **Acțiunea antipiretică** s-ar datora **inhibării formării** de prostaglandine și **împiedicării răspunsului** sistemului nervos central la interleuchina 1, cu normalizarea mecanismelor termoreglatoare.

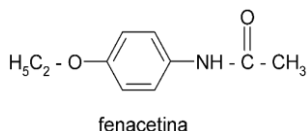
Substanțe medicamentoase **derivați** de *p*-aminofenol. La baza introducerii **derivaților** de *p*-aminofenol în practica **terapeutică** stau **acțiunile** antipiretice și analgezice moderate ale anilinei, care **posedă și proprietăți** toxice **pronunțate** (formarea methemoglobinei), manifestate prin **cianoză și acțiune depresivă** asupra sistemului nervos central.

Prin acilarea anilinei a fost **obținută** acetanilida, primul derivat de **anilină** cu **proprietăți** analgezice și antipiretice, introdus pentru uz medical sub denumirea de antifibrin de **către** A. Cahn și P. Hepp în 1886.

În timp s-a constatat **că** acetanilida **prezintă** o toxicitate **ridicată**, în special un risc crescut de inducere a cianozei, ca urmare a methemoglobinemiei și a **insuficienței** hepatice. **Cercetările** s-au orientat spre dezvoltarea unor **derivați** de **anilină** mai puțin toxici. Studiind produsele metabolismului anilinei în organismul animal, s-a constatat **că** ea se **oxidează până** la *p*-aminofenol, metabolitul responsabil de **proprietățile** analgezice și anti-piretice. În continuare accentul s-a pus pe conceptul de utilizare directă a acestui compus pentru a determina organismul de a mai face **această** transformare:



p-aminofenolul **prezintă** o toxicitate mai mică, dar **similară** cu cea a anilinei. În urma **blocării** celor **doouă grupări** ale anilinei cu **acțiune toxică** (aminice și hidroxilice) au fost **obținuți** mai **mulți derivați**, printre care fenacetina:



Principiul pus la baza sintezei fenacetinei - crearea **substanțelor** medicamentoase noi în baza studiului produselor de detoxicare în organism a **compușilor** toxici (produse de biotransformare) -, a intrat în **practică** sub denumirea de „**principiul fenacetinei**”, fiind deseori aplicat în sinteza medicamentelor.

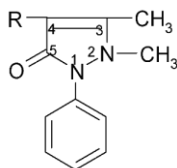
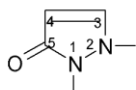
În prezent, doar paracetamolul este utilizat în practica medicală, acetanilida și fenacetina fiind retrase din uz. Paracetamolul posedă acțiune antipiretică și analgezică medie. Spre deosebire de fenacetină și acetanilidă, provoacă o methemoglobinemie moderată, nu induce hemoliză, în schimb poate cauza trombocitopenie. Administrat timp îndelungat, în doze mari, poate provoca nefrită interstițială, necroză papilară și fenomenul de citoliză hepatică masivă, indusă de un metabolit toxic, inactivat de glutation, tratată prin administrarea acetilcisteinei (sursă de glutation pentru ficat).

Substanțe medicamentoase **derivați** de pirazol. Derivații de pirazol, al căror prototip este aminofenazona, posedă proprietăți antipiretice, analgezice medii și antiinflamatoare slabe.

Istoricul descoperirii **compușilor** pirazolici și stabilirea **acțiunilor** terapeutice sunt strâns legate de un produs natural - alcaloidul chinina. Introdusă în Europa încă în sec. al XVII-lea, pentru combaterea febrei paludice, chinina a fost utilizată ulterior ca antipiretic general, fiind mult timp singurul medicament antipiretic cunoscut. La sfârșitul sec. al XIX-lea, structura chimică a chininei nu fusese încă stabilită. Deoarece prin descompunerea termică a chininei se obține chinolină, cercetările s-au axat pe sinteza derivaților chinolinici cu structură mai simplă și proprietăți terapeutice mai pronunțate.

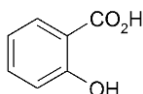
În 1880, E. Fischer realizează sinteza derivaților indolului, prin încălzirea fenilhidrazonelor și cetonelor alifactice cu clorură de zinc. În 1883, L. Knorr, utilizând această reacție, a obținut un derivat al chinolinei, care s-a dovedit a fi un heterociclu nou - 1-fenil-3-metil-5-pirazolonă, cu acțiune antipiretică slabă și solubilitate redusă în apă. În urma metilării acestui compus s-a obținut un produs mai bine solubil în apă, cu proprietăți antipiretice și analgezice, denumit antipirină. A urmat descoperirea mai multor substanțe medicamentoase valoroase cu acțiune antipiretică și analgezică: metamizol sodic, butadion, ozadrină, tribuzonă etc. Acestea posedă mai multe particularități structurale comune:

- prezența radicalului fenil la azotul din poziția 1;
- prezența grupării carbonile în poziția 5:



Substituenții la atomul de carbon din **poziția 4 condiționează** propri-
etăți chimice și farmacologice specifice. De ex., substituentul metilsulfat
de sodiu în metamizol sodic **mărește** considerabil solubilitatea în apă, as-
tfel fiind **posibilă** administrarea **parenterală**.

ACID SALICILIC
Acidum salicylicum
Salicylic acid

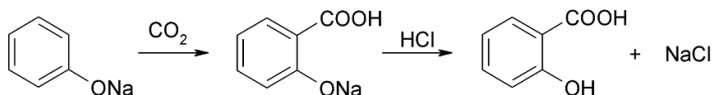


$C_7H_6O_3$

M_r 138,1

Denumirea **chimică**. Acid 2-hidroxibenzenecarboxilic.

Obținerea. Acidul salicilic se **obține** prin carboxilarea **directă** a feno-
laților. Fenolatul de sodiu se supune **acțiunii** bioxidului de carbon la presi-
unea de 4,5-5 atm. și temperatura de 120-135 °C. În aceste **condiții**, gruparea
carboxilică este **introdusă** în **poziția** orto- **față** de hidroxilul fenolic:



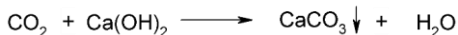
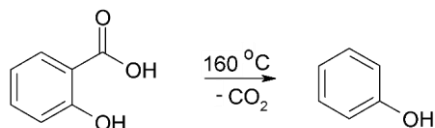
Descriere. Pulbere **cristalină albă** sau aproape **albă**, sau cristale aci-
forme albe, sau incolore.

Solubilitate. **Puțin** solubil în apă, **ușor** solubil în etanol 96%, în eter,
greu solubil în cloroform.

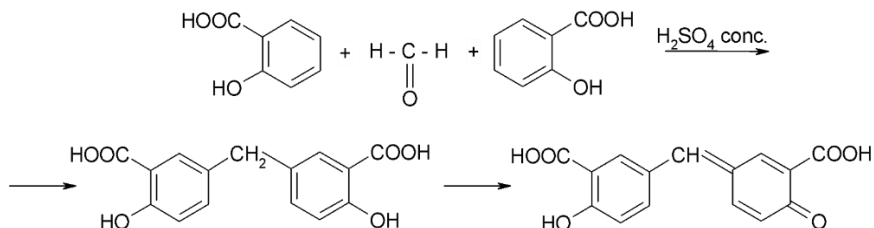
Identificare. #Pentru identificarea acidului salicilic se propune:

- determinarea punctului de topire (158-161°C);
- metoda **spectroscopică** IR: compararea spectrului IR al **substanței**
de analizat cu cel al **substanței** standard; trebuie să fie identice;
- **reacția** cu clorura de fier (III) în mediul bazic (**soluție** de hidroxid
de sodiu 0,05M), **specifică** pentru ionul salicilat; apare o **colorație**
violetă (vezi 6.2.1. Caracteristica **generală** a grupului).

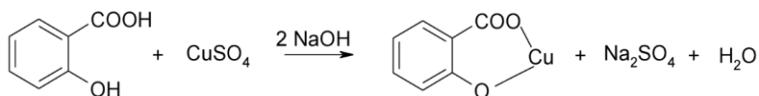
Specific pentru acidul salicilic este și **reacția decarboxilării**. La în-
călzirea acidului salicilic cu citrat (acetatul) de sodiu sau cu acid sulfuric
concentrat, se **degajă** bioxid de carbon, care **tulbură** apa de var:



Identificarea acidului salicilic poate fi **efectuată și** prin **reacția** cu reactivul Marquis, **în** urma **căreia** se **obține** o **colorație roșie**:



Acidul salicilic poate fi identificat **și** prin **reacția** cu sulfatul de cupru (II), **în** urma **căreia** se **formează** un compus complex colorat **în** verde:



Teste. # **În** acid salicilic se **determină** **impurități** specifice, **cloruri**, **sulfați** și **metale grele**.

Dozare. #Se prevede dozarea acidului salicilic prin metoda **alcalimetrică** **în** mediu hidro-organic (**apă-etanol**), prin titrarea cu hidroxid de sodiu **în** **prezența** indicatorului **fenolftaleină** (vezi 6.2.1. Caracteristica **generală** a grupului).

Acidul salicilic poate fi determinat cantitativ **și** prin metoda **bromatometrică indirectă** (vezi 6.2.1. Caracteristica **generală** a grupului).

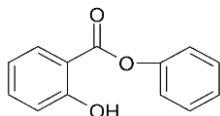
Conservare. Se **păstrează** **în** vase bine **închise**, la loc ferit de **lumină**.

Acțiune farmacologică. Acidul salicilic **în** **concentrații** mici (2-5%) are **acțiune keratoplastică**, **stimulând** regenerarea epidermului, iar **în** **concentrații** mari (10-20%) - **acțiune keratolitică**. Mecanismul de **acțiune** **constă** **în** dizolvarea **substanței** liante intercelulare **după** care **urmează** descuamarea stratului cornos al epidermului. Are efect antibacterian **și** antifungic moderat. **În** **natură**, acidul salicilic se **găsește** **în** **scoarța** de salcie *Salix*

alba L., sub **formă** de glicozid (**salicină**), din care a fost **obținut** pentru prima **dată și** de la care **și**-a primit numele (salix, salicis).

Forme farmaceutice. **Soluție alcoolică** pentru uz extern.

FENIL SALICILAT
Phenyl salicylas
Phenyl salicylate



$C_{13}H_{10}O_3$

$M_r 214,22$

Sinonime. Salol.

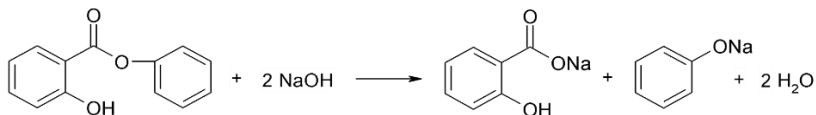
Denumirea **chimică**. Fenil 2-hidroxi-benzoat.

Descriere. Pulbere **crystalină albă** sau cristale **mărunte** incolore.

Solubilitate. Practic insolubil **în apă**, solubil **în etanol și soluții** alcaline, **ușor** solubil **în cloroform**, foarte **ușor** solubil **în eter**.

Identificare. Pentru identificarea fenilsalicilatului, DAN prevede:

- determinarea punctului de topire (42-43 °C);
- **reacția** cu clorura de fier (III); **soluția alcoolică** de fenilsalicilat **formează** cu clorura de fier (III) o **colorație violetă**;
- identificarea produselor de **hidroliză**: ionul salicilat **și** fenolul (vezi Acid salicilic; Fenol):



Fenilsalicilatul, tratat cu hidroxid de sodiu **și** saturat cu acid clorhidric, depune acid salicilic sub **formă** de cristale aciculare specifice, cu un punct de topire de 156-161°C.

Teste. Potrivit DAN, **în** fenilsalicilat se **determină impurități** specifice, cloruri **și** sulfatați.

Dozare. Potrivit DAN, pentru dozarea fenilsalicilatului se **utilizează** hidroliza acestuia cu hidroxid de sodiu **și** titrarea **ulterioară** a restului de hidroxid de sodiu cu acid clorhidric, **până** la **colorație galbenă** (indicator - violet de bromcrezol) (vezi 6.2.1. Caracteristica **generală** a grupului). Fenilsalicilatul poate fi determinat cantitativ **și** prin metoda **bromatometrică indirectă după hidroliză** (vezi 6.2.1. Caracteristica **generală** a grupului).

Conservare. Se **păstrează** în vase bine **închise**, la loc ferit de **lumină**.

Acțiune farmacologică. Fenilsalicilatul, sub **influența** mediului alcalin al intestinului, se descompune **în** acid salicilic **și** **în** fenol. Acidul salicilic este agent antipiretic **și** antireumatic, iar fenolul - antiseptic. Se **excretă** prin rinichi, unde fenolul **și** acidul salicilic au efect bacteriostatic. La aplicarea pe **răni**, fenilsalicilatul, sub **acțiunea secrețiilor plăgii**, se descompune **în părțile** sale componente, care au efect antiseptic **și** deodorant.

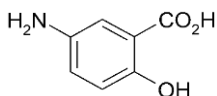
Fenilsalicilatul se **utilizează** intern, **în inflamația** intestinului **subțire** **și** pentru a reduce procesele de fermentare **în** acesta, **în inflamația** tractului urinar (**cistită, pielită, pielonefrită**), iar extern pentru dezodorizarea **rănilor și fistulelor**.

Forme farmaceutice. **Soluție alcoolică** pentru uz extern, pulbere, comprimate.

MESALAZINĂ

Mesalazinum

Mesalazine



$C_7H_7NO_3$

M_r 153,1

Denumirea **chimică**. Acid 5-amino-2-hidroxi-benzoic.

Descriere. Pulbere **cristalină** sau cristale aproape albe, sau cu o **nuanță** gri-deschis, sau roz- deschis.

Solubilitate. Foarte **puțin** solubilă **în apă**, practic insolubilă **în** etanol 96%, solubilă **în soluții** alcaline **și** **în** acid clorhidric diluat.

Identificare. #Pentru identificarea mesalazinei se prevede:

- metoda **spectroscopică** IR: compararea spectrului de **absorbție** al **substanței** de analizat cu cel al **substanței** standard, care trebuie **să** fie identice;
- metoda **spectrofotometrică** UV-VIS: spectrul de **absorbție** al **substanței** de analizat **în** acid clorhidric **și** cel al **substanței** standard **în** acid clorhidric trebuie **să** prezinte **câte** un maxim de **absorbție** la 230 nm. Valoarea **absorbanței** specifice trebuie **să** fie 430-450;
- cromatografia pe strat **subțire**: se **analizează** cromatogramele **substanței** de analizat **și** **substanței** standard, pe care spotul **substanței** analizate trebuie **să** **corespundă după distribuție**, dimensiune,

formă, cu spotul **substanței** standard, examinate la lumina UV la 365 nm.

Identificarea mesalazinei poate fi **efectuată și în baza reacțiilor** specifice pentru ionul salicilat **și** pentru gruparea **aminică aromatică primară** (vezi Acid salicilic; 6.2. Caracteristica **generală** a grupului).

Teste. **#**În mesalazină se **determină impurități** specifice, cloruri, sulfați **și** metale grele.

Dozare. **#**Se prevede dozarea mesalazinei prin metoda de neutralizare prin titrarea cu hidroxid de sodiu, punctul de **echivalență** fiind determinat **potențiomtric**.

Conservare. Se **păstrează în vase bine închise**, la loc ferit de **lumină**.

Acțiune farmacologică. Mesalazina **posedă acțiune** antiinflamatoare **și antibacteriană**. Acțiunea antiinflamatoare se **explică, în primul rând**, prin **inhibiția** sintezei prostaglandinelor **și** leucotrienelor, considerate ca mediatori ai proceselor inflamatorii. **Inhibă migrația**, degranularea **și** fagocitoza neutrofilelor, **secreția** imunoglobulinelor de **către** limfocite. **În al doilea rând**, efectul antiinflamator este mediat de legarea radicalilor liberi ai oxigenului **și** de inactivarea lor. **Suprimă** activitatea unor bacterii intestinale, **îndeosebi** a *Escherichia coli*. Comprimatele enterosolubile **cedează** 15-30% din **substanța activă în** intestinul **subțire**, iar restul **în colon și** doar circa 10% din doza **ingerată** se absoarbe.

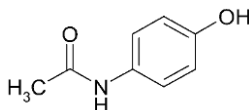
Indicații terapeutice: Mesalazina se indică **în colita ulceroasă, în** faza **activă, în** boala Crohn, **în faza acutizării, în** profilaxia recidivelor acestor boli. Se **administrează și în stomatită, în proctosigmoidită și în proctită**.

Forme farmaceutice. Comprimate enterosolubile, suspensie pentru clisme, supozitoare.

PARACETAMOL

Paracetamolum

Paracetamol



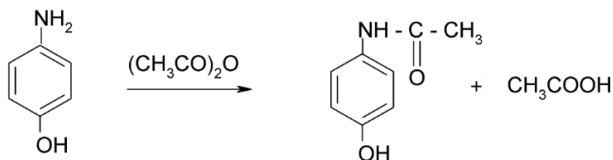
$C_8H_9NO_2$

M_r 151,2

Denumirea **chimică**. 4-hidroxifenil-acetamidă.

Sinonime. Acetaminofen.

Obținerea. Paracetamolul se **obține** prin acetilarea *p*-aminofenolului:



Descriere. Pulbere **cristalină albă** sau aproape **albă**.

Solubilitate. **Puţin** solubilă **în apă**, **uşor** solubilă **în** etanol 96%, practic insolubilă **în** eter.

Identificare. #Pentru identificarea paracetamolului se prevede:

- determinarea punctului de topire (168-172 °C);
- metoda **spectroscopică** IR: compararea spectrului de **absorbţie** al **substanţei** de analizat cu cel al **substanţei** standard, care trebuie să fie identice.

Pentru identificarea paracetamolului pot fi utilizate **şi reacţiile** chimice **condiţionate** de **prezenţa** resturilor de *p*-aminofenol, **acetanilidă** **şi grupării** hidroxilice fenolice (vezi 6.2.1. Caracteristica **generală** a grupului).

Teste. #În paracetamol se **determină impurităţi** specifice.

Dozare. #Se prevede dozarea paracetamolului prin metoda **cerimetrică** prin titrarea cu sulfat de ceriu (IV) a *p*-aminofenolului, **obţinut** **în** urma hidrolizei acide, **în prezenţa** indicatorului **feroină** (de la **roşu până** la galben-verzui). Paracetamolul poate fi determinat cantitativ **şi** prin metodele **nitritometrică** **şi cerimetrică indirectă** (vezi 6.2.1. Caracteristica **generală** a grupului).

Conservare. Se **păstrează** **în** vase bine **închise**, la loc ferit de **lumină**.

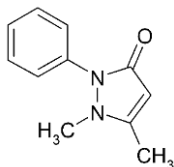
Acţiune farmacologică. Paracetamolul este analgezic **şi** antipiretic cu **acţiune** antiinflamatoare **slabă**. Mecanismul **acţiunii** **constă** **în** **inhibiţia** sintezei prostaglandinelor **atât** la periferie, **cât** **şi** **în** sistemul nervos central, predominant **în** centrul termoreglator hipotalamic. Paracetamolul este indicat **în** algiile slabe **şi** moderate: cefalee, odontalgii, mialgii, nevralgii, artralgii, dismenoreea **primară** **şi** **stările** febrile de **diversă** **provenienţă**.

Forme farmaceutice. Comprimate, comprimate efervescente, comprimate masticabile, capsule, sirop, suspensie **buvabilă**, supozitoare.

FENAZONĂ

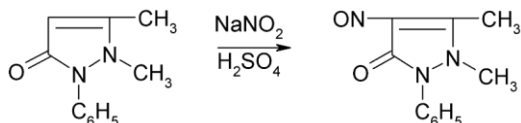
Phenazonum

Phenazone

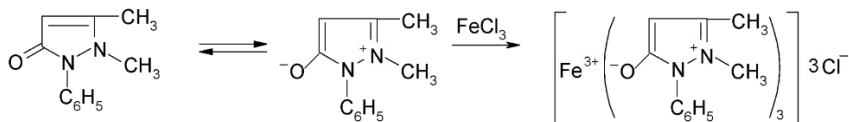
 $C_{11}H_{12}N_2O$ M_r 188,2Denumirea **chimică**. 1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-onă.Sinonime. **Antipirină**.Descriere. Pulbere **cristalină albă** sau aproape **albă**, sau cristale in-colore.Solubilitate. Foarte **ușor solubilă în apă**, **în metanol și în clorură de metilen**.

Identificare. #Pentru identificarea fenazonei se prevede:

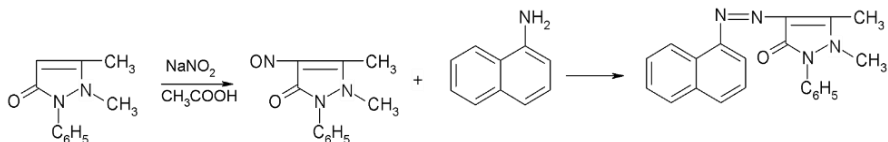
- metoda **spectroscopică IR**: compararea spectrului de **absorbție** al **substanței** de analizat cu cel al **substanței** standard, care trebuie să fie identice;
- determinarea punctului de topire (109-113 °C);
- **reacția** cu nitrit de sodiu **în** mediu de acid sulfuric diluat, **în** urma **căreia** se **formează** nitrozoantipirina de culoare verde:



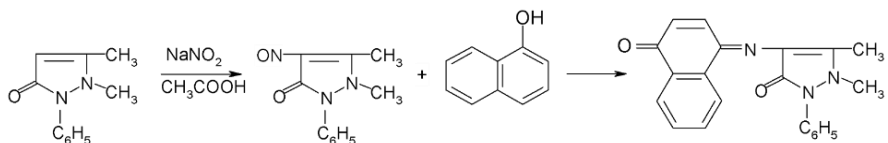
• **reacția** cu **clorură** de fier (III); apare o **colorație roșie**, datorită **formării** unei **sări** complexe - feropirina, care dispare la **adăugarea** acidului sulfuric diluat:



Identificarea fenazonei poate fi **efectuată și** prin **reacția** de formare a colorantului pirazolonice de culoare **roșie**, cu **nuanță violetă**, **după** nitrozarea cu nitrit de sodiu, **în prezența** acidului acetic, **și interacțiunea** ulterioară cu 1-naftilamină:



Nitrozoantipirina poate **interacționa și** cu 1-naftol, iar **colorația** produsului **obținut** (colorant indofenolic) depinde de pH: **în** mediu acid este **roșie**, iar **în** mediu bazic - **albastră**:



Teste. #**În fenazonă se determină impurități** specifice, cloruri **și** sulfatți.

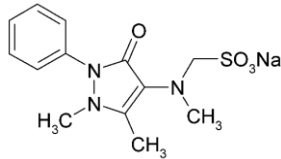
Dozare. #Se prevede dozarea fenazonei prin metoda **iodometrică indirectă** (vezi 6.2.1. Caracteristica **generală** a grupului).

Conservare. Se **păstrează în** vase bine **închise**, la loc ferit de **lumină**.

Acțiune farmacologică. Fenazona este **utilizată** ca analgezic **și** antipiretic. Printre principalele **indicații** se **numără: afecțiuni** dureroase ale urechii (**în** asociere cu un anestezic local), **febră**. **Căile** de administrare disponibile sunt cea **orală și auriculară (picături auriculare)**. Fenazona poate produce **iritație gastrică**, cu risc de **aparitie a ulcerățiilor și** a hemoragiilor gastrointestinale, evenimente trombotice arteriale (infarct miocardic, accident vascular cerebral). **În** cazul **administrării** auriculare, poate induce **tulburări acustice și vestibulare (în principal reacții alergice)**.

Forme farmaceutice. Pulbere, comprimate, **picături auriculare**.

METAMIZOL SODIC
Metamizolum natrium
Metamizole sodium



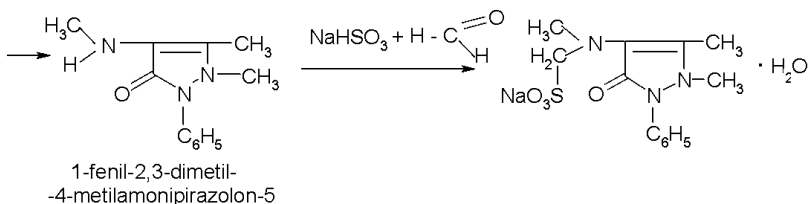
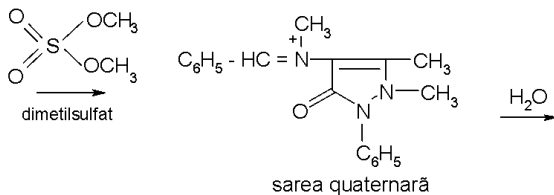
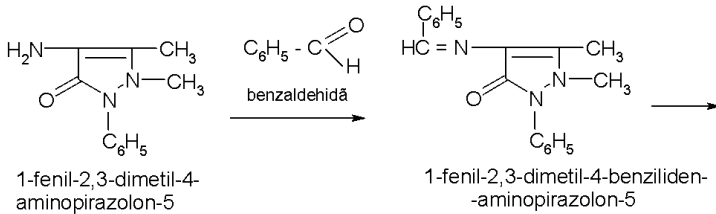
$C_{73}H_{16}N_3NaO_4S$

M_r 333,34

Denumirea **chimică**. [(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)(metil)amino] metansulfonat de sodiu.

Sinonime. **Analgină**.

Obținere. Metamizolul sodic se **obține** din 4-aminoantipirină la prelucrarea cu **benzaldehydă**. Benzilidenaminoantipirina **obținută** se **metilează** cu dimetilsulfat, iar monometilaminoantipirina **rezultată** se **tratează** cu un amestec de **soluții** apoase de **formaldehidă și** de hidrosulfat de sodiu. În urma **reacției** se **obține** metamizolul sodic:

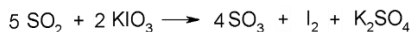
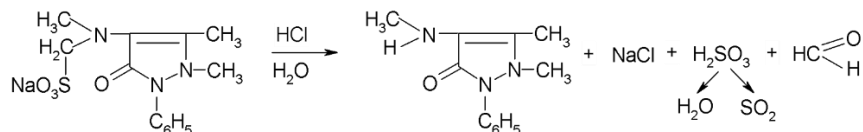


Descriere. Pulbere **cristalină albă** sau aproape **albă**.

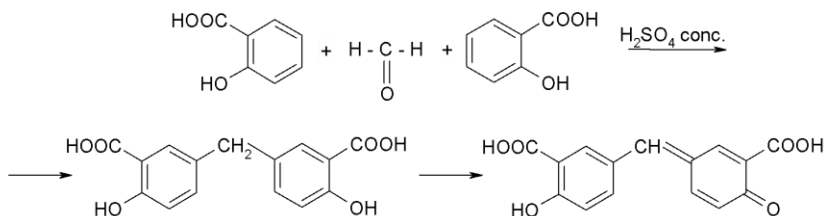
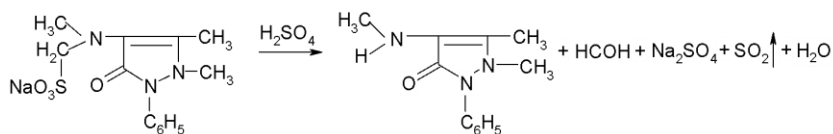
Solubilitate. Foarte **uşor** solubil **în apă**, solubil **în etanol 96%**, practic insolubil **în clorură** de metilen.

Identificare. #Pentru identificarea metamizolului sodic se prevede:

- metoda **spectroscopică IR**: compararea spectrului de **absorbţie** al **substanţei** de analizat cu cel al **substanţei** standard, care trebuie să fie identice;
- **reacţia** cu **soluţie** de peroxid de hidrogen 30% (perhidrol), **în urma căreia** se **formează** o culoare **albastră**, care trece repede **în roşu**;
- **reacţia** cu iodat de potasiu **în** mediu de acid clorhidric, **în urma căreia** apare **coloraţie** zmeurie, iar la **adăugarea** surplusului de iodat de potasiu, culoarea se **intensifică**, apoi se **observă** formarea precipitatului brun de iod:



- **datorită prezenţei în moleculă** a restului de metilen sulfonat de sodiu, metamizolul sodic **dă reacţie** pentru ionul de sodiu;
- **reacţia** de formare a colorantului aurinic: la **încălzirea** metamizolului sodic cu acizi minerali se **degajă** bioxid de sulf **şi formaldehidă**, care se **identifică după** miros. Formaldehida, **formată în** urma descompunerii hidrolitice, **dă reacţie pozitivă** de formare a colorantului aurinic:



Identificarea metamizolului sodic poate fi efectuată și prin oxidarea cu ajutorul **oxidanților** puternici (de ex., permanganat de potasiu), precum și mai slabi (**clorură** de fier (III), nitrit de sodiu, nitrat de argint etc.). Astfel, la **adăugarea** cloraminei sau clorurii de fier (III) la **soluția** slab-**acidă** de metamizol sodic apare culoarea **albastră**, care dispare treptat, iar la **adăugarea soluției** de nitrat de argint se **formează** un precipitat alb, care se **întunecă**.

Teste. #În metamizol sodic se **determină impurități** specifice, metale grele și **sulfați**.

Dozare. #Se prevede dozarea metamizolului sodic prin metoda **iodometrică** (vezi 4.2.2. Caracteristica **generală** a grupului).

Conservare. Se **păstrează în** vase bine **închise**, la loc ferit de **lumină**.

Acțiune farmacologică. Metamizolul sodic **posedă proprietăți** analgezice, antipiretice și antiinflamatoare moderate ca urmare a **inhibiției** ciclooxigenazei și reducerii sintezei prostaglandinelor. Se **indică în** nevralgii, miozite, radiculite, cefalee, **artrită reumatoidă și febră**. **Potențează** efectele adverse ale alcoolului. **În** tratamentul de **durată** se **recomandă** controlul periodic al **sângelui**.

Forme farmaceutice. Comprimate, **soluție injectabilă**. **Intră în componența** multor medicamente combinate precum Baralgin, Sedalgin, Tempalgin, Pentalgin etc.

6.3. Anestezice locale.

Substanțe medicamentoase din grupul acizilor aminoaromatici

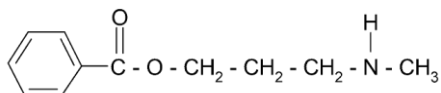
6.3.1. Caracteristica **generală** a grupului

Anestezicele locale sunt medicamente care, la contactul cu terminații nervoase sensibile sau cu conductori, **provoacă** pierderi reversibile de sensibilitate **locală** (anestezie), ca urmare a **blocării** impulsurilor din fibrele nervoase. Ele reduc sau **elimină** complet fluxul de impulsuri de la locul **manipulărilor** dureroase **către** sistemul nervos central, **ușurând** durerea, **fără** a opri **conștiința** pacientului.

Substanțele medicamentoase cu **acțiune anestezică locală** sunt derivați ai acidului *p*-aminobenzoic.

Prima **substanță descoperită** din acest grup a fost alcaloidul natural cocaina, **obținută** din frunzele de *Erythroxylon Coca*, originară din America de Sud. Pe **lângă** efectul terapeutic, cocaina **posedă și** unele dezavantaje:

la utilizarea **repetată provoacă dependenţă** - cocainism, este **toxică**. Dezavantajele sale au stimulat cercetarea **şi** sinteza de noi **substanţe** medicamentoase cu **acţiunea anestezică locală**. Astfel, la studierea structurii moleculei cocainei **şi** **influenţa părţilor** componente ale moleculei asupra efectului anestezic a fost **extrasă** grupa „anestezioforă”, care **şi posedă** efectul anestezic:



Descoperirea grupei anesteziofore **în** molecula cocainei a adus la sinteza **substanţelor** anestezice locale - esteri ai acidului *p*-aminobenzoic: **benzocaină**, clorhidrat de **procaină**, **tetracaină (dicaină)** etc.

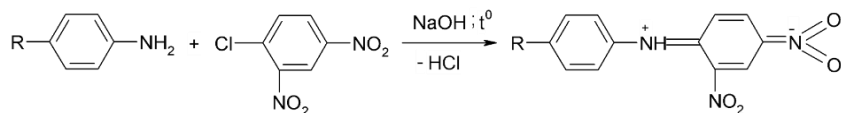
Un alt grup de anestezice locale **îl formează** amidele: **trimecaină**, **lidocaină**, **bumecaină**, **mepivacaină**, **articaină**, **bupivacaină**, **etidocaină**, **ropivacaină** etc.

Substanţele medicamentoase cu **acţiune anestezică locală** sunt pulberi albe, cristaline. Benzocaina, fiind **uşor solubilă în solvenţi** organici (eter, clorofom), poate fi **uşor deosebită** de anestezicele locale sub **formă** de **săruri**, practic insolubile **în solvenţi** organici.

Pentru identificarea **substanţelor** medicamentoase anestezice locale se **aplică** metode fizico-chimice spectrale: spectroscopia IR **şi** spectrofotometria UV-VIS. Pot fi utilizate **şi reacţii** chimice, specifice grupelor **funcţionale**.

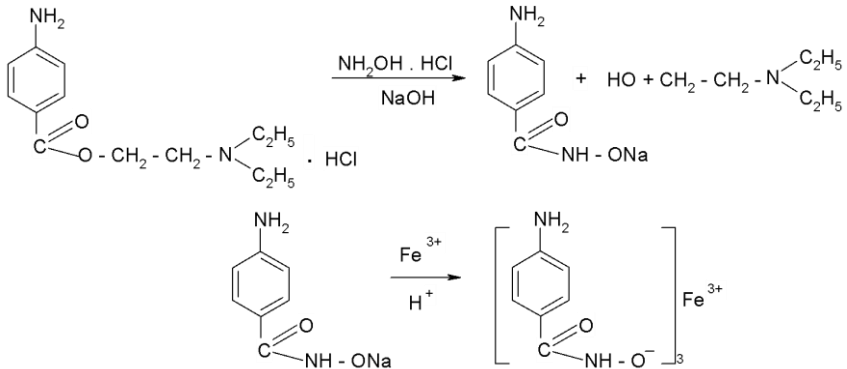
Pentru **derivaţii**, ce **conţin** grupa **aminică aromatică primară**, se pot folosi **reacţiile** de formare a azocolorantului, a bazelor Schiff, a izonitrilului **şi** de **substituţie electrofilă** cu apa de brom (vezi 4.2. Analgezice-antipiretice. **Substanţe** medicamentoase din grupul acizilor aromatici, *p*-aminofenolului **şi** pirazolului).

Aminele aromatice **şi** alifatice primare se **condensează** cu 2,4-dinitroclorbenzen, cu formarea produselor de condensare (zwitterioni) de culoare galben-oranj:



Pentru **substanţele** medicamentoase cu grupare **esterică** (benzocaină, clorhidrat de **procaină**) se **utilizează reacţia** de formare a hidroxamitelor de fier (cupru). La **început**, acestea vor **interacţiona** cu hidroxilamina

în mediu bazic, iar **după** acidulare cu acid clorhidric vor forma, cu **sărurile** de fier (III) sau de cupru (II), **hidroxamați colorați**:

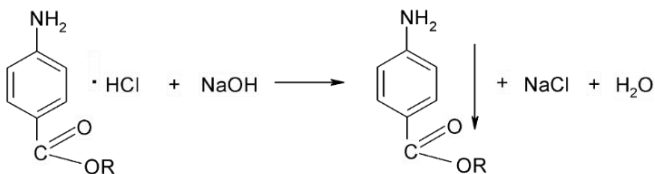


Unele amine primare **ușor** se **oxidează**, **formând** produse colorate. În calitate de **oxidanți** se folosesc **soluțiile** de permanganat de potasiu, de cloramină, de peroxid de hidrogen, de bicromat de potasiu **în** mediu acid.

Anestezicele locale se **determină** cantitativ prin metode titrimetrice sau fizico-chimice. Pentru **substanțele** medicamentoase, ce **conțin** gruparea **aminică aromatică primară**, se **aplică** metoda **nitritometrică** (clorhidrat de **procaină**, **benzocaină**). La dozarea prin metoda **nitritometrică** a derivaților acilici ai aminelor acizilor aromatici este necesară hidroliza **acidă prealabilă**, cu eliberarea grupei aminice aromatice primare.

Pentru determinarea **cantitativă** a anestezicelor locale pot fi folosite **și** alte metode, **iodclorimetrică** sau **bromatometrică**, bazate pe formarea iod- sau **bromderivaților**.

Substanțele medicamentoase sub **formă** de **săruri** ale acidului clorhidric pot fi dozate prin metoda **argentometrică** sau **alcalimetrică** **în** mediu hidroorganic. Titrarea se face **în prezența** cloroformului, care extrage baza **formată și** o **transferă** din mediu apos **în** cel organic:



Poate fi **aplicată și** metoda **acidimetrică** **în** mediu anhidru cu **solvenți** protogeni (pentru a spori **proprietățile** bazice ale azotului **terțiar**), **în prezența** acetatului de mercur (pentru a neutraliza acidul clorhidric).

Anestezicele locale **acționează** local asupra elementelor nervoase - neuroni și fibre nervoase, **determinând** pierderea **reversibilă** a **senzației** dureroase, **corespunzător** locului **aplicării**. Anestezia **locală** permite **intervenții** chirurgicale mici, de **scurtă durată**, unele manevre endoscopice. Poate fi **utilă** și pentru calmarea **temporară** a unor dureri localizate, pentru blocada **nervoasă** în unele **afecțiuni**. Anestezicele locale nu **influențează** starea de **conștiință și funcțiile** vitale.

Anestezicele locale, folosite **în prezent**, sunt produse de **sinteză**, clasificate, **în funcție de potență**, în:

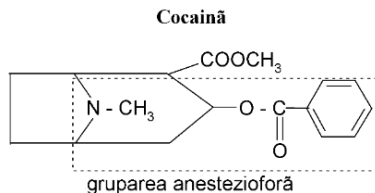
- **compuși** cu **potență** mare (activi la **concentrații** mici) și **acțiune prelungită** (3 ore sau mai mult), de ex., bupivacaina, cincocaina, tetracaina, etidocaina;
- **compuși** cu **potență și durată** de **acțiune** medie (1-2 ore), de ex., lidocaina, mepivacaina;
- **compuși** cu **potență mică și durată** de **acțiune scurtă** (20-60 minute), de ex., procaina, clorprocaina.

Majoritatea anestezicelor locale se folosesc **în** anestezia de **infiltrație** și de conducere. Ambucaina și proximetacaina sunt folosite ca anestezice de contact **în** oftalmologie, chinisocaina, benzocaina și pramocaina - **în** leziuni ale pielii și ale mucoaselor anorectale și genitale.

6.3.2. **Relații structură - activitate**

Cocaina este utilizată numai pentru anestezie de **suprafață**, deoarece se absoarbe rapid chiar și prin membranele mucoase intacte, **provocând** efecte de **resorbție**. Cocaina este foarte **toxică**, fiind **absorbită și cumulându-se în țesuturile** sistemului nervos **central**, **excită** cortexul cerebral (halucinații, excitabilitate psihomotorie **creșcută, vomă**), **activează măduva spinării** (reflexele spinale sunt **îmbunătățite**). **Odată cu creșterea concentrației de cocaină în organism**, excitarea sistemului nervos central este **înlocuită** de depresie, **până** la paralizie (inclusiv centrul respirator). Prin **îngroșarea varicoasă a terminațiilor** nervoase adrenergice, cocaina **inhibă** recaptarea norepinefrinei, **reducând** astfel inactivarea acesteia de **către** enzime, ceea ce **explică** efectele adrenomimetice ale anestezicului (**creșterea** tensiunii arteriale, tahicardie, **secreție intestinală scăzută și peristaltism**, dilatarea pupilei). La utilizarea **repetată**, cocaina poate provoca o stare de euforie (starea de spirit se **îmbunătățește**, **senzația** de foame și de sete se **inhibă**), ceea ce duce la **dependența** de droguri - cocainism. Anularea medicamentului este **însoțită** de simptome de sevraj.

Aceste dezavantaje ale cocainei au stimulat cercetările în vederea sintezei unor **substanțe** medicamentoase care **să** nu prezinte aceste inconveniențe și să aibă o intensitate mai mare și o durată de **acțiune anestezică locală** mai lungă. În urma **cercetărilor** s-a determinat că la baza structurii chimice a cocainei se **află** gruparea **formată** dintr-un radical de ester al acidului benzoic cu un aminoalcool propilic, care **asigură** acțiunea anestezică locală, numită grupare „anestezioforă”:



Mecanismul de **acțiune** al anestezicelor locale este asociat cu o perturbare, la nivelul **terminațiilor** unui nerv sau ale unei fibre nervoase, a proceselor electrochimice care **transportă** ionii prin **membrană** și conduc impulsurile nervoase. Astfel, anestezicele locale **acționează** la nivelul membranei celulei nervoase, **blocând pătrunderea** ionilor de sodiu Na⁺ **în celulă**, depolarizând-o (schimbarea **potențialului de acțiune**). Ca rezultat, scade sensibilitatea la **temperatură**, la durere, transmiterea mai departe a impulsului fiind **slăbită** sau blocată complet.

În funcție de durata **acțiunii**, anestezicele locale sunt **împărțite** în trei grupe:

- **acțiune scurtă;**
- **durată medie a acțiunii;**
- **acțiune de lungă durată.**

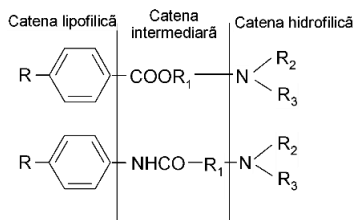
În funcție de **intervenție**, anestezicele locale se **utilizează** în următoarele tipuri de anestezie **locală**:

- anestezie **superficială**: se **realizează** prin aplicarea unui anestezic local (sub **formă** de **soluție**, unguent sau pulbere) pe membrana **mucoasă**, pe **suprafața plăgii**, pe pulpa sau pe **țesuturile dinților** duri. Pentru acest tip de anestezie ar trebui utilizate medicamente care **pătrund bine în țesuturi** și **acționează** asupra **terminațiilor** nervoase sensibile;
- anestezia de **infiltrație**: se induce prin impregnarea strat cu strat a **țesuturilor** cu o **soluție** de anestezic local, **blocând** astfel **terminațiile** nervoase sensibile și fibrele nervoase. Pentru acest tip de

anestezie sunt utilizate doar **substanţele** medicamentoase cu o toxicitate foarte **reduşă**;

- anestezia **conductivă** sau **regională**: se **obţine** prin injectarea unei **soluţii** anestezice de-a lungul nervului. În acest caz, conducerea impulsurilor de-a lungul trunchiului nervos se **blochează** şi, ca urmare, se pierde sensibilitatea **ţesuturilor** inervate de acest nerv. Pentru anestezia prin **conducţie** se **utilizează aceleaşi** medicamente ca **şi** pentru cea de **infiltraţie**, doar **că** volumul anezicului administrat este mai mic, iar **concentraţia** mai mare (**soluţii** de 1-4%).

Anestezicele locale **conţin** constant **în** structura lor **chimică** un radical aromatic **şi** o grupare amino, separate printr-o **catenă** din 4-5 atomi:



Radicalul aromatic **determină** lipofilia anezicului **şi** capacitatea de legare de proteine **şi**, **corespunzător**, **potenţa** **şi** durata efectului anezic. Introducerea **în** ciclul aromatic a grupelor **aminică primară**, **dimetilaminică** nu **schimbă** activitatea **anezică**, iar introducerea **grupării** nitro reduce considerabil efectul terapeutic. Introducerea grupei hidroxilice **în poziţia** orto **sporeşte** considerabil **acţiunea anezică**, 2-propoxi-procaina **şi** 2-butoxi-procaina fiind mai puternice.

După natura catenei de **legătură** a celor doi radicali (aromatic **şi** aminic), anestezicele locale pot fi amide sau esteri. **Compuşii amidici** sunt **metabolizaţi** mai lent de enzimele microzomiale hepatice prin N-dezalchilare, **urmată** de **hidroliză** **şi**, eventual, conjugare, ceea ce contribuie la durata mai **lungă** a efectului **şi** **explicită** toxicitatea mai mare precum **şi** riscul toxic sporit **în** bolile hepatice.

Compuşii esterici sunt **metabolizaţi** rapid prin **hidroliză** de către colinesterazele tisulare **şi** plasmatică, de esterazele hepatice, ceea ce **determină** o **durată** relativ **scurtă** a aneziei, dar **şi** o toxicitate mai **reduşă**. **Prezenţa** acizilor aromatici **sporeşte** considerabil **acţiunea anezică**, de ex., acizii fenilacetic, fenilpropionic dau esteri bazici mult mai activi **decât**

cei ai acizilor alifatici **corespunzător**. Acizii carboxilici ai sistemelor heterociclice dau uneori esteri bazici cu **acțiunea anestezică în funcție** de natura heterociclicului și de **poziția** grupei carboxil. **Această acțiune crește în** ordinea: furan, tiofen, pirol. Esterii acidului *p*-aminobenzoic **prezintă, în** general, o activitate mai mare **decât** cei ai acidului benzoic. Gruparea **aminică aromatică primară** poate fi **înlocuită** cu o **grupă** alcoxi sau ariloxi, **producând** efecte comparabile.

Catena **laterală, formată** din doi sau din trei atomi de carbon, dă cele mai bune rezultate privind efectul anestezic local. Ramificarea catenei laterale nu are efect favorabil.

Radicalul amino terminal poate exista sub **două** forme: **neionizată, foarte liposolubilă și difuzează ușor** prin membrane, și **ionizată (cationică)** de amoniu cuaternar. Cele **două** forme **coexistă, proporția lor depinzând** de pKa-ul moleculei și de pH-ul **soluției. În exoplasmă se stabilește** un echilibru **între** cele **două** forme. Ambele forme contribuie la **închiderea** canalelor de sodiu (moleculele neionizate ar bloca canalele de sodiu, **acționând** din grosimea membranei, iar cele ionizate ar **închide** orificiul intern, axoplasmic, al acestor canale, **fixându-se, cel mai probabil, pe receptorii** specifici de pe suprafața internă a membranei).

Benzocaina (unul din primele anestezice locale **obținute** pe cale **sintetică**) în 1830, a fost **introdusă în medicină în 1902. Întrucât** este un ester **puțin** solubil în apă și **reprezintă o bază slabă, ale cărei săruri** sunt instabile, nu a fost **posibilă obținerea** unei forme farmaceutice injectabile. **Având la bază** gruparea **anestezioforă, prin introducerea grupării** aminice alifatică **terțiare în** catena **laterală** au fost sintetizate anestezice locale cu **proprietăți** bazice mai puternice, **în comparație** cu benzocaina. Acestea pot forma **ușor săruri** stabile solubile în apă, **asigurând** administrarea **parenterală.**

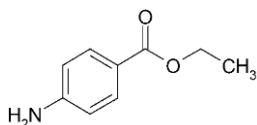
Toți esterii acidului *p*-aminobenzoic au **acțiune antisulfanilamidică, deoarece** la descompunerea **metabolică se formează** acid *p*-aminobenzoic care **anihilează acțiunea antimicrobiană** a sulfanilamidelor. Anestezicele locale din grupul amidic, a **căror** biotransformare are loc doar **în ficat, sunt** inactivate mai lent și efectul **durează** mai mult timp. **După** metabolizare, acestea nu **formează** acid *p*-aminobenzoic și pot fi administrate concomitent cu preparate antibacteriene sulfanilamide.

Unele anestezice locale (procaina, lidocaina) **manifestă și** activitate **antiaritmică.**

BENZOCAINĂ

Benzocainum

Benzocaine



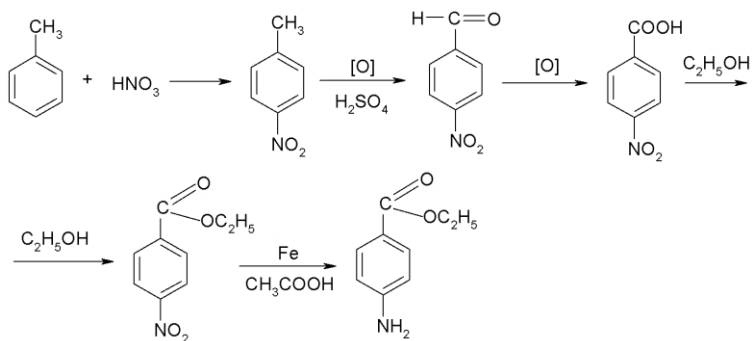
$C_9H_{11}NO_2$

M_r 165,2

Sinonime. **Anestezină.**

Denumirea **chimică.** 4-aminobenzoat de etil (esterul etilic al acidului *p*-aminobenzoic).

Obținere. Benzocaina se **obține** din toluen **după următoarea schemă:**



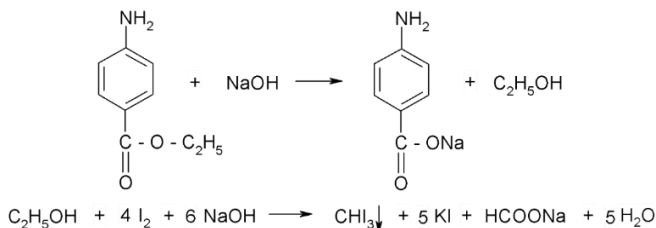
Descriere. Pulbere **albă** sau aproape **albă, cristalină.**

Solubilitate. Foarte **puțin solubilă în apă, ușor solubilă în** etanol 96%.

Identificare. #Se prevede identificarea benzocainei prin **următoarele metode:**

- spectroscopia IR: compararea spectrului IR al **substanței** de analizat cu cel al **substanței** standard, care trebuie **să** fie identice;
- determinarea punctului de topire, care trebuie **să** fie 89-92 °C.

O **reacție** de identificare **specifică** benzocainei este formarea, **după hidroliză,** a iodoformului de culoare galbenă, cu miros specific:



Pentru identificarea benzocainei se pot utiliza **și reacțiile** chimice comune pentru gruparea **aminică aromatică primară** (vezi 6. 2. Analgezice-antipiretice. **Substanțe** medicamentoase din grupul acizilor aromatici, p-aminofenolului **și** pirazolului) **și esterică** (vezi 6.3.1. Caracteristica generală).

Teste. #Se prevede determinarea **impurităților înrudite** chimic, aplicarea metodei HPLC.

Dozare. #Se prevede dozarea benzocainei prin metoda **nitritometrică** la titrarea cu nitrit de sodiu 0,1 M, **în prezența** acidului clorhidric. Punctul de **echivalență** se **determină** cu ajutorul indicatorului tropeolina OO, prin schimbarea culorii de la **roșu** la galben (vezi 4. 2. Analgezice-antipiretice. **Substanțe** medicamentoase din grupul acizilor aromatici, p-aminofenolului **și** pirazolului).

Pentru determinarea **cantitativă** pot fi folosite **și** alte metode: **iodclorimetrică, bromatometrică**, neutralizarea **indirectă după** saponificare, **fotocolorimetrică** (în baza **reacției** de formare a azocolorantului), **spectrofotometrică** UV-VIS, HPLC.

Conservare. Se **păstrează în** vase bine **închise**, la loc uscat **și** ferit de **lumină** (vase din **sticlă** de culoare **închisă**).

Acțiune farmacologică. Benzocaina, fiind un anesteziec local, **acționează** la nivelul membranei celulei nervoase, **blocând** canalele ionilor de sodiu Na⁺, **formându-se** o depolarizare (schimbarea **potențialului** de **acțiune**). Rezultatul se **evidențiază** prin **scăderea sensibilității** la **temperatură**, la durere, transmiterea mai departe a impulsului fiind **slăbită** sau complet **blocată**. Benzocaina este foarte **puțin solubilă în apă**, ceea ce **condiționează absorbția lentă**. Ca **și toți derivații** esterici ai acidului para-amino-benzoic, este **scindată**, de **esterază**, în plasma **sanguină și în ficat**.

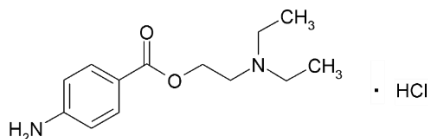
Indicații terapeutice. Se **întrebuințează în** terapii combinate pentru uz extern **și** local: durere cu leziuni superficiale ale pielii **și** ale mucoaselor, **în miozită, în boli ale venelor superficiale, în hemoroizi și în fisuri perianale**. La aplicare pe mucoasa **bucală**, efectul apare rapid, **după** un minut.

Forme farmaceutice. Comprimate, spray, aerosol, gel, unguent, supozitoare rectale.

CLORHIDRAT DE **PROCAINĂ**

Procaini hydrochloridum

Procaine hydrochloride



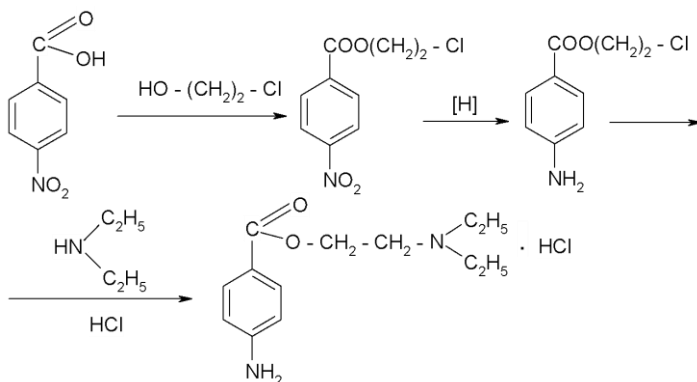
$C_{13}H_{21}ClN_2O_2$

M_r 272,8

Sinonime. Clorhidrat de **novocaină**.

Denumirea **chimică**. Clorhidrat de 2-(diethylamino)-etil-4-aminobenzoat sau clorhidratul esterului diethylaminic al acidului p-aminobenzoic.

Obținere. Clorhidratul de **procaină** se **obține** prin esterificarea acidului *p*-nitrobenzoic cu etilenclorhidrina, **urmată** de condensarea produsului **obținut** cu diethylamina, **în prezența** acidului clorhidric:



Descriere. Pulbere **cristalină albă** sau aproape **albă** sau cristale incolore

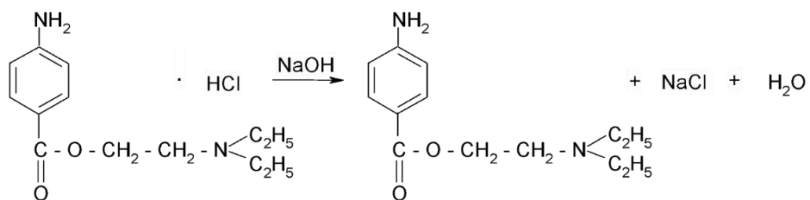
Solubilitate. Foarte **ușor** solubilă **în apă**, solubilă **în** etanol 96%.

Identificare. *Se prevede identificarea prin:

- spectroscopia IR, compararea spectrului IR al **substanței** de analizat cu cel al **substanței** standard, care trebuie **să** fie identice;
- determinarea punctului de topire, care trebuie **să** fie 154-158 °C;
- **reacția specifică** pentru cloruri cu nitratul de argint (vezi 6.1. **Reacții** de identificare pentru cationi **și** anioni anorganici);

- **reacția** de formare a azocolorantului de culoare **vișinie-roșie** (vezi 6. 2. Analgezice-antipiretice. **Substanțe** medicamentoase din grupul acizilor aromatici, p-aminofenolului și pirazolului);
- **reacția** de oxidare cu permanganat de potasiu: clorhidratul de **procaină** se **acidulează** cu acid sulfuric diluat și se **adaugă** permanganat de potasiu; **soluția** se **decolorează** cu formarea produselor incolore de oxidare a procainei.

Specifică pentru clorhidratul de **procaină** este **reacția** cu hidroxidul de sodiu **în** urma **căreia** se **formează** un precipitat incolor, uleios de procaină bază:



Pentru identificarea clorhidratului de **procaină** se pot utiliza și reacțiile chimice comune pentru gruparea **aminică aromatică primară** (vezi 4. 2. Analgezice-antipiretice. **Substanțe** medicamentoase din grupul acizilor aromatici, p-aminofenolului și pirazolului), gruparea **esterică** precum și condensarea cu 2,4-dinitroclorbenzen (vezi 6.3.1. Caracteristica **generală**).

Teste. #Se prevede determinarea **impurităților**, **înrudite** chimic, prin metoda cromatografiei pe strat **subțire**. Nu se permite **prezența impurităților** de **natură organică** (**soluția în** acid sulfuric concentrat trebuie să fie **incoloră**) și metalelor grele.

Dozare. #Se prevede determinarea **cantitativă** a clorhidratului de **procaină** prin metoda **nitritometrică** la titrarea cu nitrit de sodiu 0,1 M, **în prezența** acidului clorhidric. **Punctul de echivalență** se **determină** cu ajutorul indicatorului tropeolina OO, prin schimbarea culorii de la **roșu** la galben (vezi 6.2. Analgezice-antipiretice. **Substanțe** medicamentoase din grupul acizilor aromatici, p-aminofenolului și pirazolului).

Pentru determinarea **cantitativă** a clorhidratului de **procaină** pot fi folosite și alte metode, caracteristice pentru **derivații** esterilor acidului p-aminobenzoic: **iodclorimetrică**, **bromatometrică indirectă**, **argentometrică**, neutralizarea: **alcalimetrică în** mediu hidroorganic (se **utilizează** cloroform pentru a extrage procaina **bază**), **fotocolorimetrică** (în baza **reacției** de formare a azocolorantului), **spectrofotometrică** UV-VIS, HPLC.

Conservare. Clorhidratul de **procaină** se **păstrează în vase bine închise**, ferit de **lumină (sticlă de culoare întunecată)**, la loc uscat.

La o **păstrare necorespunzătoare**, la **acțiunea bazicității** sticlei, are loc **reacția** de formare a procainei **bază**. Pentru prevenirea acestei **reacții**, se adaugă acid clorhidric 0,1 M, în calitate de stabilizator, **până** la pH 3,8-4,5.

Acțiune farmacologică. Clorhidratul de **procaină** este un anestezic local cu **acțiune lentă și de scurtă durată**: efectul terapeutic se **instalează în 15-20 minute și se menține 45-50 minute** pentru anestezia prin infiltrație, 20-45 minute pentru anestezia **trunculară și 30-60 minute** pentru rahi-anestezie. Procaina **prezintă următoarele acțiuni sistemice: analgezică, antihipertensivă, antiaritmică, vasodilatatoare, antispastică (relativ slabă) și trofică generală.** Pentru a reduce efectul sistemic, toxicitatea și a prelungi efectul, este utilizată **în combinație** cu vasoconstrictoare (**adrenalină, noradrenalină și fenilefrină**).

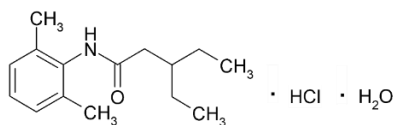
Indicații terapeutice: se **aplică** pentru anestezia **locală în intervențiile chirurgicale sau în diferite afecțiuni dureroase** (nevralgii, mialgii, artralgii), pentru suprimarea **temporară** a controlului nervos al unor organe; pentru **acțiunile sistemice în dureri postoperatorii, cefalee, migrenă, boli vasculospastice, embolii, spasme viscerale.**

Forme farmaceutice. **Soluție injectabilă**, pulbere, spray, gel pentru uz extern, unguent, supozitoare rectale.

CLORHIDRAT DE **LIDOCAINĂ** MONOHIDRAT

Lidocaini hydrochloridum monohydricum

Lidocaine hydrochloride monohydrate



$C_{14}H_{23}ClN_2O, H_2O$

$M_r 288,8$

Sinonime. **Xicaină.**

Denumirea **chimică.** Clorhidrat de 2-(diethylamino)-*N*-(2,6-dimethylfenil)-**acetamidă** monohidrat.

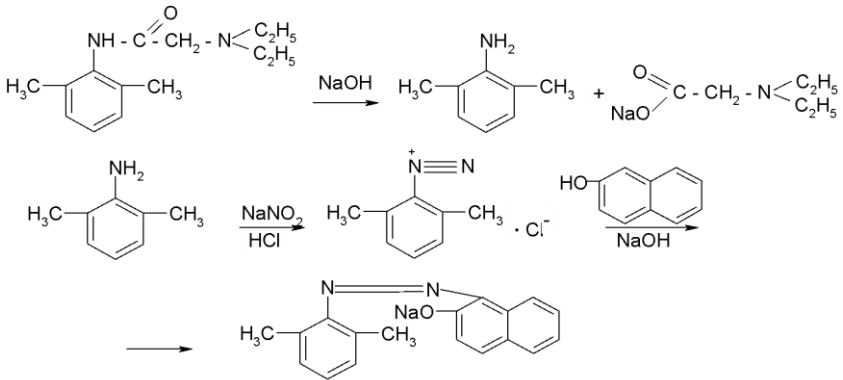
Descriere. Pulbere **crystalină albă** sau aproape **albă.**

Solubilitate. Foarte **ușor solubilă în apă, ușor solubilă în etanol 96%.**

Identificare. #Se prevede identificarea prin:

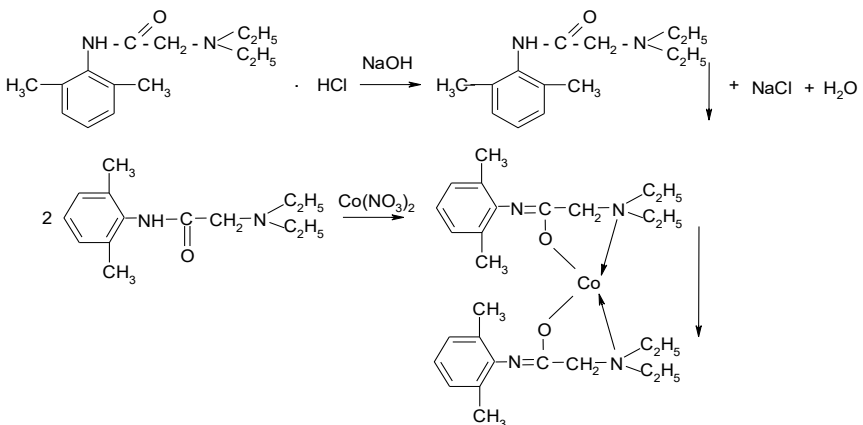
- spectroscopia IR: compararea spectrului IR al **substanței** de analizat cu cel al **substanței** standard, care trebuie să fie identice;

- determinarea punctului de topire, care trebuie să fie 74-79 °C;
- **reacția specifică** pentru cloruri cu nitratul de argint (vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi și anioni anorganici);
- **reacția** de formare a azocolorantului de culoare **vișinie-roșie**, după hidroliza **prealabilă alcalină** la **încălzirea substanței** medicamentoase (vezi 4.2. Analgezice-antipiretice. **Substanțe** medicamentoase din grupul acizilor aromatici, p-aminofenolului și pirazolului):

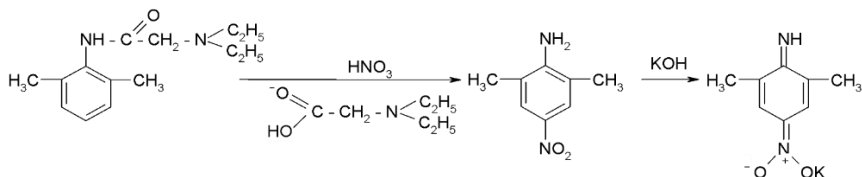


Clorhidratul de **lidocaină** poate fi identificat și prin **reacția** cu acid picric, în urma **căreia** se **formează** un precipitat de picrat de **lidocaină**, la care se **determină** punctul de topire; trebuie să fie 230 °C.

Poate fi **aplicată și reacția** de identificare a bazei de **lidocaină** prin **interacțiunea** cu nitrat de cobalt, din care **rezultă** un precipitat verde-albăstrui:



Clorhidratul de **lidocaină** poate fi identificat și prin **reacția** cu acid azotic și **soluție alcoolică** de hidroxid de potasiu, cu formarea aciformei tautomerice de culoare verde:



Pentru identificarea clorhidratului de **lidocaină** se pot utiliza, **după** hidroliza **prealabilă**, și **reacțiile** chimice comune pentru gruparea **aminică aromatică primară** (vezi 6.2. Analgezice-antipiretice. **Substanțe** medicamentoase din grupul acizilor aromatici, p-aminofenolului și pirazolului).

Teste. #Se prevede determinarea **impurităților înrudite** chimic prin metoda HPLC; reziduu la calcinare.

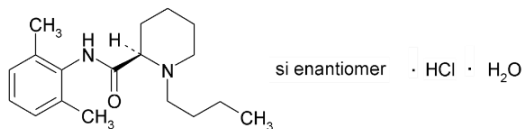
Dozare. #Se prevede dozarea clorhidratului de **lidocaină** prin metoda acido-**bazică în** mediu organic-apos cu hidroxid de sodiu 0,1 M. Punctul de **echivalență** se **determină potențiomtric**.

Pentru determinarea **cantitativă** a clorhidratului de **lidocaină** pot fi folosite și alte metode: metoda **nitritometrică după hidroliză**, neutralizarea **în** mediu anhidru cu **solvenți** protogeni, metoda **argentometrică în** baza acidului clorhidric, fotocolorimetria, spectrofotometria UV-VIS, HPLC.

Conservare. Clorhidratul de **lidocaină** se **păstrează în** vase bine **închise**, ferit de **lumină (sticlă de culoare întunecată)**, la loc uscat, la temperatura camerei.

Acțiune farmacologică. Clorhidratul de **lidocaină** este un anestezic local și un antiaritmie cu efect anestezic **pronunțat și** pe termen lung, nu **irită țesuturile**, **dilată** vasele de **sânge**, fiind utilizat **în combinație** cu **agenți** vasoconstrictori. La aplicarea **locală**, apare un efect anestezic suficient pentru ameliorarea durerii, **fără** dezvoltarea unui efect sistemic. **În** doze mici, combate tusea, fiind utilizat pe **scară largă în** stomatologie. Poate fi aplicat și **în** tratamentul zonei Zoster, stabilizarea ritmului cardiac. Combinarea cu alte antiaritmice duce la **potențarea** efectelor cardiace ale lidocainei.

Forme farmaceutice. **Soluție injectabilă**, spray, gel, unguent, supozitoare rectale, comprimate.

CLORHIDRAT DE **BUPIVACAINĂ***Bupivacaini hydrochloridum**Bupivacaine hydrochloride* $C_{18}H_{29}ClN_2O, H_2O$ $M_r 342,9$

Denumirea **chimică**. Clorhidrat de 1-butil-N-(2,6-dimetilfenil)-piperidin-2-**carboxamidă**.

Descriere. Pulbere **cristalină albă** sau aproape **albă**, sau cristale incolore.

Solubilitate. Solubil **în apă**, **ușor** solubil **în** etanol 96%.

Identificare. #Se prevede identificarea clorhidratului de bupivacaină prin:

- spectroscopia IR: compararea spectrului IR al **substanței** de analizat cu cel al **substanței** standard, care trebuie **să** fie identice;
- **reacția specifică** pentru cloruri cu nitratul de argint (vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi **și** anioni anorganici);
- determinarea puterii rotatorii specifice (metoda **polarimetrică**);
- cromatografia pe strat **subțire**: se **analizează** cromatogramele soluției de analizat, pe care spotul **substanței** analizate, **obținut în** urma **reacției** (revelare) cu reactivul Dragendorff, trebuie **să** **corespundă, după distribuție, dimensiune (formă) și culoare**, cu spotul **soluției** standard;
- determinarea punctului de topire, care trebuie **să** fie 105-108 °C.

Pentru identificarea clorhidratului de **bupivacaină** se pot utiliza **și** **reacțiile** chimice comune pentru gruparea **aminică aromatică primară, după** hidroliza **prealabilă** (vezi 6.2. Analgezice-antipiretice. **Substanțe** medicamentoase din grupul acizilor aromatici, p-aminofenolului **și** pirazolului).

Teste. #Se prevede determinarea **alcalinității și acidității, impurităților înrudite** chimic prin cromatografia de gaze.

Dozare. #Se prevede dozarea clorhidratului de **bupivacaină** prin metoda de neutralizare cu hidroxid de sodiu 0,1 M. Punctul de **echivalență** se **determină potențiomtric**.

Pentru determinarea **cantitativă** a clorhidratului de **bupivacaină** pot fi folosite și alte metode: nitritometria **după hidroliză**, metoda acido-bazică în mediu anhidru cu **solvenți** protogeni, argentometria în baza clorhidratului, fotocolorimetria, spectrofotometria UV-VIS, HPLC.

Conservare. Clorhidratul de **bupivacaină** se **păstrează în vase bine închise**, ferit de **lumină (sticlă de culoare întunecată)**, la loc uscat, la temperatura camerei.

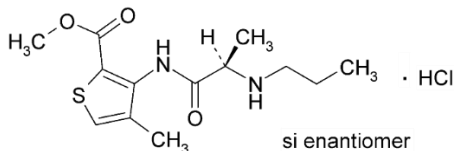
Acțiune farmacologică. Clorhidratul de **bupivacaină** este indicat pentru inducerea anesteziei locale sau regionale, sau a analgeziei în **intervențiile chirurgicale, în procedurile chirurgicale orale, în procedurile de diagnosticare sau terapeutice și în intervențiile obstetrice**. Poate fi utilizat pentru a **împiedica percepția** durerii sau pentru a reduce durerea prin **infiltrație locală**, bloc nervos periferic, bloc retrobulbar. Are un efect hipotensiv și **încetinește** ritmul cardiac.

Forme farmaceutice. **Soluție injectabilă.**

CLORHIDRAT DE **ARTICAINĂ**

Articaini hydrochloridum

Articaine hydrochloride



$C_{13}H_{21}ClN_2O_3S$

M_r 320,8

Denumirea **chimică**. Clorhidrat de metil 4-metil-3-[2-(propilamino)propanoilamino]tiofen-2-carboxilat.

Descriere. Pulbere **cristalină albă** sau aproape **albă**, sau cristale incolore.

Solubilitate. **Ușor** solubil în apă și etanol 96%.

Identificare. #Se prevede identificarea clorhidratului de **articaină** prin:

- spectroscopia IR: compararea spectrului IR al **substanței** de analizat cu cel al **substanței** standard, care trebuie să fie identice;
- **reacția specifică** pentru cloruri cu nitratul de argint vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi și anioni anorganici);
- cromatografie pe strat **subțire**: se **analizează** cromatogramele soluției de analizat, pe care spotul **substanței** analizate, **obținut în**

urma **reacției** (revelare) cu reactivul Dragendorff, trebuie **să corespundă, după distribuție, dimensiune (formă) și culoare**, cu spotul **soluției** standard;

- spectrofotometria UV-VIS: se **identifică după** maximul de **absorbție** la 272 nm.

Pentru identificarea clorhidratului de **articaină** se **utilizează și reacțiile** comune, caracteristice pentru gruparea **esterică** (vezi 4.3.1. Caracteristica **generală**) și pentru sulf, depistat **după** mineralizare.

Teste. #Se prevede determinarea **alcalinității și acidității**, metalelor grele, **substanțelor** organice **ușor** carbonizabile și **impurităților înrudite** chimic prin metoda HPLC.

Dozare. #Se prevede dozarea clorhidratului de **articaină** prin metoda de neutralizare cu **soluție** de hidroxid de sodiu 0,1 M. Punctul de echivalență se **determină potențimetric**.

Pentru determinarea **cantitativă** a clorhidratului de **articaină** pot fi folosite **și** alte metode: acido-**bazică în** mediu anhidru cu **solvenți** proto-genici, argentometria **în** baza clorhidratului, fotocolorimetria, spectrofotometria UV-VIS, HPLC.

Conservare. Clorhidratul de **articaină** se **păstrează în** vase bine **închise**, ferit de **lumină (sticlă de culoare întunecată)**, la loc uscat, la temperatura camerei.

Acțiune farmacologică. Clorhidratul de **articaină** este un anesteziec local de tip amidic, care previne durerea, fiind utilizat pentru anestezia **locală în** stomatologie, **în** procedurile minore. Se **combină** cu vasoconstrictoare (**adrenalină**), care **îngustează** vasele de **sânge** din zona **injecției și**, astfel, **prelungeste** efectul articainei. Reduce, de asemenea, **sângerarea** din timpul **intervenției** chirurgicale.

Forme farmaceutice. **Soluție injectabilă.**

CAPITOLUL VII.

SUBSTANŢE MEDICAMENTOASE ANTIINFLAMATOARE.

GENERALITĂŢI

7.1. **Substanţe** medicamentoase din grupul antiinflamatoarelor nesteroidiene

7.1.1. Caracteristica **generală** a grupului

Inflamaţia (lat. *inflammatio* - a lua foc) este un **răspuns** biologic complex la factori nocivi, cum ar fi microorganisme patogene, factori iritanţi, celule bolnave. Prin **inflamaţie**, organismul **luptă împotriva** factorilor cauzatori ai bolii, **iniţiind totodată** procesul de vindecare. **În evoluţia inflamaţiei** se disting trei faze:

- **inflamaţia acută** - **răspunsul iniţial** la agresiune, mediat de histamină, de serotonină, de bradikinină, de prostaglandine şi de leucotriene;
- **răspunsul imun** - este **declanşat** de antigeni şi poate fi folositor organismului;
- **inflamaţia cronică** - se **eliberează** mediatori care nu intervin în **răspunsul acut**. De ex., în poliartrita **reumatoidă inflamaţia** este **cronică şi însoţită** de durere, de distrugerea osului, cartilajului articular.

Lezarea **ţesuturilor** duce la eliberarea enzimelor lizozomale, acidului arahidonic, din care, prin **două căi**, sunt sintetizate eicosanoidele:

- calea ciclooxygenazei produce prostaglandine, responsabile de efecte asupra vaselor sangvine şi a **terminaţiilor** nervoase. Ciclooxygenaza are **două** izoforme: COX1 (**acţiune homeostatică**) şi COX2 (**enzimă, sintetizată în inflamaţiei, şi care facilitează** răspunsul inflamator);
- calea lipooxygenazei care duce la leucotriene, cu un puternic efect asupra neutrofilelor, eozinofilelor, **producând şi bronhoconstricţie**.

Clasificarea **substanţelor** medicamentoase nesteroidiene se face **în funcţie** de criteriile terapeutice şi chimice:

- **antiinflamatoare nesteroidiene clasice (generaţia I):**

- **derivații** acidului salicilic: *salicilat de sodiu, acid acetilsalicilic, metilsalicilat, fenil salicilat, salicilamidă*;
- **derivații** *p*-aminofenolului: **fenacetină, paracetamol**;
- **derivații** acidului arilacetic: *diclofenac sodic, aceclofenac*;
- **derivații** acidului arilpropionic: *ibuprofen, ketoprofen, dexketoprofen, naproxen*;
- **derivații** acidului antranilic (fenamic): *acid mefenamic, mefenaminat de sodiu*;
- **derivații** de **pirazonă și pirazolidină**: *metamizol, antipirină, amidopirină, fenilbutazonă*;
- **derivații** acizilor indolacetici și analogii lor: **indometacină, sulindac, ketorolac, etodolac**;
- **derivații** sulfonamidei: **sulfasalazină**.
- **antiinflamatoare nesteroidiene inhibitoare selective sau specifice de COX-2 (generația a II-a)**:
 - blocante selective:
 - oxicami: *meloxicam, piroxicam*;
 - **derivații** sulfonamidei: *nimesulid*.
 - blocante specifice (coxibi):
 - **derivații** sulfonamidei: *celecoxib, parecoxib, etoricoxib*.

O altă clasificare a antiinflamatoarelor nesteroidiene, **făcută în 1999** de T. Warner, are la **bază** conceptul COX-1/COX-2 (*tabelul 7.1.*).

Substanțele medicamentoase antiinflamatoare nesteroidiene se prezintă, în mare parte, ca pulberi cristaline de culoare **albă, fără** miros, greu solubile **în apă**. Solubilitatea mare **în apă** a diclofenacului sodic și a salicilatului de sodiu se **datorează existenței** acestora sub **formă** de **săruri** (electroliti). **Substanțele** medicamentoase din acest grup se deosebesc **după** temperatura de topire și spectrele de **absorbție în IR și UV-VIS**, folosite pentru identificarea lor.

Pentru determinarea **calitativă** a **substanțelor** medicamentoase antiinflamatoare nesteroidiene se **utilizează și proprietățile** chimice ale acestora, **condiționate** de **prezența** grupelor **funcționale**. Astfel, antiinflamatoarele nesteroidiene, ce **conțin** gruparea **carboxilică liberă** (acid acetilsalicilic, sulindac, ibuprofen, ketoprofen, acid mefenamic, indometacină) sau sub **formă** de sare de sodiu (salicilat de sodiu, diclofenac sodic), pot fi identificate cu **soluțiile sărurilor** metalelor grele: sulfat de cupru, **clorură** de cobalt (II), **clorură** de fier (III), nitrat de argint. **În** aceste **reacții** se **formează** precipitate de culori diferite. **Substanțele** medicamentoase antiinflamatoare nesteroidiene, ce **conțin** gruparea **estică**, pot fi identificate

după produsele de hidroliză sau formarea hidroxamaţilor de fier şi de cupru (acid acetilsalicilic).

Tabelul 7.1.

Clasificarea antiinflamatoarelor nesteroidine
după conceptul COX-1/COX-2

Clasa	Proprietăţi	Exemple
1	AINS inhibitori ai COX1 şi COX2, dar cu selectivitate redusă	acid acetilsalicilic, diclofenac, fenoprofen, flurbiprofen, indometacină, ibuprofen, ketoprofen, acid mefenamic, naproxen, piroxicam, sulindac
2	AINS inhibitori ai COX2 cu selectivitate de ordinul 5-50	celecoxib, etodolac, meloxicam
3	AINS inhibitori ai COX2 cu selectivitate >50	rofecoxib
4	AINS inhibitori slabi ai ambelor izoforme	acid 5-aminosalicilic, diflunisal, salicilat de sodiu, nabumetonă, sulfasalazină

Pentru determinarea **cantitativă** a **substanţelor** medicamentoase antiinflamatoare nesteroidiene se **utilizează** metode chimice **şi** fizico-chimice. Astfel, antiinflamatoarele nesteroidiene cu gruparea **carboxilică liberă** (acid acetilsalicilic, sulindac, ibuprofen, ketoprofen, acid mefenamic, indometacină) pot fi dozate prin metoda acido-**bazică** - **alcalimetrică** în mediu hidroorganic, prin titrarea cu hidroxid de sodiu 0,1 M, **în prezenţa** indicatorului **fenolftaleină**. Solventul organic are rolul de a dizolva **substanţa medicamentoasă**. Antiinflamatoarele nesteroidiene cu gruparea **carboxilică** sub **formă** de sare de sodiu (salicilat de sodiu) pot fi determinate cantitativ prin metoda acido-**bazică** - **acidimetrică** în mediu hidroorganic, prin titrarea cu acid clorhidric, **în prezenţa** indicatorului metiloranj. Solventul organic are menirea de a dizolva precipitatul **obţinut în urma reacţiei**.

Pentru dozarea **substanţelor** medicamentoase antiinflamatoare nesteroidiene pot fi utilizate **şi** metode fizico-chimice: spectrofotometria UV-VIS **şi** HPL

7.1.2. Relaţii structură - activitate

Medicaţia antiinflamatoare include mai multe grupe de **substanţe** medicamentoase cu **durată** de **acţiune diferită**, care **influenţează**, **într-un**

mod sau altul, procesul inflamator sau **manifestările** acestuia. Efectul antiinflamator este atribuit unei **acțiuni** metabolice de diminuare a sintezei prostaglandinelor, ca urmare a **inhibării** ciclooxigenazei, **enzimă** ce catalizează ciclizarea **oxidativă** a acidului arahidonic, cu formarea endoperoxizilor ciclici (**substanțe** precursori ale prostaglandinelor, tromboxanilor și prostaciclinei). Inhibarea ciclooxigenazei se face prin **competiția** pentru **enzimă între** antiinflamatoarele nesteroidiene și acidul arahidonic.

Ciclooxigenaza **există în două** izoforme: COX1, **prezentă în țesuturile** normale, **implicată în** formarea prostanoizilor, necesari proceselor fiziologice, și COX2, **prezentă doar în țesuturile** inflamate, unde sinteza sa este **indusă** de citokine.

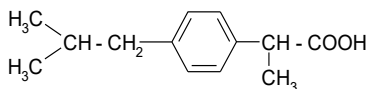
Antiinflamatoarele clasice **inhibă** ambele tipuri de **ciclooxigenază**. Inhibarea COX2 **justifică** efectele terapeutice, iar a COX1 - majoritatea efectelor adverse. AINS de **generație nouă** **inhibă** selectiv COX2, **având** efecte terapeutice **pronunțate**, cu **reacții** adverse minime (nimesulid, celecoxib).

Antiinflamatoarele nesteroidiene, **deși prezintă** o mare varietate **structurală**, au **câteva** elemente structurale comune: structura **aromatică** (**constituită** din unul sau mai multe cicluri aromatice: aril, heteroaril, nucleee condensate), o grupare cu caracter acid (**carboxilică** sau **enolică**) și o **catenă laterală alifatică**.

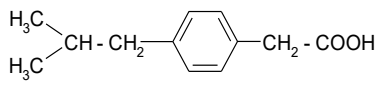
Gruparea **aromatică** și gruparea **acidă** sunt necesare pentru fixarea la nivelul receptorilor, iar catena **laterală**, care **în** general are caracter hidrofob, contribuie la ajustarea volumului moleculei și la distribuirea **substanței** **între apă și** lipide. Majoritatea AINS se **încadrează în** structura **generală** menționată; **există însă și** **compuși** cu **acțiunea** promedicamentului (acid acetilsalicilic, **fenilbutazonă**), din care, **în** urma **biotransformării**, se **obține** o **formă** terapeutic **activă** cu efect antiinflamator.

Relații structură - activitate pentru derivații acidului arilpropionic:

- substituirea **grupării** metilice pe **porțiunea** radicalului de acid acetic din **moleculă** contribuie la intensificarea **activității** terapeutice și la reducerea efectelor secundare. De ex., ibuprofenul are o **acțiune** antiinflamatoare mai **pronunțată** și este mai **puțin** hepatotoxic **decât** ibufenacul:

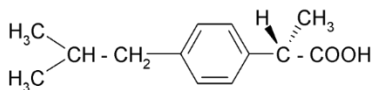


ibuprofen

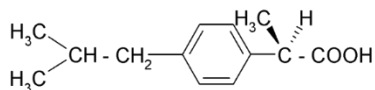


ibufenac

- **influența chiralității** asupra beneficiului terapeutic al ibuprofenului: forma **dextrogiră** posedă o activitate **terapeutică** mai mare **decât** formă **levogiră**:



R(+)-ibuprofen

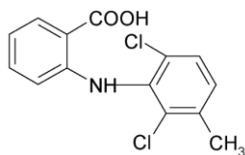


R(-)-ibuprofen

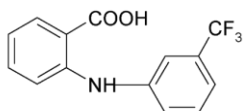
- activitatea **terapeutică crește** la introducerea **grupării** fenoxi **în poziția** meta a acidului arilpropionic, iar **în pozițiile** orto **și** para va duce la **scăderea activității** (ketoprofen);
- **înlocuirea grupării** carbonilice (ceto) **între două** inele benzenice cu o punte de oxigen nu **influențează** activitatea **terapeutică** (fenoprofen);
- substituentul din **poziția α crește** activitatea inhibitoare a ciclooxigenazei **și** reduce toxicitatea;
- **α-carbonul** acestor **compuși** este chiralic **și** enantiomerul S(+) profenilor este un inhibitor mai puternic al ciclooxigenazei;
- **mărima** substituentului R1 are rol primordial pentru activitatea compusului: R1= grupa **izobutilică** (activitate **maximă**); R1=substituenți cu **catenă scurtă** -CH₃-C₂H₅ (activitate **redușă**); R1=substituenți cu **catenă** mai **lungă** -(CH₂)₃-CH₃, -(CH₂)₅-CH₃ (cea mai **joasă** activitate).

Relații structură - activitate pentru derivații acidului antranilic (fenamic):

- substituirea inelului de acid antranilic duce la **scăderea activității** terapeutice;
- **substituția** pe inelul N-benzenic **urmează în următoarea** ordine: prioritar se substituie **pozițiile** meta, apoi orto **și** para, activitatea **terapeutică** fiind **maximă** atunci **când pozițiile** meta **și** orto sunt substituite una **lângă** alta pe inelul N-benzenic;
- **substituțiile** pe inelul N-benzenic cu **grupări**, care-l **determină să** fie necoplanar cu inelul acidului antranilic, **crește** legarea medicamentului **și**, prin urmare, activitatea terapeutică. De ex., acidul meclofenamic este mai activ **decât** acidul flufenamic:



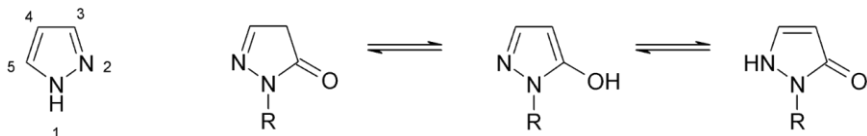
acid meclofenamic



acid flufenamic

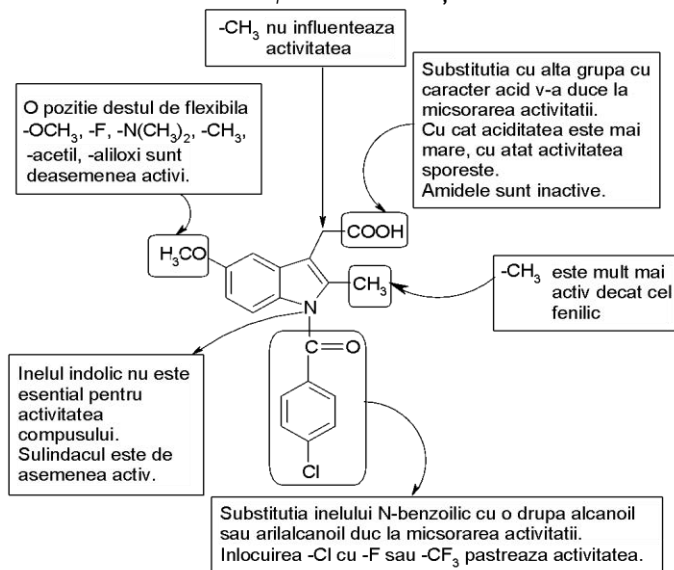
- **prezența grupării** aminice aromatice secundare (-NH) este **importantă** pentru efectul terapeutic, iar **înlocuirea** cu O, CH₃, S, SO₂ sau N-COCH₃ duce la **scăderea activității**;
- **prezența grupării** carboxilice este **importantă** pentru activitatea terapeutică.

Relații structură - activitate pentru derivații de pirazolonă:



- la **înlocuirea grupării** butil la C-4 cu apropil sau alil, nu vor surveni **modificări** ale **activității**;
- **substituția în poziția** meta a inelului aril **inactivează** compusul, **însă substituția în poziția** para cu -CH₃, -Cl, -NO sau -OH **îi menține** activitatea;
- **înlocuirea** azotului în **pirazolidină** cu un analog oxazol duce la formarea **compușilor** cu activitate **identică** - **derivaților** pirazolidinici;
- **odată** cu **scăderea** valorilor pKa ale analogilor fenilbutazonei se reduce perioada de **înjumătățire**, dar **și** activitatea antiinflamatoare;
- **înlocuirea** hidrogenului la C-4 cu grupare metil sau cu alte **grupări** duce la **dispariția activității** antiinflamatoare; deoarece este important **să** existe o grupare dicarbonil care ar putea **fienolizată**;
- la **înlocuirea** inelului pirazolidinic cu ciclopentan **rezultă** **compuși** inactivi.

Relații structură - activitate pentru derivații de indol:



- grupa carboxil este **necesară** pentru activitatea antiinflamatoare; **dacă** aceasta este **substituită** cu cea hidroxil, activitatea scade; activitatea **antireumatică sporește odată** cu **creșterea acidității** compusului;
- **înlocuirea** grupei acil **aromatică în poziția 1** cu cea alchil sau acil-alifatică scade activitatea;
- **înlocuirea** halogenului cu -CF₃ sau cu -SCH **în poziția para** a inelului 1-benzoil se **soldează** cu sporirea **activității**;
- grupa metil **în poziția 2** **forțează** molecula să aibă o **conformație cis**, prin urmare are un efect mai **pronunțat** asupra **activității**, **în raport** cu gruparea aril;
- **legătura** din **lanțul** acidului 3-acetic se poate roti liber; **substituiția** cu hidrogen sau metil **în poziția α** a **lanțului lateral** **oferă** o activitate **similară**, **în timp** ce **substituiția** cu grupele dimetil sau hidroxil scad activitatea; izomerii de tip S **manifestă** o activitate mai **pronunțată**;
- **înlocuirea în poziția 5** a inelului indolic cu grupele metoxi, dimetilamino, acetil, metil și fluor **îmbunătățesc** activitatea;
- izosterul arilindenic **prezintă** o activitate **similară** cu **derivații indolici**; izomerul cis **prezintă** o activitate mai mare **decât** izomerul trans.

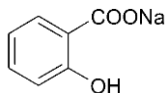
Relații structură - activitate pentru oxicami:

Oxicamii sunt **substanțe** cu **reacție acidă**, acizi destul de tari (pK_a 5,3 pentru sudoxicam și 6,3 pentru piroxicam). **Explicațiile** posibile pentru **această** aciditate **ridicată** se **referă** și la implicarea unor **legături** de hidrogen, care induc stabilizarea anionului enolat:



Moleculele oxicamilor sunt ionizate și de aceea sunt distribuite bine **în plasmă**, **în apa extracelulară** și, **în același timp**, sunt lipofile datorită nucleelor heteroaromate precum și **grupării sulfonice**, astfel **încât** membranele biologice sunt permeabile pentru ele. Aceste **proprietăți** fizico-chimice sunt determinate de structura **chimică**, **electronică** și **spațială**.

SALICILAT DE SODIU

*Natrii salicylas**Sodium salicylate* $C_7H_5NaO_3$ $M_r 160,1$ Denumirea **chimică**. 2-hidroxibenzenecarboxilat de sodiu.

Descriere. Pulbere **crystalină albă** sau aproape **albă**, sau cristale mici incolore sau lamele lucioase.

Solubilitate. **Ușor** solubil **în apă**, **puțin** solubil **în etanol** 96%.

Identificare. #Pentru identificarea salicilatului de sodiu se prevede:

- spectroscopia IR: se **efectuează** prin compararea spectrului de **absorbție** al **substanței** de analizat cu cel al **substanței** standard; trebuie **să** fie identice;
- identificarea cationului de sodiu (vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi și anioni anorganici);
- identificarea anionului salicilat prin **reacțiile** comune de identificare cu **soluțiile sărurilor** metalelor grele (sulfat de cupru, **clorură** de cobalt (II), **clorură** de fier (III), acetat de plumb), caracteristice **grupării**

carboxilice, și în urma cărora se formează precipitate de culori diferite (vezi 7.1.1. Caracteristica generală a grupului).

Specific pentru salicilatul de sodiu este și reacția cu acidul clorhidric, în care se obține un precipitat alb de acid salicilic:



Teste. În salicilatul de sodiu se determină impurități specifice, cloruri și sulfati.

Dozare. Se prevede dozarea salicilatului de sodiu prin metoda acido-bazică în mediu anhidru cu solvenți protogeni. Astfel, salicilatul de sodiu se titrează cu acid percloric, în prezența acidului acetic glacial, punctul de echivalență fiind determinat potențiomtric.

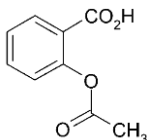
Salicilatul de sodiu poate fi dozat și prin metoda acidimetrică în mediu hidroorganic (vezi 7.1.1. Caracteristica generală a grupului), bromatometrică indirectă (vezi Acid salicilic), iodclorimetrică, spectrofotometrică UV-VIS, fotocolorimetrică, HPLC.

Conservare. Se păstrează în vase bine închise, la loc ferit de lumină.

Acțiune farmacologică. Salicilatul de sodiu posedă mai multe efecte terapeutice: analgezic, antipiretic și antiinflamator. Se întrebunțează intern ca antireumatic.

Forme farmaceutice. Soluție injectabilă, pulbere, comprimate, soluție pentru uz intern și extern.

ACID ACETILSALICILIC
Acidum acetylsalicylicum
Acetylsalicylic acid



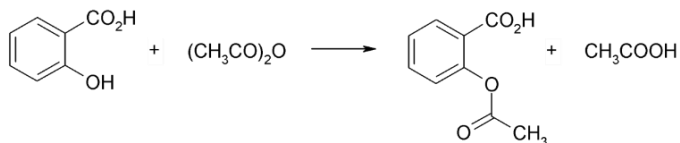
$C_9H_8O_4$

M_r 180,2

Sinonime. **Aspirină.**

Denumirea **chimică.** Acid 2-acetoxibenzoic.

Obținerea. Se obține prin acțiunea anhidrei acetice asupra radicalului salicilic la încălzire până la 50-60 °C:

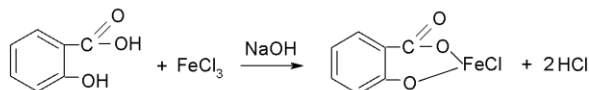
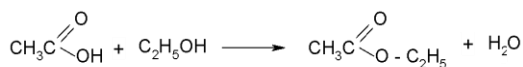
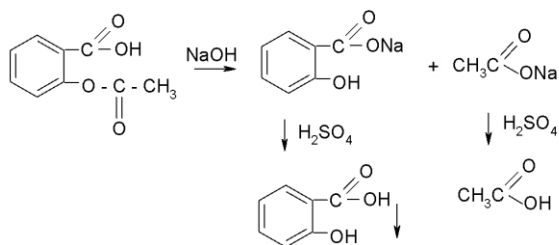


Descriere. Pulbere **crystalină albă** sau aproape **albă**, sau cristale in-
colore.

Solubilitate. Greu solubil **în apă**, ușor solubil **în etanol 96%**.

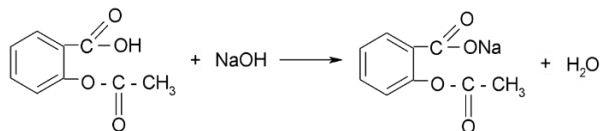
Identificare. #Pentru identificarea acidului acetilsalicilic se prevede:

- spectroscopia IR: se **efectuează** prin compararea spectrului de ab-
sorbție al **substanței** de analizat cu cel al **substanței** standard; tre-
buie **să** fie identice;
- **reacția de hidroliză bazică la încălzire, specifică grupării esterice.**
După hidroliză, se **acidulează** cu acid sulfuric: se percepe un miros de
acid acetic și se **formează** un precipitat alb, cristalin de acid salicilic,
la care se **determină** punctul de topire (trebuie **să** fie 156-161 °C).
Ulterior produsele de **hidroliză** pot fi identificate prin esterificarea
acidului acetic cu alcool etilic (se **formează** ester cu miros de mere
verzi) și **reacția** cu **clorură** de fier (III) (apare **colorație albastră-vio-**
letă) (vezi 7.1.1. Caracteristica **generală** a grupului):



Teste. #În acid acetilsalicilic se **determină impurități** specifice (acid
salicilic cel mult 0,1%), cloruri, metale grele și **substanțe** organice **ușor**
carbonizabile.

Dozare. #Se prevede dozarea acidului acetilsalicilic prin metoda acido-**bazică în** mediu hidroorganic. Acesta se **titrează** cu hidroxid de sodiu **în prezența** indicatorului **fenolftaleină**. Alcoolul etilic se **adaugă** pentru a preveni hidroliza acidului acetilsalicilic:



Salicilatul de sodiu poate fi determinat cantitativ **și** prin metodele **bromatometrică indirectă** (vezi 7.1.1. Caracteristica **generală** a grupului) **și spectrofotometrică UV-VIS**.

Conservare. Se **păstrează în vase bine închise**, la loc ferit de **lumină**.

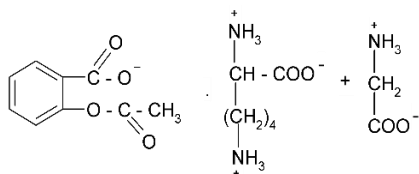
Acțiune farmacologică. Acidul acetilsalicilic **posedă** efecte: analgezic, antipiretic **și** antiinflamator. Se **întrebuințează** intern ca antireumatic.

Forme farmaceutice. **Soluție injectabilă**, pulbere, comprimate, **so-luție** pentru uz intern.

ACELIZINĂ

Acelysinum

Acelysin



DL-acetilsalicilat de **lizină**: $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$ M_r 326,35

Glicină: $\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2$ M_r 75,07

Denumirea **chimică**. DL-acetilsalicilat de **lizină și** acid 2-amino-acetic (9:1).

Descriere. Pulbere **cristalină albă**.

Solubilitate. **Ușor solubilă în apă**.

Identificare. Pentru identificarea acelizinei pot fi utilizate **urmă-toarele metode**:

- spectroscopia IR: se **efectuează** prin compararea spectrului de **ab-sorbție** al **substanței** de analizat cu cel al **substanței** standard; tre-buie **să** fie identice;

- identificarea anionului salicilat prin **reacțiile** comune de identificare cu **soluțiile sărurilor** metalelor grele (sulfat de cupru, **clorură** de cobalt (II), **clorură** de fier (III), acetat de plumb), caracteristice **grupării** carboxilice, **și în urma cărora se formează** precipitate de culori diferite (vezi 7.1.1. Caracteristica **generală** a grupului);
- **reacția** cu ninhidrina, **specifică** grupei aminice alifatic primare, **în urma căreia se formează o colorație violetă** (vezi 2.2.1. Caracteristica **generală** a grupului).

Teste. **În alcelizină se determină impurități** specifice.

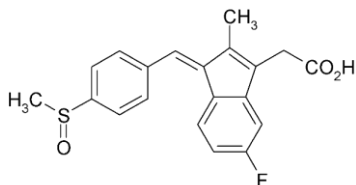
Dozare. Acelizina poate fi **determinată** cantitativ prin metoda **bramatometrică, iodclorimetrică, spectrofotometrică** UV-VIS, HPLC.

Conservare. Se **păstrează în vase bine închise**, la loc ferit de **lumină și de umiditate**, la temperatura +4 °C - +10 °C.

Acțiune farmacologică. Acelizina **posedă acțiuni** terapeutice asemănătoare cu ale acidului acetilsalicilic: **analgezică, antipiretică, antiinflamatoare și antiagregantă plachetară.** Acelizina, **după absorbție**, se descompune **în acid acetilsalicilic și lizină**, primul fiind hidrolizat ulterior la acid salicilic. Se **utilizează în** tratamentul trombozei, inclusiv a vaselor coronare **și cerebrale, în stări febrile, în afecțiuni reumatismale și în unele sindroame de durere.**

Forme farmaceutice. Pulbere pentru **soluție injectabilă și p/u.**

SULINDAC
Sulindacum
Sulindac



$C_{20}H_{17}FO_3S$

M_r 356,4

Denumirea **chimică.** Acid (Z)-[5-fluor-2-metil-1-[4-(metilsulfonil)benziliden]-1H-inden-3-il]-acetic.

Descriere. Pulbere **cristalină albă** sau **galbenă.** Are forme polimorfe.

Solubilitate. Foarte greu solubil **în apă**, solubil **în clorură** de metilen (diclormetan), **puțin solubil în etanol 96%.** Se **dizolvă în soluții** de hidroxizi alcalini.

Identificare. #Se prevede identificarea sulindacului prin următoarele metode:

- spectroscopia IR, la compararea spectrului IR al **substanței** de analizat cu cel al **substanței** standard; trebuie să fie identice;
- determinarea punctului de topire, care trebuie să fie 182-186 °C;
- spectrofotometria UV-VIS: spectrul UV-VIS al **soluției** de sulindac în acid clorhidric trebuie să prezinte **două** maxime de **absorbție**: la 284 nm și la 327 nm; raportul **absorbanțelor** trebuie să fie $A_{284}/A_{327} = 1,10-1,20$;
- cromatografia pe strat **subțire**: se **analizează** cromatogramele **soluției** de analizat, pe care spotul **substanței** analizate trebuie să **corespundă**, **după distribuție**, dimensiune (**formă**) și culoare, cu spotul **soluției** standard, determinat **în lumina ultravioletă** la 254 nm.

Sulindacul poate fi identificat și prin următoarele metode:

- **reacția** cu alizarinatul de zirconiu **după** mineralizare pentru fluorul legat covalent (vezi 3.1. **Fluorură** de sodiu);
- identificarea **grupării** carboxilice prin **reacțiile** comune de identificare cu **soluțiile sărurilor** metalelor grele (sulfat de cupru, **clorură** de cobalt (II), **clorură** de fier (III), nitrat de argint), **în urma cărora** se **formează** precipitate de culori diferite (vezi 7.1.1. Caracteristica **generală** a grupului).

Teste. #Se prevede determinarea **impurităților înrudite** chimic prin HPLC, pierderii prin uscare, rezidului prin calcinare.

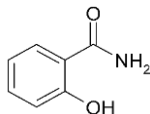
Dozare. #Se prevede determinarea **cantitativă** a sulindacului prin metoda HPLC.

Sulindacul poate fi dozat și prin metoda acido-**bazică** în mediu hidroorganic la titrarea cu hidroxid de sodiu 0,1 M, punctul de **echivalență** fiind determinat **potențiomtric**.

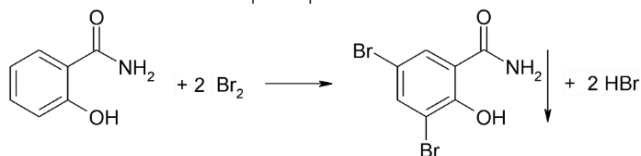
Conservare. Sulindacul se **păstrează** în recipiente bine **închise**, ferit de **lumină**.

Acțiunea farmacologică. Sulindacul este un antiinflamator nesteroidian din clasa **derivaților** de acid acetic, utilizat ca antiinflamator, analgezic și antipiretic. Principalele **utilizări** medicale sunt: durere de intensitate medie (**bursită, tendinită**), tratament simptomatic, acut și cronic, osteoartrita, spondilita **anchilozantă** și poliartrita **reumatoidă**, tratament acut **în artrită gutoasă**.

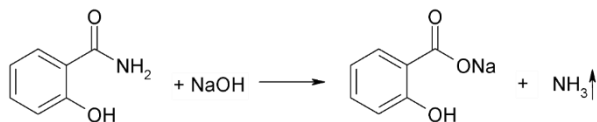
Forme farmaceutice. Comprimate.

SALICILAMIDĂ*Salicylamidum**Salicylamid* $C_7H_7NO_2$ $M_r 137,1$ Denumirea **chimică**. 2-**hidroxibenzamidă**.Descriere. Cristale aciculare, incolore sau pulbere **cristalină** aproape **albă**.Solubilitate. Greu solubilă **în apă**, **ușor** solubilă **în apă** la fierbere și etanol 96%, **în** eter, foarte **puțin** solubilă **în** cloroform.Identificare. FR X prevede identificarea salicilamidei prin **următoarele** metode:

- **reacția** cu clorura de fier (III), **specifică** grupei hidroxil fenolice, **în** urma **căreia** se **formează** o **colorație violetă**;
- **reacția** cu apa de brom, **specifică** grupei hidroxil fenolice, **în** urma **căreia** se **formează** un precipitat alb:



- **reacția** de **hidroliză bazică**, **în** urma **căreia** se **degajă** vapori de amoniac, **depistați după** mirosul specific, și colorarea **hârtiei roșii** de turnesol **în** albastru:

Teste. FR X prevede determinarea **acidității**, amoniului, clorurilor, metalelor grele, **sulfazilor și substanțelor** organice **ușor** carbonizabile, punct de topire.Dozare. DAN prevede dozarea salicilamidei prin metoda acido-bazică **în** mediu anhidru cu **solvenți** protofili (**dimetilformamidă**), la titrarea cu metoxid de sodiu 0,1 M, **în prezența** indicatorului albastru de timol **până** la **colorație albastră**.

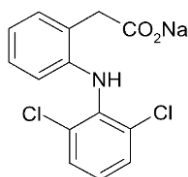
Salicilamida poate fi **determinată** cantitativ **și** prin alte metode: **spectrofotometrică** UV-VIS, **bromatometrică indirectă**, după **conținutul** de azot (metoda Kjeldahl).

Conservare. Salicilamida se **păstrează** la loc uscat, **în** vase bine **închise**, ferit de **lumină**.

Acțiunea farmacologică. Salicilamida **posedă următoarele** efecte terapeutice: analgezic, antipiretic, antiinflamator **și** antiagregant. Se prescrie **în** nevralgii de diferite etiologii, **migrenă**, reumatism, boli **infecțioase însoțite** de **febră**.

Forme farmaceutice. Comprimat, pulbere.

DICLOFENAC SODIC
Diclofenacum natricum
Diclofenac sodium

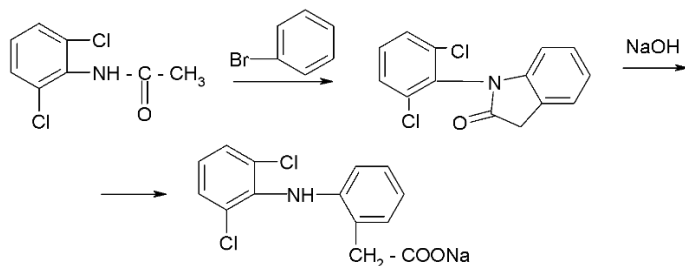


$C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$

M_r 318,1

Denumirea **chimică.** 2-[2-(2,6-diclorofenilamino)fenil]acetat de sodiu.

Obținere. Diclofenacul sodic se **obține** din 2,6-dicloroacetanilidă după următoarea schemă:

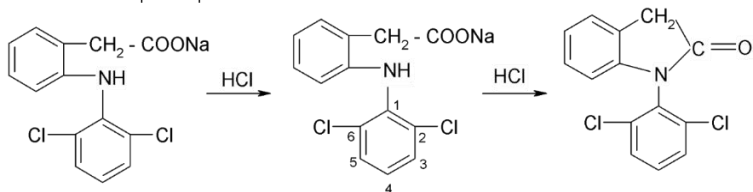


Descriere. Pulbere **cristalină** de culoare **albă** sau cu **nuanță gălbuie**.

Solubilitate. **Puțin** solubilă **în** apă, **ușor** solubilă **în** metanol, solubilă **în** etanol 96%, greu solubilă **în** acetonă.

Identificare. [#]Se prevede identificarea diclofenacului sodic prin metoda **spectroscopică** IR. Spectrul IR al **substanței** de analizat trebuie să fie identic cu cel al **substanței** standard. **Se utilizează mai multe reacții** de identificare:

- Diclofenacul sodic poate fi identificat **și** prin **reacția** cu acid clorhidric, **în** care are loc formarea unui compus, numit indolinon, sub **formă** de precipitat alb:



- Diclofenacul sodic **formează** produse colorate la **interacțiunea** cu formaldehida, **în prezența** acidului sulfuric concentrat (reactivul Marquis).
- **În** diclofenacul sodic se **determină prezența** ionului de sodiu (vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi **și** anioni anorganici).
- Diclofenacul sodic, fiind **și** derivat al difenilaminoi, cu **soluția** de nitrat de sodiu, **în prezența** acidului sulfuric concentrat, va forma produse colorate **în** albastru.
- Diclofenacul sodic poate fi identificat **și** prin **reacția** cu nitrat de argint, **după** mineralizare pentru clorul legat covalent (vezi 3.1. **Reacții** de identificare pentru cationi **și** anioni anorganici).
- Analiza **calitativă** a diclofenacului sodic poate fi **efectuată și în** baza **grupării** carboxilice, prin **reacțiile** comune de identificare cu **soluțiile sărurilor** metalelor grele (sulfat de cupru, **clorură** de cobalt (II), **clorură** de fier (III), nitrat de argint), **în urma cărora** se **formează** precipitate de culori diferite (vezi 7.2.1. Caracteristica **generală** a grupului).

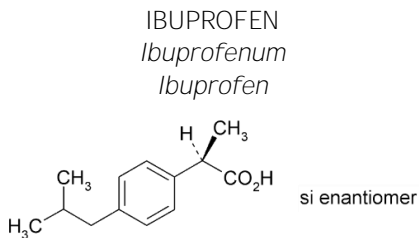
Teste. [#]Se prevede determinarea **impurităților înrudite** chimic prin HPLC, pierderii prin uscare, rezidului prin calcinare.

Dozare. [#]Se prevede determinarea **cantitativă** a diclofenacului sodic prin metoda acido-**bazică**, **în** mediu anhidru, cu **solvenți** protogeni (acid acetic glacial), la titrarea cu acid percloric, punctul de **echivalență** fiind determinat **potențiomtric**.

Conservare. Diclofenacul sodic se **păstrează în** recipiente bine **închise**, ferit de **lumină**, la loc uscat.

Acțiunea farmacologică. Diclofenacul sodic posedă acțiuni: analgezică, antipiretică, antiinflamatoare. Se indică în poliartrită cronică evoluată, spondilartrită, spondiloză, reumatism extraarticular etc.

Forme farmaceutice. **Soluție injectabilă, picături oftalmice**, pulbere pentru **soluție orală**, supozitoare, capsule, comprimate, unguent, gel și cremă.



$C_{13}H_{18}O_2$

M_r 206,3

Denumirea **chimică.** Acid(2RS)-2-[4-(2-metilpropil)fenil] propionic.

Descriere. Pulbere **crystalină albă** sau aproape **albă**, sau cristale incolore.

Solubilitate. Practic insolubil **în apă**, ușor solubil **în acetonă**, **în metanol și în clorură** de metilen (diclormetan), se **dizolvă în soluții** de hidroxizi și de **carbonați** alcalini.

Identificare. #Se prevede identificarea ibuprofenului prin:

- determinarea punctului de topire, care trebuie să fie 75-78 °C;
- spectroscopia IR, la compararea spectrului IR al **substanței** de analizat cu cel al **substanței** standard; trebuie să fie identice;
- spectrofotometria UV-Vis: spectrul UV-Vis al **soluției** de ibuprofen **în hidroxid de sodiu** trebuie să prezinte **două** maxime de **absorbție**: 264 nm și 272 nm; raportul **absorbanțelor** trebuie să fie $A_{264}/A_{258} = 1,20 - 1,30$ și $A_{272}/A_{258} = 1,00 - 1,10$;
- cromatografia pe strat **subțire**: se **analizează** cromatogramele **soluției** de analizat, pe care spotul **substanței** analizate, **obținut în urma reacției** cu permanganat de potasiu **în acid sulfuric**, trebuie să **corespundă, după distribuție, dimensiune (formă) și culoare**, cu spotul **soluției** standard.

Analiza **calitativă** a ibuprofenului poate fi **efectuată și în baza** grupei carboxil, prin **reacțiile** comune de identificare cu **soluțiile sărurilor** metalelor grele (sulfat de cupru, **clorură** de cobalt (II), **clorură** de fier (III), nitrat

de argint), în urma cărora se formează precipitate de culori diferite (vezi 7.1.1. Caracteristica generală a grupului).

Teste. #Se prevede determinarea impurităților înrudite chimic.

Dozare. #Se prevede determinarea cantitativă a ibuprofenului prin metoda acido-bazică (alcalimetrie) în mediu hidroorganic (apă și metanol, în prealabil neutralizat la fenolftaleină) prin titrarea cu hidroxid de sodiu 0,1 M, în prezența indicatorului fenolftaleină: de la incolor până la roz.

Conservare. Ibuprofenul se păstrează în recipiente bine închise, ferit de lumină, la loc uscat.

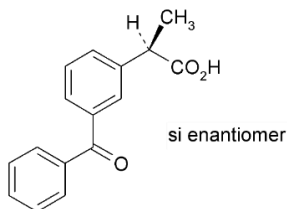
Acțiunea farmacologică. Ibuprofenul posedă mai multe acțiuni terapeutice: analgezică, antiinflamatoare și antipiretică. Se indică în bolile inflamatorii și degenerative ale articulațiilor și ale coloanei vertebrale, inclusiv artrita reumatică și reumatoidă, spondilita anchilozantă, osteoartrita, sindromul articular cu exacerbarea gutei, artrită psoriazică, spondilită anchilozantă, tendinită, bursită, nevralgii, mialgii, sindromul durerii în bolile infecțioase și inflamatorii ale tractului respirator superior, algomenoree, cefalee și durere de dinți. Febra cu boli infecțioase și inflamatorii, cu infecții în copilărie, cu reacții postvaccinare la copii.

Forme farmaceutice. Soluție injectabilă, suspensie orală, supozitoare, granule efervescente, capsule, comprimate, comprimate retard, cremă, unguent, gel.

KETOPROFEN

Ketoprofenum

Ketoprofen



$C_{16}H_{14}O_3$

M_r 254,3

Denumirea **chimică.** Acid(2RS)-2-(3-benzoilfenil) propionic.

Descriere. Pulbere **crystalină albă** sau aproape **albă**.

Solubilitate. Practic insolubil în apă, ușor solubil în acetonă, în metanol și în clorură de metilen (diclormetan).

Identificare. #Se prevede identificarea ketoprofenului prin:

- spectroscopia IR, la compararea spectrului IR al **substanţei** de analizat cu cel al **substanţei** standard; trebuie **să** fie identice;
- determinarea punctului de topire (94-97 °C);
- spectrofotometria UV-VIS: spectrul **în** ultraviolet al **soluţiei** de ketoprofen **în** etanol **prezintă** un maxim la 255 nm;
- cromatografia pe strat **subţire**: se **analizează** cromatogramele **soluţiei** de analizat, pe care spotul **substanţei** analizate trebuie **să** **corespundă**, **după distribuţie**, dimensiune (**formă**) **şi** culoare, cu spotul **soluţiei** standard **în lumină ultravioletă** la 254 nm.

Analiza **calitativă** a ketoprofenului poate fi **efectuată şi în** baza grupei carboxil, prin **reacţiile** comune de identificare cu **soluţiile sărurilor** metalelor grele (sulfat de cupru, **clorură** de cobalt (II), **clorură** de fier (III), nitrat de argint), **în urma cărora** se **formează** precipitate de culori diferite (vezi 7.1.1. Caracteristica **generală** a grupului).

Teste. #Se prevede determinarea **impurităţilor înrudite** chimic.

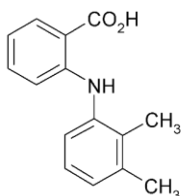
Dozare. #Se prevede determinarea **cantitativă** a ketoprofenului prin metoda acido-**bazică** (alcalimetrie), **în** mediu hidroorganic (**apă şi** etanol, **în** prealabil neutralizat la **fenolftaleină**), prin titrarea cu hidroxid de sodiu 0,1 M, punctul de **echivalenţă** fiind determinat **potenţiometric**.

Conservare. Ketoprofenul se **păstrează în** recipiente bine **închise**.

Acţiunea farmacologică. Ketoprofenul **posedă acţiuni**: analgezică, antiinflamatoare **şi antiagregantă**. Se **indică în** bolile inflamatorii **şi** degenerative ale **articulaţiilor şi** ale coloanei vertebrale, inclusiv artrita reumatică **şi** reumatoidă, spondilita anchilozantă, osteoartrită, sindromul articular cu exacerbarea gutei, artrita **psoriazică**, spondilita **anchilozantă**, **tendinită**, **bursită**, nevralgii, mialgii, sindromul durerii **în** bolile **infecţioase şi** inflamatorii ale tractului respirator superior, cefalee **şi** durere de **dinţi**. Febra cu boli **infecţioase şi** inflamatorii, cu **infecţii în copilărie**, cu **reacţii** post-vaccinare la copii.

Forme farmaceutice. **Soluţie injectabilă**, supozitoare, comprimate, capsule, gel **şi cremă**.

ACID MEFENAMIC
Acidum mefenamicum
Mefenamic acid



$C_{15}H_{15}NO_2$

M_r 241,3

Denumirea **chimică**. Acid 2-[2,3-dimetilanilino] benzoic.

Descriere. Pulbere **cristalină albă** sau aproape **albă**.

Solubilitate. Practic insolubil **în apă**, **ușor solubil în etanol 96% și în clorură** de metilen (diclormetan), **soluile în hidroxizi alcalini diluați**.

Identificare. #Se prevede identificarea acidului mefenamic prin:

- metoda **spectroscopică** IR: la compararea spectrului IR al **substanței** de analizat cu cel al **substanței** standard, acestea trebuie să fie identice.

Acidul mefenamic poate fi identificat **și prin fluorescența verde-gălbui** în lumina UV, **după dizolvare în clorofom**.

Analiza **calitativă** a acidului mefenamic poate fi **efectuată și în baza** grupei carboxil, prin **reacțiile** comune de identificare cu **soluțiile sărurilor** metalelor grele (sulfat de cupru, **clorură** de cobalt (II), **clorură** de fier (III), nitrat de argint), **în urma cărora se formează** precipitate de culori diferite (vezi 7.1.1. Caracteristica **generală** a grupului).

Teste. #Se prevede determinarea **impurităților înrudite** chimic (acid salicilic, acid *o*-clorbenzoic), prin metoda HPLC.

Dozare. #Se prevede determinarea **cantitativă** a acidului mefenamic prin metoda acido-**bazică**, prin titrarea cu hidroxid de sodiu 0,1 M, **în prezența** indicatorului **roșu** de fenol.

Acidul mefenamic poate fi dozat **și prin metoda acido-bazică**, **în mediu anhidru (dimetilformamidă)**, la titrarea cu hidroxid de sodiu 0,1 M, punctul de **echivalență** fiind determinat cu ajutorul indicatorului albastru de timol, prin schimbarea culorii de la galben la albastru.

Conservare. Acidul mefenamic se **păstrează în** recipiente bine **închise**, la loc uscat, ferit de **lumină**.

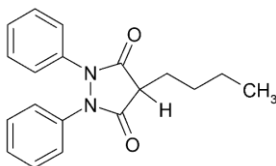
Acțiunea farmacologică. Acidul mefenamic **posedă acțiuni: analgezică, antiinflamatoare și antipiretică.** Se **indică în:** reumatism, **artrită,** dureri musculare, nevralgii, dureri de cap, dureri de **dinți și afecțiuni** febrile.

Forme farmaceutice. Comprimate.

FENILBUTAZONĂ

Phenylbutazonum

Phenylbutazone



$C_{19}H_{20}N_2O_2$

M_r 308,4

Denumirea **chimică.** 4-butil-1,2-difenilpirazolidin-3,5-dionă.

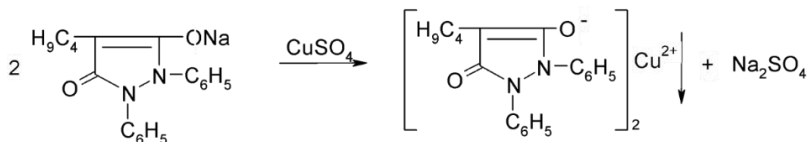
Descriere. Pulbere **crystalină albă** sau aproape **albă.**

Solubilitate. Practic **insolubilă în apă, puțin solubilă în** etanol 96%, se **dizolvă în soluții** de hidroxizi alcalini.

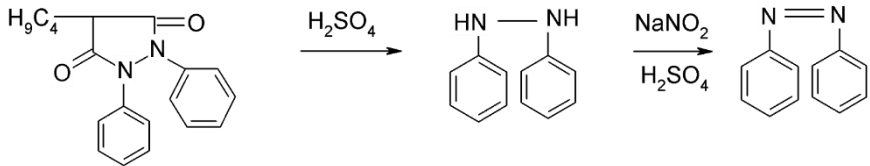
Identificare. *Se prevede identificarea fenilbutazonei prin:

- determinarea punctului de topire; trebuie **să** fie 104-107 °C;
- spectroscopia IR: compararea spectrului IR al **substanței** de analizat cu cel al **substanței** standard; trebuie **să** fie identice;
- cromatografia pe strat **subțire:** se **analizează** cromatogramele soluției de analizat, pe care spotul **substanței** analizate trebuie **să corespundă, după distribuție, dimensiune (formă) și culoare,** cu spotul **soluției** standard, **în lumină ultravioletă** la 254 nm.
- spectrofotometria UV-VIS: spectrul UV-VIS al **soluției** de fenilbutazonă **în etanol prezintă** un maxim la 255 nm.

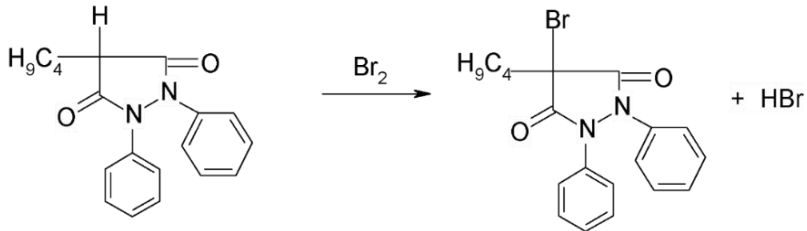
Fenilbutazona poate fi **identificată și** prin formarea **compușilor complecși** cu **sărurile** metalelor grele **în soluțiile** diluate de baze. Astfel, prin **reacția** cu nitrat de argint se **obține** un precipitat alb, cu **clorură** de fier (III) - brun, iar cu sulfatul de cupru (II) - albastru-deschis:



Analiza **calitativă** a fenilbutazonei poate fi **efectuată și** prin **reacția** de oxidare, datorată **prezenței în moleculă** a radicalului de hidrazobenzen, care se **oxidează până** la **derivații colorați** ai azobenzolului (**colorație roșie-vișinie**), la tratarea cu nitrit de sodiu cristalin, **în prezența** acidului sulfuric concentrat:

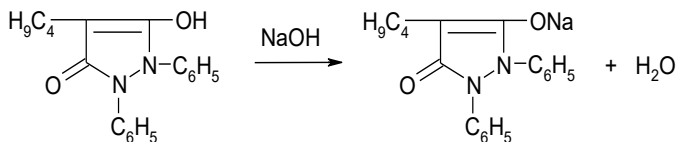


Fenilbutazona se **bromurează ușor în poziția C₄**, fiind **utilizată** ca reacție de identificare, **în urma căreia** se **formează** un precipitat alb:

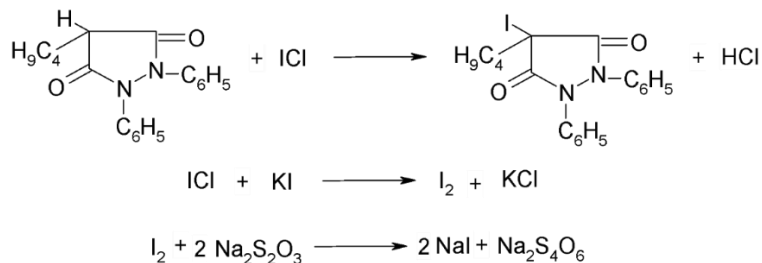


Teste. *Se prevede determinarea **impurităților înrudite** chimic (hidrazobenzen), prin metoda HPLC.

Dozare. *Se prevede determinarea **cantitativă** a fenilbutazonei prin metoda de acido-**bază** (alcalimetrie), **în** mediu hidroorganic (**apă și acetonă, neutralizată** prealabil cu albastru de bromtimol), prin titrarea cu hidroxid de sodiu 0,1 M, **în prezența** indicatorului albastru de bromtimol. Acetona **dizolvă** fenilbutazona, dar **și** previne hidroliza **sării** de sodiu **obținute**:



Fenilbutazona poate fi **determinată** cantitativ **și** prin metoda iodic-**rimetrică**. Cu acest scop, fenilbutazona se **dizolvă**, la **încălzire**, **în soluție** de hidroxid de sodiu 0,1 M, apoi se **neutralizează** cu acid clorhidric 0,1 M **și în** mediu de hidrogenocarbonat de sodiu se **titrează** cu **soluția** de monoclorură de iod 0,1 M (indicator - amidonul):



Conservare. Se **păstrează în** recipiente bine **închise**, la loc uscat, ferit de **lumină**.

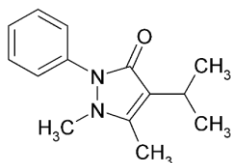
Acțiunea farmacologică. Fenilbutazona se **indică** pentru administrare **orală și parenterală** în reumatism, **poliartrită infecțioasă nespecifică**, **spondilită anchilozantă**, **artrită**, **gută**, **artrită psoriazică**, eritem nodos, co-reea **minoră**. Pentru uz extern se **folosește în dermatită cauzată** de stres mecanic, arsuri de gradul I și II ale unei zone mici, arsuri solare, **mușcăături** de insecte, infiltrate inflamatorii, entorse musculare și tendinoase.

Forme farmaceutice. Comprimate, **soluție injectabilă**, unguent.

PROPIFENAZONĂ

Propyphenazonum

Propyphenazone



$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$

M_r 230,3

Denumirea **chimică**. 1,5-dimetil-4-(1-metiletil)-2-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-onă.

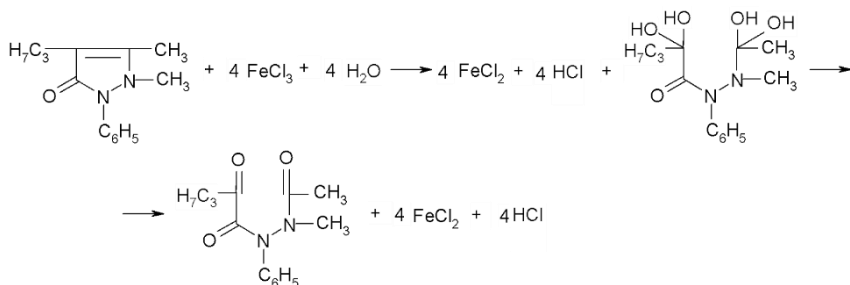
Descriere. Pulbere **cristalină albă** sau slab **gălbuie**.

Solubilitate. Greu **solubilă în apă**, ușor **solubilă în etanol 96% și în clorură** de metilen (diclormetan).

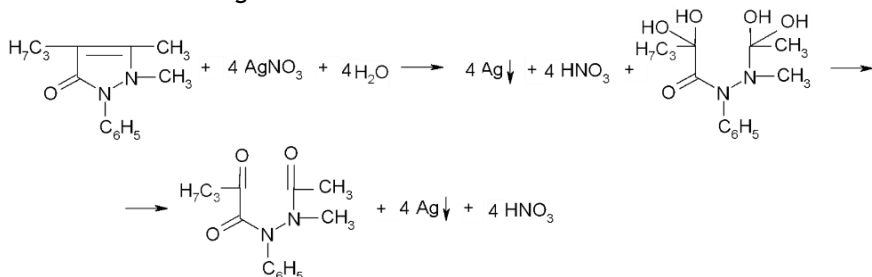
Identificare. *Se prevede identificarea propifenazonei prin:

- determinarea punctului de topire; trebuie **să** fie 102-106 °C;
- spectroscopia IR: compararea spectrului IR al **substanței** de analizat cu cel al **substanței** standard; trebuie **să** fie identice;

- cromatografia pe strat **subțire**: se **analizează** cromatogramele soluției de analizat, pe care spotul **substanței** analizate trebuie să **corespundă, după distribuție, dimensiune (formă) și culoare**, cu spotul **soluției standard în lumină ultravioletă**, la 254 nm;
- **reacția cu clorură de fier (III)**: apare o **colorație roșie-maronie** care trece, **după adăugarea** acidului clorhidric, **în galben**:



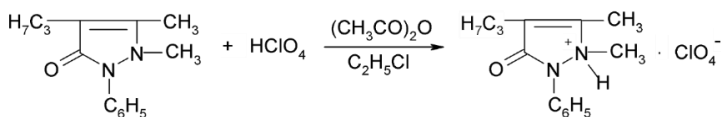
Analiza **calitativă** a propifenazonei poate fi **efectuată și** prin **reacția** cu nitrat de argint, **în urma căreia** se **formează** un precipitat de argint metalic sub **formă de oglindă**:



Propifenazona poate fi **identificată și** cu reactivii generali ai alcalozilor (**reacții** specifice azotului **terțiar**).

Teste. #Se prevede determinarea **impurităților înrudite** chimic.

Dozare. #Se prevede determinarea **cantitativă** a propifenazonei prin metoda **acido-bazică** **în** mediu anhidru cu **solvenți** protogeni (acid acetic anhidru **și** **clorură** de etilen), la titrarea cu acid percloric, punctul de **echivalență** fiind determinat **potențiomtric**:

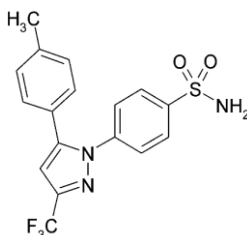


Conservare. Se **păstrează în** recipiente bine **închise**, la loc uscat, ferit de **lumină**.

Acțiunea farmacologică. Propifenazona **posedă** efecte analgezic și antipiretic. Se **indică** oral sau rectal **în** sindrom de durere **moderată**, **afecțiuni** febrile de diferite origini. Propifenazona este de patru ori mai **activă decât** amidopirina privind **acțiunea analgezică** și are mai **puține reacții** adverse.

Forme farmaceutice. Comprimate, supozitoare.

CELECOXIB
Celecoxibum
Celecoxib



C₁₇H₁₄F₃N₃O₂S

M_r 381,4

Denumirea **chimică.** 4-[5-(4-Metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]benzen-sulfamidă.

Descriere. Pulbere **crystalină** sau **amorfă albă**, sau aproape **albă**.

Solubilitate. Practic insolubil **în apă**, solubil **în** alcool etilic 96% și **în clorură** de metilen.

Identificare. #Se prevede identificarea celecoxibului prin metoda **spectroscopică** IR: compararea spectrului IR al **substanței** de analizat cu cel al **substanței** standard; trebuie **să** fie identice.

Analiza **calitativă** a celecoxibului poate fi **efectuată și** prin **reacția** cu alizarinatul de zirconiu, **după** mineralizare pentru fluorul legat covalent (vezi 1.3.9. **Fluorură** de sodiu).

Teste. #Se prevede determinarea **impurităților înrudite** chimic prin HPLC.

Dozare. #Se prevede determinarea **cantitativă** a celecoxibului prin metoda HPLC.

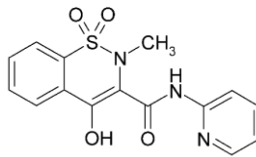
Conservare. Celecoxibul se **păstrează în** recipiente bine **închise**, ferit de **lumină**.

Acțiunea farmacologică. Celecoxibul este primul reprezentant al grupului de inhibitori specifici ai ciclooxigenazei-2. Astfel, pentru celecoxib sunt atipice sau foarte rare efectele adverse, induse de **inhibiția** ciclooxigenazei-1: **ulcerații** gastrointestinale, **afecțiuni** renale, bronhospasm etc.

Celecoxibul se **indică în osteoartrită și artrită reumatoidă.**

Forme farmaceutice. Capsule.

PIROXICAM
Piroxicamum
Piroxicam

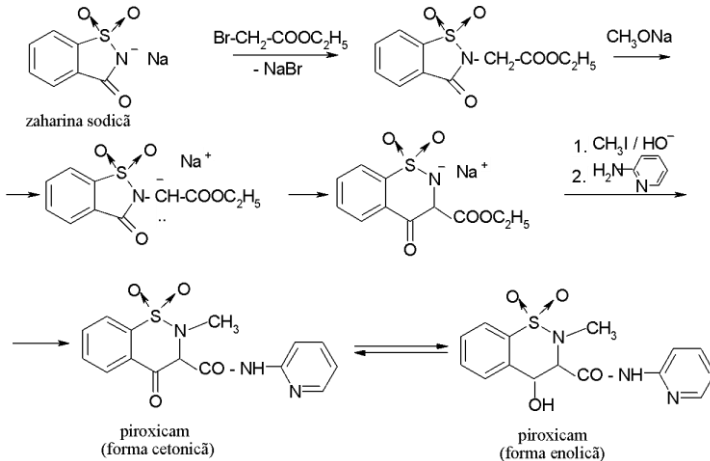


$C_{15}H_{13}N_3O_4S$

M_r 331,4

Denumirea **chimică.** 4-hidroxi-2-metil-N-(piridin-2-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid.

Obținere. Piroxicamul se **obține** la alchilarea zaharinei sodice cu esterul etilic al acidului bromacetic. Apoi, la **acțiunea** metilatului de sodiu, are loc ciclizarea, cu formarea inelului benzotiazol. La ultimele etape ale sintezei piroxicamului are loc *N*-metilarea și transformarea grupei esterice în *N*-(2-piridil)amidică:



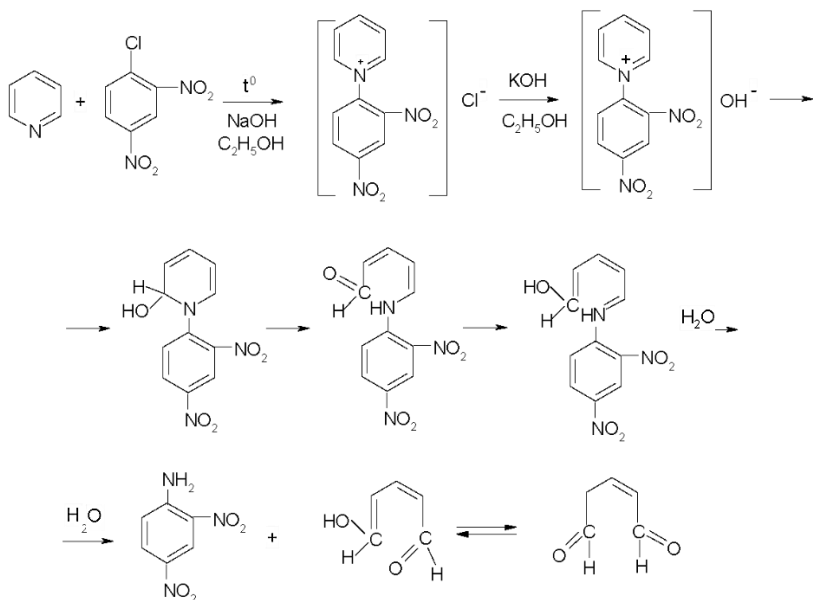
Descriere. Pulbere **cristalină albă** sau foarte slab **gălbuie**.

Solubilitate. Practic insolubil **în apă**, solubil **în metilen** (diclormetan), greu solubil **în alcool etilic 96%**. Se **dizolvă în acizi diluați și în hidroxizi alcalini**.

Identificare. #Se prevede identificarea piroxicamului prin metoda **spectroscopică IR**: compararea spectrului IR al **substanței** de analizat cu cel al **substanței** standard; trebuie **să** fie identice.

Analiza **calitativă** a piroxicamului poate fi **efectuată și** prin următoarele metode:

- **spectrofotometrică UV-VIS**: spectrul **în** ultraviolet al **soluției** de piroxicam **în** acid clorhidric **prezintă două** maxime de **absorbție**: la 245 nm **și** la 330 nm;
- **reacția** cu **clorură** de fier (III): apare o **colorație roșie-maronie**;
- **reacția** cu 2,4-dinitroclorbenzen (**specifică** pentru ciclul piridinic), **în** urma **căreia** apare o **colorație roșie-oranj** :



Teste. #Se prevede determinarea **impurităților înrudite** chimic prin HPLC.

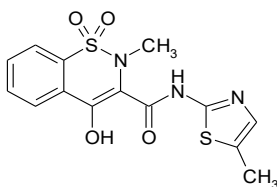
Dozare. #Se prevede determinarea **cantitativă** a piroxicamului prin metoda acido-**bazică**, **în** mediu anhidru, cu **solvenți** protogeni (acid acetic anhidru), la titrarea cu acid percloric, punctul de **echivalență** fiind determinat **potențiomtric**.

Conservare. Se **păstrează în** recipiente bine **închise**, la loc uscat, ferit de lumină.

Acțiunea farmacologică. Piroxicamul **posedă** efecte: analgezic, antiinflamator și antipiretic. Reduce sau **ameliorează inflamația și durerea articulațiilor, în repaus și în timpul mișcării**. Se **indică în** boli articulare: **poliartrită reumatoidă, poliartrită cronică, spondilită anchilozantă, sindrom Reiter, poliartrită psoriazică, artroză (coxartroză, gonartroză, spondiloartroză și poliartroză)**; boli ale **țesuturilor moi: periartrită, bursită, tendinite; sindromul cervicobrahial; durere după intervenții chirurgicale, ortopedice, ginecologice, dentare; afecțiuni posttraumatice (sindromul durerii în timpul entorsei, luxațiilor, fracturilor); gută; dismenoree, cistite.**

Forme farmaceutice. Comprimat, capsule, supozitoare, gel.

MELOXICAM
Meloxicamum
Meloxicam



$C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$

M_r 351,4

Denumirea **chimică**. 4-hidroxi-2-metil-N-(5-metiltiazol-2il)-2H-1,2-benzotiazin-3- carboxamid-1,1-dioxid.

Descriere. Pulbere de culoare slab **gălbuie**.

Solubilitate. Practic insolubil **în apă**, solubil **în dimetilformamidă**, foarte greu solubil **în** alcool etilic 96%.

Identificare. [#]Se prevede identificarea meloxicamului prin metoda **spectroscopică IR**: compararea spectrului IR al **substanței** de analizat cu cel al **substanței** standard; trebuie **să** fie identice.

- Analiza **calitativă** a meloxicamului poate fi **efectuată și** prin **următoarele metode**:
- **spectrofotometrică UV-VIS**: spectrul **în** ultraviolet al **soluției** de meloxicam **în** metanol **prezintă** un maxim de **absorbție** la 354 nm;
- **reacția** cu **clorură** de fier (III): apare o **colorație roșie-maronie**.

Teste. [#]Se prevede determinarea **impurităților înrudite** chimic și metalelor grele.

Dozare. #Se prevede determinarea **cantitativă** a meloxicamului prin metoda acido-**bazică**, **în** mediu anhidru, cu **solvenți** protogeni (acid acetic anhidru), la titrarea cu acid percloric, punctul de **echivalență** fiind determinat **potențiomtric**.

Conservare. Meloxicamul se **păstrează în** recipiente bine **închise**, ferit de **lumină**.

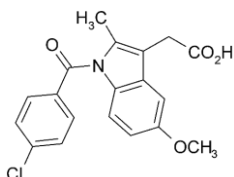
Acțiunea farmacologică. Meloxicamul **posedă** mai multe efecte terapeutice: analgezic, antiinflamator **și** antipiretic. Se **indică** pentru a reduce **inflamația și** durerea la nivelul **articulațiilor și mușchilor**. Este recomandat **în** tratamentul simptomatic pe termen scurt al bolii artrozice (artroze, **boală degenerativă articulară**), precum **și în** tratamentul pe termen lung al poliartritei reumatoide **și** al spondilitei anchilopoietice.

Forme farmaceutice. Comprimate, **soluție injectabilă**, supozitoare, gel.

INDOMETACINĂ

Indometacinum

Indometacin

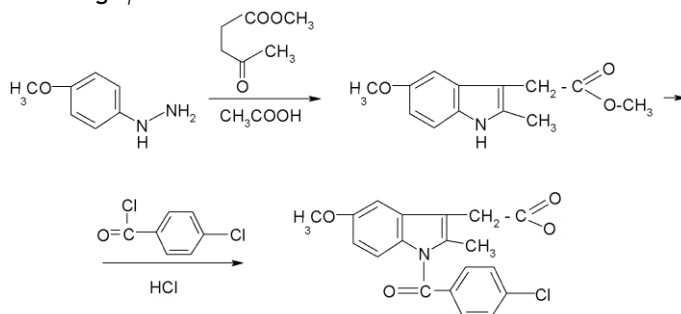


$C_{19}H_{16}ClNO_4$

M_r 357,8

Denumirea **chimică**. Acid [1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il] acetic.

Obținere. Indometacina se **obține** la **interacțiunea** *p*-metoxifenil hidrazinei cu esterul metilic al acidului 3-acetil-propionic. La compusul intermediar **obținut** se **adaugă** *p*-clor-benzoil **clorură** cu formarea indometacinei:

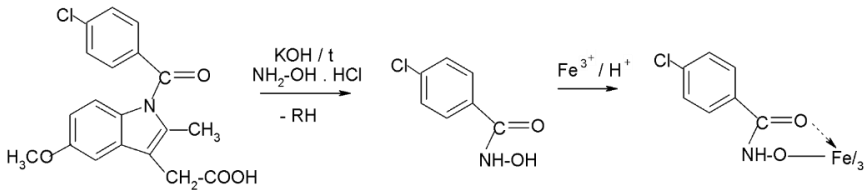


Descriere. Pulbere **cristalină albă** sau **galbenă**.

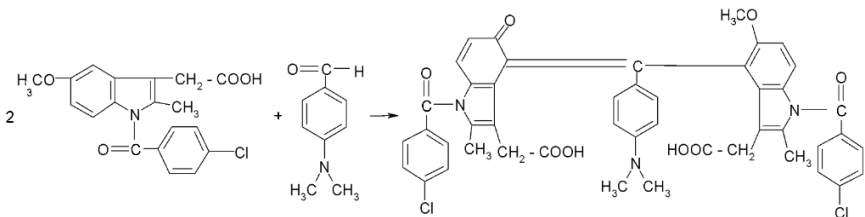
Solubilitate. Practic **insolubilă în apă**, **puțin solubilă în etanol 96%**.

Identificare. #Se prevede identificarea indometacinei prin metodele:

- determinarea punctului de topire; trebuie **să** fie 158-162 °C;
- spectroscopia IR: compararea spectrului IR al **substanței** de analizat cu cel al **substanței** standard; trebuie **să** fie identice;
- spectrofotometria UV-VIS: spectrul **în** ultraviolet al **soluției** de indometacină **în** acid clorhidric **prezintă** un maxim de **absorbție** la 318 nm. Valoarea **absorbantei** specifice trebuie **să** fie 170-190;
- **reacția** cu hidroxilamina și cu clorura de fier (III). Apare o **colorație roz-violetă**:



- **reacția** cu p-dimetiaminobenzaldehida, **în** urma **căreia**, la **încălzire**, apare **colorația** **albastră-verzuie**. Ulterior, la **răcire**, se **formează** un precipitat verde, iar la **adăugarea** etanolului 96%, **soluția** devine limpede, de culoare roz-violet:

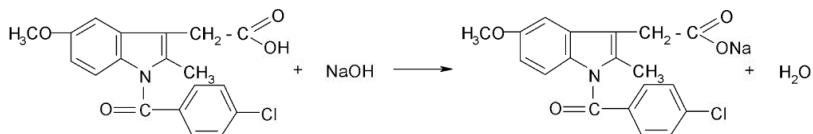


Analiza **calitativă** a indometacinei poate avea loc **și** prin **reacțiile** cu reactivul Marquis (**datorită** grupei metoxi din **poziția** 5), cu clorura de fier (III) - apare un precipitat galben-brun, cu nitrat de argint, **după** mineralizare (**datorită** clorului legat covalent), apare un precipitat alb.

Teste. #Se prevede determinarea **impurităților înrudite** chimic (HPLC).

Dozare. #Se prevede determinarea **cantitativă** a indometacinei prin metoda HPLC.

Indometacina poate fi dozată și prin metoda acido-bazică, în mediul hidroorganic (apă cu acetonă sau metanol, prealabil neutralizat după fenolftaleină), la titrarea cu hidroxid de sodiu 0,1 M, în prezența indicatorului fenolftaleină, până la colorație roz:

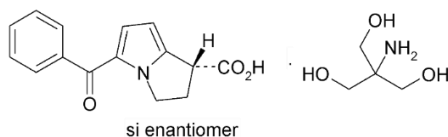


Conservare. Indometacina se păstrează în recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiunea farmacologică. Indometacina posedă efecte: analgezic, antiinflamator și antipiretic. Se indică în sindrom articular (poliartrita reumatoidă, osteoartrită, spondilita anchilozantă, gută), dureri de spate, nevralgii, mialgii, inflamații traumatice ale țesuturilor moi și articulațiilor, reumatism, boli difuze ale țesutului conjunctiv, dismenoree, precum și ca adjuvant în boli infecțioase și inflamatorii ale tractului respirator superior, anexite, prostatite, cistite.

Forme farmaceutice. Comprimate, supozitoare, cremă, unguent, gel.

KETOROLAC TROMETAMOL
Ketorolacum trometamolum
Ketorolac trometamol



$C_{19}H_{24}N_2O_6$

M_r 376,4

Denumirea **chimică**. 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol de (1R)-5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirolozina-1-carboxilat.

Descriere. Pulbere **crystalină albă** sau aproape **albă**.

Solubilitate. **Ușor solubil în apă și în metanol**, greu solubil în etanol 96%, practic insolubil în clorură de metilen (diclormetan).

Identificare. #Se prevede identificarea prin metoda **spectroscopică** IR: compararea spectrului IR al **substanței** de analizat cu cel al **substanței** standard; trebuie să fie identice.

Analiza **calitativă** a ketorolacului trometamol poate fi **efectuată și** folosind **reacția** cu ninhidrină, **specifică** grupei aminice alifatic primare,

În urma **reacției** se **formează** o **colorație violetă** (vezi 2.6.1. Caracteristica **generală** a grupului), precum și prin **reacțiile** comune **grupării** carboxilice: cu **soluțiile sărurilor** metalelor grele (sulfat de cupru, **clorură** de cobalt (II), **clorură** de fier (III), nitrat de argint), **în** urma **căroră** se **formează** precipitate de culori diferite (vezi 7.1.1. Caracteristica **generală** a grupului).

Teste. #Se prevede determinarea **impurităților înrudite** chimic pH-ului.

Dozare. #Se prevede dozarea ketorolacului trometamol prin metoda acido-**bazică** **în** mediu anhidru, cu **solvenți** protogeni. Ketorolacul trometamol se **titrează** cu acid percloric **în prezența** acidului acetic glacial, punctul de **echivalență** fiind determinat **potențiomtric**.

Conservare. Se **păstrează** **în** recipiente bine **închise**, ferit de **lumină**.

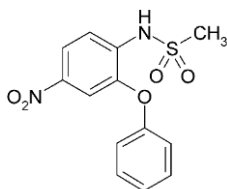
Acțiunea farmacologică. Ketorolacul trometamol **posedă** **acțiune** predominant **analgezică**, **antipiretică** și antiinflamatoare. Se **indică** **în** tratamentul de **scurtă durată** a durerii.

Forme farmaceutice. Comprimate, **soluție injectabilă**, gel, unguent, **picături oftalmice**.

NIMESULID

Nimesulidum

Nimesulid



$C_{13}H_{12}N_2O_5S$

M_r 308,3

Denumirea **chimică**. 4'-nitro-2'-fenoxi- **metansulfonanilidă**.

Descriere. Pulbere **crystalină gălbuie**. **Prezintă** polimorfism.

Solubilitate. Practic insolubil **în apă**, **ușor** solubil **în acetonă**, greu-solubil **în etanol 96%**.

Identificare. #Se prevede identificarea nimesulidului prin metoda **spectroscopică** IR: compararea spectrului IR al **substanței** de analizat cu cel al **substanței** standard; trebuie **să** fie identice.

Pentru identificarea nimesulidului se pot utiliza **și reacțiile** chimice comune pentru gruparea **aminică aromatică primară**, efectuate **după** reducerea grupei nitro **aromatică** (vezi 7.1.1. Caracteristica **generală** a grupului).

Teste. #Se prevede determinarea **impurităților înrudite** chimic (HPLC).

Dozare. #Se prevede determinarea **cantitativă** a nimesulidului prin metoda **alcalimetrică în** mediul hidroorganic (**apă** cu **acetună**, prealabil neutralizată), la titrarea cu hidroxid de sodiu 0,1 M, punctul de **echivalență** fiind determinat **potențiomtric**.

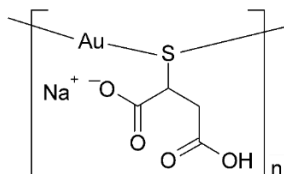
ConservareSe **păstrează în** recipiente bine **închise**, ferit de **lumină**.

Acțiunea farmacologică. Nimesulidul **posedă** efecte: analgezic, antiinflamator **și** antipiretic. Se **indică în osteoartrită**, inclusiv poliartrita reumatoidă, osteoartroze, bursite, tendinite; sindrom algic de **diversă** etiologie, inclusiv **în** bolile ginecologice, perioada postoperatorie, traume; **stări febrile în boli infecțioase**.

Forme farmaceutice. Comprimate, suspensie **buvabilă**, granule pentru suspensie **buvabilă**, gel transdermal, supozitoare.

AUROTIOMALAT DE SODIU

Natrii aurothiomalas



$C_4H_3AuNa_2O_4S$

M_r 390,08

Denumirea **chimică**. Disodiu-aur (1+)-2-sulfidobutanodioat.

Descriere. Pulbere **albă** sau alb-**gălbuie**.

Solubilitate. Foarte **ușor** solubil **în apă**, insolubil **în** etanol 96%.

Identificare. Farmacopeea SUA 29 prevede identificarea aurotiomalatului de sodiu prin metodele:

- **reacția** cu nitrat de calciu - se **formează** un precipitat alb, solubil **în** acid azotic;
- **reacția** cu nitrat de argint - se **formează** un precipitat **gălbui**, solubil **în** exces de hidroxid de amoniu;
- calcinarea cu peroxid de hidrogen **în** mediu de hidroxid de amoniu - reziduu de calcinare se **dizolvă în apă și se filtrează**: pe filtru se **observă** particule de aur, iar **în soluția filtrată se determină** cationul de sodiu **și** anionul sulfat (vezi 1.1. **Reacții** de identificare pentru cationi **și** anioni anorganici).

Teste. Farmacopeea SUA 29 prevede determinarea **impurităților în** rudite chimic.

Dozare. Farmacopeea SUA 29 prevede determinarea **cantitativă** a aurotiomalatului de sodiu prin metoda **gravimetrică**.

Conservare. Aurotiomalatul de sodiu se **păstrează în** recipiente bine **închise**, ferit de **lumină**.

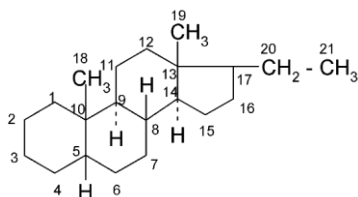
Acțiunea farmacologică. Aurotiomalatul de sodiu se **utilizează** ca anti-reumatic **în** tratamentul poliartritei reumatoide, **rezistentă** la tratamentul cu alte antiinflamatoare nesteroidiene, **poliartrită reumatoidă juvenilă**, pemfigus, dermatite buloase.

Forme farmaceutice. **Soluție injectabilă.**

7.2. Substanțe medicamentoase din grupul antiinflamatoarelor steroidiene

7.2.1. Caracteristica **generală** a grupului

Corticosteroidii (din lat. *cortex* - **scoarță** + *steroidi*) sunt **produși** de stratul cortical al glandelor suprarenale, iar **secreția** lor este **ajustată, în funcție** de mediul intern și extern, printr-un mecanism complex de feed-



back. La baza structurii moleculare a corticosteroidilor **stă** un ciclu comun steroidian - pregnan, format din 21 atomi de carbon. **După acțiunea biologică**, hormonii corticosuprarenalelor se **clasifică în două** grupe: mineralocorticoizi și glucocorticoizi.

Mineralocorticoizii **reglează** activ metabolismul **electroliților (acțiunează, în principal**, la nivelul rinichilor, **stimulând reabsorbția** apei și a sodiului, eliminarea potasiului) și au un efect redus asupra metabolismului glucidelor, lipidelor și proteinelor. Ei contribuie la **retenția** sodiului, clorului și apei **în organism**, **intensifică** eliminarea potasiului, cresc hidrofilia **țesuturilor**, tensiunea **arterială** și tonusul musculaturii scheletice.

Glucocorticoizii **reglează** activ metabolismul glucidelor, lipidelor, proteinelor și **posedă** un efect redus asupra metabolismului electroliților.

Medicamentele, **derivați** de glucocorticoizi, **depășesc compuși naturali în** activitatea lor **biologică**, fiind **posibilă** utilizarea lor pe cale **orală**, **posedă** mai **puține reacții** adverse.

Substanțele medicamentoase antiinflamatoare steroidiene reprezintă pulberi cristaline albe, cu **nuanță gălbuie** sau **cremoasă**, inodore,

practic insolubile în apă și greu sau puțin solubile în majoritatea solvenților organici. **Substanțele** medicamentoase, **derivați** de glucocorticosteroizi, sunt izomeri optici dextrogiri. **Prezența** grupei ceto în poziția 3, **conjugată** cu dubla **legătură**, la corticoizi (cromofor) **condiționează absorbția** la lungimea de **undă** 238-242 nm, **în soluții** alcoolice.

Pentru **substanțele** medicamentoase antiinflamatoare steroidiene sunt caracteristice un **șir de reacții** generale, **condiționate** de grupele **funcționale** comune.

- **Reacțiile** pentru ciclul steroidic cu acidul sulfuric concentrat

Reacția cortocosteroizilor cu acidul sulfuric concentrat este **utilizată** atât pentru identificare, **cât și** pentru ai deosebi **între** ei, deoarece se formează produse de **colorație diferită** (tabelul 7.2.).

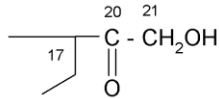
Tabelul 7.2.

Efectele analitice ale **reacțiilor** corticosteroizilor cu acidul sulfuric concentrat

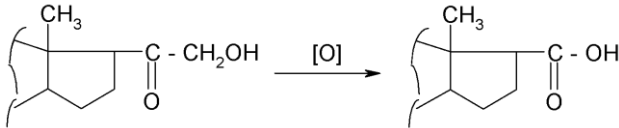
Substanța medicamentoasă	<i>La adăugarea acidului sulfuric concentrat</i>		<i>La adăugarea apei purificate</i>	
	<i>Culoarea</i>	<i>Fluorescența în UV</i>	<i>Culoarea</i>	<i>Fluorescența în UV</i>
Acetat de hidrocortizon	Galben-brun, apoi roșie	Verde	Galben-oranj, apoi precipitat floconos	Verde
Prednisolon	Verde, apoi roșie-vișinie	Lipsește	Dispare, apoi apare un precipitat cenușiu	Lipsește
Dexametazonă	Roșu -brun	Lipsește	Galben, apoi precipitat brun	Lipsește
Triamcinolon acetonid	Galben	Lipsește	Brun	Galben-verde

- **Reacții** pentru gruparea α -cetolică

Gruparea α -cetolică, **prezentă în poziția** 17 a ciclului steroidic a tuturor hormonilor glucocorticosteroizi, **posedă acțiune reducătoare**, de aceea aceste **substanțe** foarte **ușor** se **oxidează până** la gruparea carbonilică:

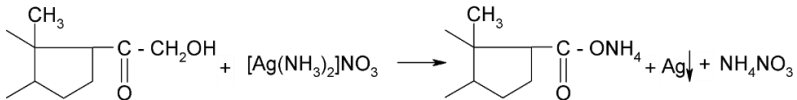


gruparea α -cetolica

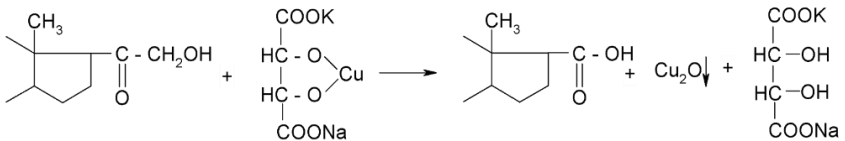


În calitate de **oxidanți** pot fi folosiți:

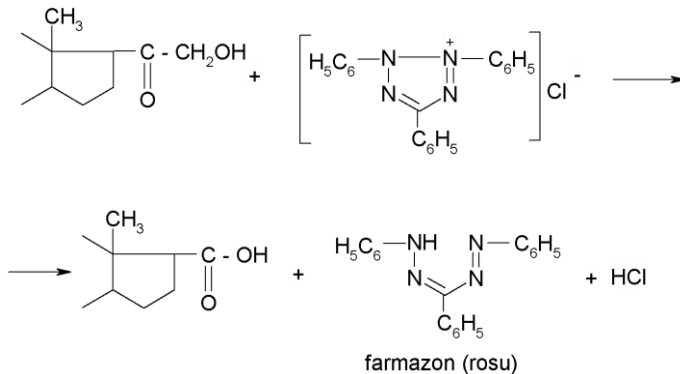
- a. **soluția amoniacală** de azotat de argint - are loc reducerea **până** la argint metalic (**reacția oglinzii de argint**):



- b. reactivul Fehling - cupru (II) se reduce **până** la cupru (I), cu formarea oxidului de cupru de culoare **roșie**:

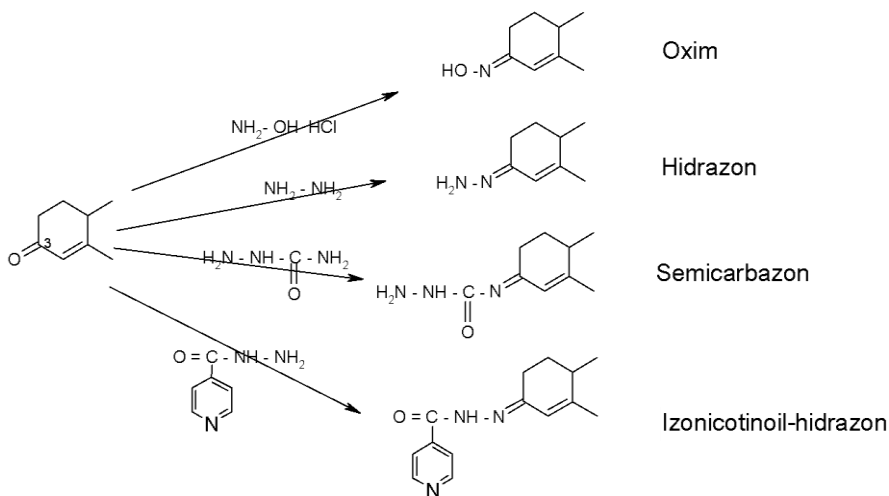


- c. **sărurile** de tetrazoliu, fiind reduse, induc formarea farmazonilor **colorați**:

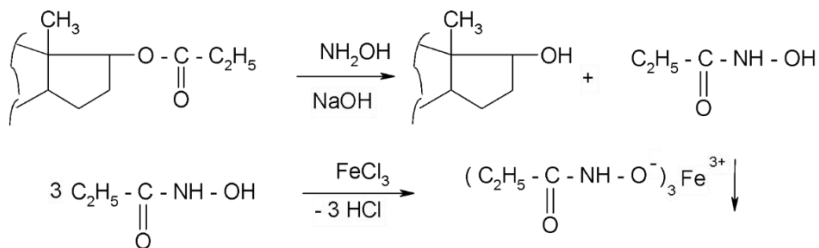


- **Reacțiile** chimice specifice pentru gruparea ceto din **poziția 3** a ciclului steroic.

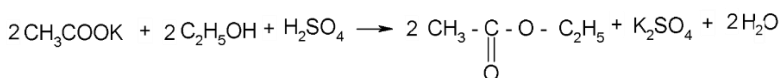
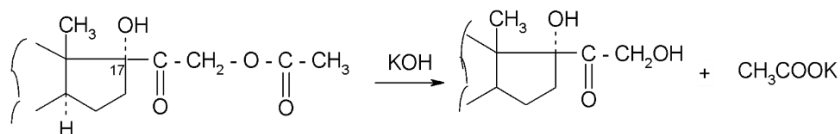
Pentru această grupare sunt caracteristice reacțiile de substituție a oxigenului cu amine la interacțiunea cu **hidroxilamină, hidrazină, semicarbazidă și** formarea oximilor, hidrazonilor, semicarbazonilor etc.:



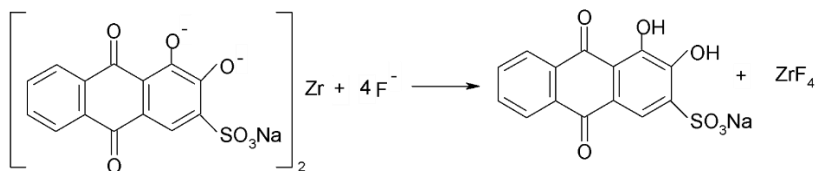
- **Reacțiile** chimice specifice pentru gruparea **esterică** din **poziția 17**:
 - a. formarea **hidroxamăților** de fier (cupru), **colorați** în urma hidrolizei bazice:



- b. **reacția** de saponificare-identificare **după** produse de **hidroliză** bazică sau acidă. De ex., prin hidroliza grupei esterice din acetat de hidrocortizon se **formează** acid acetic care se **identifică** prin formarea acetatului de etil (miros specific):



- **Reacțiile chimice specifice pentru fluorul legat covalent**
După mineralizarea **substanțelor** medicamentoase cu **conținut** de fluor (**dexametazonă, betametazonă, fluocinalonă**), prin **reacția** de reducere cu sodiu metallic la **încălzire**, se **adaugă** alizarinat de zirconiu, cu formarea hexafluorurii de zirconiu și de **alizarină liberă** de culoare **galbenă**:



Substanțele medicamentoase antiinflamatoare steroidiene pot fi identificate și prin metode fizico-chimice de **analiză**:

- **Spectroscopia IR**;
- **Spectrofotometria UV-VIS**: **prezența legăturii** duble din inelul A al corticosteroidilor **condiționează absorbția** la lungimea de **undă** 238-242 nm, **în soluții** alcoolice;
- **Polarimetria**, **după** valorile puterii rotatorii specifice: glucocorticosteroidii sunt izomeri optici dextrogiri.
- **HPLC**, **folosită** la identificare, determinarea **purității substanțelor**.

Dozarea **substanțelor** medicamentoase antiinflamatoare steroidiene se **efectuează** prin metode fizico-chimice de **analiză**: HPLC și spectrofotometria UV-VIS.

Glucocorticoizii sunt hormoni corticosuprarenalieni sau analogi sintetici care, **în** doze superioare celor fiziologice, produc efecte terapeutice importante (antiinflamator, antialergic, imunosupresor și **antișoc**), nefiind lipsit de efecte metabolice.

Glucocorticoizii **posedă acțiune** antiinflamatoare **marcată**, superioară celei produse de antiinflamatoarele nesteroidiene, ce **interesează** toate fazele procesului inflamator. Astfel, cortizonii **stabilizează** membranele bio-

logice în general, pe cele capilare și celulare în special; **antagonizează acțiunea** de permeabilizare **membranară** a histeinei și a chininelor; **mențin** răspunsul vascular la catecolamine; **diminuează** motilitatea leucocitelor și capacitatea lor **fagocitară**; **diminuează** intensitatea fenomenelor din fazele **congestivă și exsudativă** ale procesului inflamator.

Corticosteroidii produc **însă scăderea numărului** de fibroblaste, diminuarea **formării** colagenului și blocarea **sulfatării** mucopolizaharidelor, **acțiuni** ce fac ca procesele reparatorii, de cicatrizare, din faza **finală** a inflamației, să fie **întârziate**.

Glucocorticoizii **posedă și acțiune antialergică și imunodepresivă marcată**, urmare a **împiedicării** sintezei interleukinei 2 și limfokininelor (factor chemotactic, de proliferare a limfocitelor, de activare a macrofagelor, de permeabilizare a capilarelor) de către limfocitele T, urmare a **scăderii proliferării** acestora. Limfocitele sensibilizate sunt **însă rezistente** la **acțiunea** glucocorticoizilor. **Acțiunea imunodepresivă determină scăderea rezistenței** organismului la **infecții**.

Efectele glucocorticoizilor asupra diferitor organe și sisteme

Glucocorticoizii **inhibă** sinteza prostaglandinelor din mucoasa **gastrică**, care au rol protector la acest nivel, **diminuând** formarea mucusului protector și regenerarea **epitelială**, **stimulând secreția gastrică acidă**. Astfel, **rezistența** mucoasei **față de acțiunea peptică** a sucului stomacal scade, ceea ce se poate solda cu ulcere gastrice, **însoțite** relativ frecvent de hemoragie, uneori de **perforație**. Efectul ulcerigen al cortizonilor este favorizat de **acțiunea concomitentă** a altor factori nocivi pentru mucoasa **gastrică** precum medicamente antireumatice, **cafeină**, alcool.

La nivelul sistemului nervos central, cortizonii produc deseori un efect excitant **ușor**, cu insomnie, nervozitate, **senzație de bună dispoziție**, uneori chiar euforie. Mai rar pot apare **stări** psihotice cu caracter maniacal-depresiv, fiind **facilitată apariția** crizelor epileptice, inclusiv a psihozei cortizonice.

La nivelul **mușchilor** scheletici se pot observa adinamie, **oboseală**, **scăderea forței** contractile din cauza spolierii de potasiu. Catabolismul proteic accentuat poate produce apoi atrofia **țesutului** muscular (miopatie **cortizonică**), mai **evidentă** la nivelul **mușchilor șoldului și coapsei**.

În sistemul osos, ca urmare a catabolismului protidic accentuat, scade sinteza de matrice **osteoidă și** fixarea calciului. Tratamentul cortizonic prelungit poate produce **osteoporoză**, mai ales la **vârstnicii imobilizați** la pat. Fragilitatea **excesivă** a oaselor poate cauza fracturi spontane, multiple. **Acțiunea antagonistă față de vitamina D și**, consecutiv, pierderea

de calciu, se **răsfânge** negativ asupra **țesutului** osos. La copii, **creșterea** poate fi **întârziată** sau chiar **oprită**, ca urmare, pe de o parte, a **inhibării** locale a **osificării** la nivelul cartilajelor epifizare, iar pe de **altă** parte, a **antagonizării** hormonului somatotrop hipofizar.

La nivelul sistemului sangvin se produce o **creștere** a eritrocitelor, a trombocitelor, a granulocitelor neutrofile **și scăderea numărul** de eozinofile, de limfocite circulante, de monocite **și** de bazofile. Efectul se **explică** prin deprimarea **țesutului** limfatic **și** a **măduvei**. Limfopenia se **explică și** prin inhibarea **redistribuției** limfocitelor **în circulație** (sunt sechestrate **în țesuturi**).

În insuficiența corticosuprarenală, glucocorticoizii **reprezintă o medicație de substituție** eficace, care poate fi salvatoare **în** criza Addisoniană acută. Cortizonii **exercită o retroacțiune negativă** asupra **secreției** de ACTH a adenohipofizei, efect ce poate fi valorificat **în** sindromul adreno-genital.

La nivelul *metabolismului glucidic*, cel mai intens **influențat**, glucocorticoizii **modifică** captarea glucozei de **către țesuturile** periferice, cresc gluconeogeneza **și** depunerea de glicogen **în** ficat, ceea ce duce la **scăderea utilizării** celulare a glucozei **și** la **creșterea** glicemiei. Glucocorticoizii au **acțiune antiinsulinică**, iar tratamentele **îndelungate** cu glucocorticoizi pot produce „diabet steroidian de **novo**”, de obicei reversibil la **întreruperea** tratamentului **și** care **răspunde** favorabil la antidiabetice orale.

La nivelul *metabolismului protidic*, glucocorticoizii au **acțiune catabolizantă**: cresc catabolismul proteic **și**, implicit, **eliminările** urinare de azot, **inhibă** sinteza de proteine, diminuează procesele de **creștere**, **întârz**ie procesele de cicatrizare **și** scad **rezistența** organismului la **infecții**. Hipercatabolismul proteic este deosebit de marcat la nivelul: oaselor (**resorbția** matricei proteice osteoide cu **creșterea eliminărilor** urinare de calciu **și apariția** osteoporozei), **mușchilor** scheletici (diminuarea masei musculare **și slăbiciune musculară**, realizând așa-numita „miopatie cortizonică” lent reversibilă la **întreruperea** tratamentului), pielii (ruperea fibrelor elastice **și** de collagen din structura pielii cu **apariția** de vergeturi, fenomene atrofice, telangiectazii - efecte ireversibile).

Asupra *metabolismului lipidic*, glucocorticoizii produc efecte de tip anabolizant, cu favorizarea **eliberării** acizilor **grași** cu **lanț** lung **și** redistribuirea **specifică** a **țesutului** adipos (**față „în lună plină”**, burelete **grăsoase** supraclaviculare, „**șorț abdominal**”).

Glucocorticoizii **influențează** metabolismul hidromineral, **producând** efecte de tip mineralocorticoid - **retenție hidrosalină**, pierdere de potasiu.

7.2.2. Relații structură - activitate

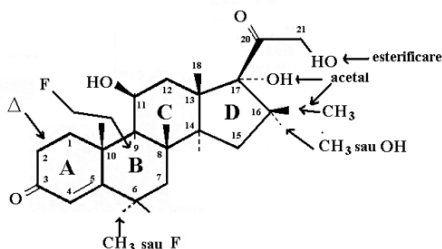
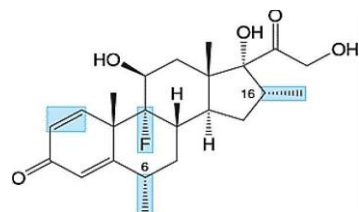
Glucocorticoizii au **structură steroidiană** (C_{21}), cu o **dublă legătură în poziția 4-5**, o **funcție de oxigen (cetonică sau hidroxilică) în poziția 11** (se numesc 11-oxisteroizi), o grupare hidroxil **în poziția 17 α și alta în poziția 21**. **Această structură** corespunde glucocorticoizilor naturali (cortizon și hidrocortizon), ce au o serie de efecte secundare nedorite.

După introducerea hidrocortizonului ca preparat medicamentos în practica **farmacologică**, s-a observat o serie de efecte secundare nedorite: **retenția sodiului**, **excreția potasiului**, **scăderea balanței azotului** etc. Pentru anihilarea acestor efecte s-au **făcut încercări de a obține**, prin modificări structurale, **substanțe cu acțiune mult mai specifică și cu reacții adverse minime**, având la **bază** molecula hidrocortizonului.

Prin inducerea unei duble **legături 1-2** se **obțin derivați $\Delta 1$** : prednison ($\Delta 1$ -cortizon) și prednisolon ($\Delta 1$ -hidrocortizon), de cinci ori mai activi ca antiinflamatori și glucoreglatori. Substituirea unui metil **în poziția 6** (metil prednisolon) sau a fluorului **în poziția 9 α** (triamcilononă, dexametazonă, betametazonă) **intensifică** toate efectele glucocorticoizilor. Metilarea **în poziția 16 α** (dexametazonă, betametazonă) **anulează** efectele de tip mineralocorticoid.

Introducerea unei duble **legături în poziția C^1-C^2** în inelul A duce la **mărirea activității** corticoide. De exemplu, din hidrocortizon s-a **obținut prednisolon** cu **acțiune** antiinflamatoare de 3-4 ori mai mare **decât** a hidrocortizonului și **fără** creșterea **retenției sodiului**.

Introducerea unei grupe metilice **în poziția C^6** a contribuit la **obținerea** preparatului metilprednisolon, de 5-6 ori mai activ **decât** hidrocortizonul:



Substituția în poziția 9 α cu fluor a contribuit la **creșterea activității** glucocorticoide, dar și a **activității** mineralocorticoide. Activitatea minera-

locorticoidă este **redușă** dacă 9-fluorizarea este **combinată** cu 16-metilarea. Metilarea în **poziția 16 α** (**dexametazonă, betametazonă**) anulează efectele de tip mineralocorticoid.

Adiția concomitentă a dublei **legături în poziția C¹-C²** în inelul A, a unei grupe metilice în **poziția C¹⁶**, precum și substituirea în **poziția 9 α** cu fluor, a contribuit la **obținerea** preparatului **dexametazonă**, care are o activitate **glucocorticoidă** foarte **pronunțată**, iar cea **mineralocorticoidă** aproape **că lipsește**.

Astfel au fost **obținute** preparate cu **acțiune** antiinflamatoare mult mai mare **decât** a hidrocortizonului și cu efecte adverse **puțin pronunțate**: dexametazonă, betametazonă etc.

Între mineralocorticoizi și glucocorticoizi nu poate fi **făcută** o delimitare **netă**, dar s-a **reușit** diminuarea **activității** mineralocorticoide.

Interesează trei caracteristici farmacologice ale glucocorticoizilor: **potența** (mărimea dozei la care apar efecte farmacodinamice, **denumită și „unitate de doză”**), durata efectului și raportul dintre efectul antiinflamator și cel de **retenție hidrosalină**.

În funcție de aceste caracteristici, glucocorticoizii se **împart în**:

- glucocorticoizi cu **potență mică** (unitatea de **doză** 25 mg), efect antiinflamator mediu, dar **retenție hidrosalină marcată și durată scurtă de acțiune** (timp de **înjumătățire** 8-12 ore): cortizon, hidrocortizon;
- glucocorticoizi cu **potență medie** (unitatea de **doză** 4-5 mg), efect antiinflamator marcat, **retenție hidrosalină slabă și durată de acțiune medie** (timp de **înjumătățire** 12-36 ore): prednison, prednisolon, metilprednisolon;
- glucocorticoizi cu **potență mare** (unitatea de **doză** 0,75 mg), efect antiinflamator marcat, lipsa **retenției hidrosaline și durată lungă de acțiune** (timp de **înjumătățire** 36-54 ore): dexametazonă, betametazonă.

În tratamentul de **lungă durată** sunt **preferați** glucocorticoizii din categoria a doua (prednison și prednisolon), **întrucât** cei cu **acțiune lungă, deși** aparent **avantajoși, deprimă** marcat axul hipotalamo-hipofizo-suprarenalian, **prezentând** risc marcat de **insuficiență suprarenaliană și cortico-dependență**.

Glucocorticoizii se pot administra oral (prednison, prednisolon), injectabil sub **formă** de suspensie **apoașă, administrabilă** intramuscular sau local, intraarticular sau **în infiltrații** (metilprednisolon acetat, triamcino-

lonă acetonid) sau sub **formă** de **soluşii** injectabile intravenos (hemisuccinat de hidrocortizon, hidrocortizon fosfat sodic, dexametazonă fosfat sodic). Se pot administra **şii** topic (**fluocinolonă** acetonid, **fluocortolonă**, **flumetazonă** pivalat) (tabelul 7.3.).

Tabelul 7.3.

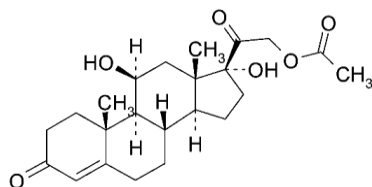
Eficacitatea **relativă** şii durata de **acţiune**
ale unor corticosteroizi

Denumirea preparatului	Activitatea relativă glucocorticoidă	Activitatea relativă mineralocorticoidă	Durata de acţiune
Hidrocortizon	1	1	Scurtă (<12 ore)
Prednisolon	4-5	0,25	Scurtă (<12 ore)
Metilprednisolon	5-6	0,25	Scurtă (<12 ore)
Dexametazonă	18	< 0.01	Lungă (>48 ore)

ACETAT DE HIDROCORTIZONĂ

Hydrocortisoni acetas

Hydrocortisone acetate



$C_{23}H_{32}O_6$

M_r 404,5

Denumirea **chimică**. 11 β , 17 α -dihidroxi-3,20-dioxopregn-4-en-21-il acetat.

Descriere. Pulbere **cristalină albă** sau aproape **albă**.

Solubilitate. Practic insolubil **în apă**, greu solubil **în clorură** de metilen (diclormetan).

Identificare. #Pentru identificarea acetatului de hidrocortizon se prevede:

- spectroscopia IR: se **efectuează** prin compararea spectrului de absorbție al **substanței** de analizat cu cel al **substanței** standard; trebuie **să** fie identice;
- HPLC: se **compară** cromatograma **și** timpul de **retenție** ale **soluției** de analizat cu cromatograma **și** timpul de **retenție** ale **soluției** standard; trebuie **să** fie identice;
- cromatografia pe strat **subțire**: se **analizează** cromatograma **soluției probă**, pe care spotul **substanței** analizate, **obținut în** urma **reacției** cu acid sulfuric, trebuie **să corespundă, după distribuție**, dimensiune **și** culoare, cu spotul de pe cromatograma **soluției** standard;
- **reacțiile** pentru gruparea **esterică** (vezi 7.2.1. Caracteristica generală a grupului).

Teste. #În acetat de hidrocortizon se **determină impurități înrudite** chimic **și puterea rotatorie specifică**.

Dozare. #Se prevede dozarea acetatului de hidrocortizon prin metoda HPLC.

Acetatul de hidrocortizon poate fi dozat **și** prin metoda **spectrofotometrică UV-VIS, fotocolorimetrică, polarimetrică**.

Conservare. Acetatul de hidrocortizon se **păstrează în** vase bine **închise**, la loc ferit de **lumină**.

Acțiune farmacologică. Acetatul de hidrocortizon **posedă** efecte: antiinflamator, antialergic, **antișoc**, iar la aplicarea **topică** exsudativ **și** antipruriginos. Se **indică în** **afecțiunile** dermatologice **ușoare și** moderate, sensibile la glucocorticoizi, precum: eczeme, inclusiv **eczemă atopică, discoidă, prurigo nodularis**, psoriazis (exclusiv placa **psoriazică extinsă**), **neurodermatoză**, lichen simplu, lichen plan, **dermatită seboreică**, intertrigo, **dermatită** de contact, lupus eritematos discoid, eritrodermie, **otită externă, reacții** inflamatorii locale la **înțepăturile** de insecte, **erupții** veziculare.

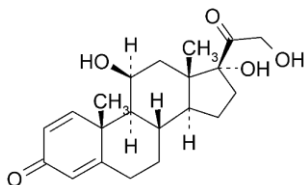
La administrarea **internă**, acetatul de hidrocortizon este indicat, **în** special, **în** poliartrita **reumatoidă, osteoartrită** precum **și în** alte **afecțiuni** inflamatorii articulare **și** periarticulare, **în** leziuni ale urechii medii, sinuzite alergice, **polipoză nazală**.

Forme farmaceutice. Suspensie **injectabilă**, comprimate, unguent, unguent oftalmic, aerosol pentru uz extern **în combinație** cu oxitetraciclina, **cremă în combinație**.

PREDNISOLONĂ

Prednisolonum

Prednisolone



$C_{21}H_{28}O_5$

M_r 360,4

Denumirea **chimică**. 11 β , 17 α , 21-Trihidroxipreg-1,4-dien-3,20-dionă.

Descriere. Pulbere **crystalină albă** sau aproape **albă, higroscopică**.

Solubilitate. Foarte greu solubilă în apă, solubilă în etanol 96% și în metanol, puțin solubilă în acetonă, greu solubilă în clorură de metilen (di-clormetan).

Identificare. #Pentru identificarea prednisolonului se prevede:

- spectroscopia IR: se **efectuează** prin compararea spectrului de absorbție al **substanței** de analizat cu cel al **substanței** standard; trebuie să fie identice;
- HPLC: se **compară** cromatograma și timpul de retenție ale **soluției** de analizat cu cromatograma și timpul de retenție ale **soluției** standard; trebuie să fie identice.

Prednisolonul poate fi identificat și cu ajutorul **reacțiilor** comune: pentru ciclul steroidic, gruparea ceto din **poziția 3**, gruparea α -**cetolică**, precum și cu ajutorul metodelor fizico-chimice: polarimetrie, spectrofotometrie UV-VIS (vezi 7.2.1. Caracteristica **generală** a grupului).

Teste. # În prednisolon se **determină impurități** specifice.

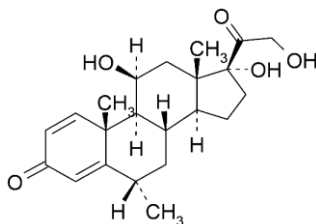
Dozare. #Se prevede dozarea prednisolonului prin metoda HPLC.

Conservare. Se **păstrează în vase bine închise**, la loc ferit de **lumină**.

Acțiune farmacologică. Analog sintetic al cortizolului. Are efect antiinflamator, antialergic și antiexsudativ de patru ori mai **pronunțat decât** al cortizolului. **Inhibă** proliferarea **țesutului** conjunctiv, reduce **numărul** mastocitelor, **inhibă** hialuronidaza, **micșorează** permeabilitatea capilarelor, scade hiperreactivitatea bronhiilor. **Manifestă** efecte metabolice profunde și variate, **modifică răspunsul** imun al organismului la **diverși** stimuli.

Forme farmaceutice. **Soluție injectabilă**, comprimate, comprimate vaginale, unguent.

METILPREDNISOLONĂ
Methylprednisolonum
Methylprednisolone


 $C_{22}H_{30}O_5$
 $M_r 374,5$

Denumirea **chimică**. 11 β , 17 α , 21-trihidroxi-6 α -metilpregn-1,4-dien-3,20-dionă.

Descriere. Pulbere **crystalină albă** sau aproape **albă**.

Solubilitate. Practic **insolubil în apă**, **puțin solubil în etanol 96%**, greu solubil **în acetonă și în clorură** de metilen (diclormetan).

Identificare. #Pentru identificarea metilprednisolonului se prevede:

- spectroscopia IR: se **efectuează** prin compararea spectrului de **absorbție** al **substanței** de analizat cu cel al **substanței** standard; trebuie **să** fie identice;
- HPLC: se **compară** cromatograma **și** timpul de **retenție** ale **soluției** de analizat cu cromatograma **și** timpul de **retenție** ale **soluției** standard; trebuie **să** fie identice;
- cromatografia pe strat **subțire**: se **analizează** cromatograma **soluției probă**, pe care spotul **substanței** analizate, **obținut în urma reacției** cu acid sulfuric trebuie **să corespundă, după distribuție, dimensiune și culoare**, cu spotul de pe cromatograma **soluției** standard.

Metilprednisolonul poate fi identificat **și** cu ajutorul **reacțiilor** comune: pentru ciclul steroidic, gruparea ceto din **poziția 3**, gruparea **α -ceto-lică**, precum **și** cu ajutorul metodelor fizico-chimice: polarimetrie, spectrofotometrie UV-VIS (vezi 5.2.1. Caracteristica **generală** a grupului).

Teste. #În metilprednisolon se **determină impurități** specifice.

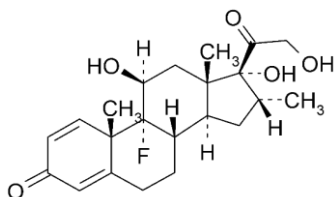
Dozare. #Se prevede dozarea metilprednisolonului prin metoda HPLC.

Conservare. Se **păstrează în vase bine închise**, la loc ferit de **lumină**.

Acțiune farmacologică. Glucocorticosteroid sintetic cu **acțiune** anti-inflamatoare, **antialergică și imunosupresivă**. **Reține** apa **și** ionii de sodiu **în organism**, **mărește** tensiunea arterială, **crește excreția** potasiului **și** calciului. **Provoacă** hiperglicemie, **însă într-o măsură mai mică decât** prednisolonul.

Forme farmaceutice. Liofilizat pentru prepararea unei **soluții** pentru administrare **intravenoasă și intramusculară**, **cremă**, unguent, emulsie pentru uz extern, suspensie **injectabilă**, comprimate.

DEXAMETAZONĂ
Dexamethasonum
Dexamethasone



$C_{22}H_{29}FO_5$

M_r 392,5

Denumirea **chimică**. 9-fluoro-11 β , 17 α , 21-trihidroxi-16 α -metilpregna-1,4-dien-3,20-dionă.

Descriere. Pulbere **crystalină albă** sau aproape **albă**.

Solubilitate. Practic **insolubilă în apă**, puțin solubilă în etanol 96%, greu solubilă în **clorură** de metilen (diclormetan).

Identificare. Pentru identificarea dexametazonei se prevede:

- spectroscopia IR: se **efectuează** prin compararea spectrului de absorbție al **substanței** de analizat cu cel al **substanței** standard; trebuie să fie identice;
- cromatografia pe strat **subțire**: se **analizează** cromatograma **soluției probă**, pe care spotul **substanței** analizate, **obținut în urma reacției** cu acid sulfuric, trebuie să **corespundă**, după distribuție, dimensiune și culoare, cu spotul de pe cromatograma **soluției** standard.

Dexametazona poate fi identificată și cu ajutorul **reacțiilor** comune: pentru ciclul steroidic, gruparea ceto din **poziția 3**, gruparea α -**cetolică**, precum și cu ajutorul metodelor fizico-chimice: polarimetrie, spectrofotometrie UV-VIS (vezi 7.2.1. Caracteristica **generală** a grupului).

Teste. #În dexametazonă se **determină impurități** specifice.

Dozare. #Se prevede dozarea dexametazonei prin metoda **spectrofotometrică** UV-VIS.

Conservare. Se **păstrează în vase bine închise**, la loc ferit de **lumină**.

Acțiunea farmacologică. Antiinflamator steroidian, glucocorticosteroid puternic, lipsit de **proprietăți** mineralocorticoide (nu **reține** sodiul

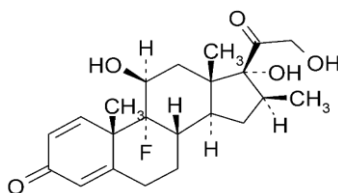
în organism). În administrarea **sistemică** manifestă efecte: antiinflamator, anti-alergic, imunosupresiv și antișoc. În aplicația topică posedă acțiune antiinflamatoare, antipruriginoasă și vasoconstrictoare. Stimulează sinteza lipomodulinei, prin intermediul căreia inhibă fosfolipaza A₂ și, implicit, sinteza prostaglandinelor și leucotrienelor. Efectul anti-alergic se explică prin inhibiția proliferării celulelor imunocompetente, iar cel antișoc prin reducerea permeabilității vaselor sangvine și sensibilizarea musculaturii lor la adrenomimeticele endo- și exogene.

Forme farmaceutice. **Soluție injectabilă**, comprimate, **picături** oftalmice, unguent oftalmic, **picături** auriculare, **soluție** pentru uz extern.

BETAMETAZONĂ

Betamethasonum

Betamethasone



C₂₂H₂₉FO₅

M_r 392,5

Denumirea **chimică**. 9α -fluoro-11β, 17α, 21-trihidroxi-16β -metilpregna-1,4- dien-3,20-dionă.

Descriere. Pulbere **cristalină albă** sau aproape **albă**.

Solubilitate. Practic **insolubilă în apă**, puțin solubilă în etanol 96%, greu solubilă în **clorură** de metilen (diclormetan).

Identificare. Pentru identificarea betametazonei se prevede:

- spectroscopia IR: se **efectuează** prin compararea spectrului de absorbție al **substanței** de analizat cu cel al **substanței** standard; trebuie să fie identice;
- cromatografia pe strat **subțire**: se **analizează** cromatograma soluției probă, pe care spotul **substanței** analizate, **obținut în urma reacției** cu acid sulfuric, trebuie să **corespundă, după distribuție, dimensiune și culoare**, cu spotul de pe cromatograma **soluției** standard.

Betametazona poate fi identificată și cu ajutorul **reacțiilor** comune: pentru ciclul steroicid, gruparea ceto din **poziția 3**, gruparea **α-cetolică**,

precum și cu ajutorul metodelor fizico-chimice: polarimetrie, spectrofotometrie UV-VIS (vezi 5.2.1. Caracteristica **generală** a grupului).

Teste. #În betametazonă se **determină impurități** specifice.

Dozare. #Se prevede dozarea betametazonei prin metoda **spectrofotometrică** UV-VIS.

Conservare. Se **păstrează în** vase bine **închise**, la loc ferit de **lumină**.

Ațiunea farmacologică. Glucocorticoid sintetic puternic pentru uz sistemic. Are **ațiune antiinflamatoare și antialergică puternică, și mineralocorticoidă mai slabă, decât alți** glucocorticoizi.

Forme farmaceutice. Suspensie **injectabilă**, comprimate, **cremă**, unguent, **loțiuni** pentru uz extern.

BIBLIOGRAFIE

1. **Arieșan V., Danciu F., Pitea M., Lupuțiu G. ș.a. *Lucrări practice de Chimie Farmaceutică, partea II, fascicula II.* Ed. Litografia I.M.F., Cluj-Napoca, 1980**
2. Babilev F. V. **Chimie farmaceutică.** - Chișinău: Universitas, 1994. - 675 p.
3. **Bojiță M., Roman L., Săndulescu R., Oprean R. *Analiza și controlul medicamentelor, Bazele teoretice și practice.* Ed. Intelcredo, 2002**
4. **Bojiță M., Roman L., Săndulescu R., Oprean R.: *Analiza și controlul medicamentelor, Metode Instrumentale în analiza și controlul medicamentelor.* Ed. Intelcredo, 2003**
5. **Budu G. *Curs de chimie analitică: partea I. Analiza chimică calitativă.* Chișinău, 2015**
6. **Cheptănar C. *Chimie organică.* Tipogr.Print Caro, Chișinău, 2019 ISBN 978-9975-56-708-4**
7. **Cheptănar C., Șantevoi I., Bejenaru N.: *Compendiu de lucrări practice și de laborator la chimia organică.* Ed. Medicina, Chișinău, 2009 ISBN 978-9975-915-93-9**
8. **Cordoș E., Frențiu T., Ponta M., Rusu A.M., Darvasi E. *Analiza prin spectrometrie de absorbție moleculară în ultraviolet-vizibil.* Institutul Național de Optoelectronică, București, 2001**
9. **Curea E., Bojiță M. *Controlul medicamentelor, Lucrări practice an V, Facultatea de Farmacie. Ediția a II-a,* Ed. Litografia IMF, 1989**
10. **Domeanu V. *Chimie analitică.* Ed. „Gr. T Popa”, Iași, 2003**
11. **Farmacopeea Română. Ediția X-a -București: Editura medicală, 1993.- 1315 p.**
12. **Gocan S. *Cromatografie de înaltă performanță. Partea a III-a cromatografia pe strat subțire.* Ed. Risoprint, Cluj Napoca; 2005**
13. **Gyeresi A. *Vademecum cromatografic. Tehnici de analiză pe strat subțire a substanțelor medicamentoase.* Ed. Mentor, Târgu Mureș, 1997**
14. **Gyeresi A., Kelemen H., Hancu G., Szekely P. *Lucrări practice de chimie farmaceutică: Analize monografice comentate.* Ed. Litografia U.M.F., Târgu Mureș, 2008**
15. **Gyeresi A., Kelemen H., Marcu I. *Lucrări practice de chimie farmaceutică: Analiza spectral în infraroșu a substanțelor medicamentoase.* Ed. Litografia U.M.F., Târgu Mureș, 1996**
16. **Gyeresia A., Kelemen H., Fiâncu G., Szekely P. *Analize monografice comentate: Lucrări practice de Chimie Farmaceutică, Târgu Mureș, 2008***
17. **Hațieganu, E., Dumitrescu, D., Strecoza, C. *Chimie farmaceutică.* - București: Editura Medicală, vol. 1, 2009. - 663 p.**
18. **Hațieganu, E., Strecoza, C. *Chimie terapeutică.* - București: Editura Medicală, vol. II, 2008. - 253 p.**

19. Imre S., Muntean D. L., Molnar A. *Impurități farmaceutice*. Ed. University Press, **Târgu Mureș**, 2008 ISBN 978-973-169-040-7
20. Iovu M.: *Chimie Organică*. Ed. **Didactică și Pedagogică, București**, 1999
21. Iuga C., Bojita M., Maier C., Lucia R., Curea E., *Analiza Medicamentului. Aplicații practice*. Ed. **Medicală Universitară "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca**, 2005
22. Iuga C., Maier C., **Bojiță M.** *Analiza medicamentului: aplicații practice. Vol. 2*. Ed. **Medicală Universitară "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca**, 2009 ISBN 978-973-693-333-2
23. Liteanu C., **Hopârtean E.** *Chimie analitică cantitativă. Volumetria*. Ed. **Didactică și Pedagogică, București**, 1972
24. Matcovschi C., Safta V. Ghid farmacoterapeutic. - Ch.: "**Vector V-N**" SRL, (F.E.-P. «**Tipografia centrală**»), 2010. - 1296 p.
25. Monciu C.M. *Analiza chimică în controlul medicamentelor*. Ed. **Medicală București**; 2005
26. Morait G. *Controlul analitic cantitativ al medicamentelor*. Ed. **medicală**, 1977
27. Muntean D.L., **Bojiță M.** *Controlul Medicamentelor, Metode spectrale, cromatografice și electroforetice de analiză*. Ed. **Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca**, 2004
28. **Mureșan A.**, Palage M., Oniga O. *Chimie terapeutică: identificarea substanțelor medicamentoase prin metode fizico-chimice*. Ed. **Todesco, Cluj-Napoca**, 2008
29. **Nenițescu C.D.** *Chimie Organică. Vol II*. Ed. **Didactică și pedagogică. București**, 1974
30. Oniga O., Ionescu C. *Reacții adverse și interacțiuni medicamentoase*. Ed. **Medicală Universitară "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca**, 2004 ISBN 973-693-038-6
31. Palage M., Oniga S., Araniciu C. *Posibilități de identificare ale substanțelor medicamentoase*. Ed. **Todesco, Cluj-Napoca**, 2012 ISBN 978-606-595-021-4
32. Roman L., **Săndulescu R.** *Chimie analitică. Vol 2: Analiza Cantitativă*. Ed. **Didactică și Pedagogică, București**, 1999
33. Roman L., **Săndulescu R.** *Chimie Analitică. Analiza fizică cantitativă. Vol 2*. Ed. **Didactică și Pedagogică R.A, București**; 1999
34. Roman L., **Săndulescu R.** *Chimie Analitică. Metode de separare și analiză instrumentală. Vol 3*. Ed. **Didactică și Pedagogică R.A, București**; 1999
35. **Săndulescu R.**, Oprean R., Mirel S. ș.a. *Chimie analitică calitativă- ghid de lucrări practice*. Ed. **Risoprint, Cluj-Napoca**, 2007
36. Simiti I., Zaharia V. *Prođuși naturali*. Ed. **Dacia, Cluj Napoca**; 1996
37. Simiti I., Zaharia V., **Mureșan A.**, **Crișan O.** *Prođuși Naturali heterociclici*. Ed. **Dacia, Cluj-Napoca**, 1998
38. Szabadai Z. *Bazele fizico-chimice ale metodelor de control analitic al medicamentelor, vol.2*. Ed. **Mirton, Timișoara**; 2005
39. Szabadai Z.: *Bazele fizico-chimice ale metodelor de control analitic al medicamentelor, vol.I*. Ed. **Mirton, Timișoara**; 2004

40. Șerban A., Gâz F., Gâz F. A. *Bazele spectroscopiei IR în analiza structurală organică*. Ed. Risoprint, Cluj-Napoca, 2011 ISBN 978-973-53-0597-0
41. Zaharia V. *Chimie organică experimentală*. Volumul I. - Editura Medicală Universitară "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca. 2003. - 254 p.
42. Auterhoff B., Knabe J., Holtje H.: *Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie*. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges., 1991
43. British Pharmacopoeia. 2009
44. **Clarke's Analysis of Drugs and Poisons**. Pharmaceutical Press, 3rd ed., 2004, CD-ROM.
45. *Encyclopedia of Analytical Sciences, second edition, vol. 2*, Elsevier Academic Press, Oxford, 2005.
46. *Encyclopedia of Analytical Sciences, second edition, vol. 9*, Elsevier Academic Press, Oxford, United State Pharmacopoeia **ediția** 27, 2004.
47. European Pharmacopoeia- 10th Edition
48. Francesconi R., Ottani S. Correlation of density and refraction index for liquid binary mixtures containing polyglycols. Use of the group contributions in the Lorentz-Lorenz, Gladstone-Dale and Vogel equations to evaluate the density of mixtures. *Journal of Molecular Liquids*; 2007;133:125-133.
49. Frey H.P., Zieloff K. Qualitative und quantitative Dunnschicht- chromatographie. Planar Chromatographie. Ed. VCH, Deutschland; 1993.
50. Kleemann A., Engel J., Kutscher B., Reichert D. *Pharmaceutical substances: syntheses, patents, applications*. - Reichert. Georg Thieme, Stuttgart, 2001. - 2488 p.
51. Mahuzier G., Hamon M., Ferrier D., Prognon P.: *Chimie analytique. Vol.2. Méthodes de séparation, 3e édition*. Ed. Masson, Paris, 1999.
52. MOFFAT A.C.: **Clarke's isolations and identification of drugs, Second edition**. The pharmaceutical Society of Great Britain, 1986
53. Pradeau D. *Analyse pratique du médicament*. Editions Medicales Internationales, 1992
54. ROTH H.J., EGER K., TROSCHUTZ R.: *Pharmaceutical Chemistry. Vol II: Drug analysis*. English edition, Ellis Horwood, 1991
55. Rouessac F., Rouessac A. *Analyse chimique. Méthodes et techniques instrumentales modernes, 4e édition*. Ed. Dunad, Paris; 1998.
56. Watson D.G. *Pharmaceutical analysis. A textbook for pharmacy students and pharmaceutical chemists*. Churchill Livingstone, 2000; 32-38.
57. Watson DG. *Pharmaceutical Chemistry, International Edition E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2011 Feb 9.
58. Арзамасцев А. П. *Фармацевтическая химия. Гэотар-мед*; 2004.
59. Беликов В.Г. *Фармацевтическая химия*. - М.: МЕДпресс-информ, 2007. - 624 с.
60. Вартамян Р.С. *Синтез основных лекарственных средств*. - М.:МИА, 2004. - 844 с.

61. Вергейчик Е.Н. Фармацевтическая химия. - М.: МЕДпресс-информ, 2016. - 465 с.
62. Власова Ю.Н., Никишина М.Б., Шахкельдян И.В., Атрощенко Ю.М. Общая фармацевтическая химия. Анализ лекарственных средств неорганического происхождения. ООО ДиректМедиа; 2020 Aug 15.
63. Глущенко НН, Плетенева ТВ, Попков ВА. Фармацевтическая химия. 2004
64. Государственная фармакопея Республики Беларусь
65. Государственная фармакопея Российской Федерации
66. Жунгиету Г. Фармацевтическая химия: (Химия лекарственных средств) - Ch.:CentrulEd.-poligrafUSM. 2004. - 364 p.
67. Красиков СИ, Михайлова ИВ, Чеснокова ЛА, Морозова СВ, Шарапова НВ, Захарова ОВ, Перхова ОД, Коробов АМ. Руководство к лабораторно-практическим занятиям по фармацевтической химии для студентов III курса фармацевтического факультета. Часть 1.
68. Логинова НВ, Полозов ГИ, Ковальчук ТВ. Фармацевтическая химия. 1966
69. Мелентьева ГА. Фармацевтическая химия. Рипол Классик; 1976
70. Семенченко В.Ф. Хроника фармации. - М.: Альфа-М, 2007. - 640 с.
71. Фармацевтическая химия: Учебн. пособие. Под ред. А.П. Арзамасцева. - М.:гэотар-мед, 2004. - 640 с.
72. Чекрышкина ЛА, Слепова НВ, Березина ЕС, Дозморова НВ. самостоятельная работа студентов в процессе освоения дисциплины" фармацевтическая химия". InУниверситетская наука: взгляд в будущее 2020 (pp. 864-867)
73. Чупак-Белуосов В.В. Фармацевтическая химия. Курс лекций. Книга вторая - 4 курс. - М.: Издательство БИНОМ, 2012. - 280 с.
74. Чупак-Белуосов В.В. Фармацевтическая химия. Курс лекций. Книга первая - 3 курс. - М.: Издательство БИНОМ, 2014. - 336 с.
75. PubChem - <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

The background is a solid teal color with several overlapping, semi-transparent geometric shapes and lines in a slightly lighter shade of teal. These shapes include large polygons and lines that create a sense of depth and structure. The overall aesthetic is modern and minimalist.

Garomont
• STUDIO OF PRODUCERS •
Studio
EST. 2014