

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
Кафедра токсикологічної та неорганічної хімії

**ОТРУЙНІ РЕЧОВИНИ, ЩО ІЗОЛЮЮТЬСЯ З  
БІОЛОГІЧНОГО МАТЕРІАЛУ ПІДКИСЛЕНИМ  
СПИРТОМ АБО ВОДОЮ. ПОХІДНІ КИСЛОТИ  
САЛЦИЛОВОЇ, 4-АМІНОФЕНОЛУ ТА  
ПІРАЗОЛОНУ-5**

**НАВЧАЛЬНО-МЕТОДИЧНИЙ ПОСІБНИК З  
ТОКСИКОЛОГІЧНОЇ ХІМІЇ**

**Для студентів фармацевтичного факультету**

Запоріжжя

2015

Методичний посібник підготовлено співробітниками кафедри токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету:

- д. фарм. н., проф. Панасенком О. І.;
- д. фарм. н., проф. Буряком В. П.;
- д. фарм. н., доц. Парченко В. В.;
- к. фарм. н., доц. Кремзером О. А.;
- к. фарм. н., доц. Мельник І. В. ;
- к. фарм. н., ст. викл. Гоцуля А. С.;
- к. фарм. н., ст. викл. Постол Н. А.;
- к. фарм. н., ст. викл. Щербина Р. О.;
- к. фарм. н., ст. викл. Сафонов А. А.;
- к. фарм. н., ст. викл. Кулішом С. М.;
- ас. Саліонов В. О.

**Отруйні речовини, що ізолюються з біологічного матеріалу підкисленим спиртом або водою. Похідні кислоти саліцилової, 4-амінофенолу та піразолону-5 : навч.-метод. посіб. з токсикологічної хімії для студентів фармац. ф-ту / уклад. О. І. Панасенко [та ін.]. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2015. – 117 с.**

*Затверджено на засіданні Центральної методичної Ради Запорізького державного медичного університету (протокол № 2 від 26 листопада 2015)*

**ЗМІСТ**

Саліцилова кислота .....	8
Характеристика «кислої» хлороформної витяжки і методів виявлення «лікарських отрут» в екстрактах з біологічного матеріалу .....	14
Лікарські речовини – похідні саліцилової кислоти .....	33
Ацетилсаліцилова кислота .....	35
Ацетилсаліцилова кислота .....	44
Фенілсаліцилат .....	48
ТШХ-«скринінг» речовин, що потрапляють в «кислу» хлороформну витяжку	51
Фенацетин .....	53
Парацетамол .....	56
Антипірін .....	71
Амідопірін .....	76
Анальгін .....	82
Список літератури .....	85

## САЛІЦИЛОВА КИСЛОТА

1. МЕТА ЗАНЯТТЯ: навчити студентів виділяти отруйні речовини кислого і нейтрального характеру водою підкисленою, винною або оксалатною кислотами.

2. ЦІЛЬОВЕ ЗАВДАННЯ: при виконанні лабораторної роботи студенти повинні оволодіти теоретичними знаннями та практичними навичками з:

2.1. Виділення отрут за методом А. А. Васильєвої.

2.2. Методів визначення саліцилової кислоти (її похідних), фенацетину.

3. ПОЧАТКОВИЙ РІВЕНЬ ЗНАНЬ:

3.1. Хімічні, фізико-хімічні властивості, застосування досліджуваних сполук (фармацевтична хімія, фармакологія).

3.2. Фармакокінетика, фармакодинаміка саліцилової кислоти, її похідних і фенацетин (фармакотерапія).

3.3. Техніка виконання крапельних реакцій, фізико-хімічне кількісне визначення сполук (аналітична хімія).

4. ЗМІСТ ЗАНЯТТЯ:

4.1. На початку лабораторного заняття викладач відповідає на незрозумілі питання.

4.2. Проводить контроль знань студентів.

4.3. Звертає увагу на хід, методи проведення практичної частини роботи і дотримання техніки безпеки.

5. САМОСТІЙНА РОБОТА СТУДЕНТІВ: Під час лабораторної роботи студенти виконують:

5.1. Ізоляцію за методом А. А. Васильєвої.

5.2. Проводять реакції на саліцилову кислоту:

а) з хлоридом ферума (III);

б) освіти метилового ефіру саліцилової кислоти;

в) з реактивом Триндлера - попередня реакція на саліцилову кислоту в сечі.

5.3. На фенацетин:

а) індофенолу;

- б) нітрофенацетину;
- в) азобарвнику;
- г) етилацетату;
- д) попередню пробу на присутність фенацетину в сечі.

#### 5.4. На антипірін, амідопірін, анальгін:

- а) з пікриновою кислотою, хлоридом ферума (III), нітритом натрію.
- б) якісне виявлення антипірину: освіта нітрузоантипірину, азобарвнику, з хлоридом ферума (III), фізико-хімічними методами.
- в) якісне виявлення амідопірину з: хлоридом ферума (III), нітратом срібла, азотистою кислотою, сірчаною та хромотроповою кислотами, за допомогою фізико-хімічних методів.
- г) виявлення амідопірину і антипірину при спільній присутності в сухих залишках.
- д) виявлення анальгину з: хлоридом ферума (III), нітритом натрію, хлористоводневою і хромотроповою кислотами, за допомогою ТШХ, УФ - ІК - спектрів.
- е) кількісне визначення похідних піразолону-5, їх токсикологічне значення.

***Методики, хімізми і результати реакцій студенти заносять до протоколів.***

#### 6. ПИТАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ ПІДГОТОВКИ ДО ЗАНЯТТЯ:

- 6.1. Хімічні, фізико-хімічні властивості саліцилової кислоти та її похідних. Токсикологічне значення.
- 6.2. Попереднє визначення саліцилової кислоти та її похідних в сечі.
- 6.3. Якісне визначення саліцилової кислоти з хлоридом ферума (III), бромною водою, метиловим спиртом.
- 6.4. Кількісне визначення саліцилової кислоти.
- 6.5. Фізико-хімічні методи визначення саліцилової кислоти та її похідних.
- 6.6. Хімічні, фізико-хімічні властивості фенацетину. Токсикологічне значення.

- 6.7. Попереднє визначення фенацетину в сечі.
- 6.8. Якісне визначення фенацетину на основі реакцій утворення індофенолу, нітрофенацетину, азобарвнику, ізонітрилу, етилацетату, 3-нітрофенацетіна.
- 6.9. Кількісне визначення фенацетину.
- 6.10. Фізико-хімічні методи визначення фенацетину.

### **Актуальність теми**

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) є групою лікарських засобів, які широко застосовуються в клінічній практиці, причому багато з них можна придбати без рецепту. Понад тридцять мільйонів людей у світі щодня приймають НПЗЗ, причому 40% цих пацієнтів віком старше 60 років. Близько 20% стаціонарних хворих отримують НПЗЗ.

Велика "популярність" НПЗЗ пояснюється тим, що вони мають протизапальну, аналгетичну і жарознижуючу дії і полегшують хворим відповідні симптомами (запалення, біль, лихоманка), які відзначаються при багатьох захворюваннях. Занадто часте використання анальгетиків у 5-12 разів частіше помічається у жінок, ніж у чоловіків. Більшість з них знаходиться у віці від 30 до 40 років. Цей факт пояснюється тим, що в світі існує велика поширеність, наприклад, головної болі саме у жінок.

За останні 30 років кількість НПЗЗ значно зросла і на сьогодні дана група налічує велике число препаратів, що відрізняються за особливостями дії та застосування.

У розвинених країнах смертність від гострих отруень НПЗЗ займає перше місце серед всіх отруень лікарськими засобами. Щороку в світі реєструються 200000 випадків хвороб, викликаних неправильним використанням анальгезуючих препаратів. При цьому 20 000 людей, які зловживали препаратами, потрапили в лікарню у зв'язку зі значними ускладненнями.

Тому рання діагностика отруєння, яка включає визначення точної концентрації препарату або його метаболітів є дуже важливим етапом при проведенні детоксикації.

*Цікаві факти.* У вегетаріанців високий вміст в крові саліцилової кислоти. Попередні дослідження цих авторів показали, що значення в плазмі крові саліцилової кислоти у вегетаріанців і людей, які вживали невеликі дози аспірину, збігалося. Так вчені прийшли до висновку, що саліцилова кислота потрапляє в організм людини з фруктами і овочами. Але подальші дослідження показали, що висновок невірний. *Новий експеримент.* Якщо тварини не отримують саліцилову кислоту ззовні, а в крові вона наявна, отже організм повинен її виробляти сам. Щоб довести цю тезу, вчені взяли зразки крові у тварин з лондонського зоопарку. Вміст у сироватці крові саліцилової кислоти вдалося виміряти у різних класів тварин - ссавців, рептилій, птахів і ракоподібних. Окремо дослідження проводили на мишах. Одна група мишей отримувала антибіотик неоміцин по 100 мг/кг на день протягом чотирьох днів. Відомо, що саліцилова кислота синтезується деякими видами бактерій, що містяться в шлунково-кишковому тракті. Неоміцин вводили піддослідним мишам, щоб знищити ці бактерії і тим самим зупинити синтез саліцилової кислоти. Паралельно автори роботи досліджували зразки крові у мишей, які не отримували неоміцин. Не обійшли увагою експериментатори і людей. Шість добровольців - четверо чоловіків і дві жінки у віці 30-62 років були пацієнтами хірургічного відділення з частково або повністю видаленою прямою кишкою. Такий вибір пацієнтів був пов'язаний з необхідністю виключити можливість синтезу саліцилової кислоти бактеріями, що в основному мешкають в прямій кишці. Пацієнти протягом трьох днів отримували водно-молочну дієту і не вживали в їжу овочі і фрукти, щоб виключити можливість потрапляння саліцилової кислоти з їжі. Також вони два тижні не вживали аспірин. Пацієнтам додавали в їжу марковані  $^{13}\text{C}$  ізотопи бензойної кислоти, а потім оцінювали вміст саліцилової кислоти в сироватці, крові та сечі.

*Саліцилова кислота у тварин.* Виявилося, що саліцилова кислота достатньо поширена в тваринному світі. Максимальні значення виявилися для печерної сови. А ось в крові ракоподібних (у креветки і краба) саліцилова кислота практично відсутня. У мишей, що одержували неоміцин, концентрація саліцилової кислоти була навіть трохи більше, ніж у мишей, які не отримували неоміцин. Висновок - кишкові бактерії не вносять істотного внеску в синтез саліцилової кислоти.

*Організм людини* теж самостійно синтезує саліцилову кислоту. Вчені виявили, що вміст саліцилової кислоти в сироватці крові та сечі у шести пацієнтів був досить високим і не змінювався протягом експерименту. Більш того, після введення бензойної кислоти вміст саліцилової кислоти ставав на третину більше. Виключивши можливість попадання в організм саліцилової кислоти з фруктами і овочами, прийомом аспірину і синтезом бактеріями шлунково-кишкового тракту, вчені стверджують, що походження саліцилової кислоти в організмі людини, принаймні частково, ендогенне. На думку вчених, саліцилову кислоту можна вважати новим класом біорегуляторів, які синтезуються самим організмом і виконують захисні функції. І це дозволяє переосмислити роль саліцилової кислоти в патофізіології людини і тварин.

### **Саліцилова кислота**

Саліцилова (*o*-оксибензойна) кислота являє собою білі голчасті кристали або легкий кристалічний порошок без запаху. При вдиханні в розпиленому вигляді викликає чхання. Ця кислота переганяється з водяною парою. Розчиняється в діетиловому ефірі (1 : 3), етиловому спирті (1 : 4), хлороформі (1 : 55), слабо розчиняється у воді (1 : 550), легше - в киплячій воді (1 : 15).

Саліцилова кислота екстрагується органічними розчинниками з кислих водних розчинів.

Ще стародавні греки і американські індіанці виявили, що листя і кора верби мають знеболювальну та жарознижуючу дію. R. Pigea в 1838 році



назвав діючу речовину вербової кори саліциловою кислотою (від латинської назви верби (*Salix*), а вже в 1874 році в Німеччині почалося виробництво аспірину (торгова марка ацетилсаліцилової кислоти). Остання легко перетворюється в саліцилову кислоту в рідкому середовищі. Вона широко поширена у рослин і виявлена у 34 видів. В рослинах саліцилова кислота синтезується з шикімової кислоти. Місце синтезу та напрямки транспорту в рослинах слабо вивчені, проте її фізичні властивості дають підставу припускати можливість транспорту в різні органи. Доказано, що саліцилова кислота здатна переміщатися по флоемі. Саліцилова кислота виявлена в листках і репродуктивних органах рослин. Виділяють три основних функції саліцилової кислоти: стимуляція цвітіння, виділення тепла рослинами і підвищення стійкості до хвороб. Стимуляція цвітіння виявлена в культурі *in vitro* у тютюну. Під дією саліцилової кислоти у деяких видів лілій відбувається вироблення тепла, що підвищує температуру окремих частин генеративних органів на 14 °С. Саліцилова кислота бере участь у механізмі системної стійкості рослини до патогену. Вона виявлена в безпосередній близькості до ділянок некрозу тканин, що виникають в місцях проникнення патогенів. Виявлено, що під дією саліцилової кислоти утворюються специфічні протеїни, що викликають системну стійкість навіть у здорових рослин при відсутності патогену.

**Застосування. Дія на організм.** Саліцилова кислота застосовується в медицині для лікування шкірних та інших захворювань. При більш високій концентрації (10-20%) саліцилова кислота проявляє кератолітичну дію (розпушує і відторгає епідерміс). На цій властивості саліцилової кислоти засноване застосування її в складі різних протимозольних засобах. У малих концентраціях (1-2%) саліцилова кислота проявляє кератопластичну дію (сприяє розростанню епідермісу). Саліцилова кислота пригнічує секрецію потових залоз. Тому вона застосовується у вигляді розчинів і присипок при підвищеній пітливості. Дезінфікуюча дія саліцилової кислоти (в пастах,

мазях) використовується для лікування інфекційних захворювань шкіри. Також чітко виражена протизапальна дія саліцилової кислоти.

Дія на нирки в залежності від дози може носити різний характер. Невеликі і помірні дози можуть злегка посилити сечовиділення, що може бути пояснено дією саліцилової кислоти на нирковий епітелій, а також і посиленням утворення сечовини, яка володіє як відомо вираженою сечогінною дією. Великі дози впливають на діурез у зворотньому напрямку, частково унаслідок посиленого виділення води, частково від ураження нирок. На останнє вказує альбумінурія і зменшена проникність нирок, що може бути визначено фталейновою пробою. Вага тіла при цьому завдяки затримці води підвищується, хоча явного набряку і не констатується. Саліцилати володіють і вираженою жовчогінною дією.

Саліцилова кислота застосовується як консервант при виготовленні вин, овочевих консервів, варення, соків тощо. Слід зазначити, що на заводах і фабриках для консервування саліцилова кислота не застосовується. Саліцилова кислота в незначних кількостях міститься у вишні, малині, суниці та інших ягодах як складова частина.

Деякі автори порівнювали антисептичну дію саліцилової кислоти з дією фенолу, проте нові дослідження показали, що її дія значно сильніше. Завдяки антисептичним властивостям і порівняно малій токсичності вона застосовувалася, і зараз застосовується як консервант для харчових продуктів (наприклад ікра) та напоїв. Таке застосування при тривалому споживанні може викликати ураження травних шляхів.

*Місцева дія.* Застосована в розчині, розчиняє роговий шар шкіри; на слизові оболонки діє подразнюючим чином, причому міцні розчини надають слабку припікаючу дію; при цьому проявляє антисептичну дію. Солі кислоти подразнюючими властивостями не володіють.

При надходженні саліцилової кислоти всередину спостерігається подразнення слизової оболонки шлунка, з'являються біль в надчеревній ділянці, нудота, а іноді і блювота. Тому саліцилова кислота не застосовується

всередину. Для цієї мети застосовуються солі саліцилової кислоти (саліцилати) і її похідні.

Побічна реакція - будь-яка небажана негативна реакція, яка виникає при застосуванні лікарських засобів.

Відсутність ефективності лікарського засобу - відсутність сприятливої лікувальної, профілактичної, діагностичної дії лікарського засобу на перебіг і тривалість захворювання чи корекцію фізіологічних функцій організму людини відповідно до показань, зазначених в інструкції для медичного застосування.

Передбачена побічна реакція - побічна реакція, характер або тяжкість проявів якої узгоджується з наявною інформацією про лікарський засіб (з інструкцією для медичного застосування зареєстрованого лікарського засобу).

Непередбачена побічна реакція - побічна реакція, характер або тяжкість проявів якої не узгоджується з наявною інформацією про лікарський засіб (з інструкцією для медичного застосування зареєстрованого лікарського засобу).

Підозрюваний лікарський засіб - лікарський засіб, при призначенні якого існує причинно-наслідковий зв'язок між клінічними проявами будь-якої побічної реакції та/або відсутності ефективності лікарського засобу та його медичним застосуванням.

Фармаконагляд - вид діяльності, пов'язаний із збором, визначенням, оцінкою, вивченням та запобіганням виникненню побічних реакцій чи проблем, пов'язаних із застосуванням лікарських засобів.

**Метаболізм.** Саліцилова кислота частково виділяється з організму з сечею в незв'язаному вигляді та у вигляді кон'югатів з гліцином і з глюкуроновою кислотою. Метаболітами саліцилової кислоти *o*-гідроксибензоїлглюкуронід і *o*-карбоксіфенілглюкуронід. Частина саліцилової кислоти, що надійшла в організм, метаболізується шляхом гідроксилювання. При цьому в якості метаболітів утворюються

2,3-дігідроксibenзойна кислота, 2,5-дігідроксibenзойна кислота і 2,3,5-тригідроксibenзойна кислота. Ці метаболіти виділяються з організму з сечею.

### **Виділення саліцилової кислоти з біологічного матеріалу.**

Для виділення саліцилової кислоти з біологічного матеріалу застосовують методи, засновані на ізолюванні отруйних речовин водою, підкисленою сірчаною або щавлевою кислотами.

Для виділення саліцилової кислоти з консервів, варення та інших харчових продуктів їх настоюють з 1% м розчином карбонату натрію. При цьому саліцилова кислота перетворюється в розчинний саліцилат натрію. Водну витяжку відфільтровують, підкислюють розчином сірчаної кислоти. Утворену при цьому саліцилову кислоту екстрагують органічними розчинниками.

### **Виявлення саліцилової кислоти**

**Реакція з хлоридом ферума (III).** При додаванні розчину хлориду ферума (III) до саліцилової кислоти рідина набуває синьо-фіолетового забарвлення. Склад та фарбування комплексів, що утворюються при взаємодії саліцилової кислоти з іонами ферума, залежить від рН середовища. При рН = 1,8 ... 2,5 утворюється моносаліцилатний комплекс (I), що має синьо-фіолетове забарвлення. При рН = 4 ... 8 утворюється дісаліцилатний комплекс (II), що має червоно-буре забарвлення. Трисаліцилатний комплекс ферума (III), що має жовте забарвлення, утворюється при рН = 8..11:

*Мал. 1. Утворення трисаліцилатного комплексу*

**Виконання реакції.** Цю реакцію можна виконувати двома способами:

1. Кілька крапель хлороформної витяжки, яка містить саліцилову кислоту, вносять у фарфорову чашку і випарюють досуха. До сухого залишку додають краплю 1% -го свіжовиготовленого розчину хлориду ферума (III). При цьому з'являється синьо-фіолетове забарвлення, яке не зникає від додавання 2-3 крапель етилового спирту.

2. На смужку фільтрувального паперу наносять краплю 1% -го свіжовиготовленого розчину хлориду ферума (III) і підсушують. Потім на те ж місце наносять 1-2 краплі хлороформної витяжки, яка містить саліцилову кислоту. При наявності цієї кислоти у витяжці з'являється синьо-фіолетова пляма.

**Реакція утворення метилсаліцилату.** При нагріванні саліцилової кислоти з метиловим спиртом у присутності сірчаної кислоти утворюється метиловий ефір саліцилової кислоти (метилсаліцилат):

*Мал. 2. Реакція утворення метилсаліцилату.*

**Виконання реакції.** Кілька крапель хлороформної витяжки вносять в пробірку. При слабкому нагріванні пробірки на водяній бані рідину випарюють досуха. До сухого залишку додають 2 краплі метилового спирту і 2 краплі концентрованої сірчаної кислоти. Вміст пробірки нагрівають на водяній бані. Поява характерного запаху метилсаліцилату вказує на наявність саліцилової кислоти в досліджуваній пробі.

**Виявлення саліцилової кислоти за допомогою УФ- і ІЧ-спектрів.** Саліцилова кислота в 0,5 н. розчині гідроксиду натрію має максимум поглинання при 300 нм, а в 0,1 н. розчині сірчаної кислоти - при 302 нм; в ІЧ-області спектра саліцилова кислота (диск з бромідом калію) має піки при 1657, 1446, 1288 і 758  $\text{см}^{-1}$ .

### **Попередні проби на наявність саліцилової кислоти в сечі і крові.**

Для виявлення саліцилової кислоти в сечі і крові запропоновані попередні проби, засновані на реакції з реактивом Триндлера і на реакції з нітратом ферума (III).

1. До 1 мл сечі додають 2-3 краплі реактиву Триндлера. Поява пурпурового забарвлення вказує на наявність саліцилової кислоти в сечі.

***Приготування реактиву Триндлера*** (див. Додаток 1, реактив 41).

2. До 0,5 мл сечі або плазми крові додають 4,5 мл 0,55% розчину нітрату ферума (III) в 0,04 н. розчині азотної кислоти. Поява пурпурового забарвлення вказує на наявність саліцилової кислоти в досліджуваних об'єктах.

### **Характеристика «кислої» хлороформної витяжки і методів виявлення «лікарських отрут» в екстрактах з біологічного матеріалу**

У «кислу» хлороформну витяжку потрапляють практично всі речовини кислотного характеру (саліцилова кислота, барбітурова кислота та її похідні), нейтрального характеру (фенацетин), слабкоосновного характеру (кофеїн). Частково в «кислу» хлороформну витяжку попадають речовини основного характеру, які не дають стійких солей з кислотами; похідні піразолону (амідопирин, антипирин) і деякі інші речовини природного і синтетичного походження.

Існують різні методи виявлення «лікарських отрут» в екстрактах: хімічні, спектральні (в УФ-, ІЧ-областях), хроматографічні (ТШХ, ВЕРХ, ГРХ), флюоресцентний, електрофоретичні (на папері, гелі), імунологічні (імуноферментний, радіоіммунний, імунофлюоресцентний), мас-спектрофотометрія.

Процес ідентифікації отрути при ненаправленому дослідженні складається з двох етапів: попереднього і підтверджуючого. Попередній дозволяє віднести отруту до певної хімічної групи сполук, а підтверджуючий -

ідентифікувати конкретну речовину. Для попереднього етапу дослідження токсичних концентрацій «лікарських отрут» найбільш часто використовують простий, доступний, ефективний метод хроматографії в тонкому шарі сорбенту-«скринінг» (анг-відбір, просіювання). На першій стадії ТШХ-«скринінгу» застосовують загальні системи розчинників, що дозволяє розділити аналізовані речовини на групи, які локалізуються в певних хроматографічних зонах. У випадку позитивного результату при використанні загальних систем розчинників переходять до другої стадії, для чого застосовують часткові системи розчинників, які дозволяють ефективно розділити сполуки, які входять в одну хроматографічну зону. Після проведених двох стадій попереднього етапу проводять підтверджуючі дослідження, що включають комплекс хімічних, фізико-хімічних методів, а також фармакологічних проб. Негативний результат попереднього дослідження навіть на першій стадії свідчить про невиявлення токсичних доз лікарських сполук в екстрактах з біологічного матеріалу.

Попереднє хроматографічне дослідження ефективне за умови, якщо сеча, кров, секційний матеріал (тканини органів трупа) не піддалися процесу гнилісного розкладу.

Поряд з ТШХ-методом для аналізу групи сполук, які вивчаються, доцільно використовувати метод високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), який прийшов на зміну хроматографії на колонках. Але на відміну від останнього операцію хроматографування проводять під тиском. Для реєстрації виходу компонентів суміші з колонки використовують спектрофотометричні детектори. Метод ВЕРХ є ефективним методом розділу і визначення термолабільних нелетких і малолетких сполук. Спектрофотометричний метод аналізу УФ-області застосовується для речовин, які містять хромофорні угруповання ( $=C=O$ ;  $=C=N-$ ;  $=C=S$ ;  $=C=C=$ ,  $-N=N-$  та ін.), що характеризуються наявністю парних зв'язків. У тих випадках, коли поряд з хромофорним угрупованням стоїть ауксохромне ( $-NH_2$ ,  $-OH$  та ін.), досліджувані речовини здатні змінювати поглинання в

УФ-області спектру залежно від рН середовища, що є дуже цінною інформацією при аналізі на невідомі отрути. Метод спектрофотометрії в УФ-області досить чутливий, але вимагає ретельного очищення екстрактів від ендогенних сполук, здатних імітувати досліджувані отрути.

### **Саліцилова кислота в косметології**

#### *Саліцилова кислота від прищів та її застосування*

Більшість косметичних брендів пропонують покупцям повний арсенал засобів, що дозволяють впоратися з будь-якими недоліками шкіри. Взяти хоча б тональний крем - десятки видів в залежності від природного відтінку шкіри, плюс наявність світловідбивних частинок, зволожуючі і живильні компоненти, мерехтливий ефект або омолоджуюча дія. Є засоби, що допомагають «ховати» тіні під очима, судинні зірочки, нерівний колір особи. Проте існує досить мало хороших кремів, скрабів і гелів, які дозволяють швидко перемогти проблему прищів. Чому? Та тому що гнійнички потрібно лікувати, а не маскувати.

Деякі люди роками страждають від «підліткового» вигляду шкіри, змушені пробувати безліч засобів різного складу, дії і ціни. При цьому результат далеко не завжди безпосередньо залежить від вартості: навіть найдорожчі з них можуть виявитися «так собі». Тому багато хто віддає перевагу простим засобам з розряду «дешево і сердито», і найчастіше вибір падає на саліцилову кислоту. Як діє саліцилова кислота?

Саліцилову кислоту використовують при виготовленні ліків, в хімічній і навіть харчовій промисловості, а ще вона відома як хороший засіб для догляду за шкірою. Кислота має протизапальну і антисептичну дію, тому добре проявляє себе в боротьбі з прищами. Крім того, цей розчин має властивості кератолітика - розм'якшує шкіру і знімає верхній шар ороговілих клітин. Як Вам, можливо, відомо, «саліцилка» входить до складу мозольних пластирків, які за добу здатні відшарувати двох - триміліметрові нашарування ороговілої шкіри. Але не бійтеся залишитися без обличчя - така сильна дія



буває тільки в тому випадку, якщо концентрація кислоти становить понад 5%.

*Як правильно обрати препарат?*

Якщо Ви збираєтеся використовувати її вперше, йдете в аптеку, і Вам кажуть, що в наявності лише 2% розчин, не беріть його. На це речовина досить часто виникає роздратування, так що в косметологічних цілях повинна використовуватися тільки 1% саліцилова кислота. Звичайно, є люди, які використовують більш концентрований розчин, а хтось навіть спеціально випарює його при нагріванні, проте переносимість подібного засобу - справа суто індивідуальна, так що спочатку ризикувати не варто. Часто можна зустріти пораду, коли пропонують купувати саліцилову кислоту в порошку, і в такому вигляді додавати в маски або навіть коробочку з пудрою. Однак у цьому випадку її дуже важко дозувати, тому ризик подразнення досить великий. До того ж фокус з пудрою, який здається таким грамотним і витонченим, приносить мало користі: щоб кислота подіяла на прищі, потрібно, щоб вона перебувала у вигляді розчину. Пояснення банальне: як відомо, для більшості хімічних і біохімічних реакцій потрібне рідке середовище. Не використовуйте кислоту після закінчення її терміну придатності - виробники «не відповідають» за хімічний склад і дію розчину, який зберігається більше 2 років.

*Як правильно застосовувати саліцилову кислоту?*

Врахуйте, що цей засіб готується на спиртовій основі, а отже, він сушить шкіру. Тому, якщо Ви постійно маєте проблеми з сухістю і лущенням, можливо, вам «не доля» ближче познайомитися з саліциловою кислотою. Намагатись їх зменшити, постійно наносячи на шкіру живильний крем - це можна, але врахуйте, що ефект лікування в цьому випадку буде прагнути до нуля. Під жирною плівкою мікроби відчують себе дуже затишно і комфортно, тому запалення буде зберігатися. Застосовувати засіб дуже просто.

Нанесіть достатню кількість рідини на ватний тампон і протріть їм проблемні зони. Якщо ділянка ураження більша, беріть для обробки кілька тампонів – не треба розносити інфекцію по обличчю, протираючи його одним-єдиним маленьким шматочком вати. Обійдіть своєю увагою ділянки, на яких немає прищів - не сушіть здорову шкіру. Через 10-15 хвилин після цієї процедури кислоту рекомендується змити. Але все залежить від переносимості - якщо ви добре на неї реагуєте, після обробки шкіри можна не вмиватися.

Якщо ви «перестаралися»?

Почитайте відгуки, які залишають люди, які надто активно намагалися позбутися від прищів: «Половина шкіри покрилася коричневою скоринкою...», «Шкіра моторошно облазить - доводиться знімати її пінцетом», «У мене все обличчя червоне і висипане - знайомі запитують, не заразно це!» Вражаюче, чи не правда? Адже, якщо не дотримуватися правил застосування, трапляється й таке! Ну нічого, пройде. Такі ушкодження завжди поверхневі, тому шкіра заживе всього за кілька днів. На цей час виключіть використання косметики і, тим більше, не повторюйте свою невдалу «терапію».

На обличчя потрібно 1-2 рази на день наносити пантенолову мазь або метилурацил. Поки все не загоїться, краще не перебувати довго під прямими сонячними променями - шкіра може нерівномірно пігментуватися. Виявляйте запобіжні заходи. Якщо Ви використовуєте засіб вперше, не поспішайте відразу ж наносити його на обличчя - обробіть невелику ділянку на згині ліктя або за вухом. Якщо через 3-4 години ви не відчуєте ніякого дискомфорту і не побачите змін шкіри, можна сміливо лікувати їм прищі.

*Коли засіб не допомагає?*

Саліцилова кислота непогано справляється з прищами, але від вугрів краще пошукати інший засіб: «чорні цятки» потрібно ретельно чистити, а не просто підсушувати. Не підходить вона для видалення наслідків вугрового висипу - рубчиків. Деякі застосовують для цієї мети концентровані розчини

«саліцилки», намагаючись відлущити ділянки з рубцевою тканиною. Але через це рельєф шкіри стає ще менш рівним, а застійні червоно-сині плями, - ще більш яскравими, так як через стоншений епідерміс краще просвічують судини. Тому з наслідками вугрів нехай справляються косметологи.

Нарешті, останнє: якщо ви вирішили застосовувати цей засіб, відмовтеся від ідеї змішувати його з усім підряд. Деякі роблять «маски» з розчину, соку алое, борної кислоти, екстрактів рослин, меду - загалом, все, що тільки опиниться під рукою. Але такі саморобні «ліки» зазвичай не мають ефекту, так як їх склад не збалансований. Хочете надійного результату і разом з тим бажаєте уникнути непередбачених реакцій - користуйтеся готовими засобами від прищів. Базирон, Зинерит, відповідна лінія продукції Clean & Clear - нехай всі вони трохи дорожчі від саліцилової кислоти, проте з ними ви зможете не боятися можливих наслідків та отримаєте можливість швидше впоратися з проблемами шкіри.

#### *Саліциловий пілінг*

Одним з видів хімічного (кислотного) пілінгу є саліциловий пілінг. У косметології він застосовується досить давно, але досі не втратив своєї популярності. Використання даного пілінгу позитивно впливає на структуру епідермісу, вирівнює рельєф і колір шкіри. З його допомогою можна істотно поліпшити стан шкірних покривів, не вдаючись до хірургічних методів омолодження. Саліциловий пілінг володіє потужною антисептичною дією, а також вираженими очисними властивостями, він сприяє нормалізації роботи сальних залоз і звуженню пор. А також він хороший ще й тим, що ефективно працює з іншими видами пілінгів, які допомагають у лікуванні жирної, схильної до акне шкіри (гліколевим і молочним). Саліциловий пілінг дає відмінний результат в боротьбі з комедонами і вуграми за поєднання з механічною очисткою шкіри людини. Можна сказати, що це в першу чергу пілінг для молодшої жирної шкіри з незначними проблемами, а також для зрілої шкіри з ознаками фото - і біостаріння.

#### Властивості саліцилової кислоти

Основою саліцилового пілінгу є саліцилова кислота (Salicylic acid) або фенольна, що відноситься до ізомерів гідроксибензойної кислоти. Вона вперше була отримана з кори верби ще в XIX столітті, також її можна виділити з квітів декоративних чагарників сімейства рожевих. Володіючи високою проникаючою здатністю і кератолітичним ефектом, дана бета-гідроксикислота викликає активне лущення в гирлі волосяного фолікула, що перешкоджає утворенню комедонів. Саме саліцилова кислота є головним ворогом цього неестетичного явища. Саліцилова кислота володіє потужним протизапальним і антисептичним ефектом, а також знижує активність сальних і потових залоз. Завдяки легкій гідролізації ліпідів саліцилова кислота забезпечує прекрасну ексфоціацію, тобто очищення поверхні шкіри від відмерлих клітин. В достатній концентрації саліцилова кислота має здатність коагулювати мікробні білки. Саліцилова кислота несумісна з резорцином та оксидом цинку. Тому якщо ви збираєтеся проводити пілінг з кислотою, уникайте застосування препаратів, що містять ці компоненти. Завдяки своїй здатності розм'якшувати і розпушувати роговий шар шкіри, саліцилова кислота включається до складу багатьох пілінгових препаратів. Це дозволяє поліпшити їх проникнення і отримати більш виражений результат, але при цьому потрібно бути обережним, так як пілінг може вийти дуже агресивним і викликати небажані ускладнення.

*Особливості саліцилового пілінгу.* Саліциловий пілінг залежно від концентрації і рН може бути поверхневим, або серединно-поверхневим. У кожному конкретному випадку косметолог підбирає активність речовин, виходячи з індивідуальних особливостей пацієнта. Поверхневий саліциловий пілінг застосовують для проблемної, жирної шкіри і акне (вугрового висипу). Концентрація саліцилової кислоти в цьому випадку становить 15%-20%, а рН від 2,0 до 3,2.

Серединно-поверхневий пілінг вирівнює рельєф шкіри, розгладжує дрібні зморшки, надає шкірі пружність. Він також дуже ефективний у боротьбі з проявами постакне. Концентрація саліцилової кислоти при такому

пілінгу - 25%-30%, а рН від 1,3 до 2,0. У результаті впливу препарату з більш високою концентрацією і низьким рН відбувається відлущування кількох шарів клітин шкіри, а також стимулюється активне вироблення колагену і еластину, що в свою чергу викликає активне утворення нових клітин шкіри.

Саліциловий пілінг - прекрасний засіб в боротьбі з в'язучою шкірою та іншими ознаками її старіння. Після процедури шкіра підтягується, розгладжується, усувається її обвисання, помітно поліпшується зовнішній вигляд. Ще однією особливістю саліцилового пілінгу є його здатність робити менш помітними пігментні плями. Причому таким чином можна впливати як на веснянки на молодій шкірі, так і на старечу пігментацію. З допомогою саліцилового пілінгу можна повністю позбутися такого явища, як фотостаріння шкіри, при якому вона стає загрубілою і жорсткою. Крім омолоджуючого ефекту саліциловий пілінг має кератолітичну дію, значно поліпшує стан жирної шкіри, схильної до утворення акне. Після такого пілінгу шкіра стає більш молодого і менш жирною, вирівнюється її колір і рельєф. Саліцилова кислота сама по собі досить агресивна, в чистому вигляді використовується рідко, для її пом'якшення в пілінговий склад додаються фруктові кислоти. Застосовувати саліциловий пілінг рекомендується курсом, що складається з 5-7 процедур з інтервалом 1-2 тижні - для шкіри обличчя, шиї і області декольте, і 3-5 процедур з інтервалом 1 місяць - для шкіри рук. При себорейному дерматиті і акне курс пілінгу проводиться з інтервалом 1-2 тижні і включає 8 процедур.

При гіперкератозі (надмірному потовщенні рогового шару епідермісу) проводиться курс 5-7 процедур з інтервалом 1 тиждень. Інтервал між першими двома процедурами можна трохи скоротити. При гіперпігментації саліцилові пілінги проводяться з інтервалом 2 тижні. Курс - 8 процедур. Існує два види саліцилового пілінгу. Його рідка форма застосовується для особи. Догляд за тілом, шкірою тильної сторони долонь, загрубілою шкірою ліктів і колін здійснюється з допомогою саліцилової пасти.

Переваги саліцилового пілінгу.

Незаперечних переваг у саліцилового пілінгу чимало.

До них, насамперед, відносяться:

- висока ефективність;
- універсальність (може застосовуватися для різних ділянок тіла);
- можливість застосування процедури в будь-якому віці;
- застосування як для світлої, так і для смаглявої шкіри;
- легке виконання і контрольованість процедури.

Саліциловий пілінг має мінімальну кількість протипоказань, і може застосовуватися в будь-якому віці, так як підходить для пацієнтів, які мають високий рівень фотостаріння шкіри.

До позитивних результатів саліцилового пілінгу можна віднести наступні моменти:

- значно поліпшується зовнішній вигляд шкіри;
- зникають видимі початкові ознаки старіння шкіри;
- після злущення верхніх шарів шкіри прискорюється оновлення її тканин;
- очищуються пори шкіри, в результаті вона починає краще «дихати»;

знижується ймовірність виникнення вугрової висипки.

Однак саліциловий пілінг може мати і деякі негативні наслідки (набряк, почервоніння, печіння, лущення тощо), але вони зазвичай проходять протягом кількох днів.

*Саліцилова кислота від бородавок і прищів*

Щоб позбутися бородавок, простіше всього використовувати "Саліпод" - пластир на основі саліцилової кислоти. Його наклеюють на бородавки, а знімають через дві доби. Після цього кожну бородавку треба розмочити в теплій воді, а потім видалити верхній її шар. Потім пластир наклеюється знову, процедура повторюється до тих пір, поки вони повністю не зникнуть.

Можна цілком обійтися і без пластиру, використовуючи кислоту в якості примочок. Ватний диск або просто шматочок ватки потрібно змочити в кислоті, потім прикласти до бородавки і зняти лише тоді, коли матеріал буде повністю сухий. Проробити таку процедуру доведеться далеко не один раз. Лікування прищів саліцилової кислотою ґрунтується на протиранні особи, прикладанні компресів. Для цих цілей використовується слабкий розчин кислоти (1-2%), при цьому приготований він повинен бути не на спирту, так як в цьому випадку дуже сильно буде пересушуватися шкіра. Найкраще підійде водний розчин. Отже, застосування саліцилової кислоти протипоказано для сухої шкіри. Також кислота ефективно бореться з плямами, які залишаються після видавлювання прищів. Не рекомендується її використання з іншими препаратами від прищів, це також загрожує пересушуванням шкіри. Варто звернути увагу на те, що саліцилова кислота - прекрасний відлущувальний засіб, тому при її використанні відбувається оновлення шкіри.

*Властивості саліцилової кислоти, що застосовуються в косметиці:*  
*Зменшує запалення.* Саліцилова кислота ефективно бореться з бактеріями і запобігає появі прищів на шкірі, позбавляє від гнійничкових висипань, прискорює загоєння подряпин.

*Очисні.* Саліцилова кислота ефективно відлущує відмерлі клітини шкіри, очищує шкіру голови при жирній себорей, звільняє пори від бруду і залишків жиру, має підсушуючі властивості і зменшує вироблення шкірного сала, знижує пітливість.

*Омолоджуючі.* Саліцилова кислота активізує процеси регенерації клітин шкіри, стимулює її оновлення, вирівнює рельєф шкіри, зменшує товщину рогового шару, використовується в салонних процедурах по боротьбі зі зморшками.

*Відбілюючі.* Саліцилова кислота ефективно відбілює ластовиння, використовується в боротьбі з фотопігментацією. У медицині саліцилова кислота є основою багатьох жарознижуючих, протиревматичних,

болезаспокійливих препаратів, антисептичних засобів, входить до складу мазей і розчинів для лікування шкірних хвороб, мозольного пластиру, протигрибкових засобів, а також розчинів для лікування акне і попрілостей.

*У якій косметиці зустрічається саліцилова кислота?*

Лосьйон-тонік, пінка для проблемної шкіри, лосьйон, сироватка, освітлюючий крем, тонік, сироватка для обличчя, скраб для обличчя, відлущуючий лосьйон-крем, тонік, маски для жирної шкіри, відновлюючий нічний крем, косметичний пілінг, пілінг для шкіри голови, антиперспірант.

Косметику з саліциловою кислотою зберігають в добре закупорених флаконах, у прохолодному темному місці, подалі від відкритого вогню.

*Застосування косметики з саліцилової кислотою небажано:* під час вагітності та годування груддю, оскільки саліцилова кислота здатна негативно вплинути на печінку дитини при підвищеній чутливості шкіри; при свіжих травмах на шкірі; герпетичних висипаннях; при індивідуальній непереносимості саліцилової кислоти; перед виходом на вулицю; влітку. Спочатку саліцилова кислота застосовувалася як жарознижуючий і знеболюючий засіб і навіть в якості консерванту, оскільки була помічена її здатність пригнічувати активність багатьох бактерій. Пізніше антибактеріальні властивості саліцилової кислоти зробили її незамінним засобом в арсеналі косметологів. Саліцилова кислота розчиняється в жирах і тому легко проникає в забиті шкірним салом пори, очищає їх і знімає запалення. Завдяки таким особливостям саліцилової кислоти вона входить в обов'язковий перелік прописів в боротьбі з акне і висипом вугрів. Крім того, саліцилова кислота здатна розчиняти клітинні зв'язки між ороговілими лусочками шкіри, полегшуючи їх відлущування, тому її використовують для салонних процедур пілінгу.

*Звідки беруть саліцилову кислоту для косметики?*

У давнину саліцилову кислоту отримували вимочуванням кори верби в гарячій воді або готуючи відвар з неї. Сьогодні саліцилову кислоту



виробляють з фенолу. Виходять безбарвні кристали, що погано розчиняються у воді, але легко розчиняються в етанолі, жирах, органічних розчинниках.

*Косметика з саліцилової кислотою:* купуйте або робіть самі! В основі більшості продуктів від прищів є один інгредієнт, який, по суті, робить всю роботу - це саліцилова кислота. Що це за цінний працівник? Можна використовувати саліцилову кислоту самим чи варто купувати готові рецептури? Більшість з нас вперше дізналися про саліциловою кислоту ще в підлітковому віці. Саме тоді у багатьох виникають перші проблеми з шкірою. Але, навіть вирішивши ситуацію з прищами, саліцилова кислота продовжує супроводжувати наші б'юті-процедури.

Виявляється, і в зрілому віці нам потрібна саліцилова кислота. Що таке саліцилова кислота? Вона відноситься до розряду бета-гідроксильних кислот, які присутні в косметичних засобах для того, щоб розчинити небажані масла і мертві клітини шкіри. Саліцилова кислота виконує роль агента для так званого хімічного пілінгу і очищення пір (хімічний пілінг проводиться за допомогою хімікатів, а фізичний - шляхом відлущування з абразивними матеріалами).

Максимальна концентрація, допустима для використання в лікувальних цілях, - 2%. Двопроцентну саліцилову кислоту переносить шкіра більшості людей, це в основному, нормальна і жирна шкіра. Але для особливо чутливої шкіри показані менші концентрації - наприклад, 0,5%. Головна особливість саліцилової кислоти, за що її полюбili дерматологи і косметологи, - здатність розчинити олії. Це потрібно при вирішенні проблем балансу шкіри і лікуванні вугрової висипки. Інша її якість - боротьба з кислотністю на поверхні шкіри. Ці дві ознаки і використовуються в косметичній промисловості.

*Засоби локальної дії:*

- По-перше, це сильнодіючі засоби від прищів і вугрів. В них дотримується 2% концентрація саліцилової кислоти, і їх можна наносити тільки на крихітну ділянку шкіри, де з'явився прищик. Такі засоби вбивають

бактерії, добре прочищають шкіру усередині пори. На всю шкіру наносити їх не можна. Приклад - Clean & Clear Advantage Acne Spot Treatment. Його можна використовувати три і більше разів на день, але тільки безпосередньо на прищ.

- По-друге, практично такі ж засоби локальної дії, але для чутливої шкіри. Тому концентрація саліцилової кислоти в них - не більше 0,5%. Приклад - стік Neutrogena Rapid Clear On-the-Go Acne Treatment Pen. Цим стіком теж можна користуватися кілька разів в день, наносити при перших ознаках прища. Зручно - можна брати з собою в косметичку. Інший приклад - стік Benefit Cosmetics Boo Boo Zap! Medicated Acne Treatment, також призначений для чутливої шкіри і містить 0,5%-ву саліцилову кислоту.

*Коригувальні засоби:*

- Це нововведення. Останнім часом з'явилися хороші наші помічники від прищів - коректори з саліцилової кислотою. Вони працюють як звичайні коректори, тобто мають тональну основу, яка покриває прищ. Але наявність в коректорі саліцилової кислоти дає надію, що ситуація не погіршиться, а навпаки, бактерії не будуть розвиватися, прищ буде і замаскований, і вилікуваний. Приклад - Murad Acne Treatment Concealer, з двопроцентною саліциловою кислотою.

*Засоби для вмивання:*

- Гелі, пінки, муси, рідке мило. Якщо в складі саліцилова кислота - будьте впевнені в антибактеріальних властивостях цих коштів. Тільки для сухої і чутливої шкіри відсоток вмісту кислоти повинен бути 0,5. Приклад: Гель-крем для вмивання «Щоденний догляд» від Clearasil, Гель проти акне ЭксфоПро Garnier з щіточкою.

*Маски:*

- Маски з саліциловою кислотою призначені для очищення чорних точок, для шкіри, схильної до акне. Але сухій шкірі такі маски можуть не підійти, бо вони володіють підсушуючими властивостями. Приклад Turnaround, Clinique.

### *Скраби:*

- Скраби з саліциловою кислотою можуть застосовуватися навіть щодня, оскільки вони не ранять шкіру абразивними частинками. Але все ж краще, якщо ви будете дотримуватися заходів обережності. Тобто не виходити після пілінгу саліциловою кислотою на відкрите сонце або мороз без захисного крему. Приклад - глибоко відлущуючий гель для вмивання, проти чорних крапок Pure Zone від L'oreal.

### *Що з домашніх засобів?*

Любительки домашньої косметики не можуть пройти повз такого інгредієнта як саліцилова кислота. Вони навчилися робити майже все, що продається в магазинах: і маски, скраби, і рідке мило з саліциловою кислотою. І ви теж можете без особливо жорстких рецептур використовувати властивості цього інгредієнта, збагачуючи свою косметику саліцилкою.

### *- Позбавлення від мозолів*

Багато людей шукають результативний засіб від мозолів і натоптишів. Найчастіше домашні засоби позбавляють, але ненадовго. Цей засіб перевірений, ефект буде тривалим. Саліцилову кислоту можна купити в аптеці. Для пілінгу мозолів потрібна більш концентрована кислота, що використовується для людини. Почніть з 25%-ої. Іноді цього достатньо. Але є і 50%-ва, хоча вона дуже сильна, може спалити шкіру, її слід застосовувати з обережністю. Крім саліцилової кислоти (порошку) потрібен етиловий спирт. Теж продається в аптеці.

Для лікування мозолів потрібно не так багато: всього 2 г саліцилової кислоти і 4 г етилового спирту. Змішайте інгредієнти. Обережно, щоб суміш не потрапила на здорову шкіру! Чистою сухою кистю візьміть суміш і нанесіть на проблемні місця на підшві ніг. Зверху оберніть целофаном і надіньте шкарпетки. Залиште так, принаймні, на 2 години.

Потім можна змити. Під час дії суміші можливо, ви відчуєте м'яке поколювання. Це добре, але якщо буде сильне печіння і біль, то терміново змийте все! Цікаво й те, що мозоль зникне не відразу. Наступні кілька днів

тверда шкіра буде відходити, відлущуватися. Завершиться процес протягом тижня.

*- Домашній хімічний пілінг*

Професійний хімічний пілінг (з фруктовими кислотами і бета-гідроксильними кислотами) в салонах може коштувати досить дорого, деякі беруть понад 1500 рублів за процедуру. Але домашній пілінг вам буде коштувати копійки, а ефект мати майже салонний. Нам потрібні дуже прості інгредієнти, які є в кожному будинку. Кажуть, рецепт придумав знаменитий доктор Оз, і цей спосіб надати сяйво шкірі і м'яко відлущити вже облетіла весь світ. Пілінг від доктора Оз позбавить від тонких зморшок, зробить колір обличчя яскравим.

*Інгредієнти:*

- Саліцилова кислота, вона міститься у звичайних таблетках аспірину.  
Візьміть 4 таблетки без оболонки;
- Лимонний сік, 1 чайна ложка свіжовичавленого соку;  
Харчова сода;
- Ватні диски. Роздавіть таблетки аспірину в порошок, додайте лимонний сік. Отриману кашку нанесіть ватним тампоном на обличчя, уникаючи області навколо очей. Залиште на 10 хвилин. Видаляти пілінг-маску слід наступним чином. Змочіть ватний диск в воді з додаванням соди. Харчова сода допоможе нейтралізувати кислотність шкіри. Після процедури зволожите шкіру кремом або олією. Завжди наносите сонцезахисний крем після хімічного пілінгу, якщо виходите з дому.

*Саліцилова кислота може бути причиною псевдоалергічних реакцій організму.* Саліцилова кислота, головна складова аспірину, зустрічається також в рослинних препаратах з кори верби. Використовується вона як протизапальний, знеболюючий, жарознижуючий засіб, а також як препарат, що знижує згортання крові. На жаль, як і всі лікарські препарати, вона володіє рядом побічних ефектів. Іноді вона може підсилювати алергічну реакцію організму на ту чи іншу речовину, що міститься в продуктах

харчування. У деяких випадках саліцилова кислота сама може стати причиною «псевдоалергічних» реакцій. Потрапляння саліцилової кислоти в організм призводить до підвищеного викиду гістаміну і дозволяє алергенам легше проникати через слизову оболонку кишечника в кров. Через це можуть посилитися алергічні і псевдоалергічні реакції в організмі, а також можливе загострення таких захворювань, як мігрень, м'язові і суглобові болі, шкірні захворювання (кропив'янка, екзема), проблеми з шлунково-кишковим трактом і багатьох інших, що викликаються непереносимістю деяких компонентів, що входять до складу продуктів харчування. Слід зазначити, що більше слід побоюватися присутності саліцилової кислоти в медикаментах, ніж її змісту у фруктах, так як в останніх її концентрація не настільки висока.

Щоб уникнути виникнення вищеперелічених реакцій організму, слід дотримуватися наступних рекомендацій: Уникати вживання в їжу продуктів, що містять у своєму складі інгредієнти і консерванти, які викликають алергічну реакцію. Сюди можна віднести майже всі готові і напівготові продукти: салати, майонез, гірчицю, кетчуп, супи і соуси в пакетиках, бульйонні кубики і т. п. Коротко кажучи: ніяких продуктів, що виробляються харчовою промисловістю, в яких присутні емульгатори, стабілізатори, ароматизатори, барвники. Сюди ж можна віднести продукти з тривалими термінами зберігання. Утриматися від вживання фініків, малини, смородини, абрикосів, родзинок і сухофруктів. Всі вони відрізняються досить високим рівнем вмісту натуральної саліцилової кислоти - від 3 до 6,7 мг/100 р. Серед спецій і приправ тільки сіль не представляє небезпеки. Рослинні спеції слід вживати з обережністю, і тільки в тому випадку, якщо відсутні алергічні реакції на пилок рослин, що входять до складу спецій. Крім пилку небезпеку можуть являти також ефірні масла, що містяться в цих рослинах. Ознакою високого вмісту саліцилової кислоти в продуктах може служити їх сильний фруктовий аромат. Чим він сильніший, тим вищий вміст саліцилової кислоти. Ось невеликий «чорний» список продуктів, що представляють небезпеку в плані посилення алергічних реакцій. *Фрукти*: журавлина, малина, ожина,

чорниця, полуниця, родзинки, виноград, фініки, апельсини, ананаси. Спеції: карі, перець, чебрець, кріп, розмарин, мускатний горіх, шавлія, аніс, кайенський перець. Крім того: Вустерський соус, кетчуп, портвейн, чорний чай, м'ятний чай, арахіс, мигдаль, цикорій, квашені огірки, солодкий перець, редис, кабачки. Оливки (відразу після збору врожаю оливки обробляють саліциловою кислотою, щоб уникнути потемніння). Фрукти, у складі яких є саліцилати. Як правило, саме фрукти містять максимальну кількість саліцилатів. Це абрикоси, ожина, чорниця, фініки, кавун, диня, яблука, вишня, червоний виноград, мандарини і мандарин. Помірні кількості саліцилатів помічені в складі ліджи, ківі, нектаринів, кавуна, сливи, зеленого винограду, манго і маракуї. І вже зовсім скромні дози присутні в бананах і грушах. Між іншим, саме в сухофруктах можна зустріти максимальні концентрації саліцилатів з розрахунку на масу продукту, оскільки води в них після обробки практично не залишається. Овочі з саліцилатами. Серед овочів хорошими джерелами саліцилатів вважаються: зелений перець і оливки, помідори і редис і шпинат, люцерна і брокколі, огірки і квасоля. Помірна кількість цих корисних речовин є у спаржі, листовому салаті, цвітній капусті, цибулі і свіжих грибах. Мінімум саліцилатів включають в себе: зелений горошок, зелена квасоля, білокачанна капуста, селера. Горіхи і насіння - джерела саліцилатів, з'їдаючи жменю горіхів і насіння в день, ви в значній мірі знижуєте для себе ризик хвороб серця і судин. Ці продукти також містять саліцилати, особливо мигдаль, арахіс, кедрові горіхи, макадамія і фісташки. Помірні кількості знайдені в бразильському горісі, пеканах, кунжуті, фундуку і насінні соняшнику. Кеш'ю сильно поступається всім перерахованим горішкам за змістом саліцилатів. Не варто забувати про трави та спеції як природні саліцилати: каррі, кориця, кмин мелений, зелень кропу, материнка, кайенський перець, розмарин, чебрець, куркума, томатний соус і веджимайт (австралійська національна приправа). За ними за шкалою убутання концентрації слідує фенхель, яблучний оцет і соєвий соус. Часник, петрушка і зелений лук замикають хід.

**Таблиця № 1. Вміст саліцилової кислоти в овочах, фруктах і ягодах (мг/100г).**

<i>Овочі</i>	<i>Вміст саліцилової кислоти</i>
1	2
Брокколі	0,65
Кабачки цукіні	1,06
Картопля	0,12
Крес-салат	0,84
Морква	0,23
Цибуля	0,16
Помідори	0,13
Яблука (червоні)	0,38
Яблука(жовті)	0,08
Чорниця	1,64
Черешня	0,85
Фініки	4,50
Смородина(чорна)	3,00
Смородина(червона)	5,06
Сливи	0,21
Персик	0,58
Нектарини	0,49
Мандарини	0,56
Малина	5,14
Лимони	0,18
Полуниця(суниця садова)	1,36
Ківі	0,32
Родзинки	7,31
Ожина	1,86
Груші	0,27
Грейпфрут	0,68
Лохина	2,76
Виноград	0,94
Брусниця	1,64
Кавун	0,48
Апельсини	2,30
Ананас	2,10
Абрикоси	2,58
Ендивій (салат)	1,90
Шпинат	0,58
Печериці	1,26
Цвітна капуста	0,16

## Продовження табл. № 1

Спаржа	0,14
Редька	1,24
Ревінь	0,13
Оливки (зелені)	1,29

*Лікарські речовини – похідні саліцилової кислоти*

Саліцилова кислота широко розповсюджена в природі. Вона зустрічається в рослинах як у вільному стані, так і у вигляді метилового ефіру. В медичній практиці застосовується кислота саліцилова, її натрієва сіль, ефіри кислоти саліцилової по карбоксильній групі (метилсаліцилат, фенілсаліцилат) і фенольному гідроксилу (кислота ацетилсаліцилова), а також амідні похідні кислоти саліцилової, такі як саліциламід, оксафенамід. Саліцилати - природні речовини деяких рослин, які відлякують шкідників. До цих речовин, наприклад, відноситься *саліцилова кислота*, знайдена у вербовій корі і згодом стала прототипом для синтезу аспірину. У деяких людей дана група сполук викликає неприємні симптоми: екзему, астму, синусит, біль у животі. Всім іншим продукти з високим вмістом саліцилатів принесуть більше користі, ніж шкоди. Вони зменшують запалення, знижують ризик інфаркту та інсульту, розріджують кров.

**Представники похідних саліцилової кислоти**

## 1. Похідні кислоти саліцилової

- Саліцилова кислота
- Ацетилсаліцилова кислота
- Метилсаліцилат
- Фенілсаліцилат (салол)

## 2. Похідні пара-амінофенолу

- Фенацетин
- Парацетамол

## 3. Похідні піразолу



- Антипірин (феназон)
- Амідопірин
- Метамізол-натрій (анальгін)
- Бутадіон (фенілбутазон)
- Пропіфеназон

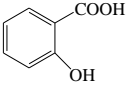
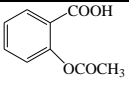
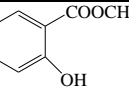
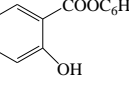
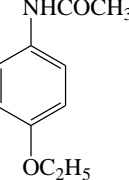
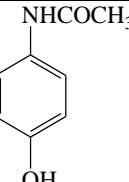
Похідні кислоти саліцилової

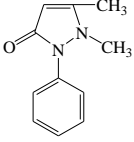
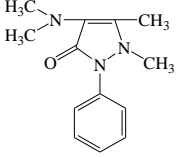
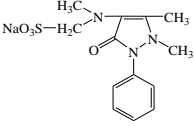
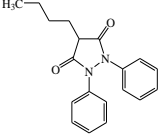
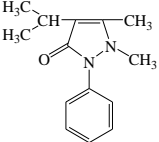
Токсикологічне значення. Ацетилсаліцилова кислота.

У 1899 році фірма Байер почала виробництво препарату під назвою "Аспірин" як знеболюючий, жарознижуючий і протизапальний засіб. У світі щорічно вживається понад 40000 тонн цього препарату. При цьому основна маса населення навряд чи знає, наскільки він небезпечний.

Дія на ШКТ. При прийомі звичайних доз аспірину головний побічний ефект - це порушення функції шлунка.

**Таблиця № 2. Короткі відомості про токсиканти**

Група	Синоніми	Формула	Токсична доза	Летальна доза
Похідні кислоти саліцилової	Саліцилова кислота		У плазмі вище 300мг / л	15 г
	Ацетилсаліцилова кислота		ГДК в возд. 5мг / м3	15 г
	Метилсаліцилат			30 мл
	Фенілсаліцилат (салол)			400-500 мг / кг
Похідні пара-амінофенолу	Фенацетин			5 г
	Парацетамол		У плазмі 120-300 мг / л	10 г

Похідні піразолу	Антипірін (феназон)			5 г
	Амідопірін			7 г
	Метамізол-натрій (анальгін)			5 г
	Бутадіон (фенілбутазон)		0,4 г і вище	5 г
	Пропіфеназон			не встановлена

Частота ушкоджень шлунка у добровольців, які приймали аспірін протягом семи днів поспіль - 22%. Небезпека полягає в тому, що негативні впливи, на перший погляд, ніяк не проявляються, створюючи картину уявного благополуччя та безпеки прийому препарату. Однак подразнюючий ефект виникає практично при кожному прийомі і супроводжується ерозіями і мікрокровотечею, які є джерелом прихованих крововиливів.

Вживання різних дорогих поліпшених видів аспірину збільшує ризик кровотеч рівно в тій же мірі, що і вживання традиційного.

Дія на ЦНС. Після абсорбції великих доз аспірину як результат стимуляції ЦНС може виникати блювота, а також може розвиватися "саліцилізм" (дзвін у вухах, зниження слуху і запаморочення). Подальше збільшення доз викликає гіперпноє як наслідок прямого впливу на довгастий мозок. На нижній межі токсичних рівнів саліцилатів внаслідок гіпервентиляції може з'явитися дихальний алкалоз. Пізніше через кумуляції дериватів саліцилової кислоти і придушення дихального центру виникає ацидоз. Аспірін може викликати невиражений, безсимптомний гепатит,

особливо у пацієнтів з такими захворюваннями, як системний червоний вовчак та ювенільний чи дорослий ревматоїдний артрит.

Саліцилати можуть зворотно знижувати гломерулярну фільтрацію у пацієнтів із захворюваннями нирок і рідше - у людей зі здоровими нирками.

Токсичні кількості препарату чинять прямий вплив на серцево-судинну систему і можуть пригнічувати функцію серця і розширювати периферичні судини. Великі дози прямо діють і на гладкі м'язи.

Аспірин входить до складу кожної домашньої аптечки, тому так часто ним труяться маленькі діти. Важка інтоксикація виникає тоді, коли доза перевищує 150-175 мг / кг.

За заявою групи дослідників, в США жертвами самостійного прийому аспірину та інших подібних препаратів є 16 тисяч осіб. Багато людей мають виражену гіперчутливість до аспірину, що при прийомі викликає бронхіальну астму та наступні ускладнення.

Аспірин залишається поширеною причиною отруєння маленьких дітей. Лікування ним при грипі чи вітрянці збільшує ризик розвитку синдрому Рейсе - захворювання, при якому спостерігається важке ураження мозку і печінки, яке закінчується смертельним результатом в 20-40% випадків.

Незважаючи ні на що, цей препарат залишається найбільш поширеним у продажі.

**Таблиця № 3. Симптоми гострого отруєння аспірином (Applied Therapeutics, 1996).**

Ступінь інтоксикації	Прийнята доза (мг / кг)	Симптоматика
Слабка / помірна	150-300	Слабка: задишка від слабкої до помірного ступеня, іноді загальмованість.
Важка	300-500	Помірна: сильна задишка, загальмованість або збудження
Потенційно летальна	> 500	Сильна задишка, кома, іноді судоми

*Патогенез і симптоми отруєння похідними саліцилової кислоти (аспірином, саліцилатом натрію та ін).* В патогенезі отруєння саліцилатами істотне значення має їх токсична дія на центральну нервову систему і метаболічні процеси, що приводить до порушення кислотно-лужного балансу. Прямий стимулюючий вплив саліцилатів на дихальний центр призводить до гіпервентиляції, дихального алкалозу. У наступній фазі отруєння у зв'язку з посиленою екскрецією нирками настає ацидоз, який спочатку має компенсований характер. При прогресуванні отруєння у зв'язку з порушенням метаболізму вуглеводів і накопиченням кетонових тіл, зниженням концентрації основ при блювоті, і порушенням функції нирок (інтерстиціальний нефрит) метаболічний ацидоз набуває некомпенсованого характеру.

Саліцилати у токсичних дозах викликають ураження печінки (токсичний гепатит), що супроводжується порушенням процесу згортання крові. Патоморфологічні зміни при летальному результаті характеризуються гіперемією і ерозією у шлунку і кишках, дегенеративними змінами в нирках, легенях, печінці та мозку. У разі отруєння саліцилатами (аспірином, саліцилатом натрію), (прийом всередину або всмоктування через шкіру) характерними ранніми симптомами є блювання та гіпервентиляція. Початкова стадія інтоксикації нервової системи характеризується запамороченням, шумом у вухах, тимчасовою глухотою, загальним неспокоєм, ейфорією, гіперрефлексією. Відзначаються гіпертермія, посилене потовиділення, почервоніння шкіри, тахікардія. Явища подразнення слизових оболонок шлунка і кишок чітко виражені при отруєнні саліциловою кислотою і метилсаліцилатом (печіння в порожнині рота, глотці, по ходу стравоходу, біль у животі, блювота, часто з кров'ю, кривавий пронос). При цьому рівень саліцилатів в плазмі становить 0,65 - 0,9 г/л.

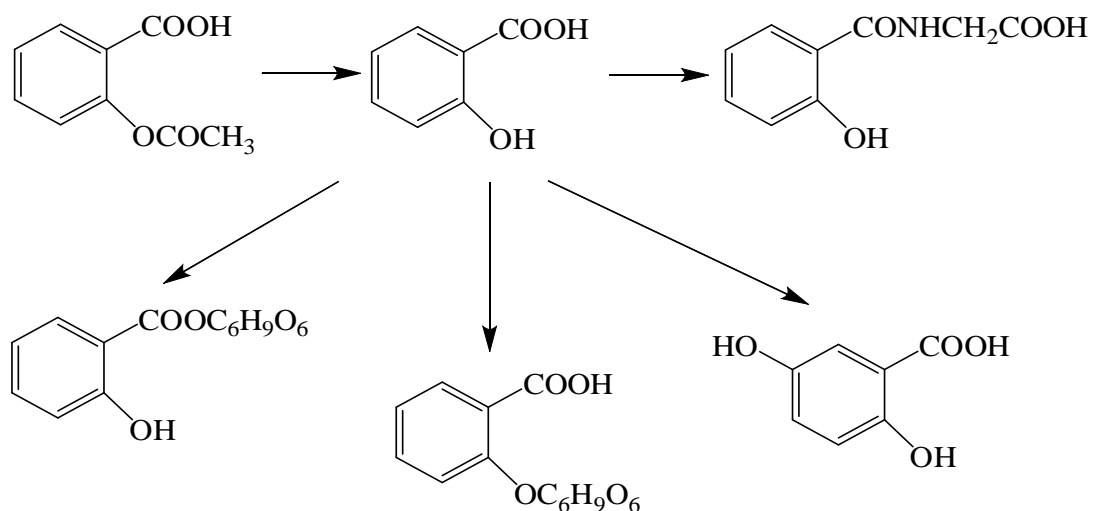
У важких випадках на перший план виступає загальномізкова симптоматика: відсутність координації рухів, запаморочення свідомості, марення, галюцинації, епілептиформні судоми. Виникає ацидотична кома з

уповільненим глибоким гучним диханням, запахом ацетону з рота, ціанозом. Вміст саліцилатів у плазмі крові досягає 0,9-1,2 г/л.

При порушенні обміну речовин і ураженні нирок в сечі з'являються кров, цукор, білок, кетонові тіла, циліндри. Можуть спостерігатися ознаки геморагічного діатезу - носові, шлунково-кишкові та маткові кровотечі, петехіальний висип на шкірі, крововиливи. Можливі алергічні реакції - шкірний висип, ангіоневротичний набряк, метгемоглобінемія, токсична нефропатія. Діти (особливо новонароджені) найбільш чутливі до дії токсичних доз ацетилсаліцилової кислоти та її аналогів. Отруєння може виникнути при обтиранні маленьких дітей метилсаліцилатом.

*Аспірин при вагітності.* Наприкінці I і початку II триместру вагітності аспірин може стати причиною різних дефектів розвитку плоду, зокрема, порушення формування міокарду (недорозвинення лівого шлуночка серця, дефект міжшлуночкової перегородки, передчасне закриття артеріальної протоки з розвитком легеневої гіпертонії) і розвитку діафрагмальної грижі. Вживання ж аспірину в кінці вагітності або безпосередньо перед пологами може стати причиною розвитку кровотеч і крововиливів у плода.

**Метаболізм.** Відбувається головним чином у печінці, однак гідроліз складних ефірів починається ще в шлунку.

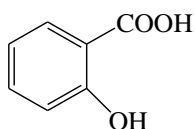


Мал. 3. Метаболізм саліцилової кислоти

## Реакція утворення метилсаліцилату

### Представники групи

#### Саліцилова кислота (2-гідроксибензойна кислота).



*Синоніми:* Acido Ortóxibenzoico; Acidum Salicylicum; Salizylsäure.

*Молярна маса:*  $C_7H_6O_3 = 138.1$

*Опис:* Безбарвні тонкі кристали або білий кристалічний порошок. Т пл. 159 °С.

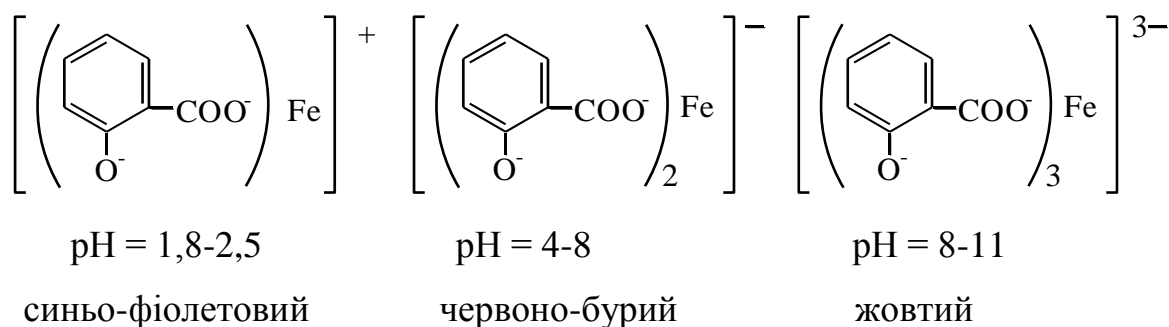
*Розчинність:* 1: 550 (вода), 1: 4 (етанол), 1:45 (хлороформ), 1: 3 (ефір).

*pKa* 3.0 (25 °С).

*Коефіцієнт розподілу:* Log P (октанол / вода), 2.3.

### Ідентифікація

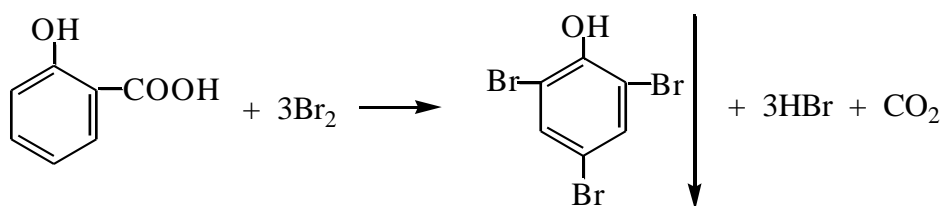
1. З залізо-окісним хлоридом утворюється фіолетове забарвлення. Склад та фарбування комплексів залежить від рН середовища і не зникає при додаванні  $C_2H_5OH$ .



*Мал. 4.* Ідентифікація саліцилової кислоти з залізо-окісним хлоридом.

Як видно, зміна кількісного складу призводить до появи нової якості.

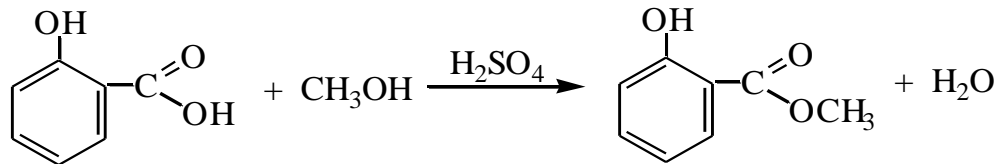
2. Реакція з бромною водою.



*Мал. 5.* Ідентифікація саліцилової кислоти з бромною водою.

Утворюється білий осад трибромфенолу, реакція чутлива (1: 40 000), але так як цю реакцію з таким же ефектом дають інші отрути (анілін, феноли), вона має від'ємне значення.

3. Реакція отримання метилового ефіру саліцилової кислоти, що має характерний запах.



*Мал. 6.* Ідентифікація саліцилової кислоти з вико рисканням метилового ефіру.

### **Кольорові тести**

Хлорид ферума - синьо-фіолетовий;

Реактив Фоліна-Чікольте - синій;

Тест МакНеллі - червоний.

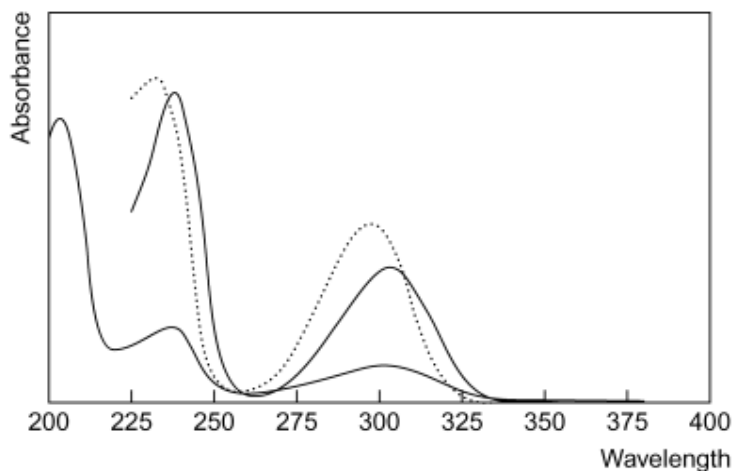
**ТШХ.** Система хлороформ - ацетон 4 : 1- Саліцилова кислота hRf 07, Саліцилова кислота hRf 00; система етилацетат-метанол-25% розчин гідроксиду амонію 17:2:1-саліцилова кислота R<sub>f</sub> 10, саліцилова кислота R<sub>f</sub> 00.

Прояв. В ультрафіолеті - фіолетова флюоресценція; з розчином ферум (III) хлориду - фіолетове забарвлення; з розчином підкисленого розчину перманганату калію - позитивний.

**ГХ.** Колонка: 3% SE-30 or OV-1 on 80 to 100 mesh Chromosorb G HP, 2 м × 2 мм. Температура 100 ° -300 ° С. Газ-азот 45 мл / хв - Саліцилова кислота RI 1307, саліцилова кислота -Me RI 1200, саліцилова кислота -Me<sub>2</sub> RI 1195, М (кон'югат з гліцином) RI 1825, М (кон'югат з гліцином) -Me RI 1810, М (кон'югат з гліцином) -Me<sub>2</sub> RI 1845;

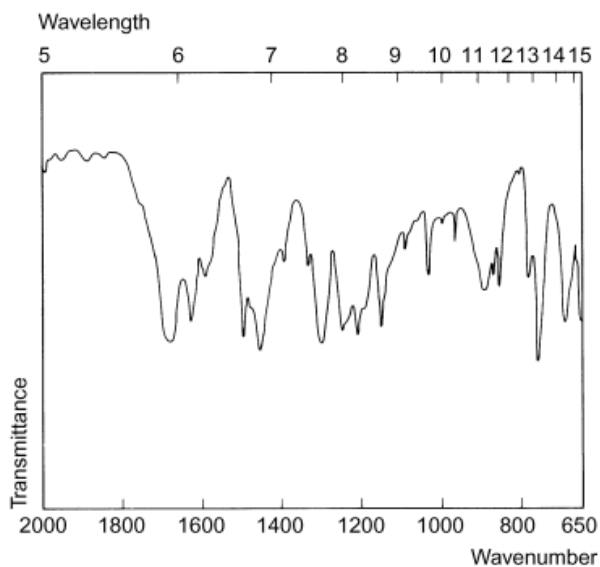
**ВЕРХ.** Колонка: Silica Spherisorb S5W (125 × 4.9 mm id, 5 μm). Рухлива фаза: 1.175 г (0.01 М) амоній перхлорат в метанолі; рН 6.7.- Час утримання 4.4 хв.

**УФ-спектрофотометрія.** Водна кислота-236 нм ( $A = 647$ ), 303; водна луг-298 нм ( $A = 259$ ).



Мал. 7. УФ-спектрофотометрія саліцилової кислоти

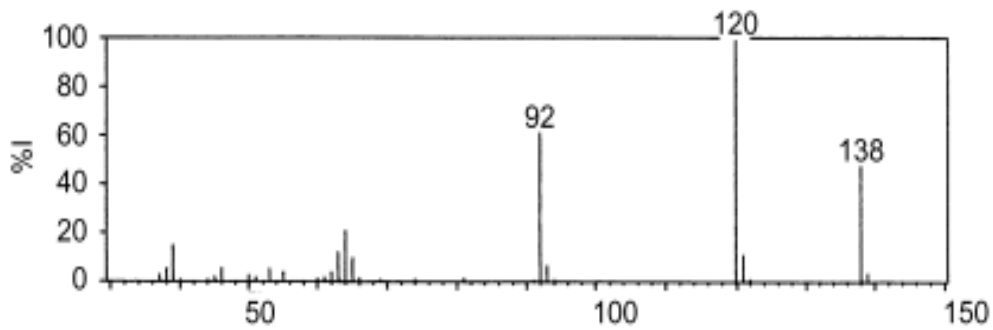
**ІК-спектроскопія.** Валентне коливання 758, 1657, 1288, 1210, 1250, 1150  $\text{cm}^{-1}$  (саліцилова кислота, КВг диск).



Мал. 8. ІК-спектроскопія саліцилової кислоти.

**Мас-спектроскопія.** Осколкові іони  $m/z$  120, 92, 138, 64, 39, 63, 121, 65; саліцилутова кислота 121, 120, 69, 92, 195, 39, 93, 45.



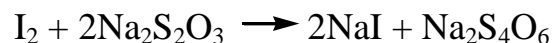
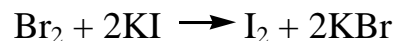
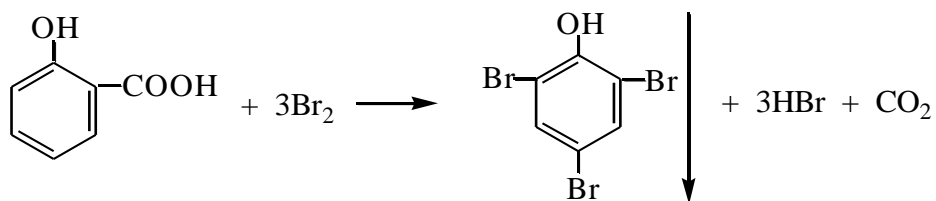


Мал. 9. Мас-спектроскопія саліцилової кислоти.

### Кількісне визначення

1. Метод нейтралізації. Титрування розчином їдкого натру, індикатор - фенолфталеїн.

2. Броматометричний.

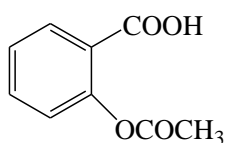


**Період напіввиведення.** Період напіввиведення - дозозалежний (2-4 год. Для доз до 3,0 г, зростає до 19 годин при прийомі більш високих доз).

**Об'єм розподілу.** Близько 0.1-0.2 л / кг (дозозалежний).

**Зв'язування з білками.** У плазмі близько 50-90% (дозозалежно, 90% при концентраціях до 100 mg / L, знижується до 50% при концентраціях більше 400 mg / L).

### Ацетилсаліцилова кислота



**Синоніми:** Ацетилсаліцилова кислота; Ацетат саліцилової кислоти.

Adprin-B; Angettes; Аскріптін; Аспримокс; Beechams Lemon Tablets; Буферін; Буфекс; Капріні; Діспрін; Easprin; Empirin; Enprin;

Gencardia; Genprin; Halfprin; Micropirin; Magnaprin; Nu-Seals; Platet; PostMI; Solprin; ZORprin.

*Молярна маса:*  $C_9H_8O_4 = 180.2$

*Опис:* Безбарвні або білі кристали, або білий кристалічний порошок, або гранули. Речовина стійка на сухому повітрі, але поступово гідролізується при контакті з вологою до оцтової і саліцилової кислот.  $T_{пл.} 135\text{ }^\circ\text{C}$ .

*Розчинність:* Розчиняється 1: 300 води, 1: 5 етанолу, 1:17 хлороформу, 1:10, 1:15 ефіру; розчиняється в розчинах ацетатів і цитратів, з розкладанням в розчинах лугів і кислот (гідроліз)  $pK_a 3.5 (25\text{ }^\circ)$ .

*Коефіцієнт розподілу:*  $\text{Log } P$  (октанол / буфер  $pH 7.4$ ),  $-1.1$ .

### **Ідентифікація**

**Кольорові тести. ТСХ.** МакНеллі-червоний (після гідролізу).

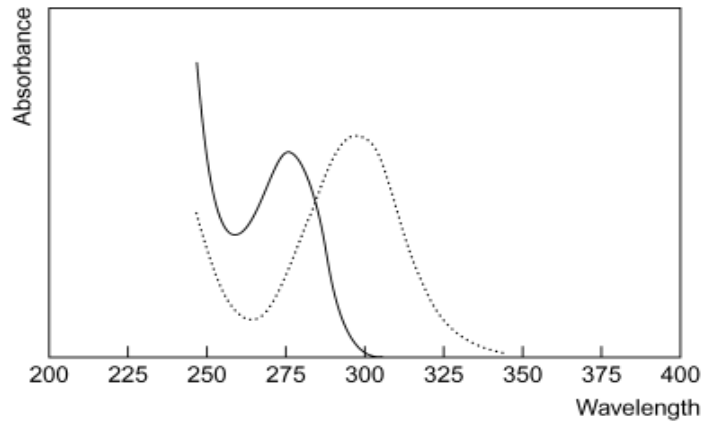
Система хлороформ-ацетон 4: 1-аспирин  $hR_f 18$ , саліцилова кислота  $hR_f 07$ , саліцирулова кислота  $hR_f 00$ ;

Система етилацетат-метанол-25% аміак 17: 2: 1-аспирин  $hR_f 09$ , саліцилова кислота  $hR_f 10$ , саліцилутова кислота  $hR_f 00$ ;

**ГХ.** Колонка: 3% SE-30 or OV-1 on 80 to 100 mesh Chromosorb G HP, 2 м × 2 мм. Температура  $100^\circ - 300\text{ }^\circ\text{C}$ . Газ-азот 45 мл/хв - аспирин  $R_f 1545$ , саліцилова кислота  $R_f 1307$ , аспирин-Ме  $R_f 1394$ , саліцилова кислота-Ме  $R_f 1195$ .

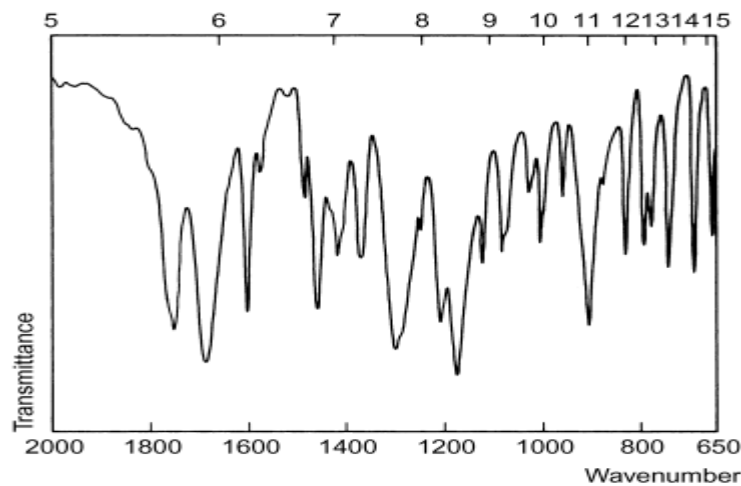
**ВЕРХ.** НАУ-час утримування саліцилової кислоти 4.4 хв.

**УФ-спектрофотометрія.** Водна кислота  $-230 (A_{11} = 466a)$ ,  $278 (A_{11} = 68a)$ ; водний луг  $-231 (A_{11} = 409b)$ ,  $298\text{ nm} (A_{11} = 190b)$ .



Мал. 10. УФ-спектрофотометрія ацетилсаліцилової кислоти.

**ІК-спектроскопія.** Валентні коливання 1183, 1688, 1305, 1755, 925, 1219  $\text{cm}^{-1}$  (КВг диск).



Мал. 11. ІК-спектроскопія ацетилсаліцилової кислоти.

**Мас-спектроскопія.**

Осколкові іони  $m/z$  120, 43, 138, 92, 121, 39, 64, 63; саліцилова кислота 120, 92, 138, 64, 39, 63, 121, 65; саліцилутова кислота 121, 120, 69, 92, 195, 39, 93, 45.

**Кількісне визначення**

**ГХ.** У плазмі: аспірин, саліцилова кислота, і саліциламід, межа виявлення від 200 до 500 мкг/л для всіх трьох з'єднань.

**ГХ-МС.** У плазмі.

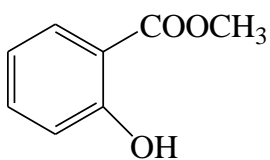
**ВЕРХ.** У плазмі: аспірин, саліцилова кислота і саліцилурова кислота, межа виявлення 50 мкг/л для аспірину в плазмі; також метаболітів аспірину в сечі, УФ виявлення.

**Період напіввиведення.** У плазмі близько 17 хв.

**Об'єм розподілу.** Близько 0.15 л / кг, саліцилової кислоти близько 0.1-0.2 л / кг (дозозалежно).

**Зв'язування з білками.** У плазмі, саліцилова кислота близько 90% при концентрації нижче 100 мкг/мл, знижується до 50% при концентрації понад 400 мкг/мл.

### **Метилсаліцилат**



*Синоніми:* Wintergreen Oil *Молярна маса:*  $C_8H_8O_3 = 152.1$

*Опис:* Безбарвна або блідо-жовта рідина з відносною щільністю 1.182-1.187.  $T_{пл}$  221 °С, з розкладанням.

Коефіцієнт заломлення 1.535-1.538. *Розчинність:* Малорозчинний у воді; розчинний в хлороформі і ефірі; змішується з етанолом (90%) і з більшістю органічних розчинників.  $pK_a$  9.9 (20°C). *Коефіцієнт розподілу:* Log P (октанол/вода), 2.6.

### **Ідентифікація**

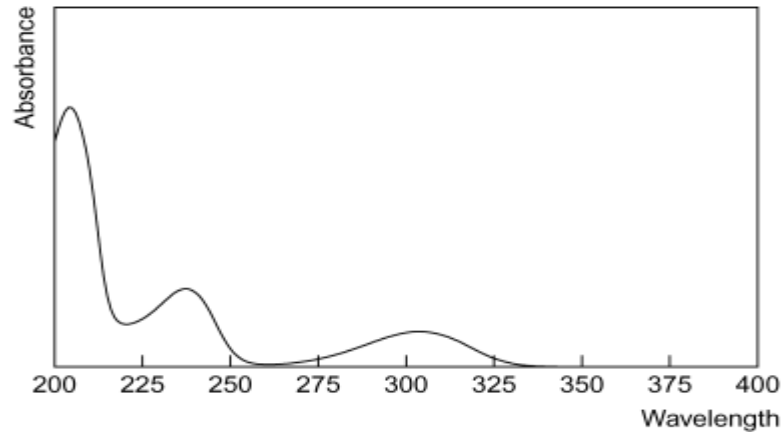
#### **Кольорові тести. ТШХ.**

Система метанол-25% розчин аміаку 100: 1,5  $hR_f$  96; система етилацетат-метанол-25% розчин аміаку  $hR_f$  84; система етилацетат  $hR_f$  68;

**ГХ.** Колонка: 3% SE-30 or OV-1 on 80 to 100 mesh Chromosorb G HP, 2 м × 2 мм. Температура 100°-300 °С. Газ-азот 45 мл / хв. метилсаліцилат  $R_f$  1195, кислота саліцилова  $R_f$  1308.

**ВЕРХ.** Колонка: Lichrospher 60 RP-Select B (125 × 4.0 mm id, 5 μm). Рухлива фаза: (А : В) триетиламонійфосфатний буфер (25 мМ, рН 3.0): ацетонітрил - $R_f$  480.

**УФ-спектрофотометрія.** В етанолі при 238 нм ( $A_{11} = 581a$ ), 306 нм ( $A_{11} = 280a$ ).



Мал. 12. УФ-спектрофотометрія ацетилсаліцилової кислоти.

**ІК-спектроскопія.** Валентне коливання 1680, 705, 1310, 1220, 760, 1255  $\text{cm}^{-1}$ .

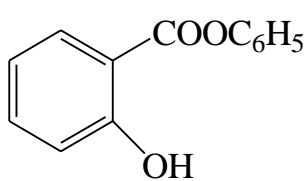
**Мас-спектроскопія.** Осколкові іони  $m/z$  120, 92, 152, 121, 65, 64, 93, 63; саліцилова кислота 120, 92, 138, 64, 39, 63, 121, 65.

#### Кількісне визначення

*Аналогічно саліцилової кислоти. Період напіввиведення.*

Мало проникає через шкіру; добре адсорбується слизовими оболонками, в т.ч. після перорального застосування (і частково гідролізується до саліцилової кислоти).

#### Фенілсаліцилат



*Синоніми:* Phenyl Salicylate

*Молярна маса:*  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_3 = 214.2$

*Опис:* Безбарвні голчасті кристали або білий кристалічний порошок.  $T_{\text{пл.}}$  41 - 43  $^{\circ}\text{C}$ .

*Розчинність:* Розчинний 1: 7000 у воді, 1: 6 в етанолі і 1: 0.3 в хлороформі і ефірі.

*Коефіцієнт розподілу:* Log P (октanol / вода) 3.8.

#### Ідентифікація

**ІХ.** Колонка: 3% SE-30 or OV-1 on 80 to 100 mesh Chromosorb G HP, 2 м × 2 мм. Температура 100 - 300  $^{\circ}\text{C}$ . Газ-азот 45 мл/хв  $R_f$  1685.

**ВЕРХ Колонка:** Silica Spherisorb S5W (125 × 4.9 мм id, 5 мкм). Рухлива фаза: Розчин, що містить 1.175 г (0.01 М) амонію перхлорату в метанолі, рН 6.7. k 15.6.

**УФ-спектрофотометрія.** В етанолі при 242 нм (A11 = 664a), 310 nm (A11 = 248a).

### **Невідкладна допомога при отруєнні препаратами групи кислоти саліцилової**

1. Промивання шлунку
2. Введення активованого вугілля - до 15 г
3. Рясне пиття - до 50-100 мл / кг / добу
4. Внутрішньовенне введення полійонних гіпотонічних розчинів (1 частина 0,9% натрію хлориду і 2 частини 10% глюкози)
5. При колапсі - внутрішньовенне введення колоїдних розчинів
6. При ацидозі - внутрішньовенне введення натрію бікарбонату.
7. Внутрішньовенне введення калію хлориду
8. Фізичне охолодження за допомогою води.
9. Гемосорбція
10. Переливання крові
11. При нирковій недостатності - гемодіаліз

### **Загальні методи ізолювання, ідентифікації та кількісного визначення**

#### ***Особливості ізолювання і очищення***

Речовини кислого, нейтрального і слабкоосновного характеру з біологічного матеріалу виділяються за допомогою амфіфільних розчинників (метанол, етанол, ацетонітрил, ацетон) при кислому або нейтральному значенні рН, а також водою при кислому або лужному значенні рН.

#### **Ізолювання підкисленим спиртом**

- Метод Стаса-Отто • Метод Е. М.Саломатіна

#### **Ізолювання нейтральним ацетоном**

- Метод В. А. Карташова

**Ізолювання підкисленою водою**

- Метод А. В. Степановим - М. Д. Швайкової • Метод А. А. Васильєвої
- Метод В. Ф. Крамаренко • Метод В. І. Попової

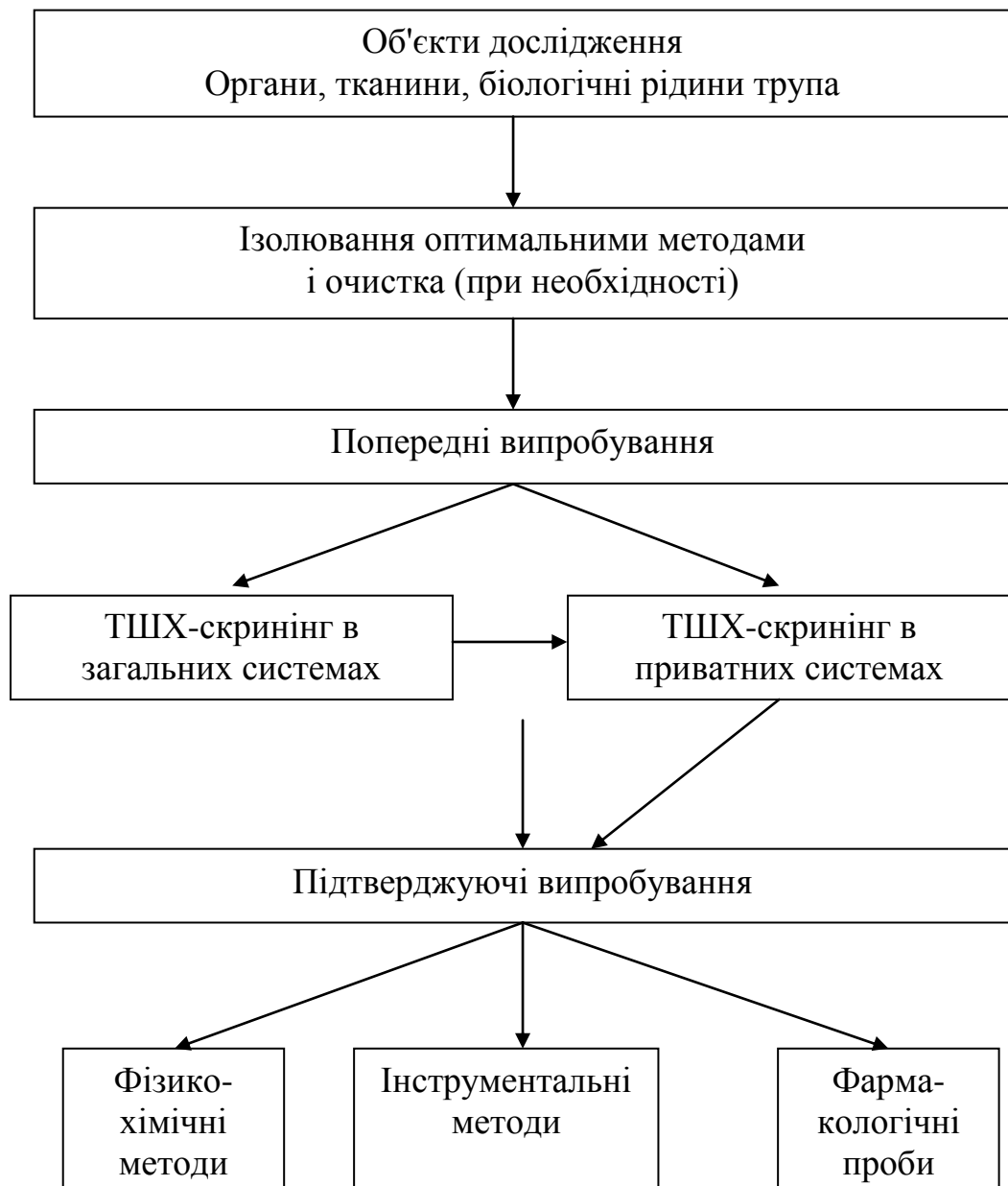
**Ізолювання підлуженою водою**

- Метод П. Валова

Очищення проводять за допомогою гель-хроматографії, колонкової, тонкошарової хроматографії, екстрагування домішок н-гексаном, хлороформом або діетиловим ефіром.

***Схема хіміко-токсикологічного дослідження***

***"Лікарського" Отрути в біологічному об'єкті***



**ТШХ-СКРИНІНГ РЕЧОВИН, ЯКІ ІЗОЛЮТЬ З БІОЛОГІЧНОГО  
МАТЕРІАЛУ ПОЛЯРНИМИ РОЗЧИННИКАМИ (ТОКСИКАНТІВ  
НЕЙТРАЛЬНОГО І КИСЛОТНОГО ХАРАКТЕРУ)**

Проводиться в системах розчинників, які описані А. Н. Stead et al., *Analyst*, 1982, 107, 1106-1168 и R. A. de Zeeuw et al., *Thin-layer Chromatographic Rf Values of Toxicologically Relevant Substances on Standardized Systems: Report XVII of the DFG Commission for Clinical-Toxicological Analysis, 2nd Edn, VCH, Weinheim, 1992.*

Система TD - рухома фаза: хлороформ-ацетон (80:20).

Система TE- рухлива фаза: етилацетат-метанол-конц. розчин гідроксиду амонію (85: 10: 5).

Система TF - рухлива фаза: етилацетат.

Система TAD - рухома фаза: хлороформ-метанол (90:10).

**Прояв хроматограм** зазвичай проводять наступними реактивами

Токсиканти кислотного походження

- Реактив Ван-Урка
- Розчин хлориду ферума
- Спрей розчину нітрату ртуті
- Розчин калію перманганату в кислоті сульфатної

Токсиканти нейтрального походження

- Розчин фурфуралу
- Розчин йодплатинату калію кислий

А також застосовуються інші реагенти.

## Практикум

**ТШХ-«скринінг» (один з варіантів) речовин, що потрапляють в  
«кислу» хлороформну витяжку**

**I етап (у загальних системах розчинників)**



На хроматографічну пластинку із закріпленим шаром силікагелю наносять в три точки, які знаходяться одна від одної на 2 см, 0,1 - 0,2 мл екстракту, еквівалентного витягу із 1 - 2 г органу (рис. 3). Пластинку з пробами вміщують в камеру, на дні якої знаходиться система розчинників ацетон-хлороформ (1:9). Після розвитку хроматограми і висушування пластинки проводять проявлення окремих хроматографічних смуг (проб після розділу речовин).

Закривши другу та третю смуги, першу смугу обробляють послідовно 5% розчином сульфату ртуті, а потім 0,1% розчином дифенілкарбазону в хлороформі. За наявності барбітуратів з'являються плями, забарвлені в синьо-фіолетовий чи червоно-фіолетовий колір. Потім закривають першу та третю смуги, а другу обробляють 10% розчином хлориду ферума (III). За наявності похідних піразолону з'являються забарвлені плями: блакитні, сині, синьо-фіолетові, червоно-фіолетові; саліцилової кислоти - синьо-фіолетові. Після цього закривають першу та другу смуги, а третю обробляють реактивом Драгендорфа, а потім 10% розчином сірчаної кислоти. За наявності речовин слабкоосновного характеру (кофеїн, амідопірин, антипірин, діазепам, нітразепам) утворюються оранжеві, оранжево-бурі, жовто-оранжеві плями.

*Оцінка результатів аналізу.* За відсутності вищевказаних кольорових плям дослідження «кислої» хлороформної витяжки закінчують, при позитивному результаті - продовжують аналіз.

Залежно від передбачуваних сполук, проби екстрактів виконують далі, підтверджуючи етап ТШХ-«скринінгу» в часткових системах розчинників зі свідком.

#### **Похідні 4-ацетамінофенолу**

У Великобританії передозування ацетамінофенолом найчастіше спостерігаються у молодих дорослих людей, яким не призначені лікарями психотропні препарати. Там цей засіб використовується приблизно в 15-30% випадків умисних самоотруєнь. У 1993 р. Система нагляду за токсичною експозицією при Американській асоціації центрів боротьби з отруєннями

провела приблизно 60 000 розслідувань, пов'язаних з ацетамінофенолом. Лише у невеликої частки пацієнтів відзначено ризик тяжкого ураження печінки, яка демонструвала чудову здатність до регенерації. Одужання навіть після тяжкого передозування зазвичай швидке і повне, а загальний рівень смертності низький.

Незважаючи на тривалу історію клінічного застосування і хорошу вивченість терапевтичних ефектів, механізм дії парацетамолу до теперішнього часу залишається не цілком зрозумілим. До початку 70-х рр. ХХ в. не викликало сумнівів, що парацетамол володіє переважно центральним механізмом дії і т.е., що анальгетичний ефект до певного ступеня пропорційний як разовій, так і добовій (сумарній) дозі препарату.

Певний прорив у розумінні механізмів дії ненаркотичних анальгетиків наступив близько 35 років тому, коли було доказано, що більшість нестероїдних протизапальних препаратів (НСПЗП) реалізує терапевтичну дію за рахунок пригнічення синтезу простагландинів. Як виявилось, ключову роль відіграє вплив НСПЗП на фермент циклооксигеназу (ЦОГ або простагландин-Н<sub>2</sub>-синтетаза).

Десятьма роками пізніше дане відкриття принесло Джону Вейн (John Vane) Нобелівську премію з медицини. Ще через 10 років стало очевидним, що існують принаймні дві ізоформи ЦОГ, названі відповідно ЦОГ-1 і ЦОГ-2. Більшість відомих у даний час НСПВП одночасно блокує ЦОГ-1 і ЦОГ-2.

## ФЕНАЦЕТИН

**Фенацетин** (ацетофенетидин, ацетилфенетидин, фенедин) - 1-етокси-4-ацетамінобензол - білий кристалічний порошок без запаху, злегка гіркуватого смаку. Розчиняється в хлороформі (1 : 15), етиловому спирті (1:20), слабо розчиняється у діетиловому ефірі, важко - у воді (1 : 1700). Фенацетин екстрагуються органічними розчинниками як з кислих, так і з лужних водних розчинів.

**Застосування. Дія на організм.** Фенацетин чинить жарознижувальну, протизапальну і болезаспокійливу дію. Він застосовується при головному болю, невралгіях. Фенацетин прописують в поєднанні з низкою інших фармацевтичних препаратів. Він входить до складу ряду таблеток (анальфен, асфен, пірафен, фенальгін, седальгін та ін). У більшості випадків фенацетин не викликає виражених змін у внутрішніх органах. Проте описані випадки «фенацетинового» нефриту. Іноді при прийомі великих доз фенацетину спостерігаються випадки алергічних реакцій, метгемоглобінемії, анемії.

**Метаболізм.** Фенацетин метаболізується шляхом дезалкілювання та гідроксилювання. При дезалкілюванні в якості метаболітів утворюються *парацетамол*, *п-фенетидин*, *п-амінофенол* та ін. *Парацетамол* теж метаболізується з утворенням *п-амінофенолу*. При гідроксилюванні фенацетину як метаболіту утворюється 2-гідроксифенацетин. Частина метаболітів фенацетину виділяється з організму з сечею, а частина їх виділяється з сечею у вигляді глюкуронідів або кон'югатів із сульфатами.

**Виявлення фенацетину.** Виявлення фенацетину продуктів його гідролізу. Більшість реакцій виявлення фенацетину, виділеного з біологічного матеріалу, зводиться до виявлення *п-амінофенолу*. Для виконання реакцій на *п-амінофенол* використовується хлороформна витяжка, отримана при збовтуванні кислої водної витяжки з біологічного матеріалу з хлороформом. З цією метою 0,5 мл хлороформною витяжки вносять в маленьку пробірку, яку нагрівають на водяній бані (50-55 °С) до повного випаровування хлороформу.

Сухий залишок розчиняють в 1-2 мл концентрованої соляної кислоти і нагрівають пробірку на полум'ї пальника до тих пір, поки обсяг рідини не зменшиться приблизно наполовину. Вміст пробірки охолоджують і додають рівний об'єм води. Отриманий гідролізат розливають в кілька пробірок, в яких визначають наявність *п-амінофенолу* за допомогою реакцій утворення

індофенолового барвнику, амонійної солі індофенолового барвнику і реакції утворення азобарвнику.

**1. Реакція утворення індофенолового барвнику.** Від додавання ангідриду хромової кислоти до отриманого гідролізату з'являється вишнево-червоне забарвлення.

**Виконання реакції.** До гідролізату додають краплю 2 %-го розчину ангідриду хромової кислоти або краплю 5 %-го розчину дихромату калію. Поява фіолетового забарвлення, що переходить у вишнево-червоне, вказує на наявність *n*-амінофенолу в пробі.

**2. Реакція утворення амонійної солі індофенолового барвнику.** Від додавання розчину фенолу, хлорного вапна та аміаку до гідролізату з'являється синє забарвлення.

**Виконання реакції.** До гідролізату додають краплю 5 %-го водного розчину фенолу і 2-3 краплі свіжовиготовленого розчину хлорного вапна (2 г хлорного вапна збовтують з 20 мл води і фільтрують). При збовтуванні отриманої суміші з'являється червоно-фіолетове забарвлення. Від додавання розчину аміаку зазначена забарвлення переходить в синю. Поява синього забарвлення вказує на наявність *n*-амінофенолу в пробі.

**3. Реакція утворення азобарвнику.** Від додавання нітриту натрію, кислоти, а потім  $\beta$ -нафтолу до гідролізату утворюється азобарвник.

**Виконання реакції.** До гідролізату по краплях додають 1 %-й розчин нітриту натрію до тих пір, поки не почне синіти йодкрохмальний папірець, змочений цією рідиною. Потім у пробірку вносять кілька крапель лужного розчину  $\beta$ -нафтолу. При наявності в розчині *n*-амінофенолу (продукту гідролізу фенацетину) з'являється червоне забарвлення або випадає такого ж кольору осад.

**4. Реакція утворення етилацетату.** При нагріванні фенацетину з сірчаною кислотою утворюється оцтова кислота. Від додавання до цього розчину етилового спирту утворюється етилацетат, має характерний запах.

**Виконання реакції.** В пробірку вносять 0,5 мл хлороформної витяжки, яку на водяній бані випарюють насухо. До сухого залишку додають 1 мл концентрованої сірчаної кислоти і 3 краплі етилового спирту. Вміст пробірки нагрівають на водяній бані протягом 5 хв., а потім виливають у фарфорову чашку, в яку попередньо вносять 15 мл холодної води. Поява характерного запаху етилацетату вказує на наявність фенацетину в хлороформній витяжці. Ця реакція малочутлива. Її можна застосовувати при дослідженні фенацетину в порошках.

**5. Реакція утворення 3-нітрофенацетину.** При нагріванні фенацетину з азотною кислотою утворюється 3-нітрофенацетин, має жовте забарвлення.

**Виконання реакції.** 1-2 мл хлороформної витяжки вносять в пробірку, яку потім нагрівають на водяній бані до повного випаровування рідини. До сухого залишку додають 1 мл 50 %-й азотної кислоти і нагрівають на водяній бані. При наявності фенацетину у витяжці з'являється жовте забарвлення або випадає такого ж кольору осад. При наявності великих кількостей фенацетину з'являється оранжево-червоне забарвлення. За допомогою цієї реакції можна відрізнити фенацетин від антипірину і антифібрину.

**6. Виявлення фенацетину по УФ - та ІЧ-спектрами.** Розчин фенацетину в етиловому спирті має максимум поглинання при 250 нм ; В ІЧ-області спектра фенацетин (диск з бромідом калію) має основні піки при 1243, 1655, 1513 і 1555  $\text{cm}^{-1}$ .

**Попередня проба на наявність фенацетину в сечі.** Ця проба базується на біотрансформації, в результаті якої утворюється п-амінофенол. За наявності п-амінофенолу та сечі роблять висновок про те, що особою, сеча якого піддається дослідженню, був прийнятий фенацетин або парацетамол. Ця попередня проба виконується таким чином: до 1 мл сечі додають 2-3 краплі 10% -го розчину соляної кислоти і охолоджують. Потім до охолодженої суміші додають 2-3 краплі 1 %-го розчину нітриту натрію і 2-3 краплі 1 %-го свіжовиготовленого розчину  $\alpha$ -нафтолу в 10%-му розчині

гідроксиду натрію. Поява червоного забарвлення вказує на наявність п-амінофенолу в сечі. Великий надлишок  $\alpha$ -нафтолу заважає цій реакції.

## ПАРАЦЕТАМОЛ

**Парацетамол** - один з найпопулярніших препаратів у медичній практиці. Його лікарі призначають при болях слабкої і помірної інтенсивності (головний і зубний біль, мігрень, біль у спині, артралгія, міалгія, невралгія, меналгія), як жарознижувальний засіб при простудних захворюваннях. Він випускається в таблетках, свічках (що особливо зручно для лікування грудних діток), сиропях. Його використовують для лікування дітей і без призначення лікаря. Його вважають абсолютно нешкідливим, активно рекламують як найбільш безпечний і ефективний препарат для зниження температури. Але чи так це насправді?

Як це нерідко буває в медицині, історія відкриття парацетамолу пов'язана з випадковим збігом обставин. У 1893 р. помилкою фармацевта хворому хронічним больовим синдромом на склад ліків потрапила стороння хімічна сполука - ацетанлід. На щастя, пацієнт не тільки не постраждав, але і зазначив виражене зменшення болю. Подальші дослідження ацетанліду показали, що ця речовина є досить потужним анальгетиком, але навіть в помірних терапевтичних дозах призводить до важкого токсичного пошкодження печінки. Надалі були зроблені енергійні спроби синтезувати новий анальгетик, заснований на хімічній структурі ацетанліду, але з меншою токсичністю. Незабаром на світ з'явився препарат, названий в Англії «парацетамол» (від пара-ацетил-амінофенол), а в США - «ацетамінофен». За хімічною структурою являє собою п-ацетамінофенол:  $C_8H_9NO_2$  з молекулярною масою 151, 17 і температурою плавлення близько 170 °С. Парацетамол майже не розчиняється у воді, але добре розчинний в спирті і ацетоні, а також в їдких лугах

Справжнє визнання і найширша популярність парацетамолу настали через півстоліття - після того, як в 1949 р. у Великобританії була розроблена

технологія промислового виробництва високоочищеного препарату . Початку масового виробництва парацетамолу сприяв високий попит населення на лікарські засоби, одночасно володіючи вираженою протибольовою і жарознижуючою дією при мінімумі побічних ефектів. Як виявилось, парацетамол добре відповідає цим вимогам. У 1995 р. експерти ВООЗ провели порівняльну оцінку препаратів різних груп з поєднаним анальгетичним і антипіретичним ефектом. За критерієм «ефективність / безпека» перше місце здобув парацетамол. Серед анальгетиків- антипіретиків парацетамол продовжує залишатися лідером з продажу навіть через 100 років від моменту свого першого клінічного застосування і майже через 60 років після широкого виходу на споживчий ринок.

В даний час парацетамол випускається в різних країнах майже під 200 назвами. У числі найбільш відомих в Росії синонімів парацетамолу для перорального прийому можна згадати Ацетамінофен, Панадол, Тіленол, Калпол. Крім того, він входить до складу багатьох комбінованих препаратів, таких як Анаколд, Залдіар, Іралгезік, Каффетін, Рінзасіп, Грипостад С, Седан-М та ін. Існують також форми препарату для внутрішньовенного введення, але поки обсяг їх випуску порівняно невеликий. Донедавна в клініках західних країн для внутрішньовенного введення використовувався «пропрепарат» парацетамолу під торговою маркою «Пропацетамол».

Згідно зі статистикою, представленою одним із спеціалізованих центрів по лікуванню гострих отруєнь США, число осіб, зареєстрованих в зв'язку із випадковим отруєнням парацетамолом, склало 65%. У Великобританії серед госпіталізованих пацієнтів з гострими отруєннями 84% припало на суїцидальні спроби. Дуже близькі до цих цифр результати були отримані і в Данії (85% від госпіталізованих - результат суїцидальних спроб). Парацетамол вимагає зваженого підходу при призначенні пацієнтам з груп ризику, в тому числі - алкоголікам. У алкоголіків, печінка яких і без того отруєна, токсичність парацетамолу може наступити при дуже низьких дозах, та при деяких станах навіть одна таблетка 500 мг може виявитися фатальною.

## СИМПТОМИ ГОСТРОГО ОТРУЄННЯ

Легке отруєння може протікати безсимптомно, або симптоми мінімально виражені протягом 48 годин з моменту прийому препарату. Клінічна симптоматика, що проходить 4 стадії, включає анорексію, блювання, нудоту, болі в правому підребер'ї. Може підвищуватися активність аспартатамінотрансферази (АСТ) і аланіламінотрансферази (АЛТ), а при важкому отруєнні - загального білірубину і МНО. Підвищення активності АСТ >1000 од/л більш імовірно в результаті отруєння парацетамолом, ніж при хронічному гепатиті або алкогольній хворобі печінки. При цьому можливі ниркова недостатність і панкреатит, іноді без печінкової недостатності. Після 5 діб ураження печінки або регресує, або прогресує в поліорганною недостатність, яка нерідко є фатальною.

**Таблиця № 4. Стадії отруєння парацетамолом**

Стадія	Час з моменту прийому	Опис
I	0-24 г.	Анорексія, нудота, блювання
II	24-72 г.	Біль в правому підребер'ї (характерно); АЛТ, АСТ, а при тяжкому отруєнні загальний білірубін і МНО можуть бути підвищені
III	72-96 г.	Блювота і симптому печінкової недостатності; значення АЛТ, АСТ, загального білірубіна і МНО високі; в деяких випадках розвиваються ниркова недостатність и панкреатит
IV	>5 діб	Поліорганна недостатність

Про передозування парацетамолом слід подумати про всіх пацієнтів з випадковим прийомом препарату, який може бути суїцидальною спробою,



оскільки для цього характерна передозування. Крім того, на ранніх стадіях симптоми передозування мінімальні, потенційно вона смертельна, але виліковна, а пацієнти з порушеною свідомістю або після суїциду можуть не повідомити про неї. Імовірність і тяжкість ураження печінки можна прогнозувати по кількості прийнятого препарату, або більш точно його концентрації в крові.

При одноразовому гострому передозуванні традиційною або швидкодіючою формою (абсорбується на 7-8 хв. швидше) парацетамолу його концентрацію вимірюють після 4 год. з моменту прийому і наносять значення на номограму. Якщо концентрація 150 мкг/мл ( 990 ммоль/л), і симптомів інтоксикації немає, ризик ураження печінки дуже невисокий. Більш висока концентрація вказує на можливість розвитку печінкової недостатності. При передозуванні пролонгованою формою парацетамолу (у якого є 2 піки концентрації з інтервалом 4 год.) його концентрацію вимірюють через 4 год. після прийому і ще раз через 4 год.

### **ХРОНІЧНЕ ПЕРЕДОЗУВАННЯ ПАРАЦЕТАМОЛОМ**

Симптоми можуть бути відсутні або нагадувати такі при гострому передозуванні. При нормальних показниках АСТ і АЛТ (<50 од/л) та концентрації парацетамолу <10 мкг/мл ураження печінки малоімовірно. Якщо активність амінотрансфераз у межах норми, але концентрація парацетамолу >10 мкг/мл, то існує ймовірність ураження печінки, необхідно повторно дослідити активність АСТ і АЛТ протягом доби. Якщо при повторному вимірюванні активність ферментів не підвищена - ризик печінкової недостатності невеликий, при підвищенні активності можна припускати розвиток ураження печінки. Ураження печінки також необхідно припускати в разі спочатку високої активності амінотрансфераз незалежно від концентрації парацетамолу в крові.

### **ЛІКУВАННЯ ОТРУСНЬ ПАРАЦЕТАМОЛОМ**

Якщо передбачається наявність парацетамолу в ШКТ призначають активоване вугілля. Антидотом при отруєнні парацетамолом служить ацетилцистеїн. Це попередник глутатіону, що знижує токсичність парацетамолу внаслідок збільшення запасу глутатіону в печінці і, можливо, завдяки іншим механізмам.

При гострому отруєнні ацетилцистеїн призначають, якщо ймовірність ураження печінки заснована на величині дози парацетамолу або його концентрації в плазмі крові. Найбільш ефективний препарат у перші 8 год. після отруєння.

При хронічному отруєнні ацетилцистеїн призначають в перші 24 год., якщо ураження печінки вірогідно (АЛТ і АСТ не підвищені, концентрація парацетамолу збільшена незначно). Якщо при повторному (через 24 год) дослідженні АЛТ і АСТ не підвищені, введення ацетилцистеїну припиняють. У разі підвищення АСТ і АЛТ необхідний щоденний контроль ферментів і продовження терапії ацетилцистеїном до нормалізації цих показників. Якщо ураження печінки вірогідно (особливо при високій активності трасаміназ) проводять повний курс терапії ацетилцистеїном.

Ацетилцистеїн однаково ефективний при введенні внутрішньовенно і всередину. Внутрішньовенно препарат вводять у вигляді постійної інфузії. Навантажувальну дозу 150 мг/кг на 200 мл 5 % розчину глюкози або 0,9 % розчину натрію хлориду вводять протягом 15 хв.; потім підтримуючу дозу 50 мг/кг в 500 мл 5 % розчину глюкози або 0,9 % розчину натрію хлориду вводять протягом 4 год.; потім 100 мг/кг на 1000 мл 5 % розчину глюкози або 0,9 % розчину натрію хлориду вводять протягом 16 год.

При лікуванні дітей необхідна корекція доз для зниження загального обсягу введеної рідини; рекомендована консультація з центром контролю за отруєннями. Доза ацетилцистеїну при прийомі внутрішньо становить 140 мг/кг, потім призначають ще 17 додаткових доз по 70 мг/кг кожні 4 год. Через малоприємний смак препарат призначають в розведенні 1:4 з газованим напоєм або соком, але все ж його прийом може викликати

блювоту. При блювоті можна призначити протиблювотний засіб, його приймають повторно.

### ГЕПАТОТОКСИЧНІСТЬ

Хоча точний механізм дії ще до кінця незрозумілий, ураження печінки, ймовірно, обумовлено, в основному, токсичним проміжною сполукою, яка, ковалентно зв'язуючись з гепатоцитами, викликає некроз центральної частини печінкових часток. Альтернативне пояснення некрозу передбачає переокиснення ліпідів та окислення тіольних груп ключових ферментів печінки, зокрема  $\text{Ca}^{2+}$ -транслоказ.

Печінка метаболізує основну частину терапевтичних доз ацетамінофенолу шляхом його глюкуронідної і сульфатної кон'югації. Лише невелика його кількість перетворюється в високореактивне похідне N-ацетил-p-бензохінонімін (АБХІ) за допомогою цитохром Р450-залежної оксидазної системи зі змішаною функцією. Глутатіон швидко знешкоджує ця речовина, перетворюючи його в цистеїновий або меркаптуриновий кон'югат. Одне з пояснень гепатотоксичності ацетамінофенолу передбачає насичення сульфатами шляхом метаболізації при прийомі всередину занадто високої дози ліків, що могло б підвищити кількість його токсичного похідного.

**Коли вміст глутатіону в печінці опускається нижче критичного рівня** (приблизно 30 % нормального запасу), АБХІ ковалентно зв'язується з макромолекулами гепатоцитів, обумовлюючи некротизацію тканин. Існує значна індивідуальна мінливість чутливості до гепатотоксичності ацетамінофенолу: як мінімум у 20 % осіб з токсичним рівнем цих ліків у плазмі ураження печінки відсутня.

У випадковій вибірці пацієнтів з передозуванням важка некротизація печінки розвивається без застосування антидоту тільки у 8 %, незважаючи на те, що плазмові концентрації ацетамінофену відповідають токсичного діапазону приблизно у 15 %.

Летальна печінкова недостатність спостерігається лише у 1-2 % хворих, які не отримали специфічного лікування. Одне тільки виснаження

гепатоцитарного запасу відновленого глутатіону не пояснює індукованої ацетамінофенолом гепатотоксичності, оскільки аналогічне експериментальне зниження його рівня іншими ліками (наприклад, йодметаном) не призводить до некрозу печінки. Мабуть, на активність цитохром Р450-залежної оксидази зі змішаною функцією і чутливість печінки до інтоксикації впливають вік, раціон харчування, аліментарний та метаболічний статус організму, а також прийом різних ліків. Речовини, що індукують Р450-ферменти печінки (наприклад, фенобарбітал, 3-метилхолантрен), здатні підсилити ацетамінофенолову гепатотоксичність. У пацієнтів, які вижили після гострого передозування, хронічний гепатит і цироз розвиваються рідко.

### **ФАКТОРИ РИЗИКУ**

До факторів ризику, які вказують на ураження печінки після передозування ацетамінофенолом, відносяться алкоголізм і хронічне споживання агентів, які індукують мікросомальні ферменти печінки (наприклад, ізоніазид, протисудомні засоби). Голодування виснажує запас глутатіону. У пацієнтів, неодноразово приймаючих ацетамінофенол в надмірній кількості, рівень цього препарату зазвичай відповідає токсичному діапазону.

Клінічний анамнез часто неточний. Приблизно в одному з кожних 500 випадків передозування ацетамінофенолом мова йде про піддається терапії отруєння, що не відображено в анамнезі не виявляється у пацієнтів з печінковою дисфункцією. Речовини, що індукують Р450-ферменти печінки (наприклад, фенобарбітал, 3-метилхолантрен), здатні підсилити ацетамінофенолову гепатотоксичність. У пацієнтів, які вижили після гострого передозування, хронічний гепатит і цироз розвиваються рідко.

### **ТОКСИЧНА ДОЗА**

У дорослих граничне значення однократної дози, що призводить до гострого важкого ураження печінки, становить 150-250 мг/кг. Діти у віці до 10 років, схоже, набагато стійкіше дорослих. Vale і Proudfoot відзначають, що ризик важкого і потенційно летального ураження печінки при передозуванні,

враховуючи кількість прийнятого внутрішньо ацетамінофенолу або симптоми досить надійно оцінити не можна .

**Таблиця № 5. Токсичні дози ацетамінофенол**

Дорослі	5-15 г ( 15-45 таблеток по 325 мг).
	менше125 мг/кг(печінка не страждає);
	250 мг/кг (тяжке ураження печінки [50 %]);
	350 мг/кг ((тяжке ураження нирок[100 %]).
Підлітки	125-150 мг/кг (гепатотоксична доза).
Летальна доза	13-25г (46-75 таблеток по 325 мг).

### **ПЕЧІНКОВИЙ ГЛУТАТІОН**

Лікарські засоби можуть впливати на токсичність ацетамінофенолу, скорочуючи запаси глутатіону або знижуючи масштаби кон'югації. Судячи з фармакокінетичних даних, печінкові резерви, відновленого глутатіону починають виснажуватися у людини після перорального прийому 0,5-3,0 г, ацетамінофенолу, причому це скорочення можна компенсувати введенням N-ацетилцистеїну.

У метаболізації ацетамінофенолу існують певні міжетнічні відмінності. Наприклад, одне дослідження показує, що організм індіанців виділяє трохи більше глюкуронідних і дещо менше сульфатних кон'югатів, ніж організм китайців. В обох цих групах екскретується менше (6 % проти 9 %) похідних глутатіону, ніж у європейців шотландського походження. Утворення окислених метаболітів і ниркова екскреція, мабуть, відбуваються у відповідності із кінетикою першого порядку(тобто швидкість лінійно залежить від концентрації); сульфатна і глюкуронідна кон'югація слідуєть

рівнянню Міхаеліса-Ментена, тобто кінетиці нульового чи першого порядку в залежності від концентрації субстрату.

## **ВАГІТНІСТЬ**

При передозуванні ацетамінофенолом і майбутня мати, і плід піддаються ризику гепатотоксичності, оскільки це ліки (але не його кон'югати) легко дифундує через плаценту як людини, так і піддослідних тварин. Однак чітких вказівок на тератогенність ацетамінофенолу немає. Лікування вагітних пацієнток з передозуванням має вестися за стандартною схемою. Саме по собі отруєння ацетамінофенолом не є показанням до переривання вагітності.

## **МЕТАБОЛІЗМ У НОВОНАРОДЖЕНИХ**

Вже на ранніх етапах розвитку плоду його гепатоцити можуть окиснювати ацетамінофенол до його токсичного метаболіту, а здатність кон'югувати ліки з глутатіоном досягає дорослого рівня по мірі статевого дозрівання людини. Інтенсивність сульфатної кон'югації зростає у міру дозрівання плоду, а глюкуронідування у плода майже не виявляється.

У новонароджених, матері яких страждали від передозування ацетамінофенолом, ступінь ураження печінки нижче, ніж у дітей старшого віку і дорослих; однак, якщо висока доза ацетамінофенолу проникає через плацентарний бар'єр, небезпека для плоду зберігається, оскільки його печінка окиснює ліки до токсичного метаболіту. Хоча у плоду в ранньому віці переважає сульфонування, починаючи з 10 років на перший план виходить глюкуронізування.

## **ПОЗАПЕЧІНКОВА ІНТОКСИКАЦІЯ**

### **НИРКОВА НЕДОСТАТНІСТЬ**

Плазмові концентрації глюкуронідного і сульфатного кон'югатів при помірній нирковій недостатності істотно зростають. Дизфункція нирок

відзначена приблизно у 1% пацієнтів з пероральним передозуванням ацетамінофенолу.

Нирки також метаболізують його до токсичного похідного, яке пов'язується з їх макромолекулами, приводячи до відмирання клітин. Олігурична ниркова недостатність може проявлятися через 24-48 год. після передозування ацетамінофенолом і майже завжди поєднується з болями в спині, мікроскопічною гематурією та протеїнурією. Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ, які зараз продають без рецепту, є потужними інгібіторами циклооксигенази і гідропероксидаз, необхідних для метаболізації ацетамінофенолу. Поєднання його з цими ліками, мабуть, потенційно дуже шкідливе для нирок. Однак для підтвердження такого висновку потрібні епідеміологічні дані.

### **КАРДІОТОКСИЧНІСТЬ**

Серед змін в міокарді відзначалися мікрокулькова жирова деградація міоцитів, вогнищевий некроз і розширення лівого шлуночку, субендокардіальний некроз і вогнищева нейтрофільна інфільтрація. Для визначення того, чи є ці ознаки безпосередніми токсичними проявами передозування ацетамінофенолом або вторинними наслідками шоку або печінкової недостатності, потрібні подальші дослідження. Індукована ацетамінофенолом кардіотоксичність рідко має суттєве клінічне значення, однак Aronow і Slater вважають, що при наявності аномалій сегменту ST/зубця Т або аритмії необхідно подумати про призначення N-ацетилцистеїну; можливо, навіть незалежно від плазмового рівня ліків і часу, що пройшов з моменту його прийому.

### **ІНТОКСИКАЦІЯ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ**

Дози ацетамінофенолу, які складають всього 9,75 г, поєднувались з розвитком панкреатиту. Часто спостерігається гіперамілаземія.

## АЛЕРГІЧНІ РЕАКЦІЇ

Алергічні реакції на ацетамінофенол не часті, звичайно спостерігаються в перший час після його прийому і з'являються на шкірі (кулькові, екзематозні висипи або кропивниця шкіри або слизових оболонок, ексфоліативний дерматит), що спостерігались як у дорослих, так і в дітей.

## ВИСНОВОК

Парацетамол може з успіхом використовуватися в практичній роботі. Цей препарат володіє власним достатньо вираженим знеболюючим і антипіретичним ефектом, а його спільне використання з наркотичними анальгетиками призводить до синергізму дії і зниження витрати рідини. При застосуванні в терапевтичних дозах парацетамол практично безпечний, але вимагає зваженого підходу при призначенні пацієнтам з груп ризику, в тому числі - алкоголікам.

При передозуванні парацетамолом органом-мішенню є печінка, патогенез ушкодження якої складний і не зовсім ясний. Важка печінкова недостатність найбільш часто виникає при поєднанні кількох несприятливих факторів: введення високих доз препарату, несвоєчасне і нерациональне надання інтенсивної терапії, особлива схильність хворого до уражень печінки (пацієнти з груп ризику).

## ПОХІДНІ ПІРАЗОЛОНУ

Для лікування хронічного болю багато хто звертається за допомогою до анальгін. Це ненаркотичний знеболюючий засіб. Його продають без рецепта і коштує він недорого.

**Форми анальгін.** Міжнародна назва анальгін - метамізол натрій. Так що якщо ви прочитаєте на упаковці з незнайомим вам назвою знеболюючого препарату "метамізол natricum" або "метамізол натрію", то знайте, що це анальгін.



Вітчизняна фармакологічна промисловість випускає анальгін в 3 видах: таблетки по 500 мг, 25% і 50% розчин для ін'єкцій і свічки «Спаздолзін» по 650 мг. Існують також «дитячі» форми анальгіну - таблетки по 50, 100 і 150 мг і свічки по 200 мг.

Максимальна доза для дорослої людини - 3 г препарату на добу, для внутрішньовенних ін'єкцій добова доза становить 2 г. Не рекомендується приймати за один прийом більше 1 г. Дитяча доза - 5-10 мг на один кілограм маси тіла 2-4 рази на день.

### **Побічні ефекти**

Безперечно, анальгін - це ефективне безпечний, протизапальний і жарознижуючий засіб. Але не варто забувати про його підступні побічні ефекти. Найголовніший з яких - пригнічення кровотворення. Тривалий прийом анальгіну може призвести в кращому випадку до зниження імунітету, а в гіршому - до важких захворювання крові.

Випивши одну таблетку, ви не завдасте себе шкоди. Проте якщо брати анальгін регулярно і тривалий час, то потрібно зробити аналіз крові і подумати про заміниках анальгіну - наприклад, про ібупрофен.

Не можна приймати анальгін при проблемах з роботою нирок. Крім того, після прийому препарату в окремих випадках спостерігалися алергічні реакції аж до анафілактичного шоку.

Дітям анальгін приймати не бажано, краще замінювати його парацетамолом. Анальгін можна дати дитині тільки при дуже високій температурі і обов'язково під наглядом лікаря. Незважаючи на обмеження МОЗ на використання анальгіну в педіатрії, 20% педіатрів призначають його дітям.

Варто утриматися від застосування анальгіну і вагітним жінкам, особливо в перші три та останні півтора місяці. Абсолютно протипоказаний анальгін новонародженому до трьох місяців!

Анальгін продається не тільки в чистому вигляді. Він міститься в баралгіні і спазмалгіні - у поєднанні з ще двома препаратами, які усувають м'язові спазми. У темпалгіні анальгін виступає в парі з заспокійливим засобом - темпідіном. А пенталгін - це тандем анальгіну, наркотичного анальгетика кодеїну, заспокійливого фенобарбіталу та кофеїну.

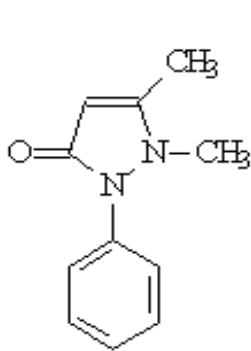
Невірно думку про те, що ліки, в яких анальгін міститься разом з іншими компонентами, безпечніші. Швидше навпаки. Так, поєднання анальгіну і кофеїну (в пенталгіні) набагато небезпечніше «чистого» анальгіну.

Взагалі абсолютно безпечних ліків не існує. Побічні ефекти можуть виникати після лікування навіть найменш шкідливим препаратом. Візьмемо той же парацетамол. Його застосовують майже у всьому світі як анальгетик і жарознижуючий засіб. Він не впливає на кровотворення, як анальгін, і не подразнює слизову оболонку шлунково-кишкового тракту, як аспірин. Всесвітня організація охорони здоров'я навіть дала добро на його використання у ліках для малюків. Парацетамолу не можна приймати багато. Є ризик токсичних явищ аж до ураження клітин печінки і нирок, що загрожує життю.

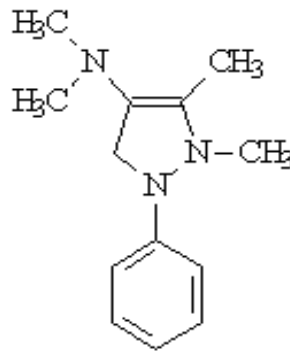
Сильний періодичний біль ми повинні сприймати як сигнал про те, що з організмом не все в порядку. Значить, пора йти до лікаря. А ми п'ємо таблетку, заглушаємо симптоми хвороби, і забуваємо про неї до чергового нападу. У підсумку ми все одно йдемо до лікаря. Тільки вже з двома проблемами: перша, через яку ми пили таблетки, і друга, що виникла через самого анальгіну.

Звідси висновок: намагайтеся лікувати хворобу відразу, а якщо не можете обійтися без знеболюючих препаратів, дотримуйтеся заходів безпеки. Не пийте анальгін занадто часто і більше двох таблеток за раз. При введенні препарату внутрішньом'язово беріть не занадто короткі голки. Якщо анальгін потрапить під шкіру, він може викликати сильні подразнення. Слідкуйте за станом крові. Не приймайте анальгін на голодний шлунок.

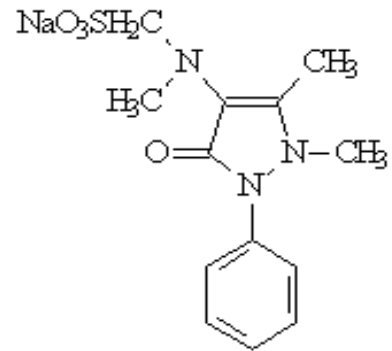
Продаж анальгін у заборонений або обмежений в 34 країнах світу ще з середини 1970-х років. Вітчизняні фахівці знають про серйозні побічні ефекти анальгін. Через багатьох випадків отруєння анальгін у 1993-2000рр. гематологи і фармакологи виступали за повне зняття цього препарату з виробництва. Зрештою, вирішено було його залишити. Це пояснюється просто: на анальгін в нас величезний попит, він лідер за кількістю проданих упаковок знеболюючих засобів.



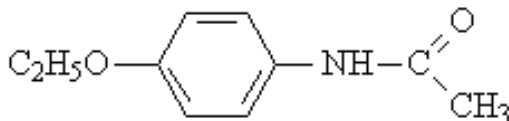
*1-Феніл-2,3-диметил-піразолон-5 (антипірін)*



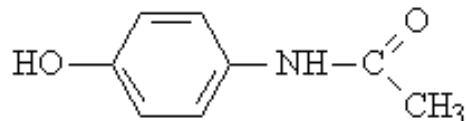
*1-Феніл-2,3-диметил-4-диметиламінопіразолон-5 (амідопірін)*



*1-Феніл-2,3-диметил-4-метил-амінопіразолон-5-N-метансульфонат натрія (анальгін)*



*1-Етоксі-4-ацетамінобензол (фенацетил)*



*пара-ацетамінофенол (парацетамол)*

*Мал. 13.* Анальгетики-антипіретики похідні піразолону: похідні *p*-амінофенолу.

## СПОСОБИ ОТРИМАННЯ АНТИПІРИНУ, АМІДОПІРИНУ І АНАЛЬГІНУ

У будову, властивості, біологічної активності зазначених препаратів багато спільного. У способах отримання теж. Амідопірін отримують з

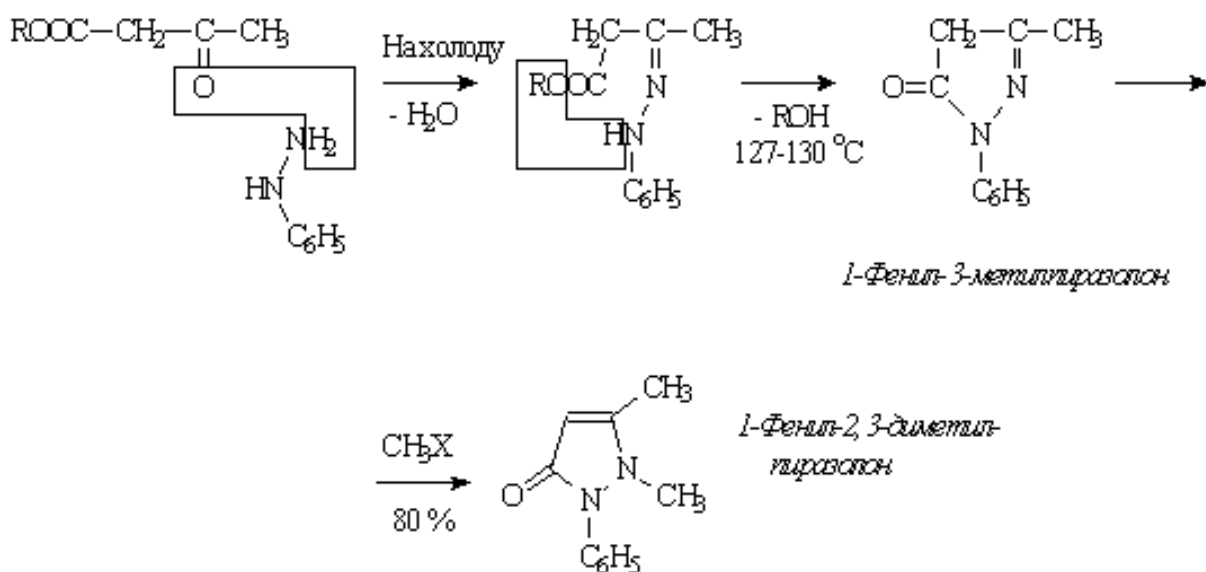
антипірину, анальгін з проміжного продукту синтезу амідопірину - аміноантипіріна.

При синтезі можна виходити з фенілгідрозину і ацетоуксусної ефіру. Однак цей спосіб не використовується. У промисловому масштабі використовують спосіб отримання цієї групи сполук виходячи з 1-феніл-5-метилпіразолон-5, який є крупно-тоннажним продуктом.

## АНТИПІРИН

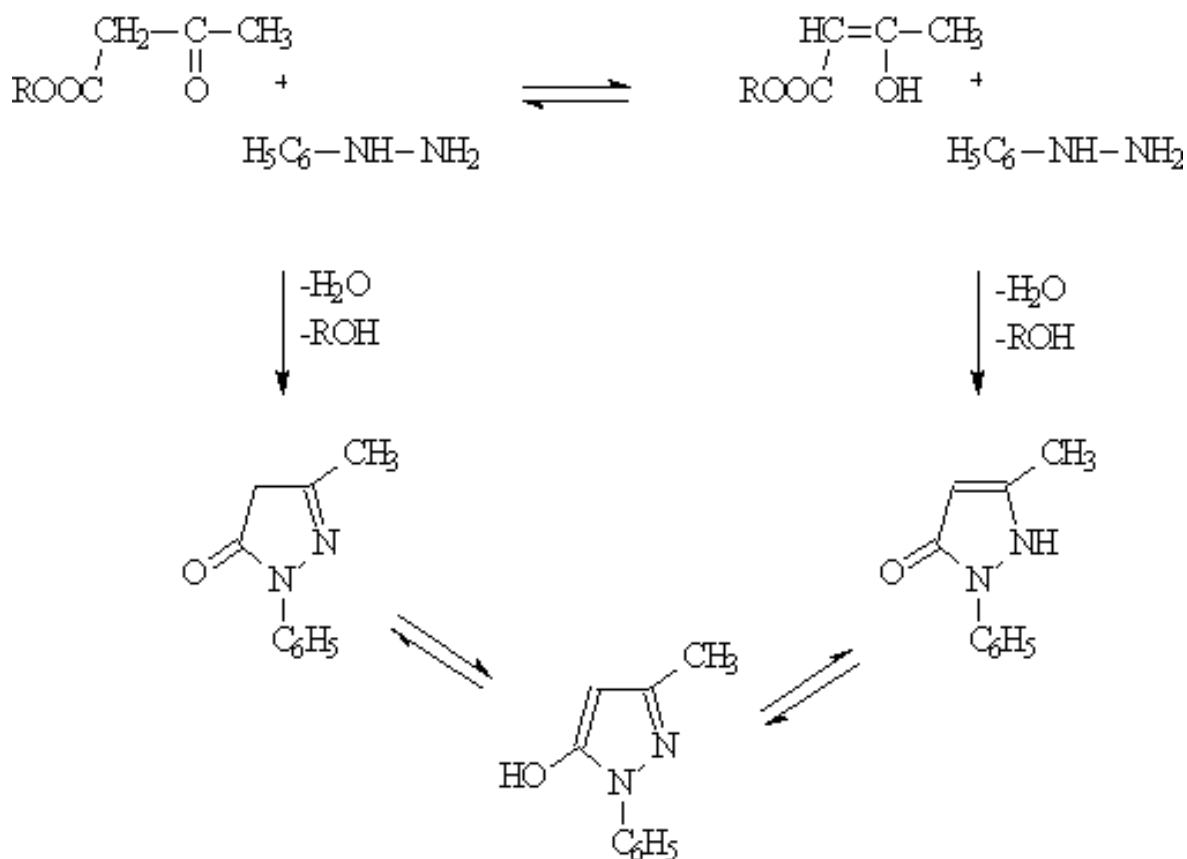
Широке вивчення піразолонових з'єднань і відкриття їх цінного фармакологічної дії пов'язані з синтетичними дослідженнями в області хініну.

Прагнучи отримати тетрагідрохінолінові сполуки, які мають жарознижуючі властивості хініну Кнорр в 1883р. здійснив конденсацію ацетоуксусної ефіру з фенілгідрозином, який виявляє слабку жарознижувальну дію; погано розчинний у воді; метилювання його призвело до отримання високоактивного і добре розчинного препарату 1-феніл-2,3-диметилпіразолону (антипірину).



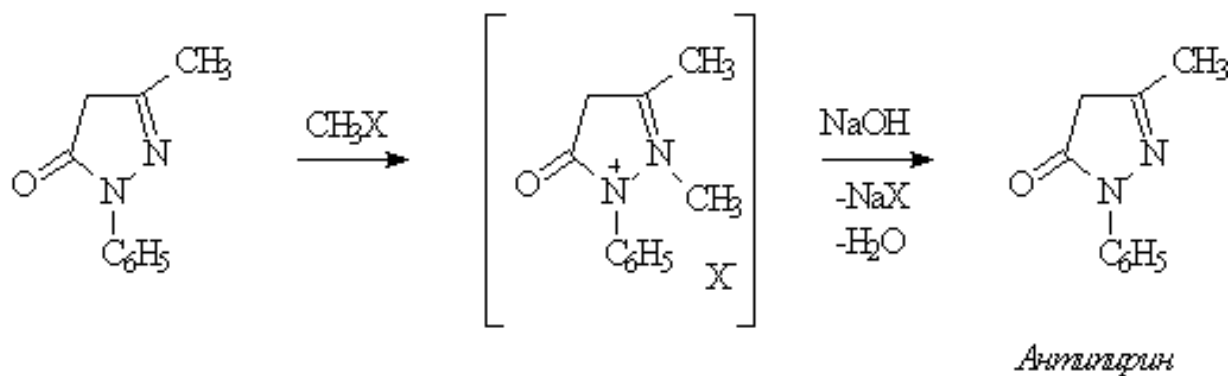
Мал. 14. Отримання 1-феніл-2,3-диметилпіразолону.

Враховуючи наявність кето-енольної таутомерії АУ-ефіру, а також таутомерії в піразолоновому ядрі, при розгляді реакції між фенілгіdraзином і АУ-ефіром можна припустити утворення декількох ізомерних форм 1-феніл-3-метилпіразолону.



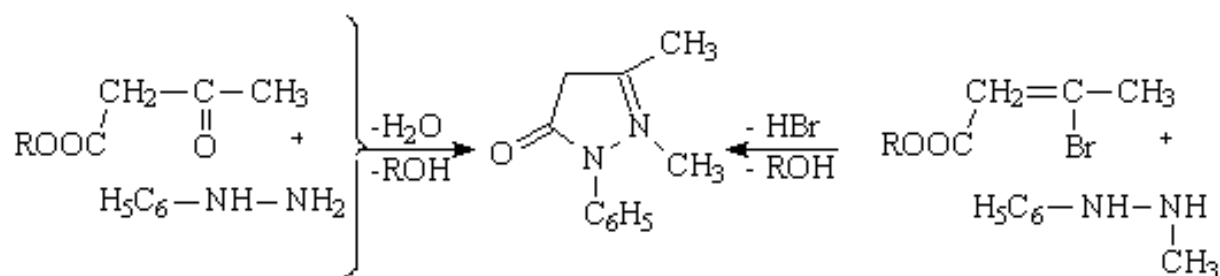
Мал. 15. Отримання ізомерних форм 1-феніл-3-метилпіразолону.

Однак, 1-феніл-3-метилпіразолон відомий лише в 1 формою. Б/ц кристали, температура плавлення - 127 °С, температура кипіння - 191 °С. Процес метилювання фенілметилпіразолону може бути представлений через проміжне утворення четвертинної солі, яка під дією лугу перегруповуються в антипирин.



Мал. 16. Метилування фенілметилпіразолону.

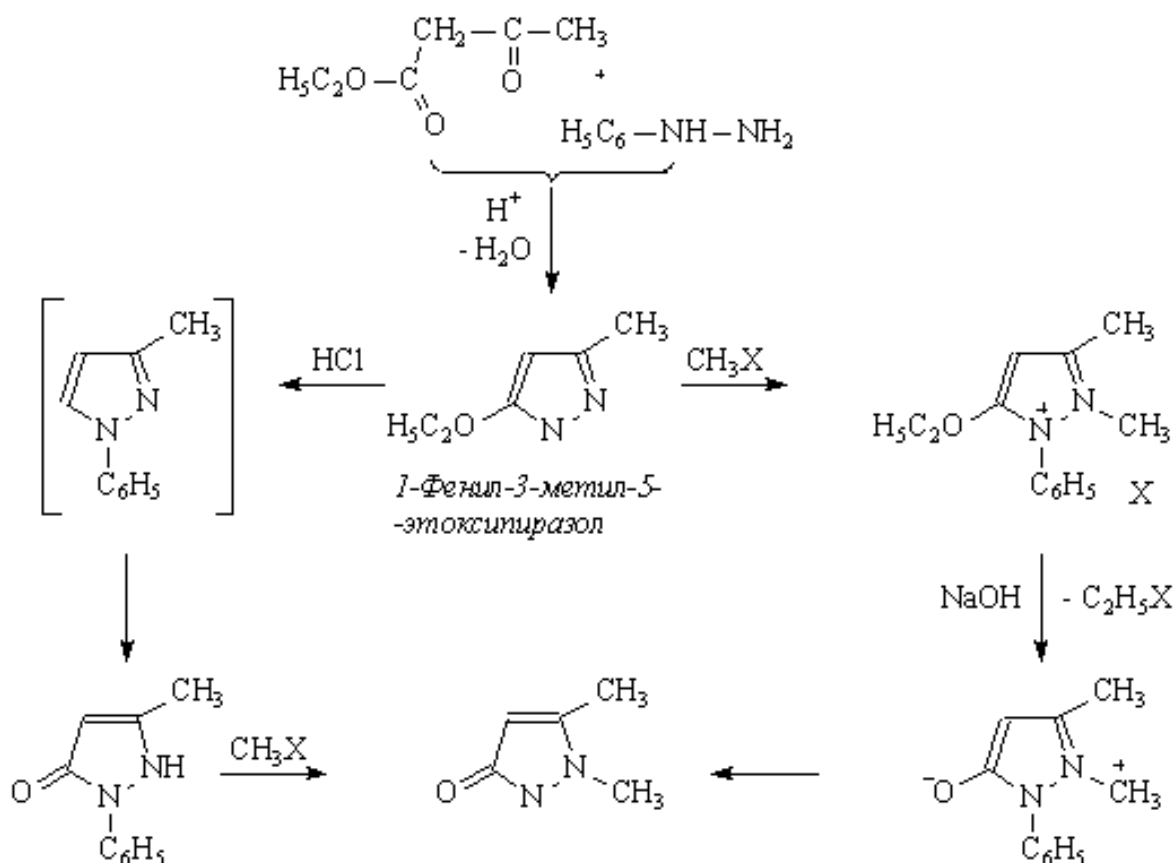
Будова антипірину підтверджено зустрічним синтезом при конденсації енольної форми ацетоуксусної ефіру або галогідного ефіру з метилфенілгідрaziном, так як положення обох метильних груп визначаються вихідними продуктами.



Мал. 17. Конденсація енольної форми ацетоуксусного ефіру.

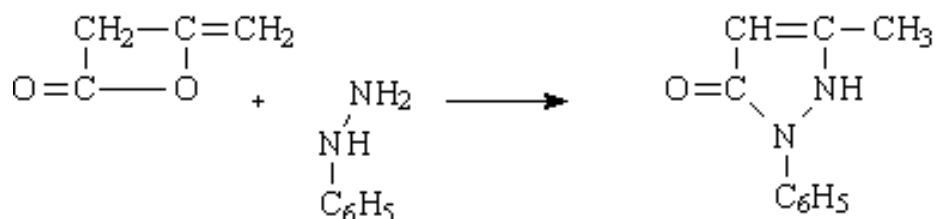
Як спосіб отримання не застосовується, тому що низький вихід і малодоступні продукти синтезу.

Реакцію ведуть у нейтральному середовищі. Якщо здійснити реакцію у кислому середовищі, то при температурі відбувається відщеплення не спиртом, а другої молекули води, і утворюється 1-феніл-3-метил-5-етоксіпіразол.



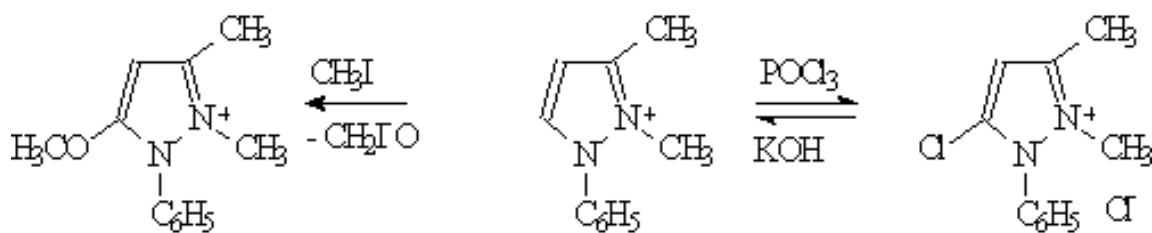
Мал. 18. Отримання 1-феніл-3-метил-5-етоксіпіразу.

Для одержання 1-феніл-3-метилпіразолону що є найважливішим напівпродуктом у синтезах піразолонових препаратів розроблено також метод, в якому використовується дикетон.



Мал. 19. Одержання 1-феніл-3-метилпіразолону.

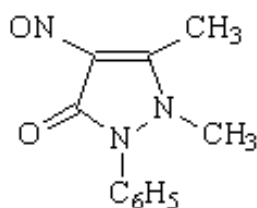
Властивістю антипірину є висока розчинність у воді, реакції з йодистого метилом,  $\text{POCl}_3$  та ін. пояснюється тим, що він має структуру внутрішнього четвертинної основи.



Мал. 20. Реакція атіпірину з йодистим метилом та хлорокисі фосфору.

У промисловому синтезі атіпірину крім важливого значення умов проведення основної конденсації між АУ-ефіром і фенілгідразином (вибір середовища, нейтральна реакція, невеликий надлишок ФГ і т. д.) певну роль грає вибір метилуючих реагентів:

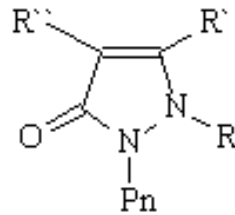
1. Діазометан не придатний, оскільки призводить до *n*-метилового ефіру четвертинної амонієвої солі.
2. Краще для цих цілей використовувати хлористий або бромистий метил, диметилсульфат або, краще, метиловий ефір бензолсульфокислоти, так як в цьому випадку немає необхідності у поглинаючих автоклавах ( $\text{CH}_3\text{Br}$  - 18 атм.;  $\text{CH}_3\text{Cl}$  - 65 атм.). Очищення одержуваного атіпірину зазвичай здійснюється 2-3 кратної перекристалізації з води, може бути використана перегонка у вакуумі (200-205 °С при 4-5 мм, 141-142 °С у вакуумі катодного свічення).
3. Атіпірин - кристали слабгіркокого смаку, без запаху, добре розчинний у воді (1:1), в спирті (1:1), в хлороформі (1:15) гірше в ефірі (1:75). Дає всі характерні якісні реакції на алкалоїди. З  $\text{FeCl}_3$  дає інтенсивне червоне забарвлення. Якісною реакцією на атіпірин є смарагдове забарвлення нітрузоатіпірина.



Мал. 21. Нітрузоатіпірин.



Має жарознижуючу, знеболюючу, як місцеве кровоспинну дію. Вивчено маса різноманітних похідних антипірину.



Мал. 21. Загальна формула похідних антипірину.

З усіх похідних тільки амідопірин і анальгін виявилися цінними анальгетиками, переважаючими за властивостями антипірин.

### **Технологія синтезу антипірину. Опис основних стадій процесу.**

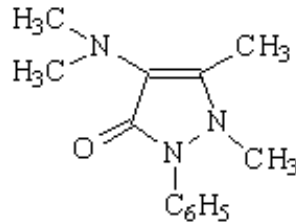
У емальований реактор з масляним обігрівом завантажують фенілметилпіразолон і проводять його сушіння у вакуумі при 100 °С до повного видалення вологи. Потім підвищують температуру до 127-130 °С і до розчину фенілметилпіразолону доливають метиловий ефір бензосульфокислоти. Температура реакції не вище 135-140 °С. Після закінчення процесу реакційну масу передавлюють в кристалізатор, куди завантажують невелику кількість води і охолоджують до 10 °С. Випав бензосульфонат антипірину віджимають і промивають на центрифuzі. Для виділення антипірину, цю сіль оброблюють водним розчином NaOH, отриманий антипірин відокремлюють від розчину солі переосадженням в розчині ізопропілового спирту. Антипірин очищають перекристалізацією з ізопропілового спирту. Випускається в порошках і таблетках по 0,25 г.

### **Амідопірин**

Якщо антипірин був відкритий при вивченні алкалоїду хініну, то перехід від антипірину до амідопірину пов'язаний з дослідженням морфіну. Встановлення N-метильної групи в структурі морфіну дало підставу вважати,

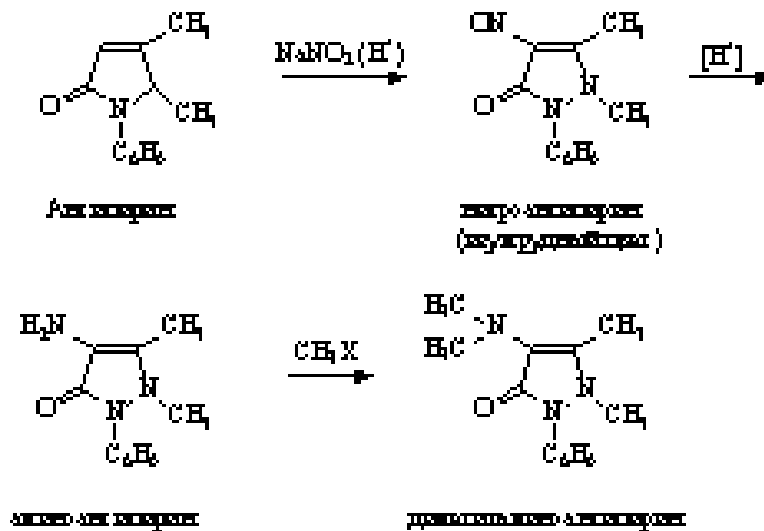
що знеболююча дію антипірину може бути посилена введенням в ядро ще однієї третинної аміногрупи.

У 1893 р. був синтезований - 4-диметиламіноантипірін - амідопірін, який за силою в 3-4 рази перевершує антипірін. В останні роки використовується тільки в поєднанні з іншими препаратами, зважаючи на небажані явища: алергії, пригнічення кровотворення.



Мал. 22. Синтез 4-диметиламіноантипірину (амідопірину).

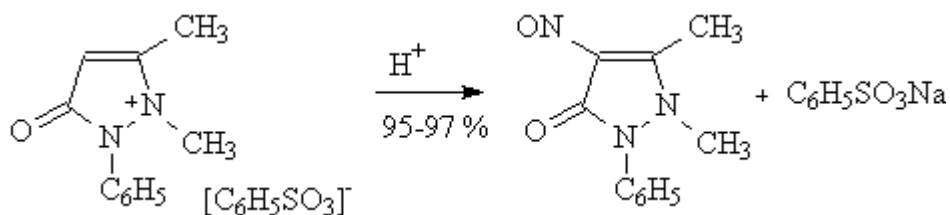
1-феніл-2,3-диметил-4-диметиламінопіразолон-5 (у воді 1:11). Якісна реакція з  $\text{FeCl}_3$  - синьо-фіолетове забарвлення. Отримання амідопірину:



Мал. 23. Отримання амідопірину.

Розроблено велику кількість методів проведення процесів відновлення і метилювання. У виробничих умовах віддається перевага наступним:

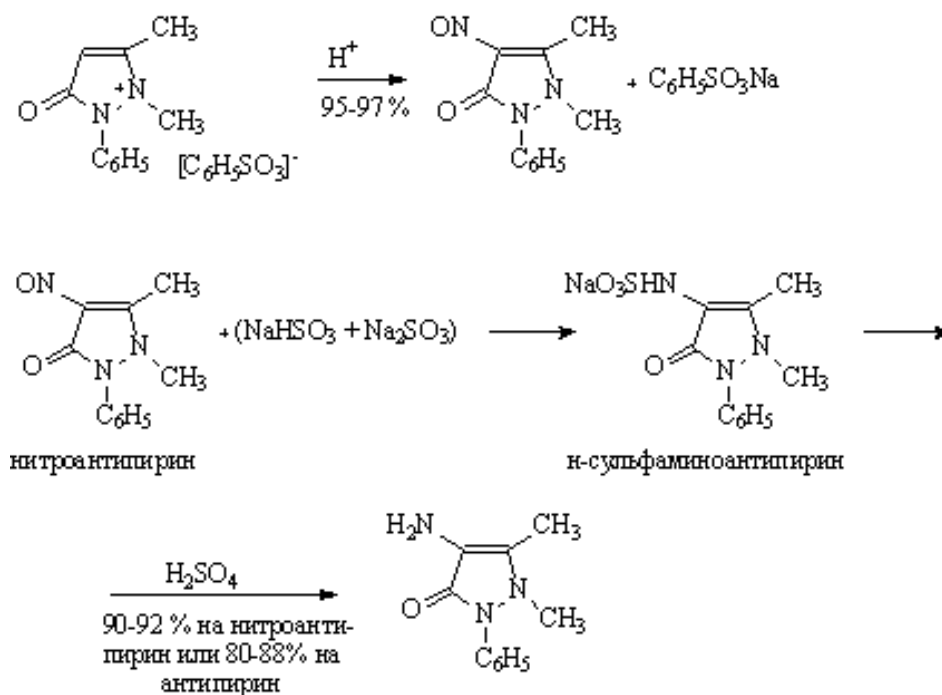
- Використання антипірину у вигляді бензолсульфоїкислоти:



Мал. 24. Використання безолсульфоїкислоти.

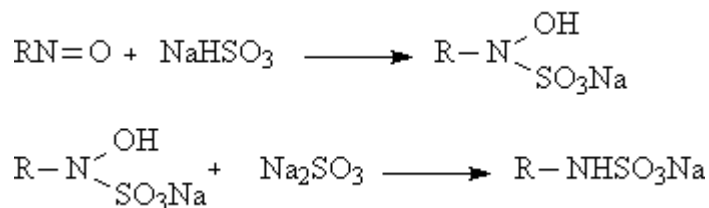
Необхідна для нітрування азотиста кислота утворюється в цьому випадку при взаємодії  $\text{NaNO}_2$  з бензолсульфоїкислотою, зв'язаною з антипірином.

Відновлення нітросоантипірину в аміноантипірин (св. жовті кристали з  $T_{\text{пл.}}=109^\circ$ ) проводиться з високими виходами за допомогою сульфїтно-бісульфїтної суміші у водному середовищі:



Мал. 25. Отримання аміноантипірину.

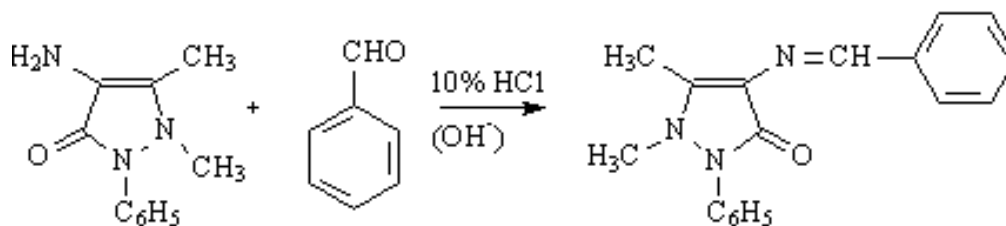
### Механізм реакції.



Мал. 25. Механізм реакції утворення нітросо антипірину.

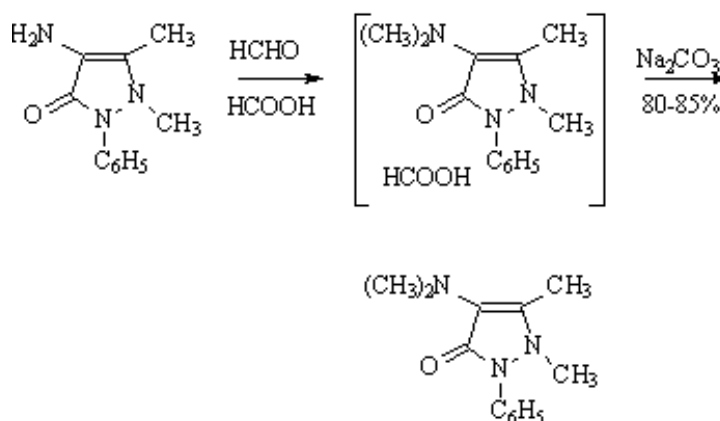
Є розроблені методи відновлення нітросоантипірину сірководнем, цинком (пил), в  $\text{CH}_3\text{COOH}$ , та ін.

Очищення аміноантипірину і виділення його з різних розчинів здійснюється через бензіліденове похідне (світло-жовті, блискучі кристали,  $t_{\text{пл}} = 172-173^\circ\text{C}$ ), легко утворюються при взаємодії аміноантипірину з бензальдегідом:



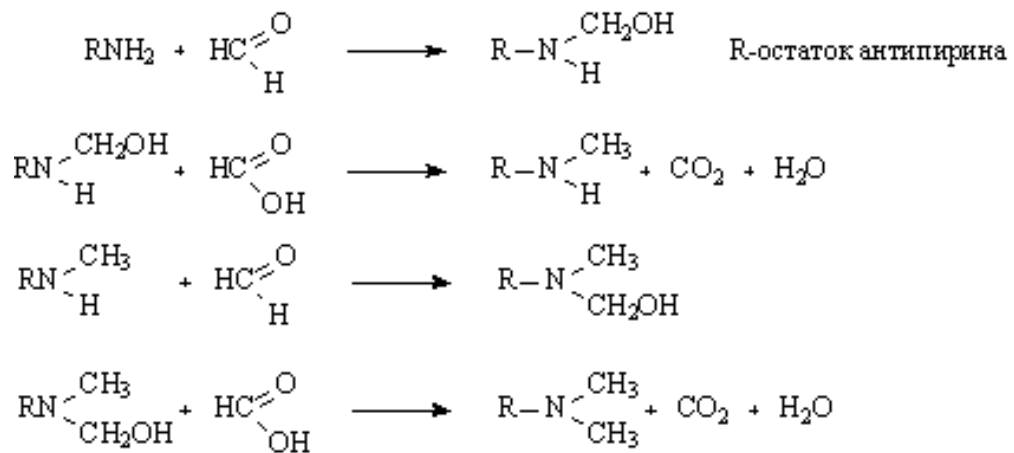
Мал. 26. Виділення аміноантипірину з розчинів.

Бензіліденаміноантипірин - є вихідним продуктом в синтезі аналгіну. Метилування аміноантипірину найбільш економічним шляхом досягається за допомогою суміші  $\text{CH}_2\text{O}-\text{HCOOH}$ .



Мал. 27. Метилування аміноантипірину.

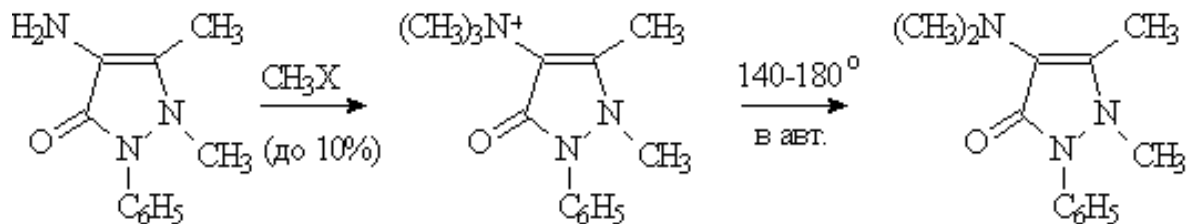
### Механізм реакції метилування:



Мал. 28. Основні реакції метилування антипірину.

При такому способі метилування, уникають отримання четвертинних амонієвих сполук, що утворюються при використанні як метилуючого агента галоїдозаміщеного диметилсульфоната.

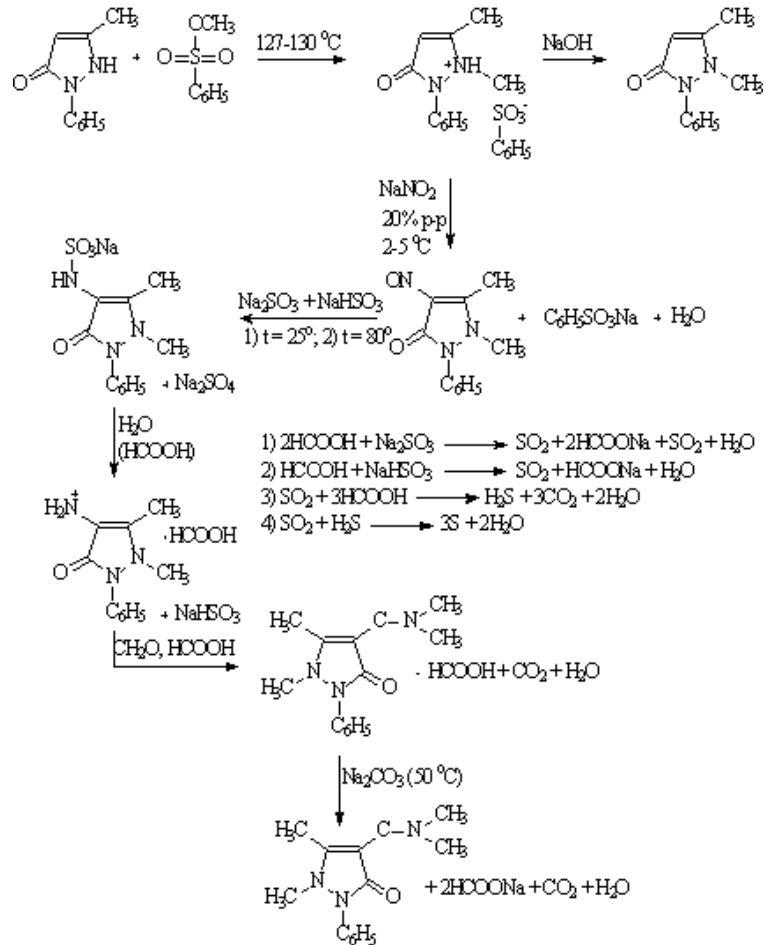
При використанні галоїдаміна, що утворюється як четвертинне з'єднання яке може бути перетворено в автоклаві.



Мал. 29. Виділення та очищення амідопірину.

Для виділення та очищення амідопірину застосовується багаторазова перекристалізація з ізопропілового чи етилового спирту.

## Технологія синтезу антипірину. Хімізм процесу



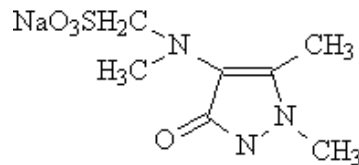
Мал. 30. Синтез антипірину.

### Опис основних стадій процесу

Водну суспензію солі антипірину передавлюють в нейтралізатор, охолоджують до  $20\text{ }^\circ\text{C}$  і поступово доливають 20%-розчин  $\text{NaNO}_2$ . Температура реакції не повинна перевищувати  $4-5\text{ }^\circ\text{C}$ . Отриману суспензію смарагдово-зелених кристалів нітрузоантипірина і промивають холодної водою. Кристали завантажують в реактор, куди додають бісульфітно-сульфатну суміш. Суміш спочатку витримують 3 год при  $22-285\text{ }^\circ\text{C}$ , потім 2-2,5 год при  $80\text{ }^\circ\text{C}$ . розчин натрієвої солі передавлюють в гідролізаторах. Отримують гідролізат аміноантипірина, який піддають метилуванні в реакторі сумішшю формальдегіду і мурашиної кислоти. Виділяють амідопірин з муравіноокислої солі, обробкою розчину солі при  $50\text{ }^\circ\text{C}$  розчином соди. Після нейтралізації амідопірин спливає у вигляді олії.

Відокремлюють масляний шар і переводять його в нейтралізатор, де перекристалізують з ізопропілового спирту.

### Анальгін



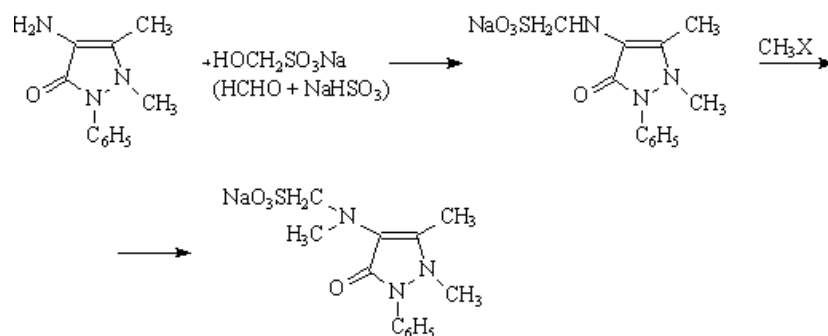
Мал. 31. Структурна формула анальгину.

1-феніл-2,3-диметилпіразолон-5-4-метиламінометиленсірчаноокислий натрій. Емпірична формула -  $C_{13}H_{16}O_4N_3SNa \cdot H_2O$  - білий, злегка жовтуватий кристалічний порошок, легко розчинний у воді (1:1,5), важко у спирті. Водний розчин прозорий і нейтральний на лакмус. При стоянні жовтіє, не втрачаючи активності.

Анальгін - найкращий препарат серед сполук піразолонового ряду. Перевершує всі анальгетики піразолонового ряду. Малотоксичний. Анальгін входить до складу багатьох препаратів. Його вища разова доза - 1 г, добова - 3 р.

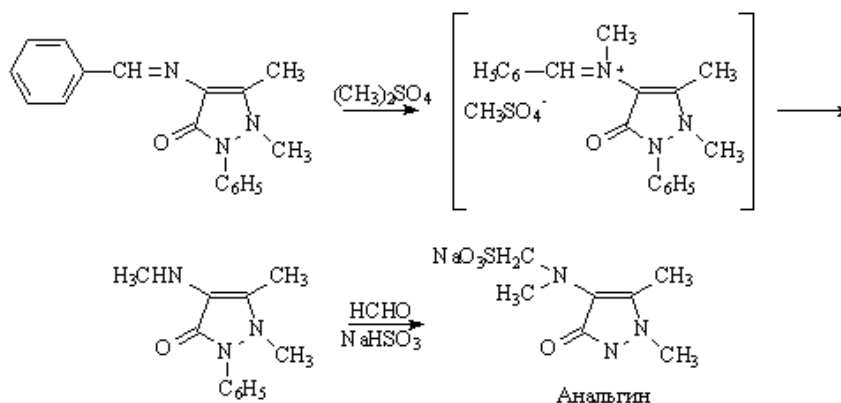
**Промисловий синтез анальгину заснований на двох хімічних схемах.**

1)



Мал. 32. Промисловий синтез анальгину

2) Виробничий спосіб отримання з бензіліденаміноантипірина.



Мал. 33. Виробничий синтез анальгін

### Опис технологічного процесу

У емальований реактор з масляним обігрівом завантажують фенілметилпіразолон і проводять сушку у вакуумі при  $100\text{ }^\circ\text{C}$  до повного видалення вологи. Температуру піднімають до  $127\text{-}130\text{ }^\circ\text{C}$  і до розчину ФМП доливають метиловий ефір бензолсульфокислоти. Температура реакції  $135\text{-}140\text{ }^\circ\text{C}$ . Після закінчення процесу реакційну масу передавлюють в кристалізатор, куди завантажують невелику кількість води і охолоджують до  $10\text{ }^\circ\text{C}$ . Осад бензолсульфоната антипірину промивають на фільтрі і подають у наступний реактор для проведення реакції нітрузування. Там суміш охолоджують до  $20\text{ }^\circ\text{C}$  і поступово доливають 20%-ний розчин  $\text{NaNO}_2$ .

Температура реакції  $4\text{-}5\text{ }^\circ\text{C}$ . Отриману суспензію смарагдово-зелених кристалів фільтрують на вакуум-фільтрі і промивають холодною водою. Кристали завантажують в реактор, куди додають бісульфітно-сульфатну суміш, яку спочатку витримують 3 години при  $22\text{-}25\text{ }^\circ\text{C}$ , потім ще  $2\text{-}2,5$  години при  $80\text{ }^\circ\text{C}$ . Утворену сіль передавлюють в реактор омилення, де обробляють розчином  $\text{NaOH}$ , в результаті чого утворюється динатрієва сільсульфоаміноантипірина.

Отримана сіль передавлюється в реактор для метилування диметилсульфатом. ДМС подається в реактор з мірника. Реакція йде при  $107\text{-}110\text{ }^\circ\text{C}$  протягом 5 годин. Після закінчення реакції продукт реакції відокремлюють від  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  на фільтрі 15. Розчин натрієвої солі



передавлюють в реактор і гідролізують сірчаною кислотою при 85 °С протягом 3 годин. Після закінчення реакції до реакційної суміші додають NaOH для нейтралізації кислоти. Температура реакції не повинна перевищувати 58-62 °С.

Отриманий монометиламіноантипін відокремлюють від Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> на фільтрі, і передають в реактор метилювання. Метилювання проводять сумішшю формальдегіду і бісульфіта натрію при 68-70 °С. У результаті реакції виходить анальгін, який потім очищують. Розчин упарюють. Анальгін перекристалізують з води, промивають спиртом і висушують.

#### Тестові завдання

1. Максимальна кількість теоброміну екстрагується хлороформом при рН:  
А 4-7  
В 1-3  
С 8-11  
D 12-14  
Е 3-4
2. Кількісне визначення алкалоїдів пуринового ряду проводять методом:  
А ваговим  
В алкаліметрії  
С ацидіметрії  
D трилонометрії  
Е аргентометрії
3. Продукт окислення теофіліну:  
А диметилалоксан  
В монометилалоксан  
С диетилалоксан  
D кислота діетилдіалурова  
Е гідразидкарбоксамід
4. До складу якого лікарського препарату входить теофілін:  
А еуфілін  
В сальбраксол  
С лазолван  
D бронхолітін  
Е стоптусін

## СИТУАЦІЙНІ ЗАДАЧІ

1. Проведіть виявлення анальгін у присутності найближчих аналогів (амідопірин, анальгін).

2. При нанесенні проби екстракту на лігнін утворилося лимонно-жовте забарвлення. Складіть подальший план хіміко-токсикологічного аналізу.

3. У реанімаційне відділення лікарського закладу доставлено потерпілого з такими ознаками отруєння: ціаноз обличчя, розширення зіниць та набухання поверхневих вен шиї внаслідок порушення зовнішнього дихання із западанням язика, різке потовиділення, гіпотермія. Отруєння якими лікарськими препаратами можна припустити? Перша допомога та заходи детоксикації при отруєнні зазначеними препаратами.

4. Які лікарські речовини з групи ненаркотичних анальгетиків виявляють подразнюючу дію на слизову оболонку шлунку, можуть викликати послаблення слуху, загострення бронхіальної астми та порушення згортання крові, що може спричинити розвиток кровотечі. Перша допомога та заходи детоксикації при отруєнні зазначеними препаратами.

5. Які з ненаркотичних анальгетиків виявляють гематотоксичну дію (як метгемоглобінутворювачі). Перша допомога та заходи детоксикації при отруєнні зазначеними препаратами. 4. Який нестероїдний протизапальний засіб має гепатотоксичну дію? Запропонуйте специфічну антидотну терапію при гострому отруєнні зазначеним лікарським засобом.

### Завдання для самостійної підготовки

1. Основні закономірності поведінки лікарських речовин в організмі: шляхи надходження до організму, транспортні механізми всмоктування залежно від їх фізичних та хімічних властивостей, розподіл в органах і тканинах, метаболізм та виведення з організму.

2. Правила відбору, порядок зберігання та підготовка проб для судово-токсикологічної експертизи.

3. Чи достатньо екстракційного очищення витяжок при роботі зі «свіжим» біологічним матеріалом; з об'єктом, що знаходиться на стадії гnilісних змін? Наведіть схему екстракційної очистки «кислої» хлороформної витяжки. Обмеження екстракційного методу очистки щодо кислотних властивостей досліджуваної речовини.

4. Поясніть вибір методу ізолювання при дослідженні на невідому лікарську речовину та наведіть його основні етапи.

### Список літератури

1. Арстамян Ж. М., Мкртчян М. А. / Экстракционно-фотометрическое определение анальгина кристаллическим фиолетовым в лекарственных препаратах // Химический журнал Армении. – 2006. - 59, №1. - С. 64-67.
2. Боев С. С., Селивоненко В. Г., Ковалева О. В. / Проведение фармацевтических тестов с нитроглицерином, анаприлином, коринфаром и но-шпой у пациентов со стабильной стенокардией // Лж. Справа. – 2000. - №1. - С. 28-30.
3. Воскобойникова И. В., Колхир В. К., Минеева М. Ф., Лескова Т. Е., Сокольская Т. А., Сакович Г. С. / «Тетралгин» комплексный препарат анальгезирующего и жаропонижающего действия // Фармация. – 2006. - №4. - С. 43-45.
4. Георгиевский В. П., Дзюба Н. П. / Количественное определение анальгина с помощью титрования в неводных растворах // Фармацевтический журнал. - 1962 - 17, №4. - С. 17-20.
5. Голубицкий Г. Б., Коспарной А. В., Будко Е. В., Иванов В. М., Басова Е. М. / Разложение анальгина в водно-ацетонитрильных растворах // Журнал аналитической химии. - 2006. - 61, №10. - С. 1081-1085.
6. Голубицкий Г. Б., Будко Е. В., Иванов В. М. / Количественный анализ таблеток "ПЕНТАЛГИН Н" методами градиентной и изократической высокоэффективной жидкостной хроматографии // Журнал аналитической химии. - 2006. - 61, №1. - С. 74-79.
7. Иванов В. М. / Удерживание анальгина и анестезина на сорбентах разной полярности. Анализ таблеток «БЕЛЛАЛГИН» методом высокоэффективной жидкостной хроматографии // Журнал аналитической химии. – 2007. - 62, №2. - С. 170-174.
8. Голубицкий Г. Б., Будко Е. В., Иванов В. М. / Количественный анализ таблеток "Пенталгин ICN" методами градиентной и изократической высокоэффективной жидкостной хроматографии // Журнал аналитической химии. – 2005. - 60, №10. - С. 1080-1086.

9. Голубицкий Г. Б., Будко Е. В., Иванов В. М. / Удерживание компонентов таблеток "Пенталгин Н" в ВЭЖХ на сорбенте с привитыми нитрильными группами // Журнал аналитической химии. - 2005. - 60, №12. -С. 1267-1272.
10. Граник В. Г. / Основы медицинской химии // Вузовская книга. - 2001. -С. 182-183, 384с.
11. Гриценко С. В., Щедрина Л. Е., Брутко Л. И. / Спектрофотометрическое определение амидопирина и анальгина в таблетках // Фармация. - 1975. - 24, №2. - С. 77-79.
12. Жилинская И. Н., Ашмарин И. П., Киселев О. И. / Ингибирующий эффект но-шпы на воспроизводство вирусов парагриппа // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 1999. - 127, №3. - С. 334-335.
13. Занин В. В., Смирнов Е. В., Папикян Н. Н., Пономарев В. Д. / Спектрофотометрическое определение 4-аминоантипирина в форме комплексов галида меди // Фармация. - 1979. - 28, №6. - С.33-37.
14. Кирхнер Ю. В., А. Ю. Кошевника / Тонкослойная хроматография // Мир. - 1981. - С. 1,2
15. Кулешова М. И. / Пособие по качественному анализу лекарств // 1980г. - С. 110-117,152-159.
16. Лобанов В. И. / Быстрый количественный анализ смеси пирамидон-анальгин // Фармацевтический журнал. - 1962. -17, №5. - С. 26-27.
17. Макаренко Т. Ф., Воронова Н. В. / Использование инфракрасной спектрофотометрии для определения но-шпы в трупном материале // Судебно-медицинская экспертиза. - 1984. - 27, № 2. - С.53-54.
18. Машковский М. Д. / Лекарственные средства // Харьков. - Торосинг. -1997г. - т.1. - С. 161, 431.
19. Мелентьева Г. А., Антонова Л. А. / Фармацевтическая химия // «Медицина». - 1993. - 574с.
20. Перельман Я. М. / Анализ лекарственных форм // 1961. - С. 274-291, 340-345
21. Рапопорт Л. И., Шварцбург М. М. / Качественное и количественное определение анальгина // Аптечное дело. - 1954. - 3, №5. - С. 47-53.

22. Савельева Г. И., Кудимов Г. И., Туева Н. М. / К количественному определению анальгина // Фармация. - 1968. - 17, №2. - С. 70-77.
23. Свинчук В. С. / Идентификация и фотоэлектроколориметрическое определение анальгина // Фармацевтический журнал. - 1971. - 26, № 6. - С. 1922.
24. Степанюк А. Г., Степанюк Н. Г., Столярчук А. А., Степанюк Г. И., Чернобровый В. Н. / Характеристика анальгезирующего действия нитросорбида и но-шпы // Экспериментальная клиническая фармакология. - 1998-61. - С.17-19.
25. Соколова А. В., Коковин Л. В. / Обзор рынка ненаркотических анальгетиков // Российские аптеки. - 2004. - № 1-2. - С. 18-21.
26. Супрун П. П. / Количественное определение амидопирин и анальгина с помощью хлорида йода // Фармацевтический журнал. - 1970. - 25, № 4. - С. 24-29.
27. Ураков А. Л., Баранов А. Г. / Биохимические основы спазмолитического действия производных изохинолина и фенотиазина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 1983. - 96, № 12. - С. 58-60.
28. Харитонов С. В. / Мембранные дротаверинселективные электроды на основе производных тетрафенилбората: электрохимические, сорбционные, транспортные свойства и аналитическое применение // Журнал аналитической химии. - 2006. - 61, № 9. - С. 975-979.
29. Шаршунова М. В., Шварц К. В., Михалец В. Ч. / Тонкослойная хроматография в фармации и клинической биохимии // Мир. - 1980. - т. 1 и т. 2. – С. 112-114.
30. Штейнгарт М. В., Новицкая С. А., Осипова И. Д. / Физико-химическое изучение комбинации амидопирин-анальгин // Фармация. - 1969. - 18, № 3. - С. 36-40.
31. Эль-Саед М. А. / Экстракционно-фотометрическое определение анальгина в дозированных формах // Фармация. - 1972. - 21, № 6. - С. 50-53.
32. Яременко Е. Ф., Саломатин Е. М. / Определение фурациллина и но-шпы при судебном химическом исследовании трупного материала // Судебно-медицинская экспертиза. - 1996. - 39, № 3. - С. 44-45.

33. Abdellatef H.E., Ayad M. M., Soliman S. M., Youssef N. F. / Spectrophotometric and spectrodensitometric determination of paracetamol and drotaverine HCl in combination. // *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* - 2007. - 66, № 4-5. - P. 1147-1151.
34. Abounassif M. A., Gad-Kariem E. A., Wahbi A.M., / High performance liquid chromatographic determinations of khellin, phenobarbitone and dipyrone combination in tablets // *Farmaco.* - 1990. - 45, №4. - P. 465-72.
35. Aburjai T. B., Amro B. I., Aiedeh K. K., Abuiijeie M. P., al-Khalil S. C. / Second derivative ultraviolet spectrophotometry and HPTLC for the simultaneous determination of vitamin C and dipyrone. // *Pharmazie.* - 2000. - 55, № 10. - P. 751-754.
36. Agundez J.A., Martinez A.C., Martin E.R., Benitez J.A. / Determination of aminopyrine, dipyrone and its metabolites in urine by high-performance liquid chromatography. // *Ther Drug Monit.* - 1994. - 16, №3. - P. 316-322.
37. Albuquerque J. S., Silva V. L., Lima F. A., Araujo A. N., Montenegro M. C. / Determination of dipyrone in pharmaceutical products by flow injection analysis with potentiometric detection. // *Anal Sci.* - 2003. - 19, №5. - P. 691-694.
38. Amin A. S., El-Sheikh A. R., Zahran K. F., Gouda A. A. / Spectrophotometry determination of pipazethate HCl, dextromethorphan HBr and drotaverine HCl in their pharmaceutical preparations. // *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* - 2007. - 67. - №3-4. - P. 1088-1093.
39. Aranda M. T., Morlock A. G. / Simultaneous determination of caffeine, ergotamine, and metamizol in solid pharmaceutical formulation by HPTLC-UV-FLD with mass confirmation by online HPTLC-ESI-MS. // *J Chromatogr Sci.* -2007. - 45, №5. - P. 251-255.
40. Asmardi A. G., Jamali A. F. / High-performance liquid chromatography of dipyrone and its active metabolite in biological fluids. // *J Chromatogr.* - 1983. - 14, 277. - P. 183-189.
41. Ayad M. M., Youssef N. F., Abdellatif H.E., Soliman S. M. / A comparative study on various spectrometries with thin layer chromatography for simultaneous analysis of

- drotaverine and nifuroxazide in capsules // *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. - 2006. – 54, №6. - P. 807-813.
42. Bolaji O. O., Onyeji C. O., Ogungbamila F. O., Ogunbona F. A., Ogunlana E.O / High-performance liquid chromatographic method for the determination of drotaverine in human plasma and urine // *J Chromatogr*. - 1993. - 8, 622, № 1. - P. 93-97.
43. Bocskei A. Z., Simon K. K., Friesz Y. A., Menyhard I. D., Tuza H. T., Hermecz I. A. / Pseudopolymorphism of NO-SPA, 1 -(3,4-diethoxy-benzyl)-6,7-diethoxy-3,4-dihydroisoquinoline hydrochloride // *Acta Pharm Hung*. - 1999. - 69, № 1. - P. 24-29.
44. Brune K. A. / *New pharmacological and epidemiological data in analgesics research*. - Boston. - 1990. - 47 p.
45. Brune A. K. / *Dipyrone : recent investigations on its mode of action, pharmacokinetics, and clinical use*, Basel; Boston // Birkhauser Verlag. - 1992. - 52p.
46. Carretero A. I, Vadillo J. M, Laserna J. J. Determination of antipyrine metabolites in human plasma by solid-phase extraction and micellar liquid chromatography // *Analyst*. - 1995. - 120, № 6 - P. 1729-1732.
47. Chen Y. A., Han F. M., Yuan Z.B. / Separation of five antipyretic analgesics by micellar electrokinetic capillary chromatography // *Yao Xue Xue Bao*. - 1996 -31, № 8. - P. 637-640.
48. Cruz P. A., Garutti H.I., Diaz K. S., Fernandez-Quero O. L. / Metamizol versus propacetamol: comparative study of the hemodynamic and antipyretic effects in critically ill patients // *Rev Esp Anestesiol Reanim*. - 2002. - 49, № 8. - P. 391-396.
49. Cui J.B., Xi N.Z., Jiang X.G. / Studies on HPLC method for determination of 4-methylaminoantipyrine and relative bioavailabilities of analgin nasal drops in human volunteers // *Yao Xue Xue Bao*. - 1997. - 32, № 1. - P. 65-68.
50. Damm D. A. / Simultaneous determination of the main metabolites of dipyrone by high-pressure liquid chromatography // *Arzneimittelforschung*. -1989. - 39, №11. - P. 1415-1417.
51. Debski R. E., Niemiec A. T, Mazurek Y. M., Debska M.H. / Comparative efficacy and tolerability of drotaverine 80 mg and ibuprofen 400 mg in patients with primary dysmenorrhea // *Ginekol Pol*. - 2007. - 78, № 12. - P. 933-938.

52. Diab A. H. / Colorimetric assay of noramidopyrine methanesulfonate sodium in formulations and in blood and urine samples // *Pharmazie*. - 1977. - 32, №4. - P.226-227.
53. Diab A.M., Awad N.S. / Colorimetric-thin-layer-chromatographic estimation of noramidopyrine methanesulfonate sodium in dosage forms // *Pharmazie*. - 1975. - 30, №11. - P.745-746.
54. Din A. E., Baleanu D. E., Onur A.F. / Spectrophotometric multicomponent analysis of a mixture of metamizol, acetaminophen and caffeine in pharmaceutical formulations by two chemometric techniques // *Pharm Biomed Anal*. - 2001. - 26, №5-6. - P. 949-957.
55. Dine A. E., Onur H. F. / Application of a new spectrophotometric method for the analysis of a ternary mixture containing metamizol, paracetamol and caffeine in tablets // *Anal. Chim. Acta*. - 1998. - P. 93-106.
56. Duarte Souza J. F., Lajolo P. P., Pinczowski H., del Giglio A. Adjunct dipyron in association with oral morphine for cancer-related pain: the sooner the better. // *Support Care Cancer*. - 2007. - 15, № 11. - P. 1319-1323.
57. Dyderski S.A., Grzeskowiak E.E., Drobnik A. L., Szalek A. E., Balcerkiewicz B. M., Dubai V.K. / Bioavailability study of drotaverine from capsule and tablet preparations in healthy volunteers // *Arzneimittelforschung*. - 2004. - 54, №5. - P. 298-302.
58. El-Fataty H. M. / Application of PMR spectrometry in pharmaceutical analysis // *Pharmazie*. - 1983. - 38, №4. - P. 227-228.
59. Ergiin A. H., Frattarelli D. A., Aranda J.V. / Characterization of the role of physicochemical factors on the hydrolysis of dipyron // *J Pharm Biomed Anal*. -2004. - 28; 35, №3. - P.479-487.
60. Fabre A. H., Eddine N. H., Bressolle F. H., Mandrou M. B. / Stability indicating assay for dipyron. Part I. Separation and quantitative determination of dipyron and its degradation products by thin-layer chromatography // *Analyst*. - 1982. - 107, 1270. - P. 61-66.
61. Fendrich Z. A. / Metamizol~a new effective analgesic with a long history. Overview of its pharmacology and clinical use // *Cas Lek Cesk*. - 2000. - 19; 139, №14. - P. 440-444.



62. Gachon M. A., Maire E. G., Eloy B. F. / Analysis of a mixture of sodium noradmidopyrine methanesulfonate and sodium metabisulfite // *Ann Pharm Fr.* -1974. - 32. - №12. - P. 697-700.
63. Girgis E. H. / Ion-pair reversed-phase liquid chromatographic identification and quantitation of papaverine congeners // *J Pharm Sci.* - 1993. - 82, №5. - P. 503-505.
64. Gomez M. J., Sirtori C.B., Mezcua M.A., Fernandez-Alba A.R., Aguera A. A. / Photodegradation study of three dipyron metabolites in various water systems: Identification and toxicity of their photodegradation products // *Water Res.* - 2008. - 42, №10-11. - P.2698-2706.
65. Grundmann A. U., Wornle B. C., Biedler E. A., Kreuer S. H., Wrobel O. M., Wilhelm W.T. / The efficacy of the non-opioid analgesics parecoxib, paracetamol and metamizol for postoperative pain relief after lumbar microdiscectomy // *Anesth Analg.* - 2006. - 103, № 1. - P. 217-222.
66. Gulmez S. E., Celik G. A., Misirligil Z. E., Tulunay F. C. / Dipyron improves small airway function in asthmatic patients with moderate obstruction // *J Investig Allergol Clin Immunol.* - 2007. - 17, №4. - P.242-248.
67. Gupta B. B., Nellore A. V, Mittal K. S. / Drotaverine hydrochloride versus hyoscine-N-butylbromide in augmentation of labor // *Int J Gynaecol Obstet.* - 2008 100, №3. - P. 244-247.
68. Hohlfeld T. A., Zimmermann E. N., Weber A. A., Jessen A. G., Weber C. H., Schror K. A., Holtje H. D., Ebel A. R. / Pyrazolinone analgesics prevent the antiplatelet effect of aspirin and preserve human platelet thromboxane synthesis // *J Thromb Haemost.* - 2008. - 6, № 1. - P. 166-173.
69. Huang Y. A., Zhang C. E, Zhang P. X, Zhang H. Z. - Chemiluminescence analysis of menadione sodium bisulfite and analgin in pharmaceutical preparations and biological fluids // *J Pharm Biomed Anal.* - 1999. - 21, № 4. - P. 817-825.
70. Ibrahim H. A., Yousry I. M., Hazem S. M. / Potentiometric flow injection analysis of drotaverine hydrochloride in pharmaceutical preparations // *Anal. Lett.* - 2005. - 38, №1. - P. 111-132.

71. Kemal S. O., Sahin S. A., Apan E. A. / Comparison of tramadol, tramadol-metamizol and tramadol-lornoxicam administered by intravenous PCA in management of postoperative pain // *Agri.* - 2007. - 19, №4. - P. 24-31.
72. Kubicek A. V., Kucova A. D., Cisarr C. P., Buresova E. V. / Determination of Low Contents of Fenpiverine Bromide by Extraction Spectrophotometry // *Microchimica Acta.* - 2003. - 142, №4. - P. 273-276.
73. Lajosne A. S. / Determination of the active ingredient content in Quarelin (Algopan) // *Acta Pharm Hung.* - 1976. - 46, №5-6. - P. 183-188.
74. Lalla A. Ж, Shah M. U., Jain M. B., Sharma A.H. / Modified high-performance liquid chromatographic method for analysis of drotaverine in human plasma. // *J Pharm Biomed Anal.* - 1993. - 11, №4-5. - P. 385-388.
75. Lima J. L., Oliveira Sa S. M., Santos J. L., Zagatto E.A. / Multi-pumping flow system for the spectrophotometric determination of dipyron in pharmaceutical preparations // *J Pharm Biomed Anal.* - 2003. - 8; 32, №4-5. - P. 1011-1017.
76. Marcolino-Junior L. H., Bergamini M. F., Teixeira M. F., Cavalheiro E. T., Fatibello-Filho O. A. / Flow injection amperometric determination of dipyron in pharmaceutical formulations using a carbon paste electrode // *Farmaco.* - 2003. - 58, №10. - P. 999-1004.
77. Matos R. C., Angnes A. L., Araujo M. C., Saldanha T. C. / Modified microelectrodes and multivariate calibration for flow injection amperometric simultaneous determination of ascorbic acid, dopamine, epinephrine and dipyron. // *Analyst.* - 2000. - 125, №11. - P. 2011-2015.
78. Metwally F. H. / Simultaneous determination of Nifuroxazide and Drotaverine hydrochloride in pharmaceutical preparations by bivariate and multivariate spectral analysis // *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* - 2008 69, №2. - P. 343-349.
79. Metwally F. H, Abdelkawy M. A., Naguib I.A. / Determination of nifuroxazide and drotaverine hydrochloride in pharmaceutical preparations by three independent analytical methods // *IJ AOAC Int.* - 2006. - 89, №1. - P. 78-87.

80. Mezei A. J., Kuttel E. S., Szentmiklosi E. P., Marton S. B., Racz I. A. / new method for high-performance liquid chromatographic determination of drotaverine in plasma // *J Pharm Sci.* - 1984. - 73. - №3. - P. 1489-1491.
81. Montes A. A., Warner B. W., Puig M. M. / Use of intravenous patient-controlled analgesia for the documentation of synergy between tramadol and metamizol // *B. J. A.* - 2000. - 85, № 2. - P. 217-223.
82. Nevan A. E., Feyyaz A. O. / Spectrofolometric simultaneous determination if analgin and hyoscine N-butyl bromide in sugar-coated tablets // *Anal. Lett.* - 1996 - 29, №3. - P. 369-380.
83. Penney A. L., Bergeron B. C., Wijewickreme A. A. / Simultaneous determination of residues of dipyron and its major metabolites in milk, bovine muscle, and porcine muscle by liquid chromatography/mass spectrometry // *J AOAC Int.* -2005. - 88, №2. - P. 496-504.
84. Perez-Ruiz T. A., Martinez Lozano E. C, Tomas B. V. / Flow-injection determination of Novalgin using amperometric detection at a glassy carbon electrode // *J Pharm Biomed Anal.* – 1994. - 12, №9 - P. 1109-1113.
85. Rawal B. N., Allvin A. R., Amilon O. A., Ohlsson A. T, Hallen J. O. / Postoperative analgesia at home after ambulatory hand surgery: a controlled comparison of tramadol, metamizol, and paracetamol // *Anesth Analg.* - 2001. - 92, №2. - P. 347-351.
86. Romics A. I., Molnar D. L., Timberg B. G., Mrklic E. B., Jelakovic B. A., Koszegi G. Y., Blasko G. A. / The effect of drotaverine hydrochloride in acute colicky pain caused by renal and ureteric stones // *BJU Int.* - 2003. - 92, №1. - P. 92-96.
87. Sener M. A., Yilmazer E. C., Yilmaz I.A., Bozdogan N. A., Ozer C. B., Donmez A.E., Arslan G. P. / Efficacy of lornoxicam for acute postoperative pain relief after septoplasty: a comparison with diclofenac, ketoprofen, and dipyron // *J Clin Anesth.* - 2008. - 20, №2. - P. 103-108.
88. Sistovaris N. A., Pola W. B., Wolhoff H. A. / Thin-layer chromatographic determination of major metamizole metabolites in serum and urine // *J. Chromatogr.* - 89.