



## **Лекарственные вещества из группы галогенпроизводных предельных углеводородов и спиртов алифатического ряда.**

### **План**

1. Лекарственные вещества с ковалентно-связанным галогеном: хлороформ, йодоформ, этилхлорид (хлорэтил), фторотан.
2. Лекарственные вещества – спирты алифатического ряда: этанол, глицерин.

При замещении в молекулах углеводородов одного или нескольких атомов водорода на галоген образуются галогенпроизводные. В природе они не встречаются.

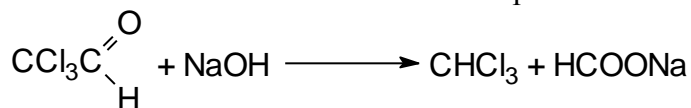
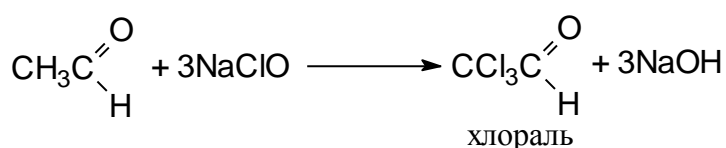
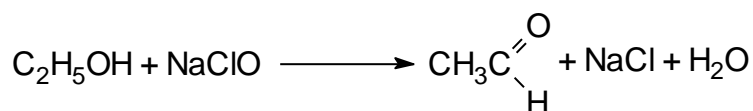
Общим в анализе всех соединений этого ряда является обнаружение в них галогена. Наиболее просто это сделать, используя пробу Бейльштейна.

Чтобы доказать наличие галогена в органических соединениях, необходимо перевести его в ионогенное состояние. Для этого нужно осуществить минерализацию, которая приводит к образованию галогенид-ионов, которые обнаруживают аналитическими реакциями.

Отдельными представителями данного класса являются хлороформ, йодоформ, этилхлорид (хлорэтил) и фторотан.

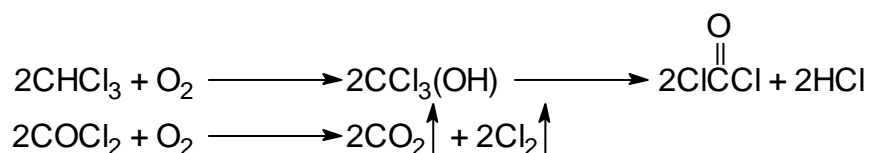
### ХЛОРОФОРМ (CHLOROFORMIUM) CHCl<sub>3</sub> трихлорметан

**Получение:** Электролизом натрия хлорида в присутствии спирта или ацетона:

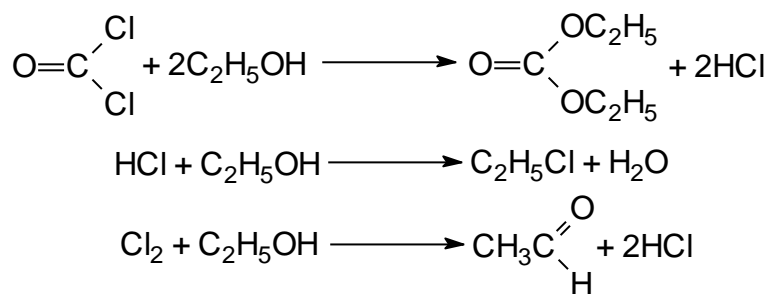


**Описание.** Бесцветная, прозрачная, тяжелая подвижная летучая жидкость с характерным запахом и сладким жгучим вкусом. Пары хлороформа не воспламеняются.

**Растворимость.** Мало растворим в воде, смешивается во всех соотношениях с безводным спиртом, эфиром, бензином и многими эфирными и жирными маслами, не смешивается с глицерином. При хранении может окисляться:

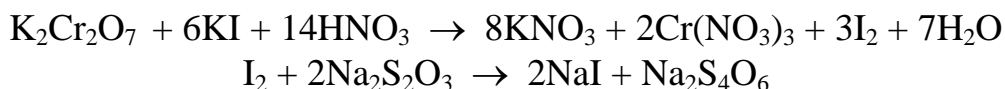
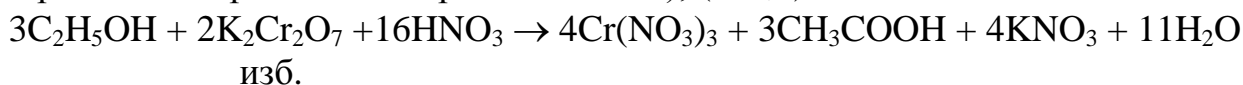


Чтобы замедлить реакции окисления, к хлороформу добавляют консервант – спирт этиловый (0,6 – 1%):

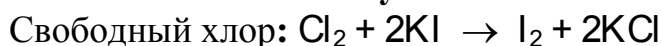


**Идентификация.** Проводят по физическим константам: температурным пределам перегонки и относительной плотности.

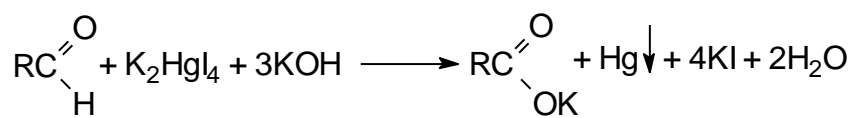
АНД требует количественно определять спирт этиловый методом бихроматометрии (обратное титрование, индикатор – крахмал, параллельно проводят контрольный опыт); (s=1,5):



**Испытания на чистоту.**



Альдегиды:



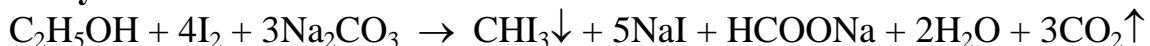
**Хранение.** В хорошо закупоренных склянках оранжевого стекла, в прохладном месте.

**Применение.** Наружно для растираний при невралгиях, миозитах. При отравлениях арсином хлороформ вдыхают с аммиаком. Для лабораторных работ и как консервант.

## ЙОДОФОРМ (IODOFORMIUM)

**CH<sub>3</sub> – трийодметан**

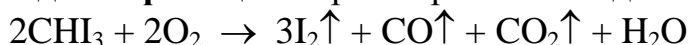
**Получение.**



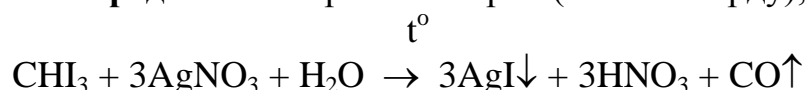
**Описание.** Лимонно-желтый порошок с острым специфическим запахом. Сначала плавится, после – разлагается с выделением фиолетовых паров йода. Летуч уже при комнатной температуре, перегоняется с водяным паром. Растворы препарата быстро разлагаются от действия света и воздуха с выделением йода.

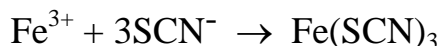
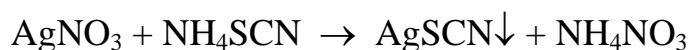
**Растворимость.** Практически не растворим в воде, трудно растворим в спирте, растворим в эфире и хлороформе, мало растворим в глицерине, жирных и эфирных маслах.

**Идентификация.** При нагревании выделяются фиолетовые пары йода:



**Количественное определение.** Аргентометрия (по Фольгарду); (s=1/3):





Параллельно проводят контрольный опыт.

**Хранение.** В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света в прохладном месте.

**Применение.** Антисептическое средство. Наружно в виде присыпок, мазей, паст для лечения ран, язв и т.д.

## ЭТИЛХЛОРИД (ХЛОРЭТИЛ) (AETHYLII CHLORIDUM)

### $\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}$ – хлорэтан

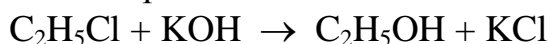
**Получение.** 1. Хлорированием этана:  $\text{C}_2\text{H}_6 + \text{Cl}_2 \rightarrow \text{C}_2\text{H}_5\text{Cl} + \text{HCl}$

2. Гидрохлорированием этилена:  $\text{CH}_2=\text{CH}_2 + \text{HCl} \rightarrow \text{CH}_3\text{CH}_2\text{Cl}$

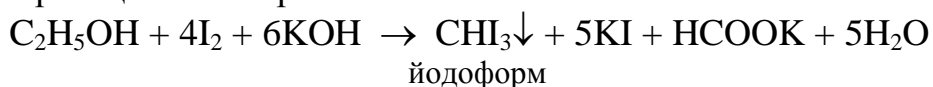
**Описание.** Бесцветная, очень летучая жидкость. Легко загорается, горит зеленым пламенем. Температура кипения  $12,5^\circ\text{C}$ .

**Растворимость.** Трудно растворим в воде (приблизительно в 50 частях). Смешивается во всех соотношениях со спиртом и эфиром.

**Идентификация.** После нагревания со щелочью:



проводят реакции на спирт:



и хлориды.

Доброкачественность подтверждают с помощью физических констант – температурных пределов перегонки и относительной плотности.

**Примесь** этилового спирта определяется по реакции образования йодоформа (см. идентификацию).

**Хранение.** В ампулах или склянках со специальным затвором, в прохладном, защищенном от света месте.

**Применение.** Для кратковременного общего наркоза или местного обезболивания за счет охлаждения тканей.

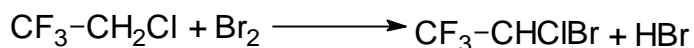
## ФТОРОТАН (PHTHOROTANUM)

**Halothane\***



### 1,1,1-трифтор-2-хлор-2-бромэтан

**Получение.**



**Описание.** Прозрачная бесцветная, тяжелая, подвижная, легко летучая жидкость с запахом, напоминающим хлороформ, сладким и жгучим вкусом, не воспламеняется.

Содержит 0,01% тимола, добавляемого в качестве стабилизатора.

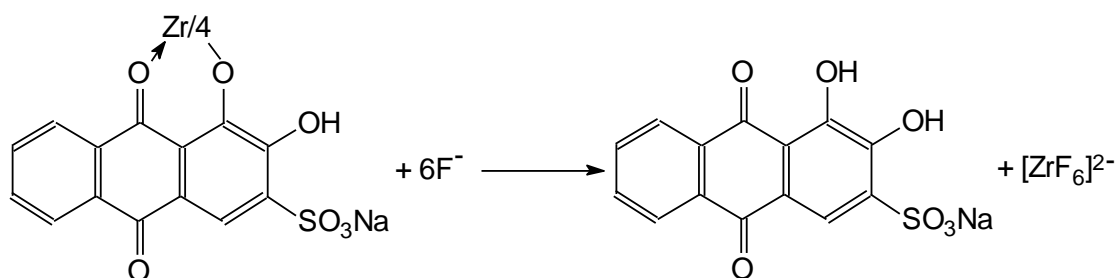
**Растворимость.** Мало растворим в воде, смешивается с безводным спиртом, эфиром, хлороформом, трихлорэтаном и с летучими и нелетучими маслами.

**Идентификация.** 1. Проводится по физическим константам (относительная плотность, температурные пределы перегонки, показатель преломления).

Обладая большой плотностью (1,865-1,87), фторотан в отличие от хлороформа и трихлорэтана, при добавлении серной кислоты находится в нижнем слое.

2. ИК-спектр сравнивают со спектром стандартного образца.

3. Ковалентно связанный фтор переводят в ионное состояние и открывают со смесью циркония нитрата и ализаринового красного (красный цвет раствора переходит в светло-желтый):



**Хранение.** В хорошо укуренных склянках оранжевого стекла, в сухом, прохладном, защищенном от света месте.

По истечении каждых 6 месяцев хранения препарат подвергают повторной проверке.

**Применение.** Средство для ингаляционного наркоза. Может использоваться с кислородом и эфиром. Не взрывоопасен.

**Спирты** – это органические соединения, в молекулах которых один или несколько атомов водорода замещены гидроксильными группами. В зависимости от числа гидроксильных групп спирты бывают одноатомными, двухатомными и т.д.

В химическом отношении спирты довольно инертны, они характеризуются слабокислыми свойствами, склонны к окислению и вступают в реакции замещения (например, этерификации).

---

\* – Международное название

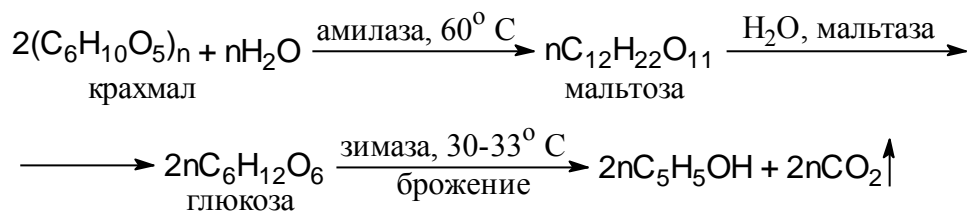
Основным в спектре фармакологического действия низших спиртов является влияние на центральную нервную систему. Высокомолекулярные спирты (более 16 атомов углерода) практически не проявляют воздействия на организм.

Простейшими представителями спиртов являются спирт этиловый и глицерин.

## ЭТАНОЛ 96%(ETHANOLUM 96% ОБ/ОБ) (ГФУ)

СН<sub>3</sub>-СН<sub>2</sub>ОН  
гидроксиэтан

**Получение.** Спиртовое брожение крахмалсодержащего сырья:



В процессе получения побочными продуктами могут быть пировиноградная кислота, ацетальдегид, глицерин, сивушные масла (высшие спирты). Для очистки от примесей этанол подвергают перегонке.

**Описание.** Бесцветная, прозрачная, летучая, легковоспламеняющаяся жидкость. Кипит при температуре около  $78^\circ\text{C}$ . Горит голубым бездымным пламенем.

**Растворимость.** Смешивается с водой и метиленхлоридом.

**Идентификация.** 1. Определяют относительную плотность (ГФУ).

2. ИК-спектр субстанции должен соответствовать эталонному спектру этанола (96%) (ГФУ).

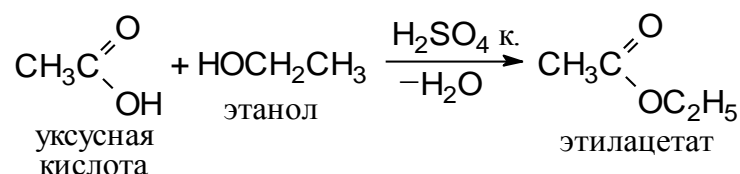
3. Субстанцию смешивают с раствором калия перманганата и кислотой серной разведенной, пробирку накрывают бумагой, пропитанной натрием нитропруссидом и пиперазина гидратом. На бумаге наблюдается интенсивное голубое окрашивание (ГФУ).

4. Йодоформная проба (ГФУ):



Образует желтый осадок с характерным запахом.

5. Образование этилацетата (характерный запах):



**Испытания на чистоту.** В субстанции проводят определение прозрачности и бесцветности жидкости, относительной плотности ( $\rho=0,790\text{-}0,793$ ), оптической плотности в УФ-свете. Определение летучих примесей (высшие спирты, ацетальдегид, бензол, метанол, фурфурол и др.) проводят методом газовой хроматографии.

**Количественное определение.** По ГФУ не проводят.

Возможные методы:

- с помощью алкоголеметрических таблиц ( по относительной плотности);
- химическим методом – дихроматометрия (см. определение спирта в хлороформе);
- в фармацевтических препаратах АНД рекомендует определять концентрацию спирта по относительной плотности или температурным пределам перегонки.

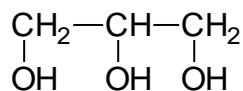
**Хранение.** В хорошо укупоренной таре, в прохладном месте.

**Применение.** Наружно в качестве антисептического и раздражающего средства, для растираний и компрессов.

Выпускается также этанол безводный (Ethanolum anhydricum 99,2-99,5% об/об).

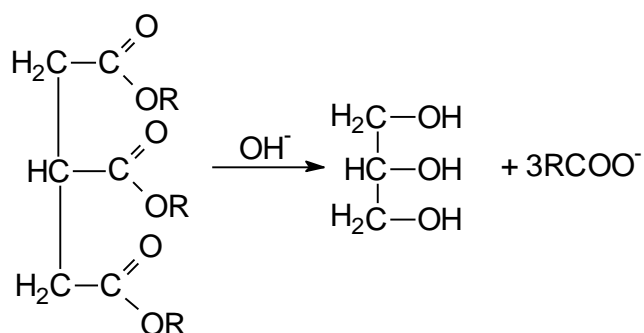
**ГЛИЦЕРИН (GLYCEROLUM) (ГФУ)**  
**ГЛИЦЕРИН 85% (GLYCEROLUM 85%) (ГФУ)**

**Glycerol\***



Пропан-1,2,3-триол

**Получение.** Омыление жиров:



**Описание.** Сиропобразная, маслянистая на ощупь, бесцветная или почти бесцветная, прозрачная жидкость. Очень гигроскопична.

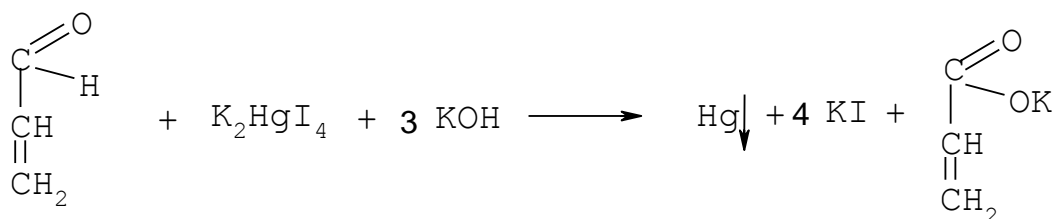
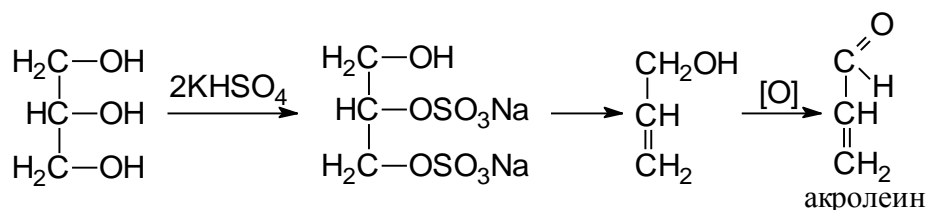
**Растворимость.** Смешивается с водой и спиртом, мало растворим в ацетоне, практически не растворим в эфире, жирных и эфирных маслах.

**Идентификация.** 1. Определяют показатель преломления (ГФУ).

2. ИК-спектр поглощения субстанции должен соответствовать эталонному спектру глицерина (85%) (ГФУ).

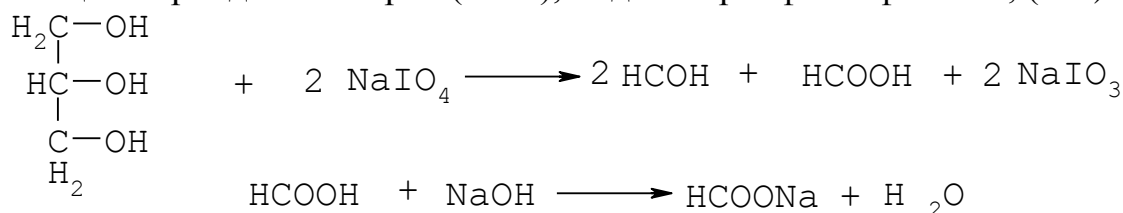
3. Субстанцию смешивают с кислотой азотной и наслаивают раствор калия дихромата; на границе раздела двух жидкостей образуется голубое кольцо, окраска которого не должна переходить в нижний слой в течение 10 минут (ГФУ).

4. Образование акролеина. Субстанцию смешивают с калия гидросульфатом и нагревают; появляются пары (акролеин), окрашивающие бумагу, пропитанную щелочным раствором калия тетраидмеркурата в черный цвет:

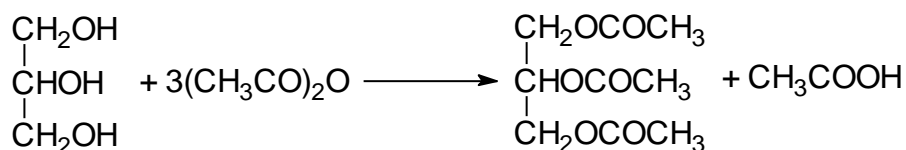


**Испытания на чистоту.** В субстанции проводят определение прозрачности, цветности, реакции среды, альдегидов, сахаров (с меди (II) сульфатом и NaOH), хлоридов и др.

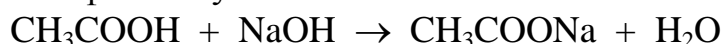
**Количественное определение.** 1. Методом алкалиметрии после окисления субстанции перйодатом натрия (ГФУ), индикатор – фенолфталеин; (s=1):



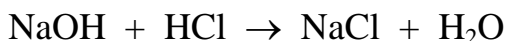
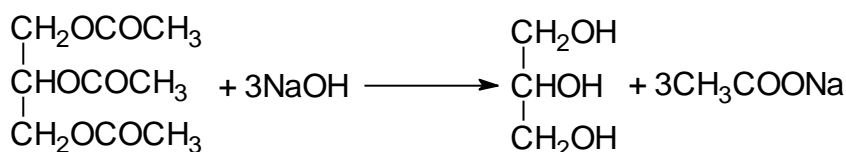
2. Ацетилирование. Субстанцию кипятят с уксусным ангидридом (s=1/3):



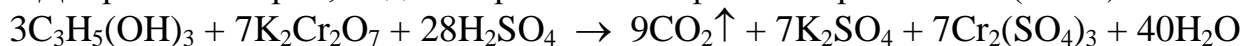
Образовавшуюся кислоту уксусную нейтрализуют раствором натрия гидроксида по фенолфталеину:



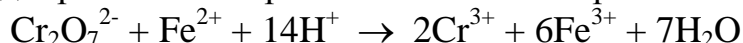
Образовавшийся сложный эфир омыляют избыточным количеством титрованного раствора натрия гидроксида, избыток которого оттитровывают кислотой хлористоводородной:



3. Дихроматометрия, индикатор – кислота фенилантраниловая (s=3/7):



Избыток калия дихромата оттитровывают солью Мора:



**Хранение.** В хорошо укуповенной таре.

**Применение.** Основа для мазей и растворов. Безводный глицерин может вызывать ожоги.



## Литература.

1. Державна фармакопея України. – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
2. Державна фармакопея України. – 1-е вид., Доповнення 1. – Х.: РІРЕГ, 2004. – 494 с.
3. Государственная фармакопея СССР. XI издание. Выпуск I. – М.: Медицина, 1987. – 334 с.
2. Государственная фармакопея СССР. XI издание. Выпуск II. – М.: Медицина, 1989. – 398 с.
3. Государственная фармакопея СССР. X издание. – М.: Медицина, 1968. – 1079 с.
4. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. – В 2 ч. Ч.1. Общая фармацевтическая химия: Учеб. для фармац. ин-тов и фак. мед. ин-тов. – М.: Высш. шк., 1993. – 432 с.
5. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. – В 2 ч. Ч.1. Специальная фармацевтическая химия: Учеб. для фармац. ин-тов и фак. мед. ин-тов. – Пятигорск, 1996. – 608 с.
6. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. – М.: Медицина, 1986. – 768 с.
7. Мелентьева Г.А. Фармацевтическая химия. – В 2-х Т. – М.: Медицина, 1976. – Т. I. – 780 с., Т. II. – 827 с.
8. Туркевич М Фармацевтична хімія. – Київ: Вища школа, 1973. – 495 с.
9. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии. /Под ред. А.П. Арзамасцева. – М.: Медицина, 1987. – 303 с.
10. Анализ фармацевтических препаратов и лекарственных форм. /Н.П. Максютин, Ф.Е. Каган и др. – Киев: Здоров'я, 1976. – 248 с. Л.А. Кириченко и др. – Киев: Здоров'я, 1984. – 224 с.
11. Методы анализа лекарств. / Н.П. Максютин, Ф.Е. Каган, Л.А. Кириченко и др. – Киев: Здоров'я, 1984. – 224 с.
12. Кулешова М.И., Гусева Л.Н., Сивицкая О.К. Анализ лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках. – М.: Медицина, 1989. – 288 с.
13. Справочник провизора-аналитика. /Под ред. Д.С. Волоха и Н.П. Максютин. – Киев: Здоров'я, 1989. – 200 с.
14. Лабораторные работы по фармацевтической химии. /Под ред. В.Г. Беликова. – М.: Высшая школа, 1989. – 375 с.
15. Полюдек-Фабини Р., Бейрих Т. Органический анализ: Пер. с нем. – Л.: Химия, 1981. – 624 с.
16. Брутко Л.И., Гриценко С.В. Руководство по количественному анализу лекарственных препаратов. – М.: Медицина, 1978. – 256 с.
17. Кирхнер Ю. Тонкослойная хроматография: В 2-х т.; Пер. с англ. — М.: Мир, 1981; Т.1. – 616 с.; Т.2. – 523 с.
18. Мазор Л. Методы органического анализа: Пер. с англ. — М.: Мир, 1986. – 584 с.
19. Методы идентификации фармацевтических препаратов. /Н.П. Максютин, Ф.Е. Каган и др. – Киев: Здоров'я, 1978. – 240 с.
20. Машковский М.Д. Лекарственные средства : пособие для врачей. — Харьков: Торсинг, 1997. – 2 т. – 13-е изд. Т. I – 560 с., Т. II – 592 с.
21. Рубцов М.В., Байчиков А.Г. Синтетические химико-фармацевтические препараты. – М.: Медицина, 1971. – 328 с.
22. Погодина Л.И. Анализ многокомпонентных лекарственных форм. – Минск: Высшейш. шк., 1985. – 240 с.
23. Технология и стандартизация лекарств. Сб. научных трудов ГНЦЛС /Под ред. В.П. Георгиевского и Ф.А. Конева. – Харьков: ООО «Рирег», 1996. – 777 с.
24. British Pharmacopoeia, 1999. – CD-ROM, v. 3.0.
25. European Pharmacopoeia. Third Edition. Supplement, 1998. Council of Europe Strasbourg.
26. Надлежащая производственная практика лекарственных средств /Под ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П. Безуглой. – К.: «Морион», 1999. – 896 с.