



## **Лекарственные вещества, производные альдегидов и карбоновых кислот алифатического ряда**

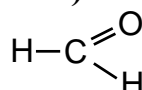
### **План**

1. Лекарственные вещества, производные альдегидов (раствор формальдегида, гексаметиленetetрамин, хлоралгидрат).
2. Соли карбоновых кислот алифатического ряда (калия ацетат, кальция лактат, кальция глюконат, натрия цитрат).

Альдегиды – это класс соединений, содержащих альдегидную (карбонильную) группу. Альдегиды имеют высокую реакционную способность. Характерными для них являются: окисление (иногда восстановление), присоединение, полимеризация.

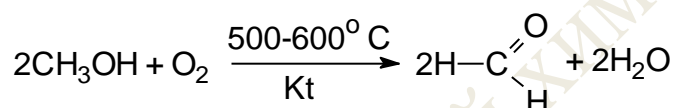
К препаратам этого химического класса относятся формальдегид, гексаметиленetetрамин, хлоралгидрат.

### ФОРМАЛЬДЕГИДА РАСТВОР 35% (FORMALDEHYDI SOLUTIO 35%) (ГФУ)

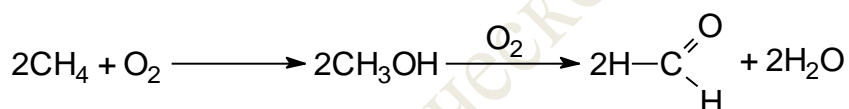


#### Получение.

1. Окисление метанола:



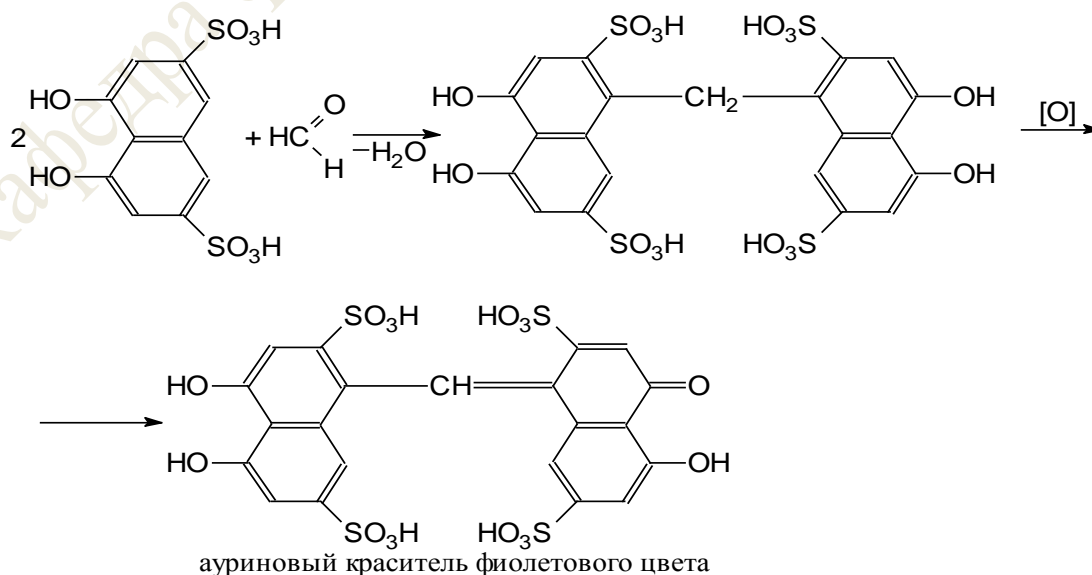
2. Окисление метана (метод Медведева):



**Описание.** Прозрачная бесцветная жидкость.

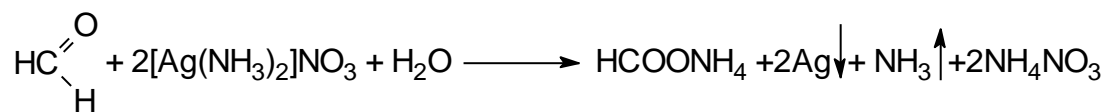
**Растворимость.** Смешивается во всех соотношениях с водой и спиртом 96%. При хранении может мутнеть (полимеризуется с образованием параформа - белый осадок). Для предотвращения полимеризации добавляют стабилизатор – метиловый спирт (до 15%).

**Идентификация.** 1. Реакция с кислотой хромотроповой (образование красителя), в течение 5 минут появляется фиолетово-синее или фиолетово-красное окрашивание (ГФУ):

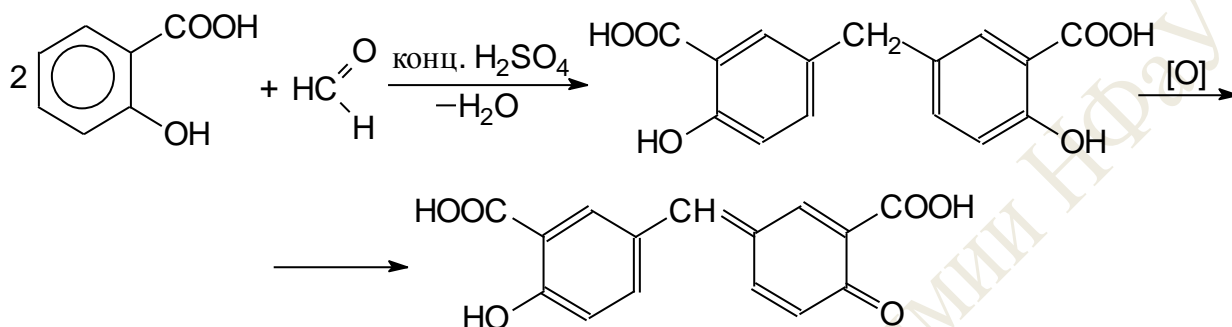


2. Проводят реакцию с фенилгидразином и калия феррицианидом – появляется интенсивное красное окрашивание (ГФУ).

3. Реакция «серебряного зеркала» (ГФУ):



4. С салициловой кислотой в присутствии кислоты серной концентрированной образуется красное окрашивание:



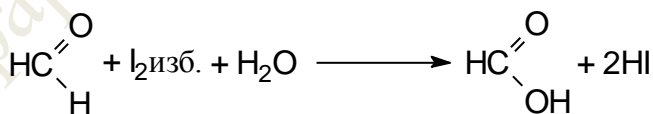
### Испытания на чистоту.

В субстанции проводят определение кислотности (муравьиная кислота). Муравьиная кислота может появиться в субстанции вследствие реакции дисмутации:

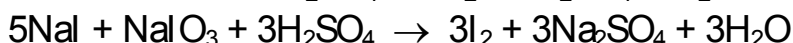
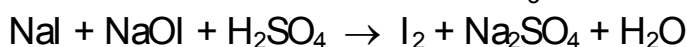
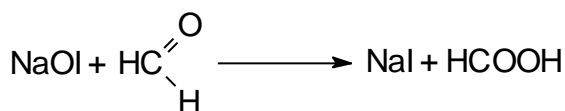


Примесь определяют алкалометрически: красное окрашивание фенолфталеина должно появляться от прибавления не более, чем 0,4 мл 0,1М NaOH.

**Количественное определение.** 1. Йодометрия в щелочной среде, обратное титрование (ГФУ); (s=1):

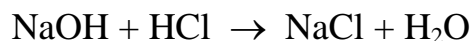
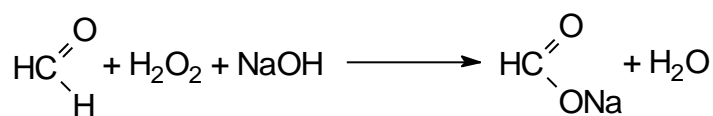


Так как HI в кислой среде может восстанавливать муравьиную кислоту до формальдегида, добавляют раствор щелочи.

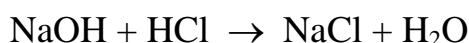
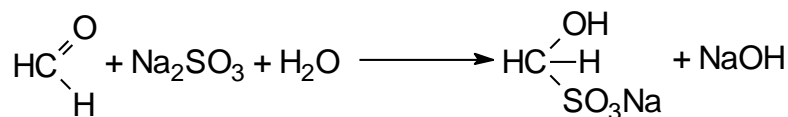


Избыток йода оттитровывают тиосульфатом натрия (индикатор – крахмал).

2. Окисление перекисью водорода в щелочной среде (S = 1):



3. Сульфитный (ацидиметрия по заместителю) – принят в АНД для количественного определения формальдегида в препарате «Формидрон»; (s=1):



4. Рефрактометрический (для разбавленных водных растворов).

**Хранение.** В хорошо закупоренных склянках, в защищенном от света месте, при температуре не ниже 15-25°C.

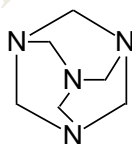
**Применение.** Антисептическое средство. 40% раствор (формалин) – дезинфицирующее и дезодорирующее средство, консервант для биологического материала. Фунгицидные свойства используются для защиты семян.

Является протоплазматическим ядом!

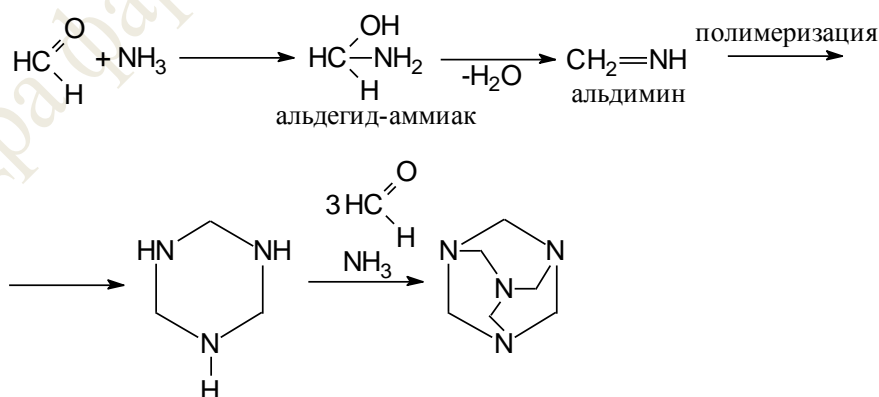
## ГЕКСАМЕТИЛЕНТЕТРАМИН (УРОТРОПИН)

### Hexamethylentetraminum

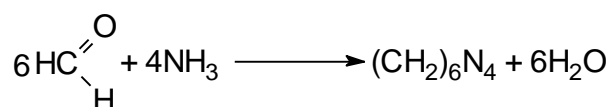
#### Methenamini\*



**Получение.** Взаимодействием формалина с аммиаком:



Суммарно:



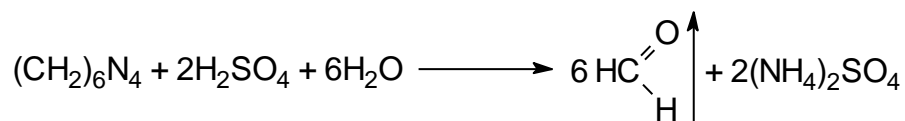
**Описание.** Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок, без запаха, жгучего и сладкого, а затем горьковатого вкуса. При нагревании

улетучивается, не плавясь. Водные растворы имеют щелочную реакцию среды. Образует соли с кислотами.

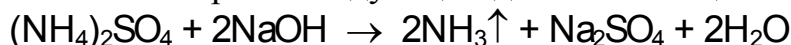
**Растворимость.** Легко растворим в воде и спирте, растворим в хлороформе.

**Идентификация.**

1. Запах формальдегида после кислотного гидролиза:

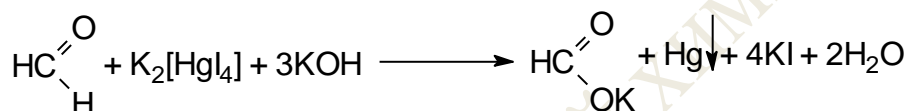
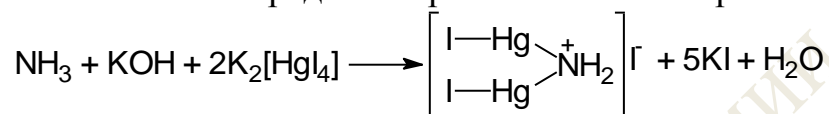


2. Выделение аммиака при последующем добавлении щелочи:

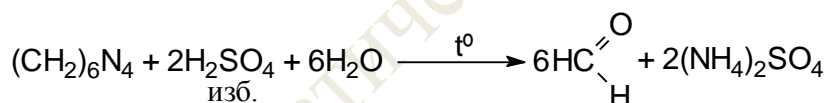


**Испытания на чистоту.**

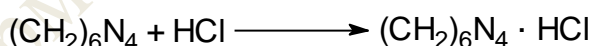
Параформ и соли аммония определяют реактивом Несслера:



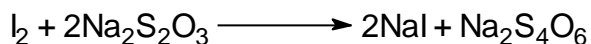
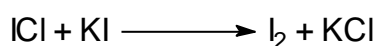
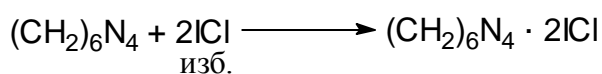
**Количественное определение.** 1. Ацидиметрия, обратное титрование, индикатор – метиловый оранжевый. Параллельно проводят контрольный опыт; ( $s=1/2$ ):



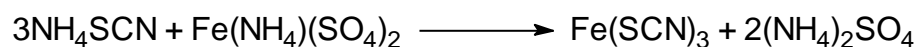
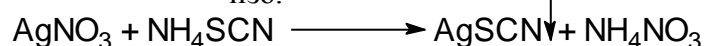
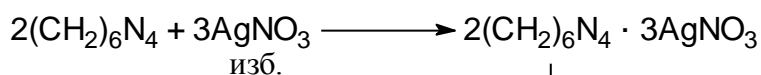
2. Ацидиметрия (по смешанному индикатору); ( $s=1$ ):



3. Йодхлорметрия, обратное титрование; ( $s = 1/2$ ):



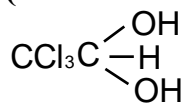
4. Аргентометрия (по Фольгарду); ( $s=2/3$ ):



**Хранение.** В хорошо укупоренной таре.

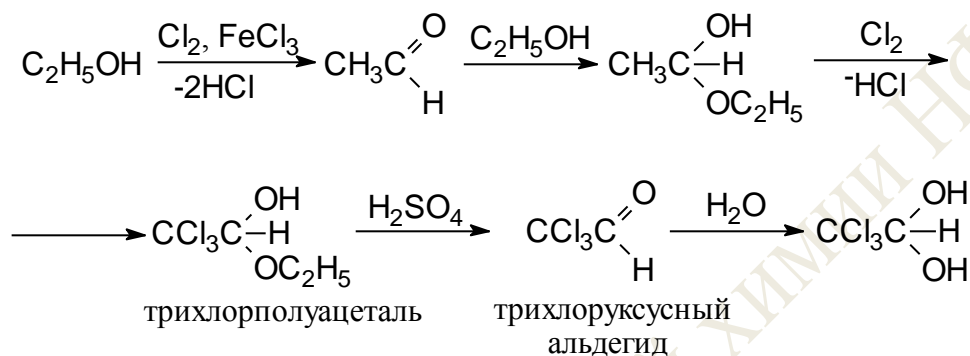
**Применение.** Антисептическое средство, применяется внутрь и внутривенно при инфекциях мочевыводящих путей. Антидот при отравлениях солями тяжелых металлов.

### ХЛОРАЛГИДРАТ (CHLORALUM HYDRATUM)



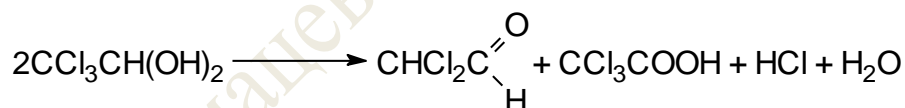
1,1 – диокси – 2,2,2 – трихлорэтан

**Получение.**



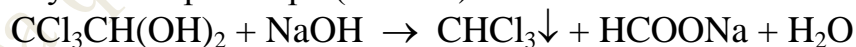
**Описание.** Бесцветные прозрачные кристаллы или мелкокристаллический порошок с характерным острым запахом и слегка горьковатым своеобразным вкусом. Гигроскопичен при повышенной влажности; на воздухе медленно улетучивается;

**Растворимость.** Очень легко растворим в воде, спирте и эфире. На свету медленно разлагается (окисление):

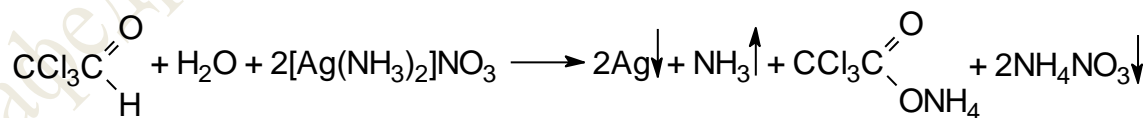


Отсутствие продуктов разложения контролируется проверкой кислотности.

**Идентификация.** 1. Образование хлороформа при нагревании со щелочью; наблюдается помутнение раствора (Ph.Eur.):

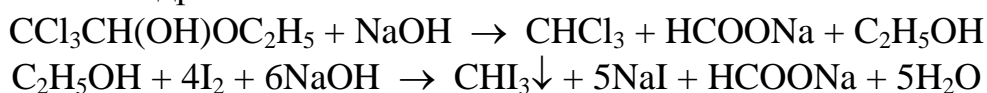


2. Реакция «серебряного зеркала» (Ph.Eur.):

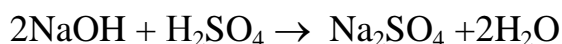
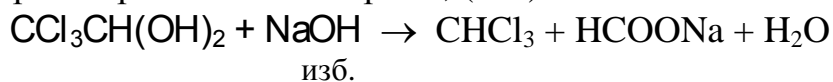


3. Реакция с раствором натрия сульфида; желтое окрашивание переходит в красновато-коричневое, а затем в красный осадок (Ph.Eur.).

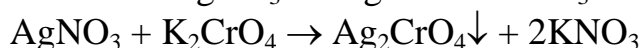
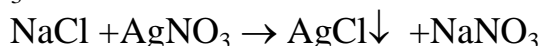
**Испытания на чистоту.** Хлоралалкоголят (трихлорполуацеталь) – промежуточный продукт синтеза определяют по реакции образования йодоформа после гидролиза:



**Количественное определение.** 1. Алкалиметрия (Ph.Eur.). К субстанции прибавляют избыток титрованного раствора натрия гидроксида, который оттитровывают раствором кислоты серной; (s=1):

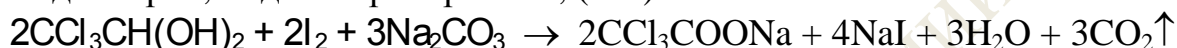


При этом возможно взаимодействие образовавшегося хлороформа со щелочью с образованием натрия хлорида, который оттитровывают аргентометрически (метод Мора):



Объём титранта находят по разнице  $V_{\text{NaOH}} - V_{\text{AgNO}_3}$

2. Йодометрия, индикатор – крахмал; (s=1):



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

**Применение.** В малых дозах – седативное, в средних – снотворное, в больших – наркотическое средство. Используется при психических заболеваниях и для лечения судорог.

## Производные карбоновых кислот

Карбоновые кислоты характеризуются наличием в их молекулах карбоксильной группы. К общим свойствам соединений этого класса относятся: способность реагировать со щелочами, образовывать осадки с солями тяжелых металлов, вступать в реакции этерификации со спиртами и др.

В свободном виде кислоты в фармакологической практике не используются из-за их раздражающего действия. В большинстве случаев в медицине используются их соли: ацетат калия, лактат и глюконат кальция, цитрат натрия и др.

### КАЛИЯ АЦЕТАТ (KALII ACETAS) (ГФУ)

**Potassium acetate\***



**Получение.** Нейтрализация уксусной кислоты поташом:

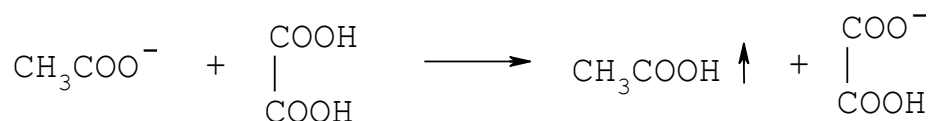


**Описание.** Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы. Расплываются на воздухе.

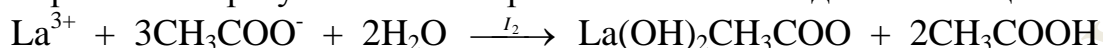
**Растворимость.** Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте 96%.

**Идентификация.** 1. Субстанция дает характерные реакции на ацетаты (ГФУ):

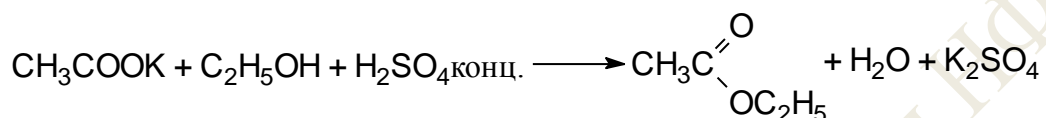
а) реакция с кислотой щавелевой (специфический запах уксусной кислоты):



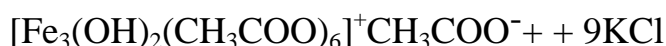
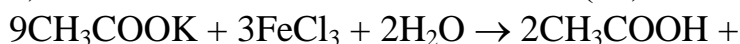
б) с раствором лантана (III) нитрата в присутствии йода и раствора аммиака при нагревании образуется синее окрашивание или осадок синего цвета:



в) образование уксусноэтилового эфира (фруктовый запах):



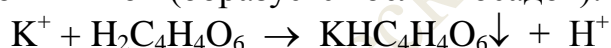
д) взаимодействие с солями железа (III):



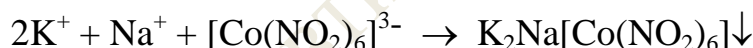
Образуется красно-бурое окрашивание.

2. Субстанция дает характерные реакции на калий (ГФУ):

а) реакция с кислотой винной (образуется белый осадок):

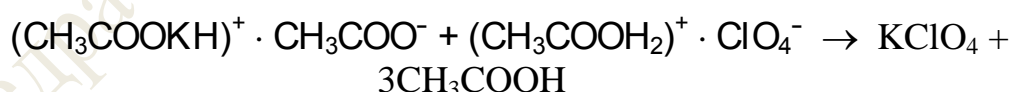
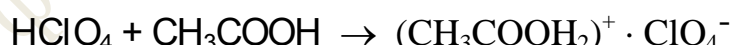
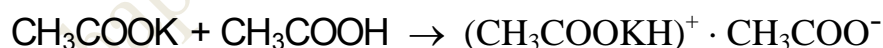


б) реакция с натрием кобальтинитритом; образуется желтый или оранжево-желтый осадок:



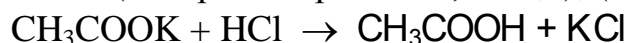
в) окраска бесцветного пламени в фиолетовый цвет.

**Количественное определение.** 1. Ацидиметрия в неводной среде, индикатор – раствор нафтолбензеина (ГФУ). Параллельно проводят контрольный опыт; (s=1):



2. Ацидиметрия в водной среде (в жидких лекарственных формах).

Индикатор тропеолин-00 (интервал перехода 1,3 – 3,2); (s=1):



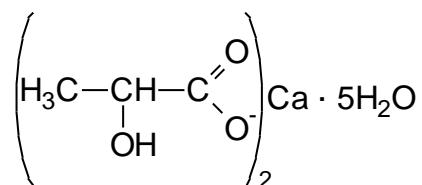
**Хранение.** В хорошо закупоренной таре, предохраняющей от действия влаги.

**Применение.** Источник ионов калия (при гипокалиемии). Диуретическое средство при отеках, связанных с нарушением кровообращения.

## КАЛЬЦИЯ ЛАКТАТ ПЕНТАГИДРАТ (CALCII LACTAS PENTAHYDRICUS) (ГФУ)

**Calcium lactate pentahydrate\***

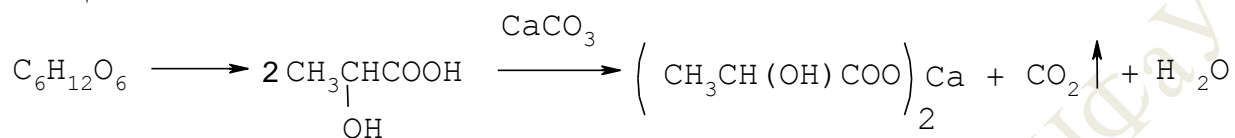




Кальция бис(2-гидроксипропаноата)

или смесь кальция (R)-, (S)- и (RS)-2-гидроксипропионатов

**Получение.** Молочнокислое брожение сахара в присутствии карбоната кальция.



**Описание.** Кристаллический или гранулированный порошок белого или почти белого цвета. Слегка выветривается.

**Растворимость.** Растворим в воде, легко растворим в кипящей воде, очень мало растворим в спирте.

**Идентификация.** 1. Субстанция должна выдерживать требования пункта «Потеря в массе при высушивании» (ГФУ).

2. Реакция на лактат-ион (ГФУ). К субстанции добавляют бромную воду, кислоту серную разведенную, нагревают до обесцвечивания. К полученной смеси аккуратно прибавляют аммония сульфат, раствор натрия нитропрусида и раствор аммония гидроксида концентрированный; на границе раздела двух жидкостей образуется темно-зеленое кольцо.

3. Субстанция дает характерные реакции на кальций (ГФУ):

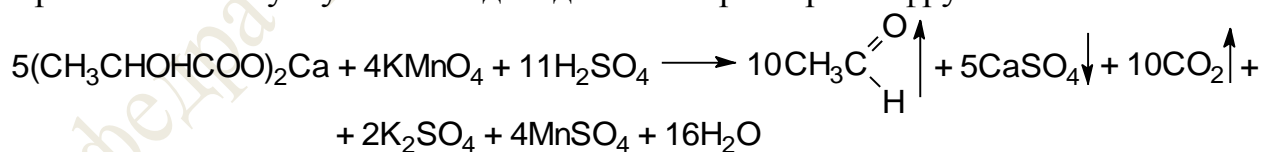
a) реакция с глиоксальгидроксианилом в хлороформе (красное окрашивание);

b) реакция с калия ферроцианидом (белый осадок);

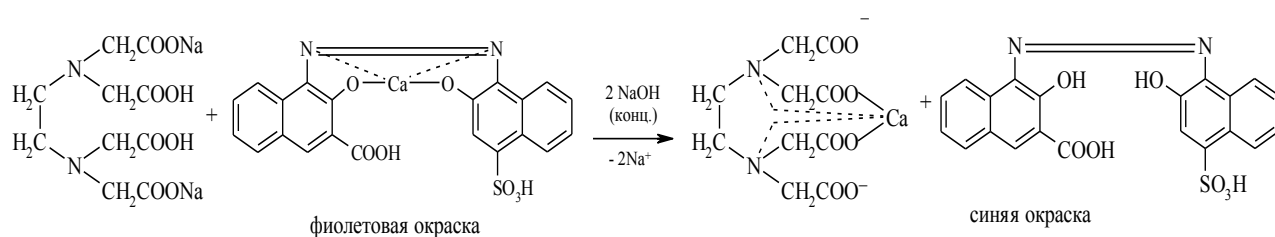
c) с раствором аммония оксалат (белый осадок);

d) окраска бесцветного пламени в кирпично-красный цвет.

4. Лактаты обесцвечивают раствор перманганата калия в кислой среде. Образовавшийся уксусный альдегид имеет характерный фруктовый запах:



**Количественное определение.** 1. Комплексометрия в среде натрия гидроксида, индикатор – кислота кальконкарбоновая (ГФУ); (s=1):

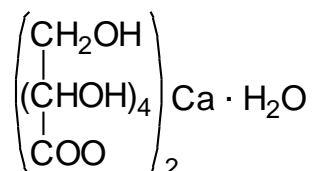


Расчет количественного содержания производится в пересчете на сухое вещество.

**Применение.** Источник ионов  $\text{Ca}^{2+}$ . Антиаллергическое средство, антидот при отравлении солями тяжелых металлов.

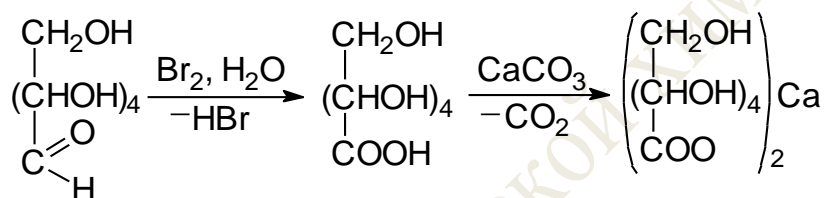
### КАЛЬЦИЯ ГЛЮКОНАТ (CALCII GLUCONAS) (ГФУ)

**Calcium gluconate\***



Кальциевая соль глюконовой кислоты  
или кальция D-глюконата моногидрат

**Получение.** Электрохимическое окисление глюкозы в присутствии мела и брома:



**Описание.** Кристаллический или гранулированный порошок белого цвета.

**Растворимость.** Умеренно растворим в воде, легко растворим в кипящей воде.

**Идентификация.** 1. Методом тонкослойной хроматографии (ГФУ).

2. Субстанция дает характерные реакции на кальций (ГФУ).

3. С раствором железа (III) хлорида образуется светло-зеленое окрашивание (реакция на глюконат-ион).

**Испытания на чистоту.**

Сахарозу и восстанавливающие вещества открывают медно-тартратным реактивом (реактивом Фелинга), не должно быть красного окрашивания.

**Количественное определение.**

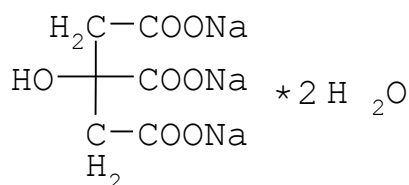
Комплексометрия (аналогично кальция лактату); ( $s=1$ ). Пересчет ведут на сухое вещество.

**Хранение.** В хорошо закупоренной таре.

**Применение.** По фармакологическим свойствам является аналогом кальция хлорида (антиаллергическое, кровоостанавливающее). Может использоваться для инъекций.

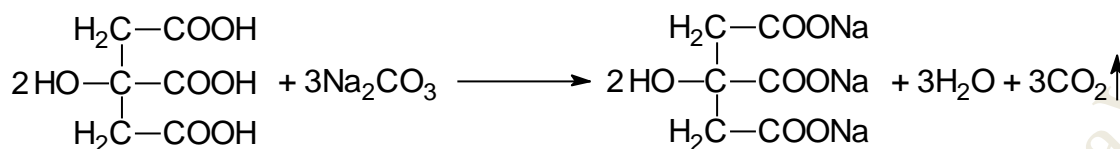
### НАТРИЯ ЦИТРАТ (NATRII CITRAS) (ГФУ)

**Sodium citrate\***



Тринатрия 2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоксилат

**Получение.**



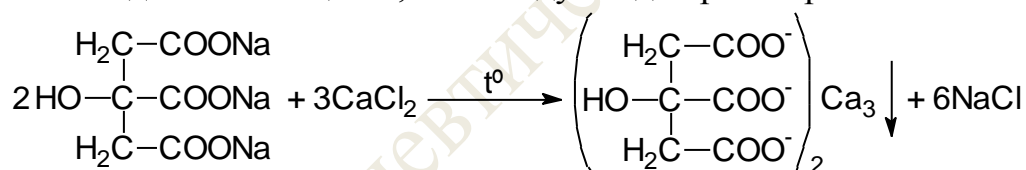
**Описание.** Кристаллический порошок или бесцветные гранулированные кристаллы, слегка расплывающиеся во влажном воздухе.

**Растворимость.** Легко растворим в воде, практически не растворим в спирте.

**Идентификация.** 1. Реакции на цитрат-ион (ГФУ):

а) проводят реакцию с калия перманганатом в присутствии кислоты серной разведенной, нагревают до обесцвечивания. К полученной смеси прибавляют раствор натрия нитропрусида, кислоту сульфаминовую и концентрированный аммиак. Наблюдается фиолетовое окрашивание, переходящее в фиолетово-синее.

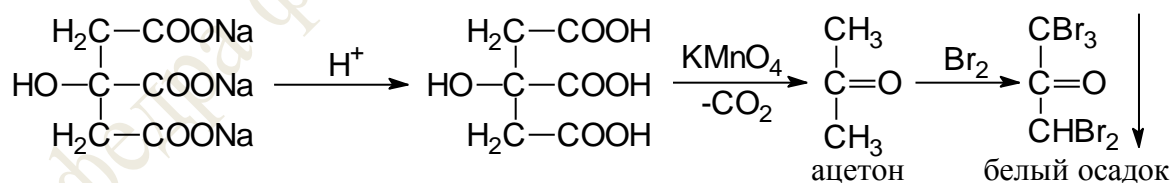
б) реакция с раствором кальция хлорида. При нагревании кальция цитрат выпадает в осадок белого цвета, на холоду осадок растворяется.



с) при нагревании субстанции с уксусным ангидридом появляется красное окрашивание.

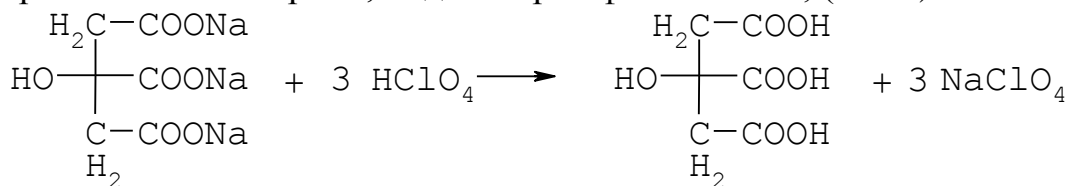
2. Реакция на  $\text{Na}^+$  с раствором калия пуроантимоната (ГФУ).

3. Образование пентабромацетона (нефармакопейная):

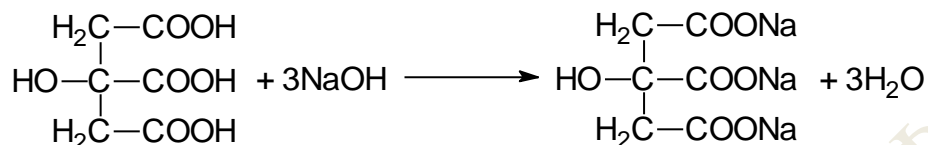
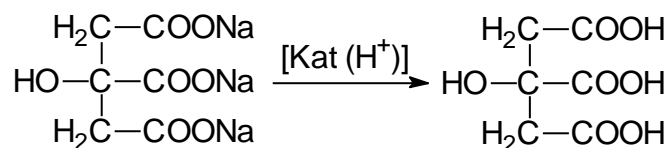


**Количественное определение.** 1. Ацидиметрия в неводной среде (ГФУ).

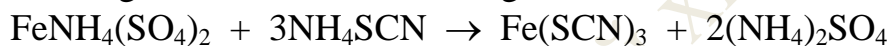
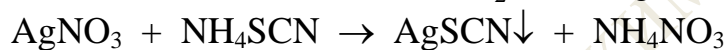
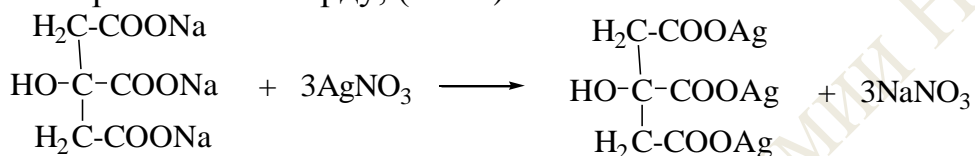
Навеску субстанции титруют в среде кислоты уксусной безводной 0,1 М раствором кислоты хлорной, индикатор нафтолбензеин; (s=1/3):



2. Ионообменная хроматография. Водный раствор навески субстанции пропускают через катионит и образовавшуюся кислоту лимонную титруют раствором натрия гидроксида ( $s=1/3$ ):



3. Аргентометрия по Фольгарду; ( $s=1/3$ ):



**Хранение.** В хорошо укупоренной таре.

**Применение.** Консервант донорской крови (предотвращает свертывание и создает щелочной резерв крови).

Кафедра фармацевтической химии НФаУ

## 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. Загоря, В.П. Георгиевского, Е.П. Безуглой. – К.: «Морион», 1999. – 896 с.