



Лекарственные вещества, производные альдегидов и карбоновых кислот алифатического ряда

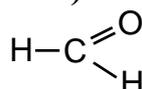
План

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.

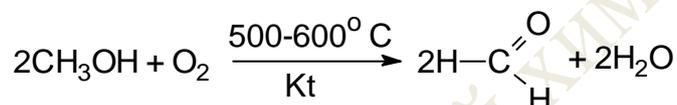
К препаратам этого химического класса относятся формальдегид, гексаметиленetetрамин, хлоралгидрат.

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

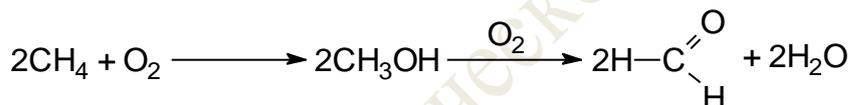


Получение.

1. Окисление метанола:



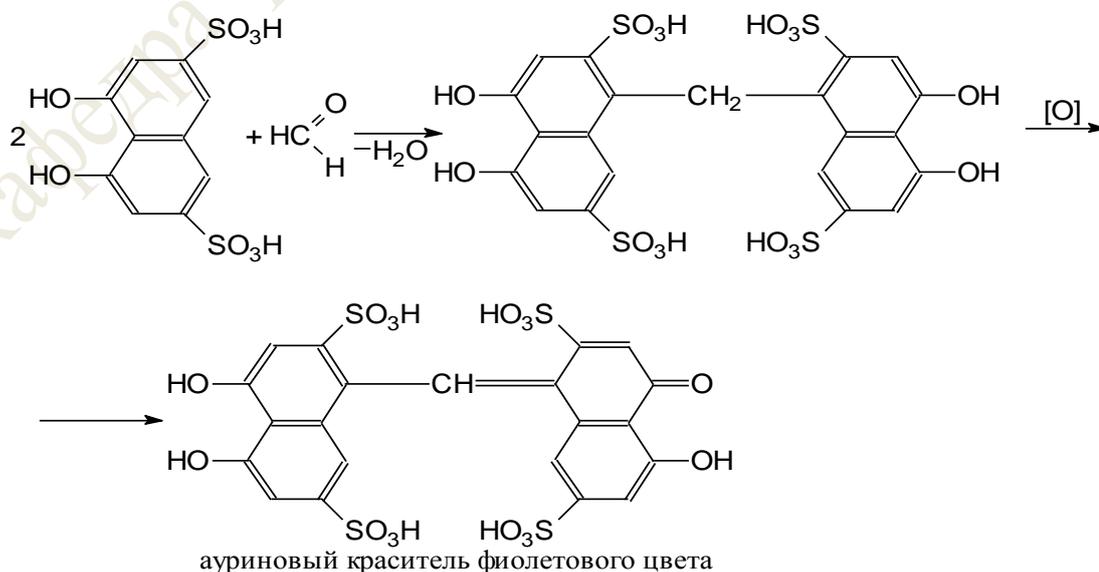
2. Окисление метана (метод Медведева):



Описание. Прозрачная бесцветная жидкость.

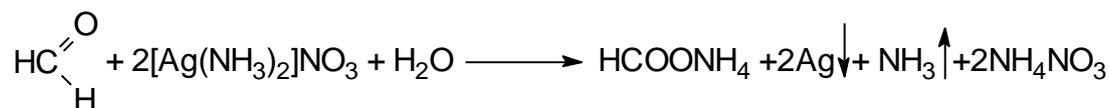
Растворимость. Смешивается во всех соотношениях с водой и спиртом 96%. При хранении может мутнеть (полимеризуется с образованием параформа - белый осадок). Для предотвращения полимеризации добавляют стабилизатор – метиловый спирт (до 15%).

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

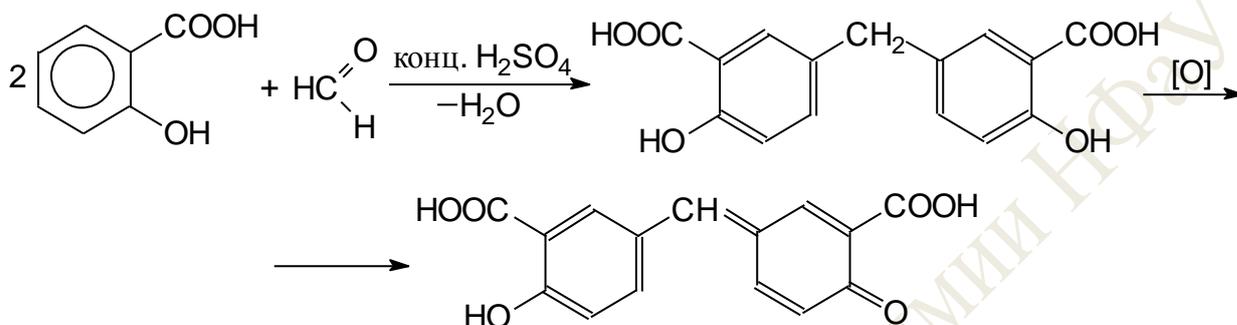


2. Проводят реакцию с фенолгидразином и калия феррицианидом – появляется интенсивное красное окрашивание (ГФУ).

3. Реакция «серебряного зеркала» (ГФУ):



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



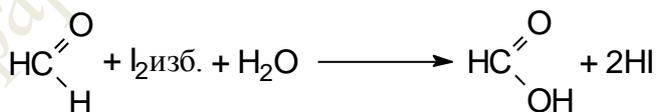
Испытания на чистоту.

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

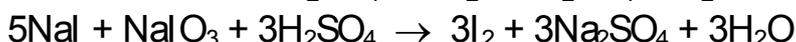
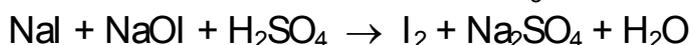
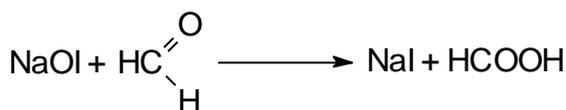


Примесь определяют алкалиметрически: красное окрашивание фенолфталеина должно появляться от прибавления не более, чем 0,4 мл 0,1М NaOH.

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).

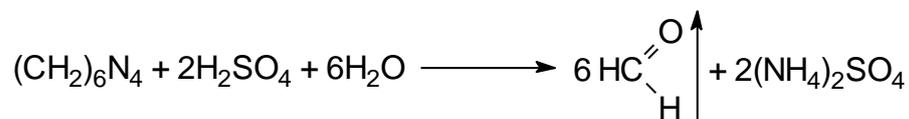
2. Окисление перекисью водорода в щелочной среде (S = 1):

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

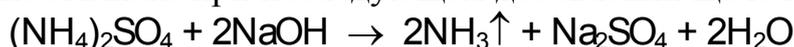
Растворимость. Легко растворим в воде и спирте, растворим в хлороформе.

Идентификация.

1. Запах формальдегида после кислотного гидролиза:

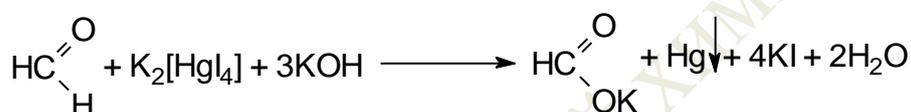
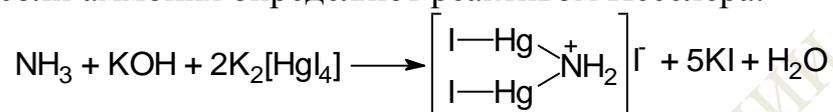


2. Выделение аммиака при последующем добавлении щелочи:

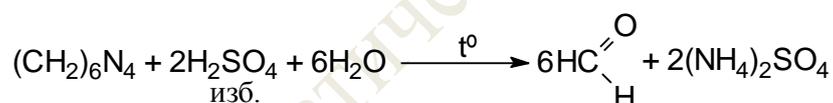


Испытания на чистоту.

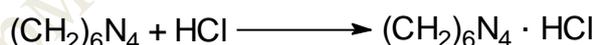
Параформ и соли аммония определяют реактивом Несслера:



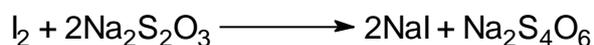
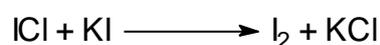
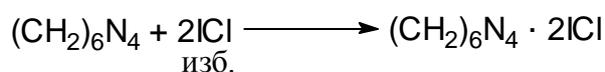
Количественное определение. 1. Ацидиметрия, обратное титрование, индикатор – метиловый оранжевый. Параллельно проводят контрольный опыт; ($s=1/2$):



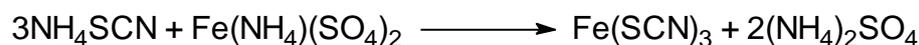
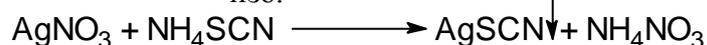
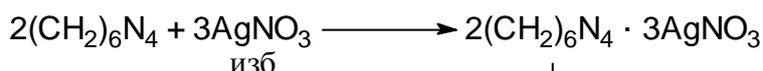
2. Ацидиметрия (по смешанному индикатору); ($s=1$):



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

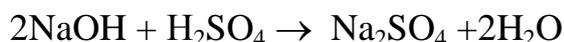
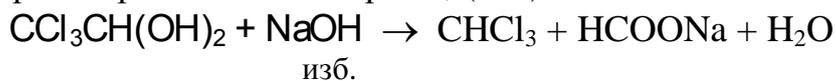


4. Аргентометрия (по Фольгарду); ($s=2/3$):

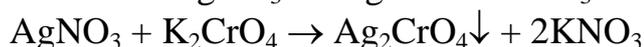
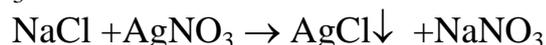


Хранение. В хорошо укупоренной таре.

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

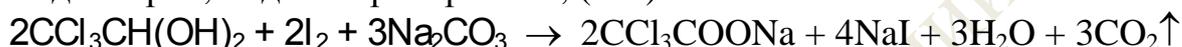


При этом возможно взаимодействие образовавшегося хлороформа со щелочью с образованием натрия хлорида, который оттитровывают аргентометрически (метод Мора):



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:

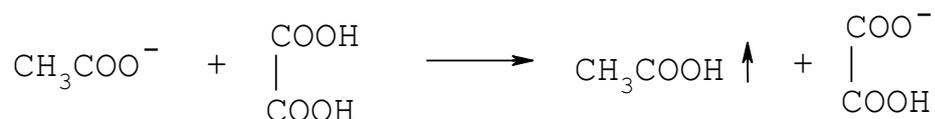


Описание. Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы. Расплываются на воздухе.

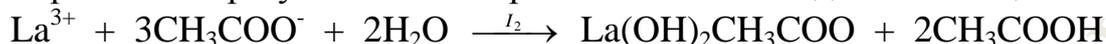
Растворимость. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте 96%.

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

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



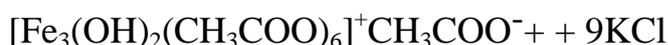
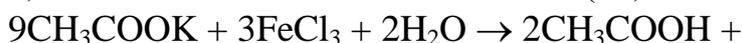
б) с раствором лантана (III) нитрата в присутствии йода и раствора аммиака при нагревании образуется синее окрашивание или осадок синего цвета:



в) образование уксусноэтилового эфира (фруктовый запах):



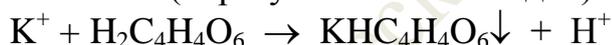
д) взаимодействие с солями железа (III):



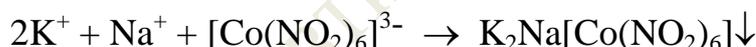
Образуется красно-бурое окрашивание.

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

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

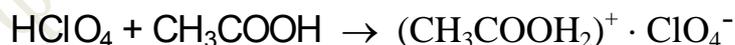
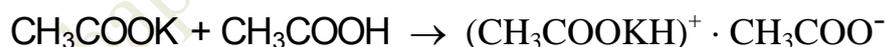


б) реакция с натрием кобальтинитритом; образуется желтый или оранжево-желтый осадок:



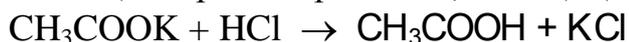
в) окраска бесцветного пламени в фиолетовый цвет.

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)

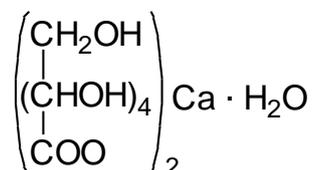
Calcium lactate pentahydrate*

Расчет количественного содержания производится в пересчете на сухое вещество.

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

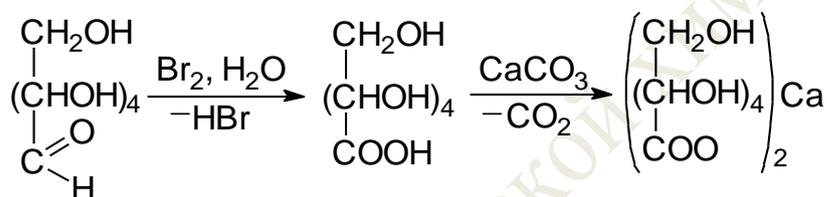
КАЛЬЦИЯ ГЛЮКОНАТ (CALCII GLUCONAS) (ГФУ)

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.

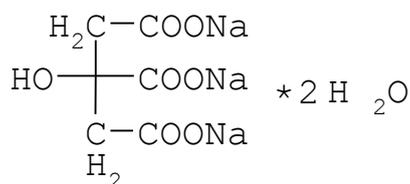
Комплексометрия (аналогично кальция лактату); (s=1). Пересчет ведут на сухое вещество.

Хранение. В хорошо закупоренной таре.

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

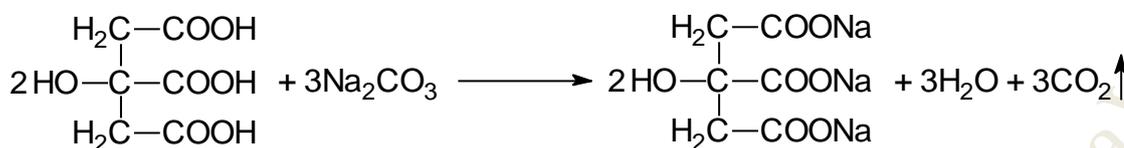
НАТРИЯ ЦИТРАТ (NATRII CITRAS) (ГФУ)

Sodium citrate*



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

Получение.



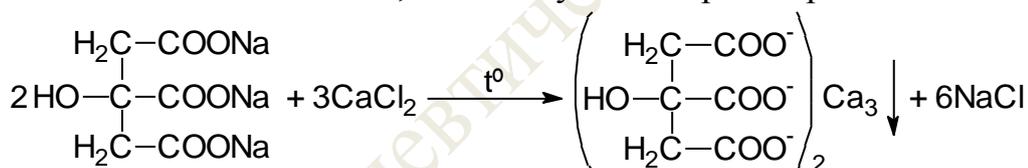
Описание. Кристаллический порошок или бесцветные гранулированные кристаллы, слегка расплывающиеся во влажном воздухе.

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.

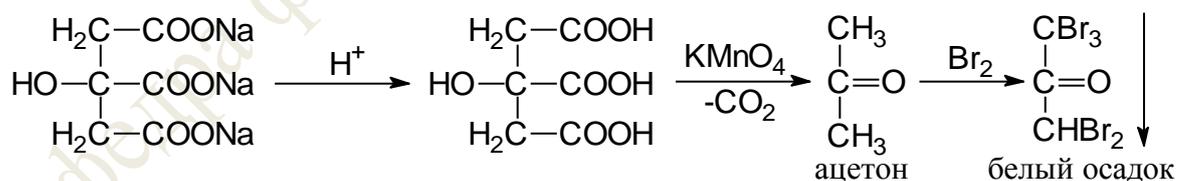
б) реакция с раствором кальция хлорида. При нагревании кальция цитрат выпадает в осадок белого цвета, на холоду осадок растворяется.



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

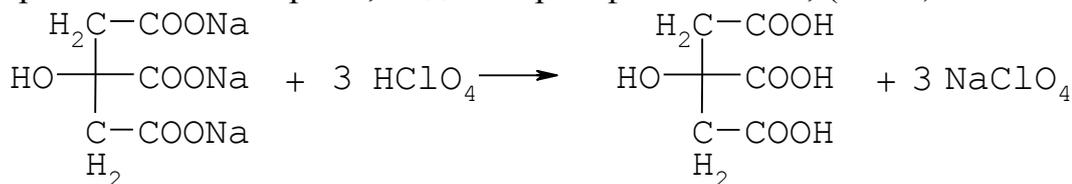
2. Реакция на Na^+ с раствором калия пуроантимоната (ГФУ).

3. Образование пентабромацетона (нефармакопейная):

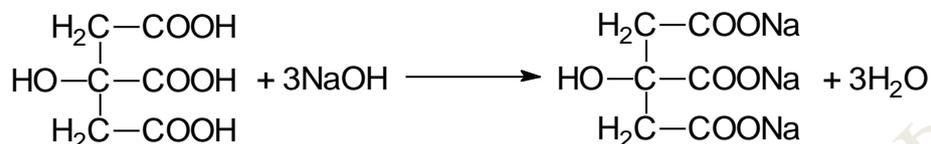
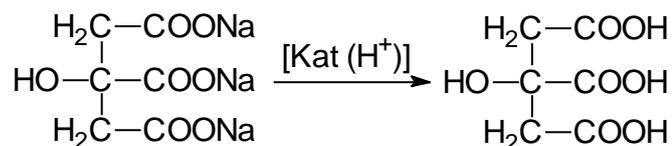


Количественное определение. 1. Ацидиметрия в неводной среде (ГФУ).

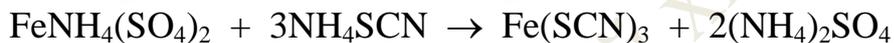
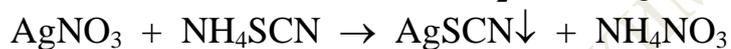
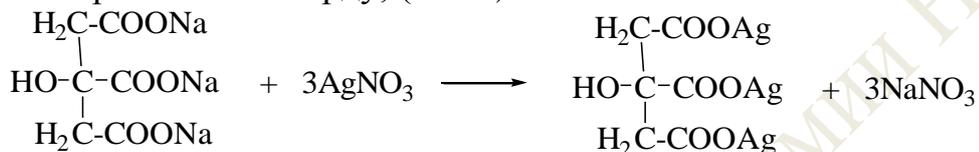
Навеску субстанции титруют в среде кислоты уксусной безводной 0,1 М раствором кислоты хлорной, индикатор нафтолбензеин; (s=1/3):



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).

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.