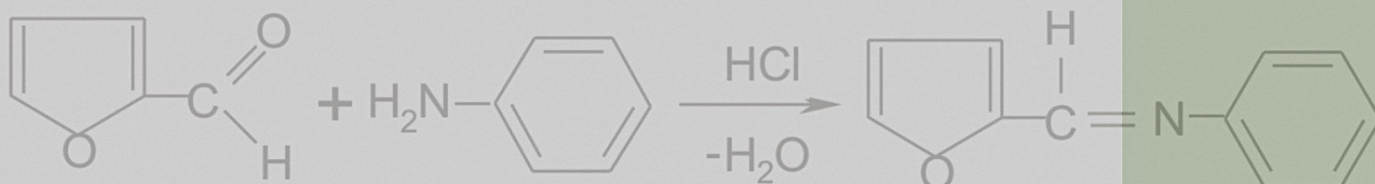




Е.В. Щепетова

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ ОРГАНИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА

Производные
алифатических
соединений



МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РФ
АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

Е.В. Щепетова

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Органические лекарственные вещества

Производные алифатических соединений

*Учебно-методическое пособие
для студентов специальности 020101.65 – Химия
со специализацией «Фармацевтическая химия»*

Издательский дом «Астраханский университет»
2013

УДК 615
ББК 24.12
Щ56

Рекомендовано к печати редакционно-издательским советом
Астраханского государственного университета

Рецензенты:

доктор химических наук, профессор кафедры органической,
биологической и физколлоидной химии
Астраханского государственного технического университета,

Е.В. Шинкарь;

доктор медицинских наук, академик РАМТН,
доцент кафедры ботаники, фармакогнозии и фармтехнологии
Астраханской государственной медицинской академии

Е.Б. Хлебцова

Щепетова Е. В. Фармацевтическая химия. Органические лекарственные вещества. Производные алифатических соединений : учебно-методическое пособие / Е. В. Щепетова. – Астрахань : Астраханский государственный университет, Издательский дом «Астраханский университет», 2013. – 74 с.

Учебно-методическое пособие содержит методы фармакопейного анализа органических лекарственных веществ, включающие способы испытаний подлинности, чистоты, количественного определения. Показана взаимосвязь между химической структурой, свойствами и фармакологическим действием производных алифатических соединений, указаны условия хранения лекарственных веществ и применение их в медицинской практике. Рекомендации по выполнению лабораторных работ, тестовые задания, расчетные задачи с участием органических лекарственных веществ, задания, включающие качественный и количественный анализ органических лекарственных смесей, способствуют формированию умений и навыков, необходимых для практической деятельности провизора в области стандартизации и контроля качества лекарственных средств.

Учебно-методическое пособие предназначено для студентов специальности «Химия» со специализацией «Фармацевтическая химия».

ISBN 978-5-9926-0683-6

© Астраханский государственный университет,
Издательский дом
«Астраханский университет», 2013
© Е. В. Щепетова, 2013
© Ю. А. Яценко, дизайн обложки, 2013

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРОГРАММА ДИСЦИПЛИНЫ «ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ», РАЗДЕЛ «ОРГАНИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА».....	4
ГЛАВА 1. ГАЛОГЕНОПРОИЗВОДНЫЕ АЛКАНОВ.....	7
ГЛАВА 2. СПИРТЫ	11
ГЛАВА 3. АЛЬДЕГИДЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ	18
3.1. Гексаметилентетрамин (метенамин).....	24
ГЛАВА 4. СОЛИ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ.....	28
ГЛАВА 5. АМИНОКИСЛОТЫ АЛИФАТИЧЕСКОГО РЯДА	35
ГЛАВА 6. УГЛЕВОДЫ.....	46
ЛАБОРАТОРНЫЙ ПРАКТИКУМ «АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ОРГАНИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ И ИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ»	54
<i>Работа 1. Раствор формальдегида (формалин)</i>	<i>54</i>
<i>Работа 2. Гексаметилентетрамин.....</i>	<i>55</i>
<i>Работа 3. Углеводы. Глюкоза</i>	<i>56</i>
<i>Работа 4. Соли карбоновых кислот</i>	<i>57</i>
<i>Работа 5. Кислота аскорбиновая.....</i>	<i>57</i>
<i>Работа 6. Аминокислоты</i>	<i>58</i>
ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ	
<i>Тест 1. Галогенопроизводные алканов. Спирты. Альдегиды.....</i>	<i>59</i>
<i>Тест 2. Гексаметилентетрамин. Соли карбоновых кислот</i>	<i>61</i>
РАСЧЕТНЫЕ ЗАДАЧИ С УЧАСТИЕМ ОРГАНИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ	63
КАЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ОРГАНИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СМЕСЕЙ.....	69
ВОПРОСЫ К ЭКЗАМЕНУ ПО ДИСЦИПЛИНЕ «ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ», РАЗДЕЛ «ОРГАНИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА».....	71
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК	73

ПРОГРАММА ДИСЦИПЛИНЫ «ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ» РАЗДЕЛ «ОРГАНИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА»

Общая схема изучения производных алифатических, ароматических, алициклических и гетероциклических соединений в курсе фармацевтической химии

Название по IUPAC. Принадлежность к химическому классу или группе. Химическая структура. Предпосылки для применения в медицине. Фармакологическая группа, лекарственная форма. Место и значимость среди других групп лекарственных средств (ЛС).

Источники и способы получения: принципиальная схема получения, общие химические закономерности синтеза лекарственных веществ данной группы, типы реакций; способы очистки.

Физические, химические, физико-химические и фармакологические свойства во взаимосвязи со структурой (агрегатное состояние, внешний вид, растворимость; температура плавления, удельное вращение, оптические свойства в УФ- и ИК-областях спектра и т.п.).

Возможность физических и химических превращений (типы групповых и частных реакций). Стабильность и способы стабилизации; химическая несовместимость. Биотрансформация (метаболизм).

Выбор методов для осуществления полного фармацевтического анализа (по разделам: подлинность, чистота, количественное определение).

Требования к качеству в связи с получением, применением, характером лекарственной формы и стабильностью. Возможность определения лекарственного вещества и его метаболитов в биологических жидкостях. Возможность осуществления внутриаптечного контроля качества ЛС и его лекарственных форм.

Особенности хранения. Возможные изменения качества ЛС при хранении.

Стандартизация ЛС. Фармакопейные требования, обоснование норм и методов, включенных в НТД.

ОРГАНИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА

Производные алифатических соединений:

1. Галогенопроизводные алканов.
2. Спирты.
3. Альдегиды и их производные.
4. Соли карбоновых кислот.
5. Аминокислоты алифатического ряда.
6. Углеводы.
7. Производные полиоксикарбоновых и полиаминополикарбоновых кислот.

Производные ароматических соединений:

1. Фенолы и их производные.
2. Полиоксиполикарбонильные производные ароматического ряда.
3. Ароматические кислоты и их соли.
4. Производные фенолокислот.
5. Производные пара-аминофенола.
6. Производные фенилуксусной и фенилпропионовой кислот.
7. Аминокислоты ароматического ряда и их производные.

Производные алициклических соединений:

1. Терпены.
2. Статины.
3. Производные циклогексана.
4. Стероидные гормоны и их полусинтетические аналоги.
5. Гликозиды.
6. Антибиотики-гликозиды.

Гетероциклические соединения:

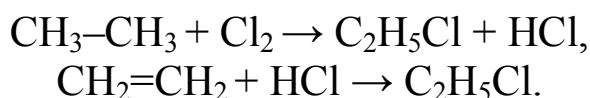
1. Производные фурана.
2. Производные 1,2- и 1,4-бензопирана.
3. Производные тиафена.
4. Производные пирролидина.
5. Производные пирролизидина.
6. Производные пиразола.
7. Гистамин и противогистаминные лекарственные вещества.
8. Производные пиридина.
9. Производные хинолина.

10. Витамины пиримидинотиазолового ряда и их производные.
11. Конденсированные производные азепина и diaзепина.
12. Конденсированные производные β -лактамов тиазолидина и дигидротиазина (пенициллины и цефалоспорины).
13. Конденсированные производные коррина и нуклеотида бензимидазола (кобаламины).

ГЛАВА 1. ГАЛОГЕНОПРОИЗВОДНЫЕ АЛКАНОВ

Галогенопроизводные углеводородов (алканов), применяемые в медицинской практике, – жидкости: хлорэтил и галотан (фторотан).

Хлорэтил в промышленности получают хлорированием этана в газовой среде или гидрохлорированием этилена:



Галотан получают путем бромирования 1,1,1-трифтор-2-хлорэтана (при 465 °C):

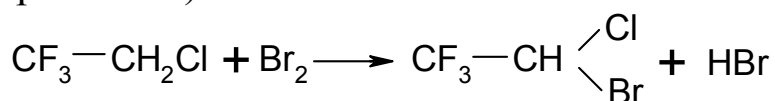


Таблица 1

Свойства галогенпроизводных углеводородов

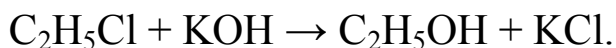
Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание	Т. кип., °C	Плотность, г/см ³
Ethylchloride – хлорэтил	$\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{Cl}$ этилхлорид	Прозрачная, бесцветная, легко летучая жидкость, со своеобразным запахом	12–13	0,919–0,923 (при 0 °C)
Halothane – галотан (фторотан)	$\text{CF}_3\text{--CH} \begin{array}{l} \diagup \text{Cl} \\ \diagdown \text{Br} \end{array}$ 1,1,1-трифтор-2-хлор-2-бромэтан	Прозрачная, бесцветная, тяжелая, подвижная, легко летучая жидкость с запахом, напоминающим хлороформ, сладким и жгучим вкусом	49–51	1,865–1,870

ФС рекомендует отличать хлороформ от галотана визуальным сравнением плотности по отношению к концентрированной серной кислоте. После ее добавления галотан будет находиться в нижнем слое, а хлороформ – в верхнем.

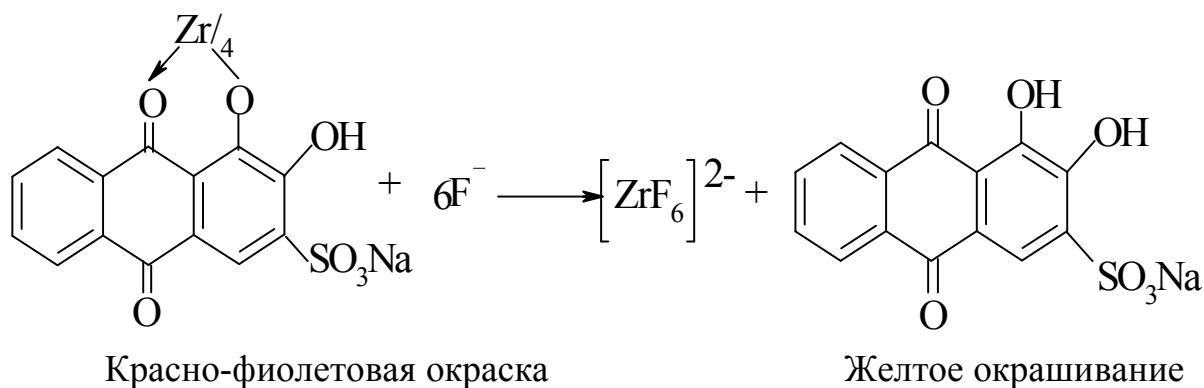
Хлорэтил и галотан трудно- или малорастворимы в воде, но смешиваются во всех соотношениях со спиртом и эфиром, а галотан – со многими эфирными и жирными маслами.

Для испытания подлинности галотана ФС рекомендует устанавливать идентичность ИК-спектров испытуемого вещества и стандартного образца.

Подлинность галогенопроизводных углеводородов устанавливают по физическим константам и по наличию галогена. Для перевода галогена в ионизированное состояние или выделения его в молекулярном виде необходимы различные условия. Хлорэтил легко разрушается с образованием хлорид-иона при кипячении со спиртовым раствором гидроксида калия:

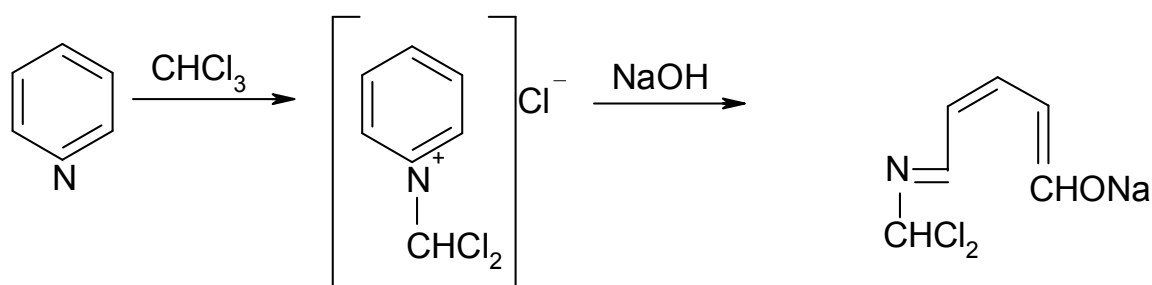


Галотан разрушают до хлорид-, бромид- и фторид-ионов с помощью расплавленного металлического натрия. Образовавшиеся галогенид-ионы затем открывают соответствующими аналитическими реакциями. Для открытия хлоридов используют раствор нитрата серебра. Фторид-ион выявляют с помощью комплекса ализарин-цирконий красно-фиолетового цвета (1%-ный спиртовый раствор ализаринового красного с 2%-ным раствором нитрата циркония в 5%-ной хлороводородной кислоте). В ходе реакции образуется растворимое комплексное соединение циркония с фтором, а окраска из красно-фиолетовой переходит в желтую вследствие выделения свободного ализарина:



Одна из эффективных реакций обнаружения органических полигалогеносодержащих соединений (хлороформа, хлоралгидрата, йодоформа) предложена К. Фудживарой. Она основана на образовании окрашенного в красно-фиолетовый цвет соединения

после нагревания полигалогенида со смесью 10%-го раствора гидроксида натрия и пиридина. Реакцию называют «пиридиновым тестом». Реакцию используют как для идентификации, так и для фотометрического определения, измеряя интенсивность окраски пиридинового слоя при длине волны 540 нм. После добавления уксусной кислоты окраска исчезает. Было установлено, что реакция Фудживара протекает до образования шиффовых оснований глютаконового альдегида:



Аналогичные результаты получаются, если вместо пиридина использовать в качестве реактива никотинамид.

Количественное определение галогенопроизводных углеводов может быть выполнено с помощью дегалогенирования при нагревании со спиртовым раствором щелочи и последующего аргентометрического определения образовавшегося галогенид-иона (хлорэтил).

Галогенопроизводные углеводов хранят по списку Б. Хлорэтил, кипящий при низкой температуре (12–13 °C), необходимо хранить в специальных ампулах или в склянках с затвором в прохладном, защищенном от света месте.

Галотан негорюч и невзрывоопасен, его сохраняют в тщательно закупоренных и заполненных доверху склянках оранжевого стекла небольшого объема в сухом, прохладном, защищенном от света месте. Через шесть месяцев подвергают повторной проверке. Для максимально возможного предотвращения образования токсичных примесей к галотану добавляют стабилизаторы: тимол (0,01 %) и др.

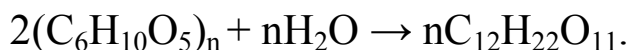
Галогенопроизводные углеводов (хлорэтил и галотан) применяют в медицинской практике в качестве средств для наркоза. Хлорэтил применяют для вводного или очень кратковре-

менного наркоза. Галотан используют в хирургии для газового наркоза. Он легко всасывается и быстро выводится из организма, не раздражает слизистые оболочки, мало влияет на функции почек.

ГЛАВА 2. СПИРТЫ

В медицинской и фармацевтической практике применяют одноатомный спирт этиловый и трехатомный спирт глицерол (глицерин).

Источником получения этилового спирта служит растительное сырье, в котором содержится сахар или крахмал (соки плодов, картофель, рожь, пшеница). Сырье, содержащее крахмал измельчают и запаривают перегретым паром при 140–150°C до образования густой массы в виде клейстера. К охлажденной до 60°C массе добавляют солод – измельченные проросшие зерна ячменя, содержащие фермент амилазу. Амилаза катализирует процесс образования мальтозы из крахмала:



Добавление дрожжей, содержащих фермент мальтазу, приводит к образованию глюкозы:

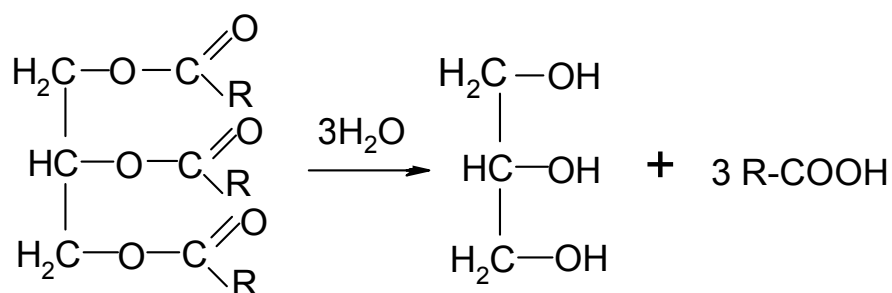


Брожение (до 2–3 суток) завершается при 30–35 °C с участием фермента зимазы, также находящегося в дрожжах. Теоретический выход определяется по уравнению реакции:



Практический выход 90–93 %. Окончание процесса устанавливают по прекращению выделения диоксида углерода. В результате брожения получают бражку, в которой содержится 14–18 % спирта. Ее подвергают ректификации до образования вначале 70%-го, а затем 96%-го спирта-сырца. Он содержит примеси побочных веществ, получающихся при брожении, – метилглиоксаль CH_3COCOH , пировиноградную кислоту CH_3COCOON , ацетальдегид CH_3CON , глицерол, метанол CH_3OH , другие спирты $\text{C}_3\text{--C}_5$, сложные эфиры. Очистку от примесей производят с помощью активированного угля.

Глицерол получают омылением жиров (Шееле, 1779 г.):



В присутствии щелочей или катализаторов образуются глицерол и высокомолекулярные жирные кислоты. Глицерол высокой степени чистоты и практически со 100%-ным выходом (П.В. Науменко, М.В. Иродов, П.И. Чуков) получают при нагревании жира в автоклаве с одновременной подачей перегретого пара при давлении 2200 кПа и температуре 220 °С. В этих условиях расщепление жиров происходит без катализатора.

Таблица 2

Свойства спиртов

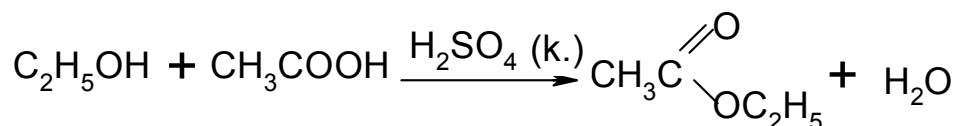
Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание	Объемная доля, %	Т. кип., °С	Плотность, г/см
Spiritus aethylicus 95 % – спирт этиловый 95%-ный	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	Прозрачная, бесцветная, подвижная летучая жидкость с характерным спиртовым запахом и жгучим вкусом	95–96	78	0,812–0,808
Spiritus aethylicus 90, 70 et 40 % – спирт этиловый 90, 70, 40%-ный	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	Прозрачная, бесцветная жидкость с характерным спиртовым запахом	90–91; 70–71; 39,5–40,5	78	0,830–0,826; 0,886–0,883; 0,949–0,947
Glycerol – глицерол (глицерин)	$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{HC}-\text{OH} \\ \\ \text{H}_2\text{C}-\text{OH} \end{array} $	Прозрачная, бесцветная сиропообразная жидкость без запаха, сладкого вкуса, нейтральной реакции. Гигроскопичен	88–91	290	1,223–1,233

Имеются фармакопейные статьи на спирт этиловый – 95; 90, 70, 40%-ный и ФС на глицерол. Спирт этиловый и глицерол – жидкие вещества, отличающиеся по плотности, температуре кипения, вкусу и запаху.

Спирт этиловый 95%-ный легко воспламеняется и горит синеватым слабосветящимся бездымным пламенем.

Спирт этиловый смешивается во всех соотношениях с водой, ацетоном, глицеролом. Глицерол смешивается с водой и этанолом, но практически нерастворим в жирных маслах и очень малорастворим в эфире.

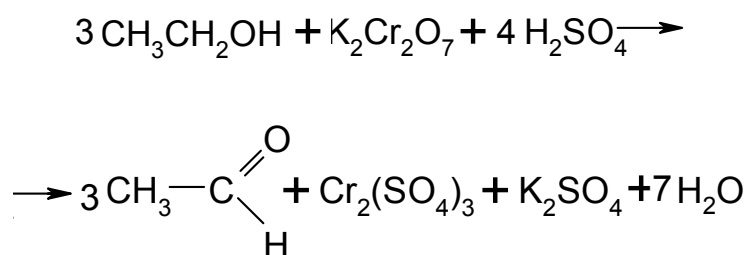
Для испытания на подлинность спирта этилового используют реакцию образования сложного эфира с уксусной кислотой:



Образующийся этилацетат имеет своеобразный фруктовый запах. Идентифицировать спирт этиловый можно также по реакции образования йодоформа (желтый осадок с характерным запахом):

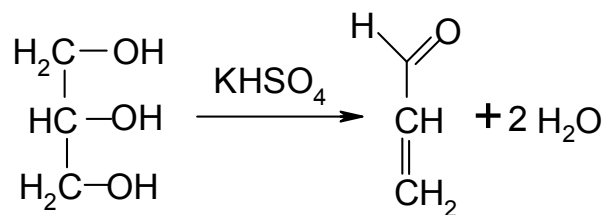


Этанол идентифицируют цветной реакцией с раствором дихромата калия. В присутствии серной кислоты происходит образование солей хрома (III), имеющих зеленое окрашивание, и появляется запах ацетальдегида:



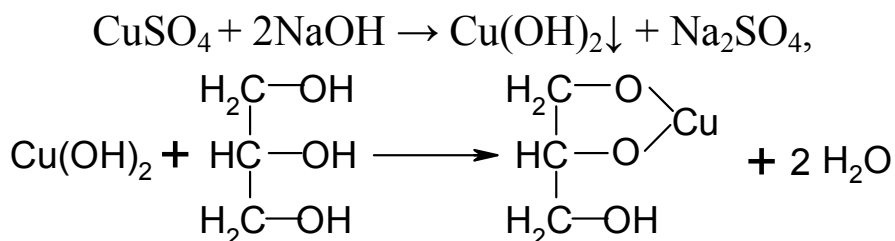
Ацетальдегид образуется также при окислении этанола перманганатом калия в сернокислой среде. Если пробирку с реакционной смесью накрыть фильтровальной бумагой, смоченной раствором нитропруссид натрия и пиперидином, то выделяющийся ацетальдегид приведет к появлению синего пятна.

Подлинность глицерола устанавливают по образованию непредельного альдегида – акролеина – под действием водоотнимающих веществ (например, гидросульфата калия):



Акролеин имеет неприятный раздражающий запах. Выделяющийся акролеин, как и ацетальдегид, можно обнаружить с помощью цветных реакций на альдегиды. Реактивами смачивают фильтровальную бумагу, которой накрывают пробирку с реакционной смесью. Такими реактивами могут быть раствор нитропруссиды натрия в присутствии пиридина (синее окрашивание) или фуксинсернистая кислота (красное окрашивание), реактив Несслера (черное окрашивание). Образование акролеина происходит также при нагревании смеси глицерола с борной кислотой.

Открывают глицерол с помощью реакции образования глицерата меди. Смешивают предварительно 5%-ный раствор сульфата меди с раствором гидроксида натрия. К выпавшему голубому осадку гидроксида меди прибавляют несколько капель глицерола. Осадок растворяется с образованием темно-синего раствора глицерата меди, не изменяющегося при кипячении:



МФ рекомендует для установления подлинности глицерола цветную реакцию с бихроматом калия. При наслаивании его раствора на смесь глицерола с азотной кислотой на границе слоев жидкостей появляется голубое кольцо, не диффундирующее в нижний слой.

Спирт этиловый и глицерол могут содержать примеси различных веществ, образовавшихся в процессе производства или хранения. Поэтому спирт этиловый подвергают проверке на содержание примесей восстанавливающих веществ, органических оснований, альдегидов, сивушных масел, дубильных и других экстрактивных веществ, метилового спирта, фурфурола. Примесь метилового спирта и других летучих примесей определяют методом ГЖХ на приборе с пламенно-ионизационным детектором, используя в качестве внутреннего стандарта уксусный альдегид.

Площадь пика метанола не должна превышать площадь пика стандартного более чем в три раза (не более 0,02 %), а остальных пиков – не более 0,005 %. Для определения метанола в этаноле использован метод ЯМР-спектроскопии. Способ основан на измерении соотношения величины сигналов ^1H протонов метильной группы метанола относительно сигнала ^{13}C углерода этанола.

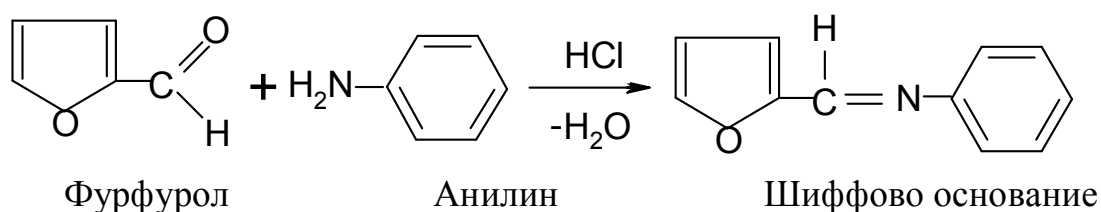
Примесь метанола можно обнаружить химическим методом, используя реакцию окисления перманганатом калия (МФ):



Образовавшийся формальдегид открывают с помощью хромотроповой кислоты (реакция должна быть отрицательной).

Восстанавливающие вещества обнаруживают по степени обесцвечивания 0,02%-го раствора перманганата калия (сравнение с этанолом). Допустимое содержание примеси альдегидов устанавливают по величине оптической плотности окраски продукта взаимодействия с фуксинсернистой кислотой при длине волны 536 нм (не более 0,25).

Фурфурол (продукт разложения целлюлозы) обнаруживают по цветной реакции с анилином в присутствии концентрированной хлороводородной кислоты (розовое окрашивание). Образуется шиффово основание:

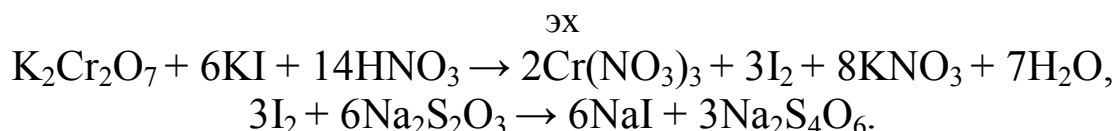
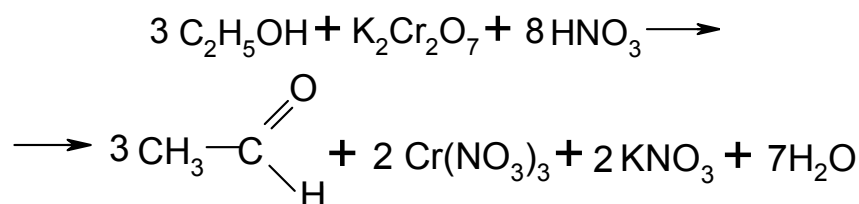


При оценке чистоты глицерола устанавливают кислотность и щелочность, содержание воды (11,5–15,5 %), эфирное число (не более 0,65), примеси акролеина и других восстанавливающих, а также легко обугливающих органических веществ.

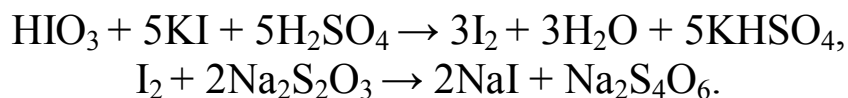
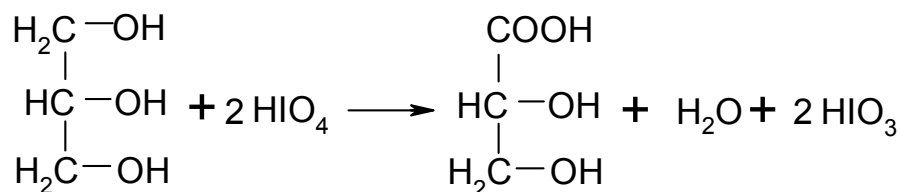
Количественное содержание спирта этилового определяют методами ГЖХ и ВЭЖХ, с помощью ареометра или спиртометра, в жидких лекарственных формах в соответствии с ГФ XI по плотности отгонов или по температуре кипения водно-спиртовых смесей.

Количественное содержание спирта этилового определяют также химическим методом, основанным на окислении спирта до ацетальдегида с помощью 0,1 М раствора дихромата калия. Из-

быток последнего устанавливают йодометрическим методом (индикатор – крахмал):

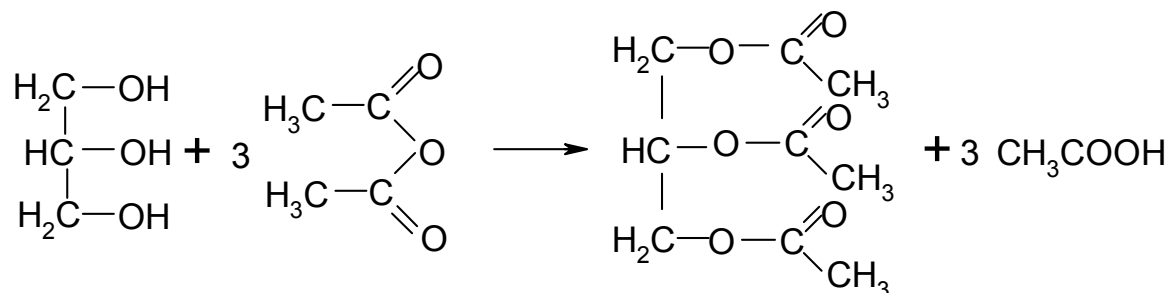


ФС рекомендует выполнять количественное определение глицерола путем его окисления йодной кислотой до образования глицериновой кислоты. Образовавшуюся йодноватую кислоту определяют методом йодометрии после добавления йодида калия и серной кислоты:



Методика количественного определения, рекомендуемая МФ, отличается тем, что образующуюся глицериновую кислоту титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия, используя рН-метр (до рН 8,1) и параллельно выполняя контрольный опыт.

Для количественного определения глицерола можно использовать реакцию образования сложного эфира:



Содержание глицерола рассчитывают либо по избытку уксусного ангидрида, либо по количеству титрованного раствора щелочи, израсходованного на гидролиз выделенного из реакционной смеси уксусно-глицеринового эфира.

Спирт этиловый и глицерол хранят в хорошо закупоренной таре (спирт – вдали от огня), в прохладном месте, учитывая летучесть спирта и способность глицерола поглощать пары воды, содержащиеся в воздухе.

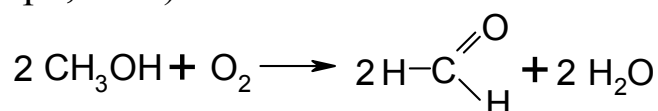
Спирт этиловый при приеме внутрь вызывает наркотический эффект. Спирт этиловый применяют наружно как антисептическое и раздражающее средство для обтираний, компрессов и т.п. Глицерол в виде 84–88%-ной смеси с водой при наружном применении оказывает смягчающее действие.

Спирт этиловый – один из наиболее широко употребляемых органических растворителей для получения настоек, экстрактов, лекарственных форм для наружного применения. Глицерол входит в состав основ для приготовления мазей, мылец и других лекарственных форм.

ГЛАВА 3. АЛЬДЕГИДЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ

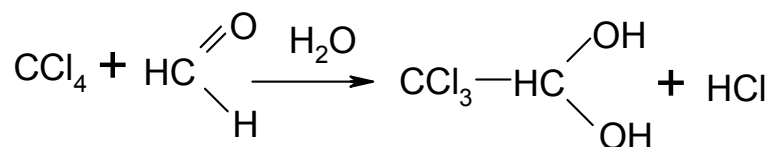
В медицинской практике применяют раствор формальдегида (формалин) и хлоралгидрат. Синтезируют альдегиды окислением первичных спиртов.

Формальдегид получают окислением метилового спирта кислородом воздуха. Смесь паров метилового спирта и воздуха пропускают через нагретые до 500–600 °С трубки, наполненные катализатором (медь, серебро, кокс):

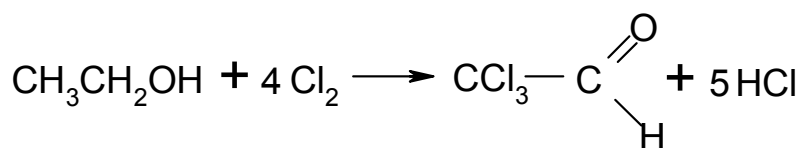


После охлаждения формальдегид (бесцветный газ с острым запахом) растворяют в воде до получения 36,5–37,5%-го водного раствора, который называют *формалином*.

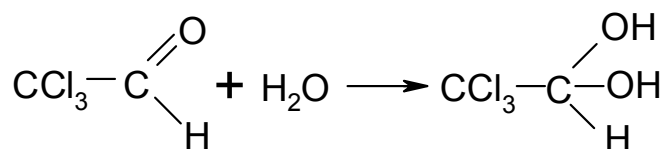
Один из способов получения хлоралгидрата основан на взаимодействии тетрахлорметана с формальдегидом при пропускании их паров над тонкоизмельченными металлами (медь):



Хлоралгидрат может быть получен электрохимическим окислением этилового спирта в присутствии хлоридов натрия и калия. Электролиз приводит к образованию хлора (анод) и водорода (катод). Хлор, взаимодействуя с этанолом в щелочной среде, превращает его через ряд промежуточных продуктов в хлораль:



Полученный хлораль – жидкость (Т. кип. 97,7 °С), которая активно взаимодействует с водой, образуя кристаллическое вещество – хлоралгидрат. Для получения лекарственного вещества гидратацию осуществляют при взаимодействии 100 ч. хлорала с 12,2 ч. воды:



Один из применяемых в медицине альдегидов представляет собой водный раствор формальдегида, а другой – кристаллическое лекарственное вещество – хлоралгидрат (табл. 3). Оба имеют своеобразный острый запах. Хлоралгидрат образует с рядом веществ эвтектические смеси.

Таблица 3

Свойства альдегидов

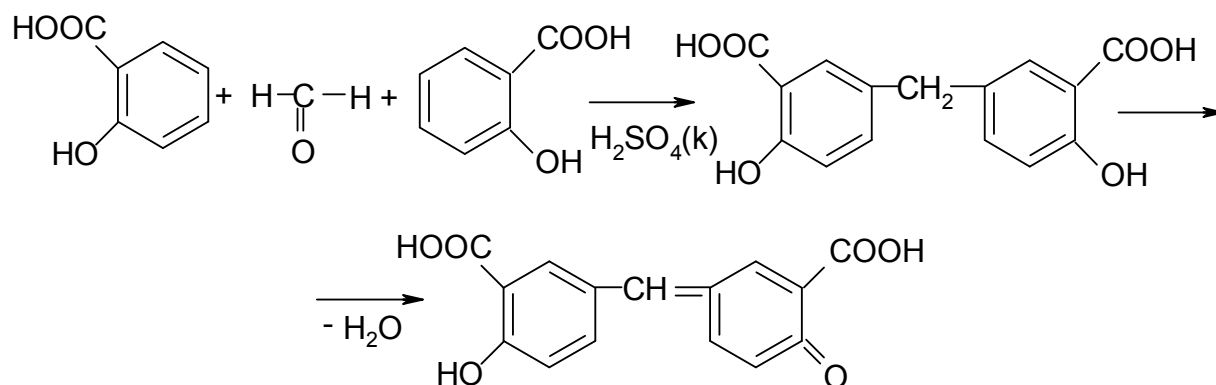
Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Solutio Formaldehydi – раствор формальдегида, Formalinum – формалин	$\text{HC} \begin{array}{l} \nearrow \text{O} \\ \searrow \text{H} \end{array}$	Прозрачная бесцветная жидкость со своеобразным острым запахом. Т. пл. 1,078–1,093 г/см ³
Chloral hydrate – хлоралгидрат	$\text{CCl}_3-\text{CH} \begin{array}{l} \nearrow \text{OH} \\ \searrow \text{OH} \end{array}$ <p>2,2,2-трихлорэтандиол-1,1</p>	Бесцветные прозрачные кристаллы или белый кристаллический порошок с характерным острым запахом. Т. пл. 49–55 °С. Гигроскопичен. Медленно улетучивается на воздухе

Хлоралгидрат очень легко растворим в воде, этаноле и эфире, легко растворим в хлороформе. Раствор формальдегида смешивается с водой и этанолом.

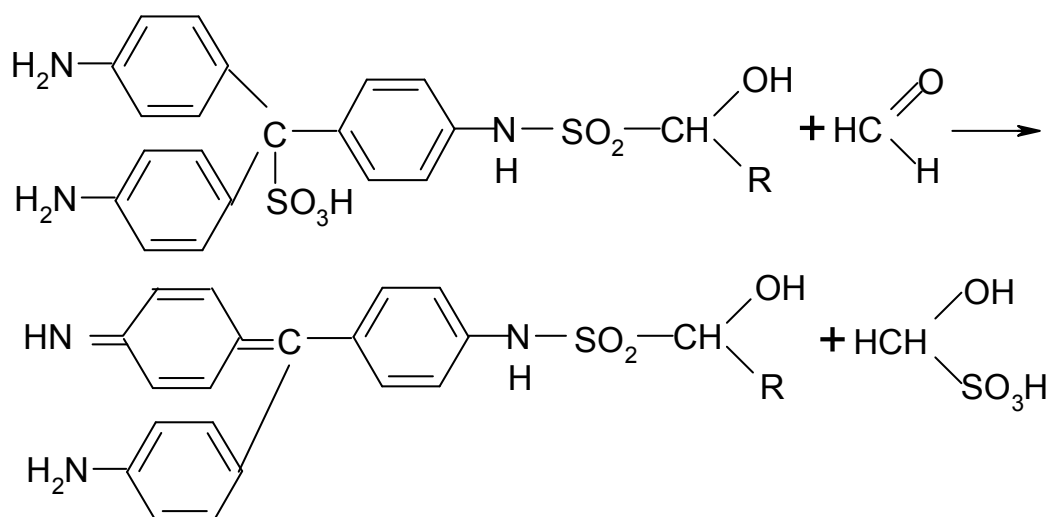
Для идентификации альдегидов широко используются цветные реакции с аминами и фенолами. Образующиеся продукты конденсации имеют различную окраску, зависящую от структуры, как альдегида, так и реагента. Поэтому альдегиды широко используют в качестве реактивов на производные фенолов и аминов.

Идентифицировать формальдегид можно с помощью реакций образования окрашенных продуктов взаимодействия с хромотроповой или салициловой кислотами в присутствии концентрированной серной кислоты. ФС рекомендует для этого использовать салициловую кислоту (появляется красное окрашивание). Обра-

зующееся окрашенное соединение называется *ауриновым (арил-метановым) красителем*. Оно имеет пара-хиноидную структуру:

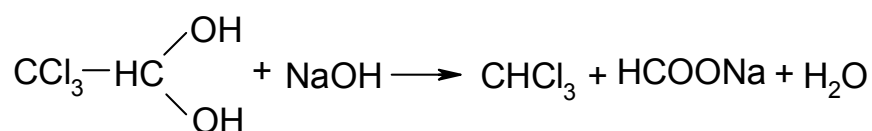


Формальдегид дает положительную реакцию с фуксинсернистой кислотой. Появляется красно-фиолетовое окрашивание, так как формальдегид связывает сернистую кислоту и переводит краситель в хиноидную структуру:



Красно-фиолетовый

Подлинность хлоралгидрата можно установить по образованию хлороформа под действием гидроксида натрия (при комнатной температуре):

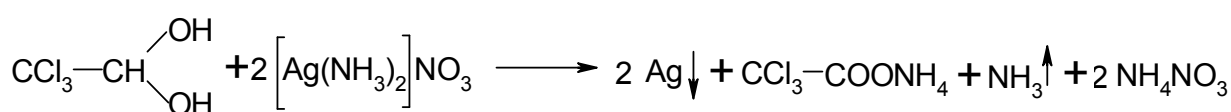
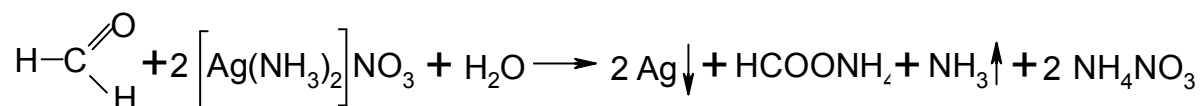
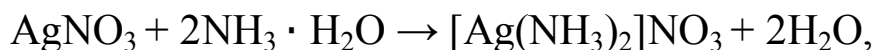


Выделившийся хлороформ обнаруживают по запаху, помутнению жидкости или с помощью цветных реакций.

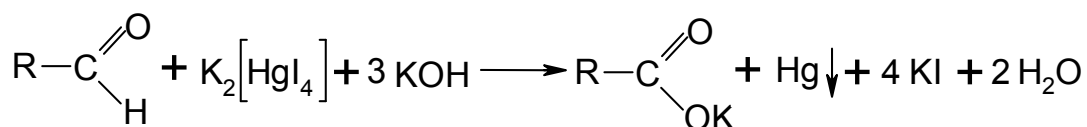
Эту же реакцию ФС рекомендует для количественного определения хлоралгидрата. Навеску растворяют в избытке 0,1 М раствора гидроксида натрия, перемешивают и через 2 мин. оттитро-

вызывают 0,1 М раствором хлороводородной кислоты (индикатор фенолфталеин).

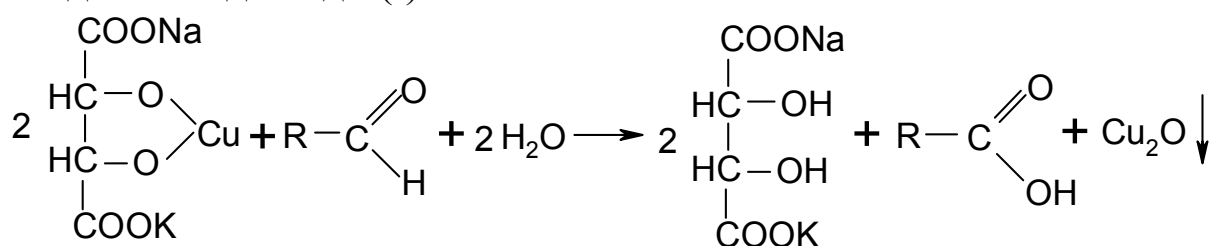
Для установления подлинности раствора формальдегида и хлоралгидрата ФС рекомендуют использовать общую на альдегиды реакцию восстановления серебра (реакцию серебряного зеркала):



Общими для альдегидов являются и другие реакции окисления. Они дают положительную реакцию с реактивом Несслера, при нагревании происходит образование бурого осадка металлической ртути:



При взаимодействии с реактивом Фелинга (смесь водного раствора сульфата меди и щелочного раствора натрия-калия тартрата) после нагревания до кипения выпадает кирпично-красный осадок оксида меди (I):

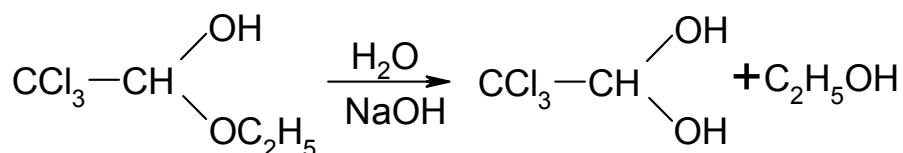


Альдегиды можно также идентифицировать по образованию окрашенных в желтый цвет шиффовых оснований при взаимодействии с первичными ароматическими аминами. Раствор хлоралгидрата при добавлении раствора сульфида натрия приобретает желтую окраску, переходящую при нагревании в красную с образованием желтого осадка. Формальдегид с фенилгидразином

и гексацианоферратом (III) калия в щелочной среде дает цветную реакцию (красное окрашивание).

При определении степени чистоты раствора формальдегида устанавливают предельное содержание в нем примеси муравьиной кислоты (методом нейтрализации). Муравьиная кислота образуется в процессе синтеза формальдегида в результате его окисления. ФС допускает содержание примеси муравьиной кислоты не более 0,2 %.

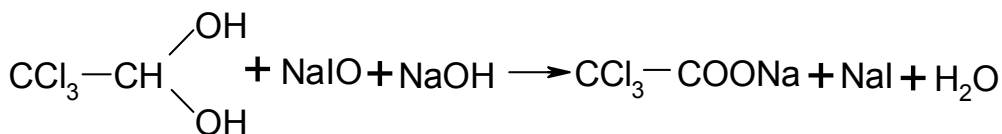
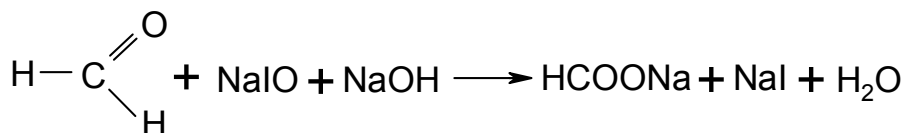
Примесью в хлоралгидрате может быть промежуточный продукт синтеза – трихлорполуацеталь (хлоралалкоголят), который обнаруживают по образованию йодоформа в щелочной среде при действии йодом:



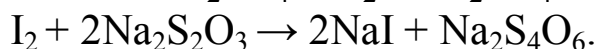
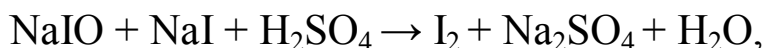
Количественное определение формальдегида в растворе и хлоралгидрата можно провести, используя реакцию окисления альдегидов йодом в щелочной среде. Йод при этом образует гипойодит (сильный окислитель):



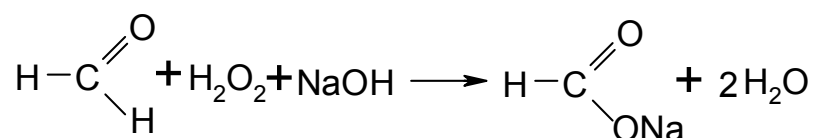
Гипойодит окисляет альдегиды до кислот:



Затем добавляют избыток серной кислоты, непрореагировавший гипойодит превращается в йод, который оттитровывают тиосульфатом натрия:

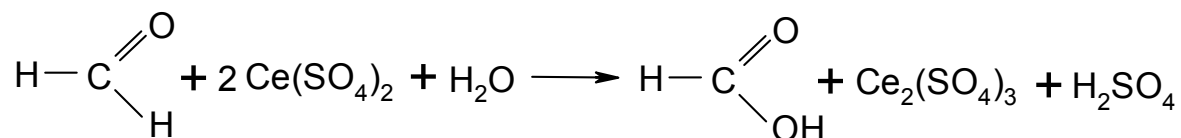


Аналогичный химический процесс происходит при окислении формальдегида пероксидом водорода в щелочной среде:



Эту реакцию используют для определения формальдегида. Окисление должно проводиться в присутствии точно отмеренного количества 1,0 М раствора гидроксида натрия. Эквивалентное его количество расходуется на нейтрализацию образующейся муравьиной кислоты, а избыток оттитровывают 1,0 М раствором хлороводородной кислоты.

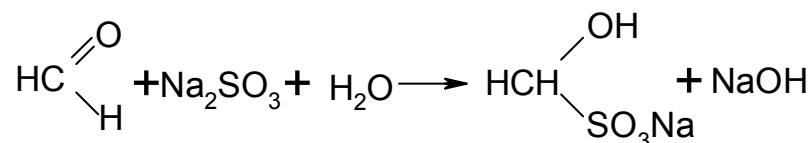
Окисление происходит и при цериметрическом определении формальдегида. Действуют избытком титрованного раствора сульфата церия (IV):



Избыток его оттитровывают раствором соли Мора:



Известен также сульфитный метод определения формальдегида, основанный на его взаимодействии с раствором сульфита натрия. Выделяется эквивалентное количество гидроксида натрия:

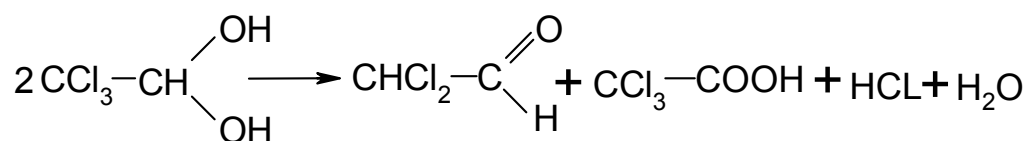


Его оттитровывают 1,0 М раствором хлороводородной кислоты. В условиях аптеки формальдегид в растворах определяют также рефрактометрическим методом, а в лабораторных условиях – методом ВЭЖХ.

Раствор формальдегида следует хранить в хорошо закрытых склянках при температуре не ниже +9 °С. При более низкой температуре происходит полимеризация с образованием параформа (параформальдегида) $[\text{CH}_2\text{O}]_n$ – твердого белого вещества. Для предохранения от полимеризации к раствору добавляют до 1 % метилового спирта.

Подобно формальдегиду хлораль постепенно полимеризуется в белую аморфную массу (парахлораль), нерастворимую в воде, разбавленных кислотах, органических растворителях.

Хлоралгидрат хранят по списку Б в сухом прохладном месте, в хорошо укупоренной таре, предохраняя от действия света, так как он гигроскопичен (особенно при повышенной влажности) и медленно улетучивается на воздухе. В водных растворах и на свету хлоралгидрат разлагается с образованием дихлоруксусного альдегида и трихлоруксусной кислоты:

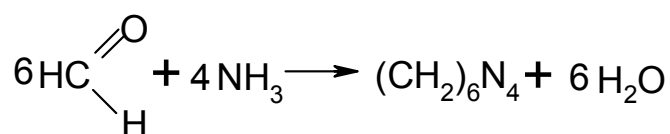


Раствор формальдегида применяют наружно как антисептическое средство в виде 0,5–1,0%-ных растворов для дезинфекции рук, кожи, инструментов. Хлоралгидрат в дозах 0,2–0,5 г на прием оказывает успокаивающее, а в дозах 0,5–1,0 г – снотворное и противосудорожное действие.

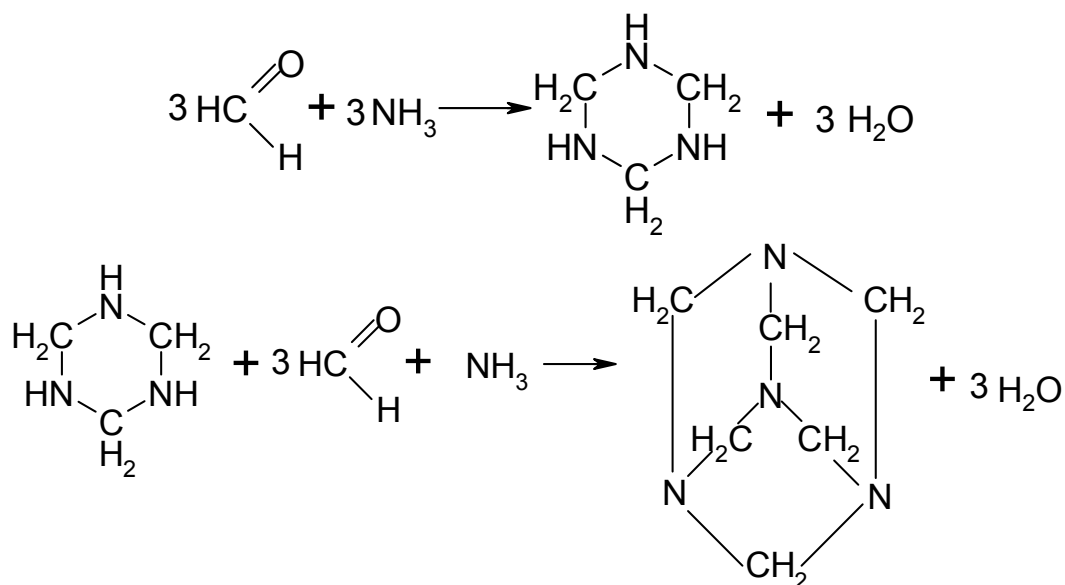
3.1. Гексаметиленetetрамин (метенамин)

Гексаметилентетрамин представляет собой продукт конденсации формальдегида и аммиака. По химическому строению гексаметилентетрамин может быть отнесен к гетероциклическим соединениям, производным 1,3,5-триамина. Способы его испытаний и фармакологическое действие основаны на реакциях гидролиза, сопровождающихся образованием формальдегида. Поэтому гексаметилентетрамин рассматривают вместе с другими альдегидами. В современной номенклатуре лекарственных веществ он известен как метенамин.

Источником получения метенамина (впервые он был синтезирован из параформальдегида и аммиака А.М. Бутлеровым в 1860 г., но медицинское применение нашел только в 1895 г.) служит раствор формальдегида. Его смешивают с избытком 25%-го раствора аммиака и упаривают в вакууме при 40–50 °С:



Синтез метенамина состоит из двух стадий. Вначале происходит конденсация трех молекул формальдегида и трех молекул аммиака с образованием трииминопроизводного (гидрированного 1,3,5-триазина). Последнее затем конденсируется с тремя молекулами формальдегида и одной молекулой аммиака:



Для освобождения от примесей метенамина, применяемого в медицине (табл. 4), его подвергают дополнительной очистке активированным углем, кристаллизуют, выпаривая из водного раствора, и перекристаллизовывают из этанола.

Таблица 4

Свойства метенамина (гексаметилентетрамина)

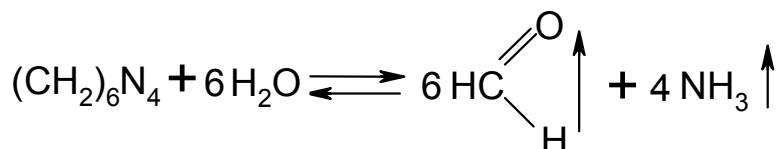
Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Methenamine – метенамин (гексаметилентетрамин)		Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха

Метенамин легко растворим в воде, растворим в этаноле и хлороформе, но очень мало растворим в эфире. Характерное его свойство – способность возгоняться без плавления. Он горюч и используется как «сухой спирт».

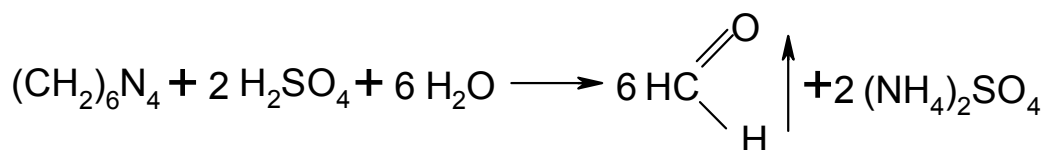
Для подтверждения подлинности сравнивают ИК-спектры поглощения испытуемого метенамина в области 4000–400 см⁻¹ с прилагаемым к ФС рисунком спектра.

Подобно большинству гетероциклических азотсодержащих соединений, метенамин из растворов осаждается пикриновой кислотой (желтый осадок), раствором йода в растворе йодида калия (красно-бурый осадок); бромной водой (оранжево-желтый осадок). Эти реакции используют для его идентификации. Метенамин осаждает из растворов ионы железа (III), алюминия, хрома (III), титана (IV).

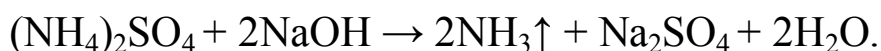
Метенамин устойчив к действию щелочей, а его растворы в воде довольно легко (особенно при нагревании) гидролизуются с образованием исходных продуктов синтеза:



Реакция гидролиза ускоряется в кислой среде. Образующийся формальдегид можно обнаружить различными реактивами (например, салициловой кислотой, хромотроповой кислотой и т.д.). Реакцию гидролиза в кислой среде ФС рекомендует для испытания на подлинность:

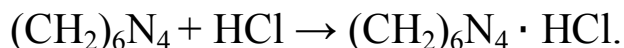


Идентифицируют метенамин по запаху выделяющегося формальдегида при нагревании с разведенной серной кислотой. Если затем добавить избыток щелочи и вновь нагреть, то появляется запах аммиака:



Процесс гидролиза в кислой среде протекает количественно, поэтому данная реакция рекомендована ФС для определения метенамина. С этой целью навеску метенамина кипятят с избытком 0,1 М раствора серной кислоты. Избыток кислоты оттитровывают 0,1 М раствором щелочи (индикатор – метиловый красный).

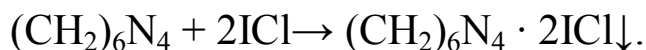
Метенамин, ввиду наличия в его молекуле четырех атомов азота, имеет в водных растворах щелочную реакцию. Поэтому количественное определение можно также выполнить методом кислотно-основного титрования, без реакции гидролиза. Образуются малоустойчивые соли:



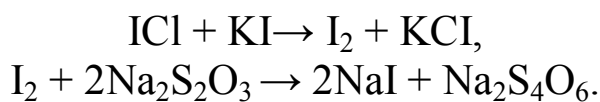
В качестве индикатора используют смесь метилового оранжевого и метиленового синего.

Метенамин может быть количественно определен йодометрическим методом, так как образует с йодом малорастворимый полийодид $(\text{CH}_2)_6\text{N}_4 \cdot 2\text{I}_2$. Однако он частично растворяется в растворе йодида калия. Это ограничивает применение данного метода, так как требует приготовления титранта с меньшим содержанием йодидов.

Более широко применим йодхлорометрический метод, основанный на образовании нерастворимого в воде комплексного соединения метенамина с йодмоноклоридом:



Определение выполняют обратным йодхлорометрическим методом. После отфильтровывания образовавшегося комплекса избыток йодмоноклорида титруют в присутствии йодида калия:



Метенамин хранят в хорошо укупоренной таре при температуре не выше $+20^\circ\text{C}$, учитывая его способность возгоняться. Так как он легко гидролизуется в растворах, их нельзя стерилизовать.

Применяют метенамин как антисептическое средство внутрь по 0,5–1,0 г и внутривенно по 5–10 мл 40%-го раствора.

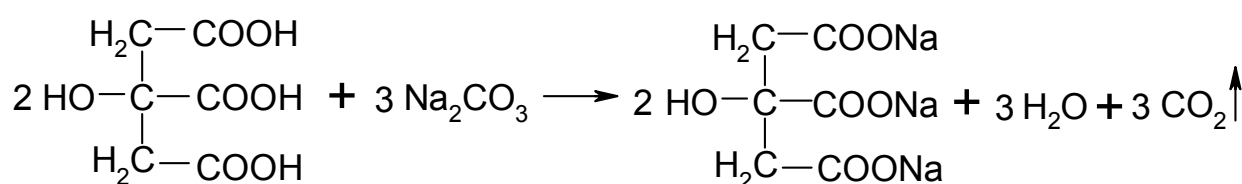
ГЛАВА 4. СОЛИ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

В медицинской практике используют соли карбоновых кислот: калия ацетат, кальция лактат, натрия цитрат для инъекций, кальция глюконат, натрия вальпроат.

Калия ацетат получают нейтрализацией уксусной кислоты эквивалентным количеством карбоната калия:



Для получения натрия цитрата нейтрализуют (до слабощелочной реакции) раствор лимонной кислоты:

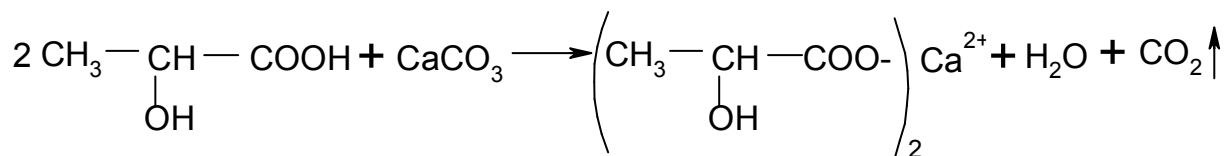
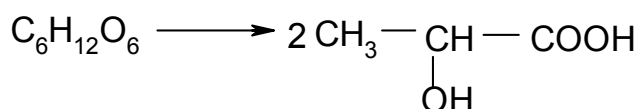


Лимонная кислота

Натрия цитрат

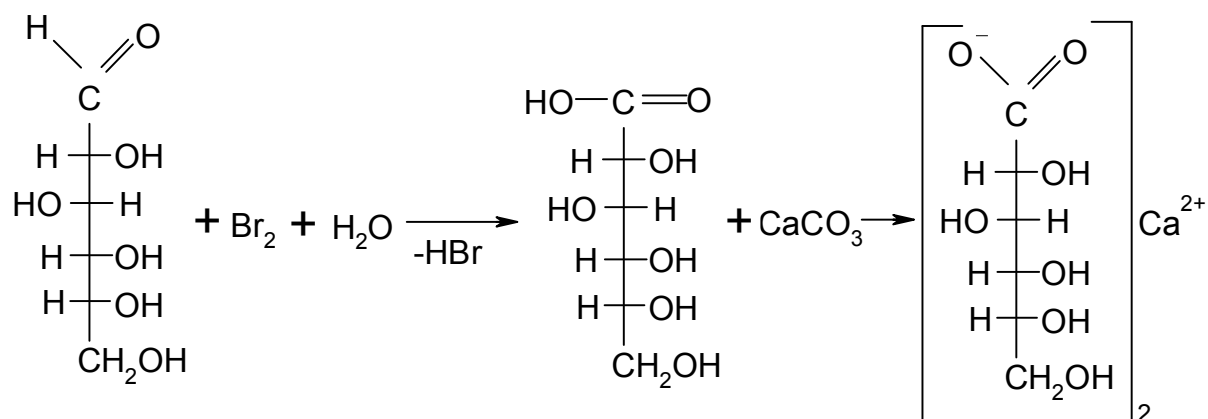
Для очистки от примесей натрия цитрат перекристаллизовывают из этанола.

Кальциевые соли молочной и глюконовой кислот получают окислением глюкозы в присутствии соединений кальция. Молочная кислота образуется в результате брожения глюкозы (или других сахаристых веществ). Процесс происходит под влиянием культур молочнокислых бактерий при 35–45 °С. Образующуюся молочную кислоту нейтрализуют, добавляя карбонат кальция:



Кальция глюконат получают электрохимическим окислением глюкозы в присутствии бромида кальция и карбоната кальция. При электролизе бромида кальция на аноде выделяется свободный бром, который окисляет глюкозу до глюконовой кислоты. Глюконовая и бромоводородная кислоты нейтрализуются карбонатом кальция. Образующийся бромид кальция вновь подвергают

электролизу. Общая схема происходящего процесса может быть выражена в виде следующих уравнений химических реакций:



Сравнительные данные о физических свойствах солей карбоновых кислот (табл. 5) указывают на то, что они представляют собой белые кристаллические вещества, гигроскопичные (калия ацетат) или выветривающиеся на воздухе (кальция лактат, натрия цитрат) ввиду наличия кристаллизационной воды. Соли уксусной и лимонной кислот имеют солоноватый вкус, а калия ацетат – слабый запах уксусной кислоты. Соли щелочных металлов (калия ацетат, натрия вальпроат и натрия цитрат) легко растворимы в воде.

Кальциевые соли медленно растворимы в воде, но в кипящей воде их растворимость значительно улучшается (кроме цитрата кальция). В этаноле растворим калия ацетат, легко растворим натрия вальпроат. Остальные соли в этаноле практически нерастворимы.

Таблица 5

Свойства солей карбоновых кислот

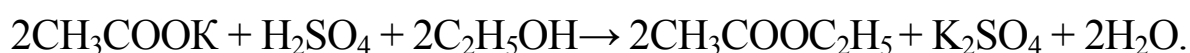
Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Potassium Acetate (Kalii acetat) – калия ацетат	CH_3COOK	Белый кристаллический порошок со слабым запахом уксусной кислоты. Гигроскопичен. На воздухе расплывается
Valproic Acid Sodium Salt – натрия вальпроат	$ \begin{array}{c} \text{H}_7\text{C}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}-\text{C}=\text{O} \\ \diagup \\ \text{H}_7\text{C}_3 \end{array} \text{ONa} $	Белый или почти белый кристаллический порошок без запаха или почти без запаха

Calcium Lactate – кальция лактат	$\left(\begin{array}{c} \text{CH}_3 - \text{CH} - \text{COO}^- \\ \\ \text{OH} \end{array} \right)_2 \text{Ca}^{2+} \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$	Белый аморфный порошок почти без запаха, выветривающийся на воздухе
Sodium Citrate (Natrii citras pro injectionibus) – натрия цитрат для инъекций	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C} - \text{COONa} \\ \\ \text{HO} - \text{C} - \text{COONa} \\ \\ \text{H}_2\text{C} - \text{COONa} \end{array} \cdot 5.5 \text{H}_2\text{O}$	Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, выветривающийся на воздухе
Calcium Gluconat – кальция глюконат	$\left[\begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{H} - \text{OH} \\ \\ \text{HO} - \text{H} \\ \\ \text{H} - \text{OH} \\ \\ \text{H} - \text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array} \right]_2 \text{Ca}^{2+} \cdot \text{H}_2\text{O}$	Белый зернистый или кристаллический порошок без запаха

Для испытания подлинности ФС рекомендуют использовать ИК-спектры лекарственных веществ, которые должны полностью совпадать с полосами поглощения прилагаемых к ФС рисунков спектров.

С помощью соответствующих аналитических реакций устанавливают наличие ионов калия, натрия и кальция в растворах солей карбоновых кислот.

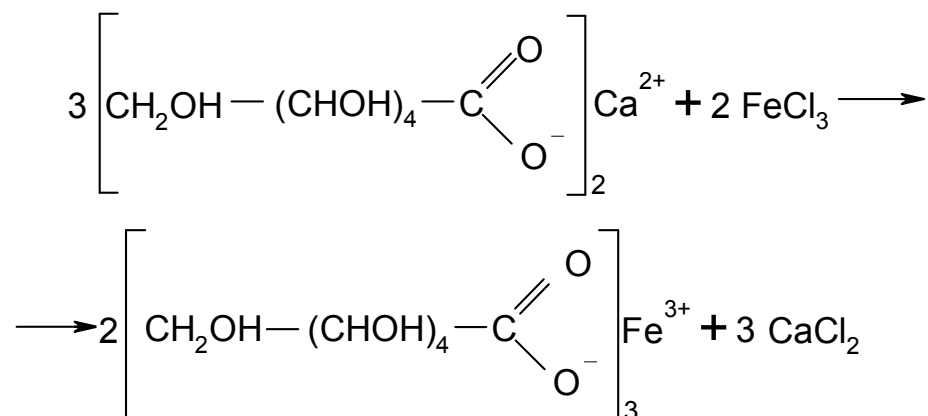
Ацетат-ион в калия ацетате обнаруживают реакцией образования сложного эфира при взаимодействии с этиловым спиртом и концентрированной серной кислотой. Этилацетат имеет характерный фруктовый запах:



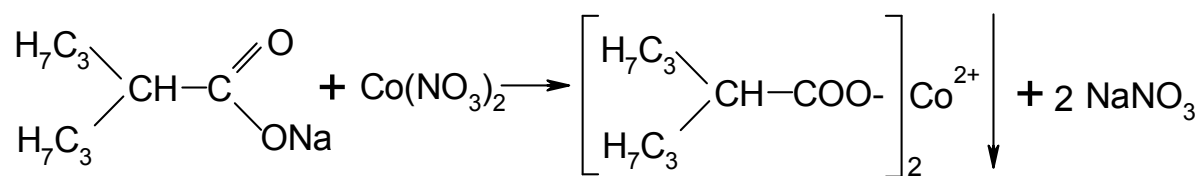
Ацетат-ион в нейтральных растворах образует с хлоридом железа (III) соединения, окрашенные в интенсивно-красный или буро-красный цвет:



Анион глюконовой кислоты приобретает в тех же условиях светло-зеленое окрашивание:

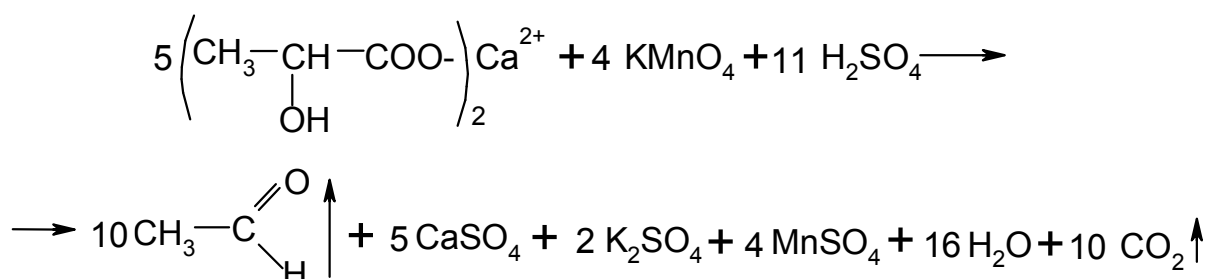


Натрия вальпроат, взаимодействуя с раствором нитрата кобальта, образует пурпурный осадок вальпроата кобальта, растворимый в тетрахлорметане (четырёххлористом углероде):



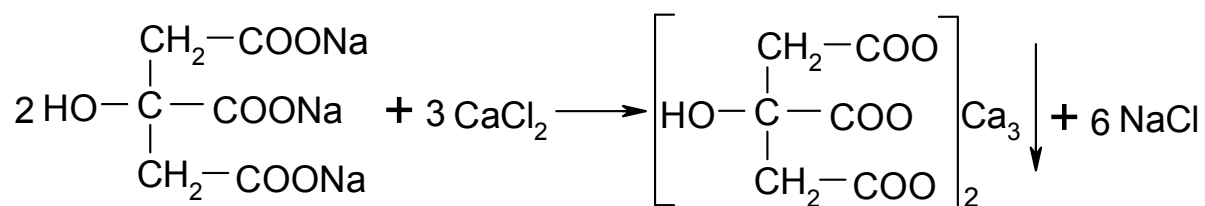
Для обнаружения глюконат-иона используют также реакцию образования фенилгидразида глюконовой кислоты, температура плавления которого 200 °С. Испытание выполняют, нагревая кальция глюконат на водяной бане в течение 30 мин. со свежеперегнанным фенилгидразином и ледяной уксусной кислотой. Для более быстрой кристаллизации потирают стеклянной палочкой внутреннюю часть пробирки. Кальция глюконат восстанавливает нитрат серебра при нагревании в нейтральном растворе. В кислой среде и в присутствии аммиака восстановления не происходит.

Лактат-ион идентифицируют разложением перманганатом калия в кислой среде. Образуется ацетальдегид, имеющий характерный запах:



Образовавшийся ацетальдегид можно также обнаружить в парах по почернению полоски фильтровальной бумаги, смоченной реактивом Несслера, или по образованию синего пятна на полоске бумаги, смоченной смесью раствора нитропруссид натрия и пиперидина.

Испытание подлинности цитрат-иона основано на образовании цитрата кальция. Характерное свойство этой соли – уменьшение растворимости при нагревании раствора. Поэтому после добавления хлорида кальция раствор остается прозрачным, а при последующем кипячении выпадает белый осадок:

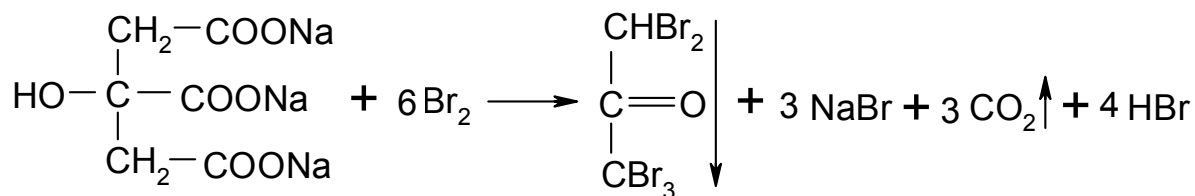


Выпавший осадок растворим в хлороводородной кислоте. Цитрат (гидроцитрат)-ион можно обнаружить действием раствора ванилина в концентрированной серной кислоте. После нагревания на водяной бане в течение 5 мин. и последующего добавления воды возникает зеленое окрашивание.

При нагревании натрия цитрата с уксусным ангидридом и пиридином или несколькими кристаллами никотиновой кислоты появляется карминово-красное окрашивание. Винная кислота и ее соли в этих условиях приобретают зеленую окраску.

При сплавлении цитратов с мочевиной или резорцином образуются флуоресцирующие продукты.

Прибавление к натрия цитрату бромной воды и нескольких капель разведенной азотной кислоты приводит к образованию белого кристаллического осадка пентабромацетона:

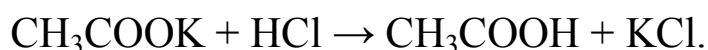


Эту химическую реакцию используют для гравиметрического определения натрия цитрата.

Учитывая, что способы получения солей карбоновых кислот основаны на взаимодействии карбоновых кислот с карбонатами, при испытании на чистоту устанавливают пределы кислотности

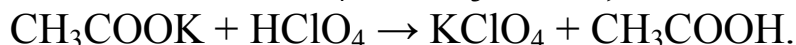
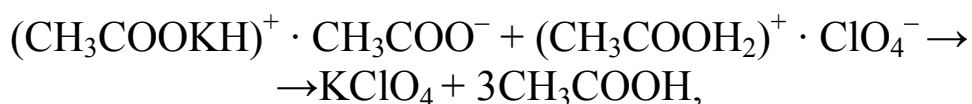
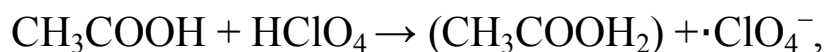
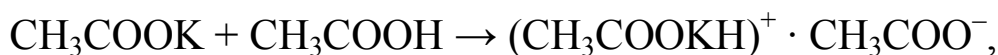
или щелочности. Для выполнения испытаний используют определение рН растворов, титрование со специально подобранными индикаторами.

Количественно соли щелочных металлов можно определить методом кислотно-основного титрования. Калия ацетат, представляющий собой соль сильного основания и слабой кислоты, титруют в водной среде раствором хлороводородной кислоты:



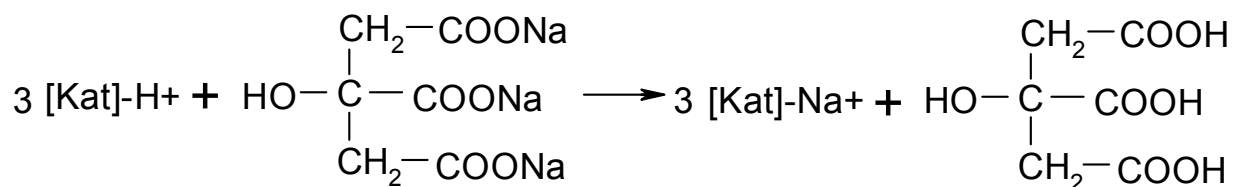
Индикатором служит раствор тропеолина (рН перехода 1,3–3,2).

ФС рекомендует проводить титрование калия ацетата в неводной среде. Навеску растворяют в ледяной уксусной кислоте и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый):



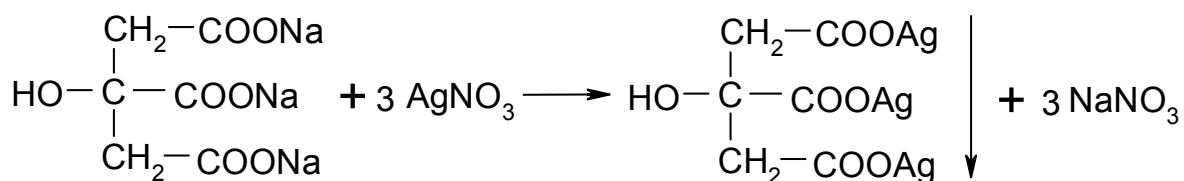
Аналогично определяют в неводной среде количественное содержание натрия цитрата и натрия вальпроата, используя в качестве индикатора 1-нафтолбензеин или кристаллический фиолетовый. Определить содержание натрия вальпроата можно в водной среде, титруя 0,5 М раствором хлороводородной кислоты (индикатор метиловый оранжевый).

Натрия цитрат определяют, используя ионообменную хроматографию в сочетании с алкалиметрией. Навеску натрия цитрата растворяют и пропускают через колонку с катионитом КУ-2 в Н-форме. Происходит обмен ионов:



Затем колонку промывают и фильтрат с промывными водами, содержащими лимонную кислоту, титруют 0,05 М раствором щелочи.

Метод обратного аргентометрического титрования натрия цитрата основан на образовании трудно растворимой трехзамещенной соли серебра:



К навеске натрия цитрата прибавляют в мерной колбе двойной избыток 0,1 М раствора нитрата серебра. Для уменьшения растворимости соли серебра в реакционную смесь добавляют этанол. Осадок отфильтровывают, а избыток нитрата серебра титруют 0,1 М раствором тиоцианата аммония (индикатор железозаммониевые квасцы).

Известен также куприметрический метод определения натрия цитрата, основанный на образовании медноцитратного комплексного соединения с сульфатом меди (II). Анализ выполняют в слабощелочной среде, которую создают с помощью гидрокарбоната натрия или оксида магния. Титруют 0,05 М раствором сульфата меди в присутствии индикаторной смеси мурексида до исчезновения фиолетового и появления зеленого окрашивания.

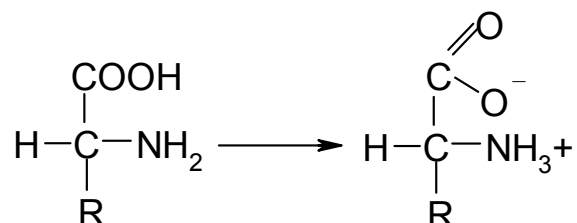
Кальциевые соли карбоновых кислот (кальция лактат и кальция глюконат) количественно определяют комплексонометрическим методом. Методика идентична определению неорганических лекарственных веществ кальция.

Соли карбоновых кислот следует хранить в сухом месте в хорошо укупоренной таре, учитывая их гигроскопичность (калия ацетат) или возможность потери кристаллизационной воды (кальция лактат, кальция глюконат, натрия цитрат). Натрия вальпроат хранят в сухом, прохладном, защищенном от света месте при температуре до 25 °С в хорошо укупоренной таре (расплывается на воздухе).

Соли карбоновых кислот применяют в медицине для различных целей. Калия ацетат используют в качестве источников ионов калия (при гипокалиемии) и диуретического средства. Кислота вальпроевая и ее натриевая соль составляют новую группу противоэпилептических средств широкого спектра действия. Натрия цитрат применяют для консервации (предупреждения свертывания) крови в виде 4,0–5,0%-го раствора. Кальция лактат и кальция глюконат используют как источники ионов кальция и в качестве антиаллергического средства.

ГЛАВА 5. АМИНОКИСЛОТЫ АЛИФАТИЧЕСКОГО РЯДА

Аминокислоты являются амфолитами (амфотерными соединениями) и образуют внутренние соли в виде биполярного иона (цвиттер-ион):

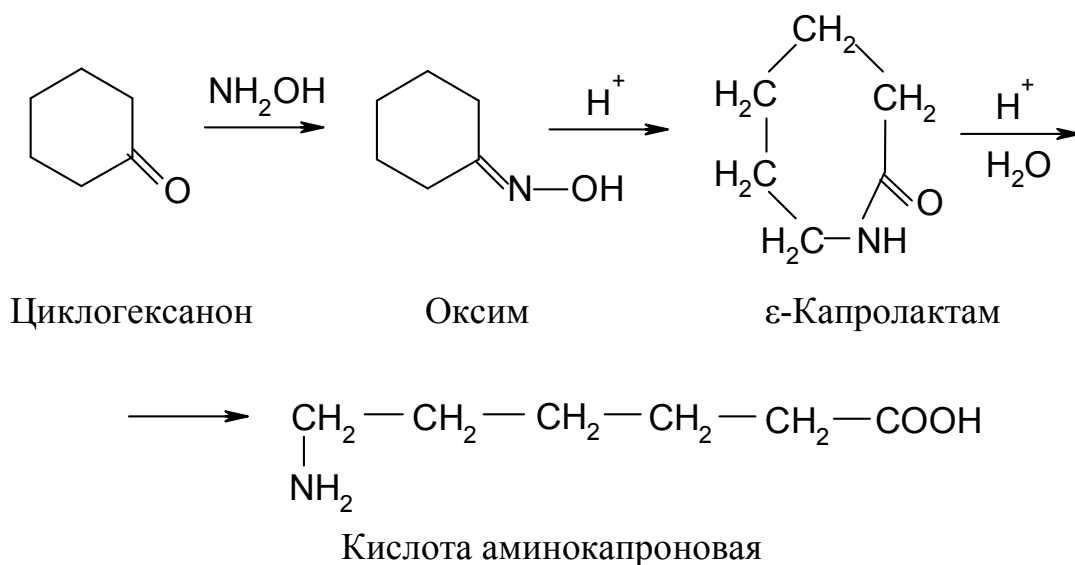


В качестве лекарственных веществ применяют аминокислоты и их синтетические аналоги: кислоту гамма-аминомасляную (аминалон), кислоту аминокaproновую, кислоту глутаминовую, цистеин, ацетилцистеин, пеницилламин, метионин.

В условиях промышленного производства кислоту гамма-аминомасляную получают расщеплением α -пирролидона гидроксидом калия в присутствии воды при 100–110 °С в течение 2–3 ч. Затем уксусной кислотой из спиртового раствора (рН от 6,5 до 6,9) калиевой соли гамма-аминомасляной кислоты при 60 °С выделяют неочищенную кислоту:

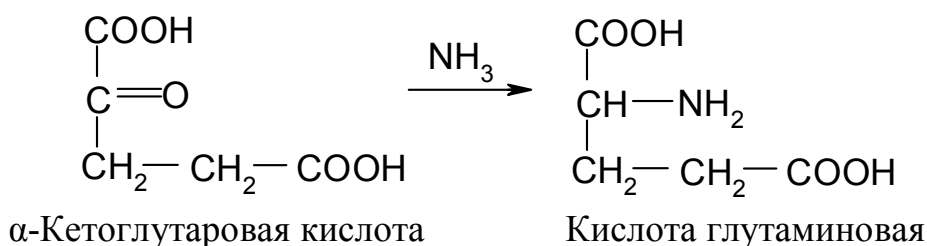


Технический продукт перекристаллизовывают из абсолютно-го этанола при температуре от 0 до +5 °С и сушат при 70–80 °С. Источником синтеза аминокaproновой кислоты служит циклогексанон, из которого получают оксим, а затем осуществляют бекмановскую перегруппировку:

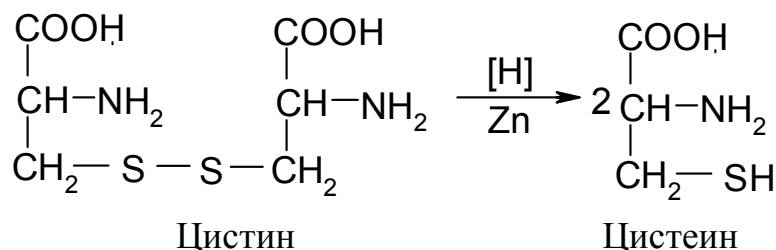


Кислоту глутаминовую и метионин получают гидролизом белковых веществ. В миозине, казеине, α-лактоглобулине содержится до 20 % глутаминовой кислоты и до 3 % метионина. Еще больше (до 45 %) глутаминовой кислоты в пшеничном глиадине, который обычно служит источником ее получения. Выделяют аминокислоты из гидролизатов белков хроматографическим методом. Эти аминокислоты можно также синтезировать.

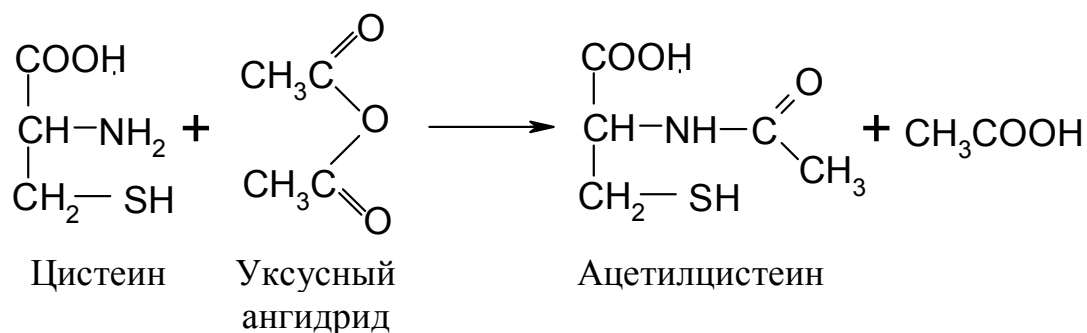
В настоящее время в промышленности кислоту глутаминовую получают микробиологическим синтезом из α-кетоглутаровой кислоты (по схеме, аналогичной биосинтезу):



Цистеин получают, восстанавливая водородом цистин, который можно выделить из рогов (6–7 %) или волос (13–14 %):



Получение ацетилцистеина основано на способности аминокислот ацетилироваться по аминогруппе:



Пеницилламин получают путем синтеза из 3,3-диметил-2-ациламиноакриловых кислот. Он представляет собой часть молекулы пенициллинов и является конечным продуктом их распада. Пеницилламин обладает в растворах оптической активностью. Наиболее активна D-форма (L-форма более токсична).

По физическим свойствам аминокислоты представляют собой белые кристаллические вещества. Большинство имеет слабый специфический запах (за исключением кислоты аминакапроновой). Для идентификации используют физические константы: температуру плавления и удельное вращение (табл. 6).

Таблица 6

Свойства алифатических аминокислот

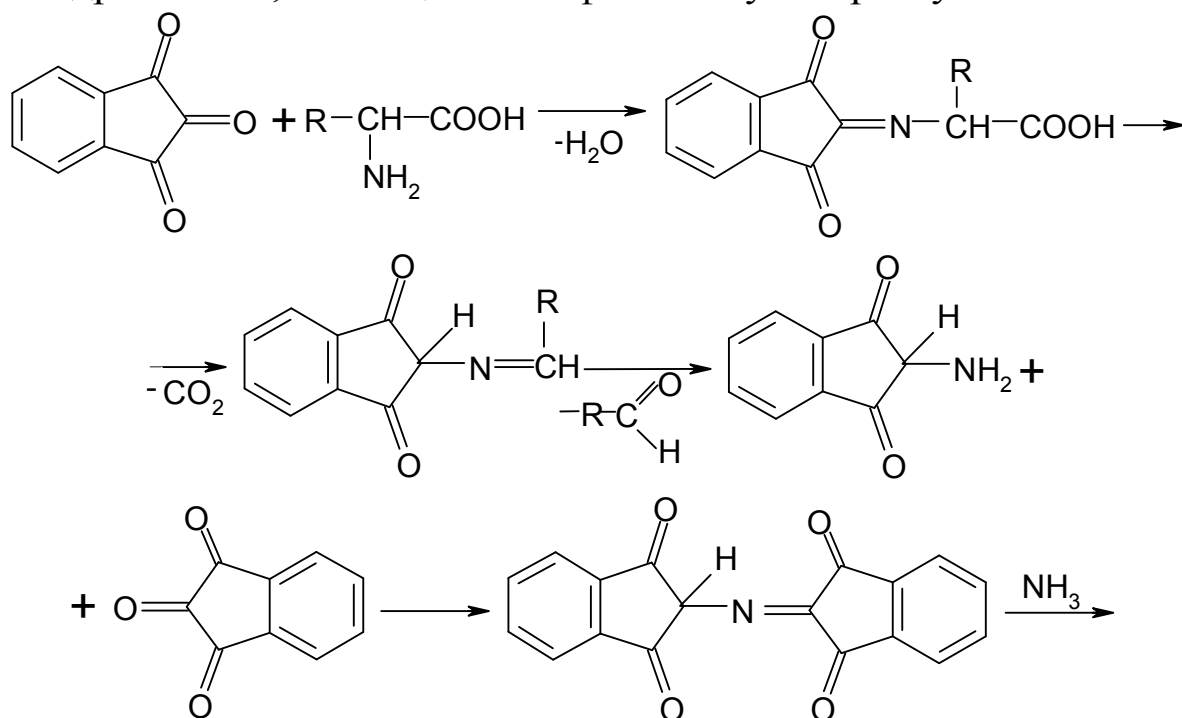
Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Aminobutyric acid gamma – кислота гамма-аминомасляная (аминалон)	$ \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2\text{NH}_2 \end{array} $ γ-Аминомасляная кислота	Белый кристаллический порошок со слабым специфическим запахом. Т. разл. 200–205 °С. Гигроскопичен
Aminocaproic acid – кислота аминакапроновая	$ \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array} $ Кислота аминакапроновая	Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 200–204 °С
Glutamic acid – кислота глутаминовая	$ \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{CH}-\text{NH}_2 \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH} \end{array} $ α-Аминоглутаровая кислота	Белый кристаллический порошок с едва ощутимым запахом. Т. пл. не ниже 190 °С. Удельное вращение от 30,5 до 33,5° (5%-ный раствор в разведенной хлороводородной кислоте)

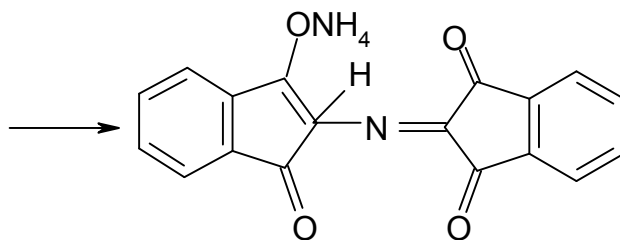
Cysteine – цистеин	$ \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{CH}-\text{NH}_2 \\ \\ \text{CH}_2-\text{SH} \end{array} $ <p>1-Амино-2-меркаптопропионовая кислота</p>	Белый кристаллический порошок со слабым специфическим запахом. Удельное вращение от -9° до -13° (5%-ный водный раствор), от $+7^\circ$ до $+9^\circ$ (5%-ный раствор в 1 М растворе хлороводородной кислоты)
Acetylcysteine – ацетилцистеин	$ \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{CH}-\text{NH}-\text{C} \begin{array}{l} \text{O} \\ \text{//} \end{array} \\ \quad \quad \quad \backslash \\ \text{CH}_2-\text{SH} \quad \quad \text{CH}_3 \end{array} $ <p>N-Ацетил-L-цистеин</p>	Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок со слабым специфическим запахом. Т. пл. $106-110^\circ\text{C}$. Удельное вращение от $+21^\circ$ до $+26^\circ$ (в растворе гидроксида натрия)
Penicillamine – пеницилламин (купренил)	$ \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{CH}-\text{NH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{SH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $ <p>D-3,3-Диметилцистеин</p>	Белый или почти белый кристаллический порошок с характерным запахом. Гигроскопичен. Т. пл $190-194^\circ\text{C}$. Удельное вращение от -58° до -68° (0,5%-ный раствор в 1М растворе гидроксида натрия)
Methionine – метионин	$ \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{CH}-\text{NH}_2 \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3 \end{array} $ <p>d,1-α-Амино-γ-метилтиомасляная кислота</p>	Белый кристаллический порошок со сладковатым вкусом и слабым запахом меркаптосоединений

Кислота гамма-аминомасляная, кислота аминкапроновая, пеницилламин, ацетилцистеин легко растворимы, а цистеин растворим в воде. Метионин умеренно растворим в воде, кислота глутаминовая растворима в горячей воде. В этаноле легко растворим ацетилцистеин, остальные аминокислоты в этаноле и других органических растворителях практически нерастворимы или мало растворимы. Ввиду наличия амфотерных свойств большинство аминокислот легко растворимы в растворах гидроксидов щелочных металлов и кислот.

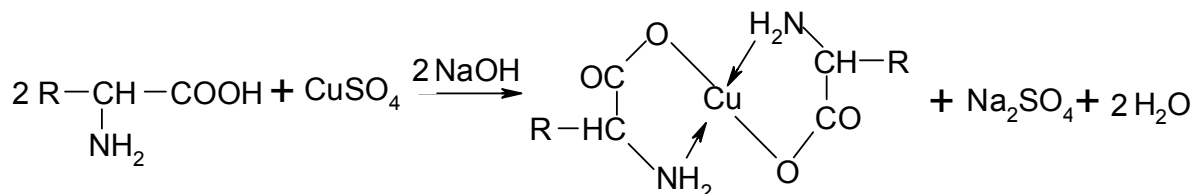
Метионин и кислоту глутаминовую идентифицируют с помощью ИК-спектров по совпадению полос поглощения в области $4000\text{--}400\text{ см}^{-1}$ с прилагаемыми к ФС рисунками спектров. УФ-спектр поглощения цистеина имеет максимум поглощения при 236 нм, а ацетилцистеина – при 233 нм (растворитель 0,1 М раствор гидроксида натрия). Удельные показатели поглощения соответственно равны 690 и 353.

Для испытания на подлинность аминокислот используют общую цветную реакцию с нингидрином. В результате реакции образуется аммонийная соль енольной формы дикетогидринденкетогидринамина, имеющая сине-фиолетовую окраску:





При взаимодействии с солями меди (II) аминокислоты образуют комплексные соединения, имеющие темно-синюю окраску:



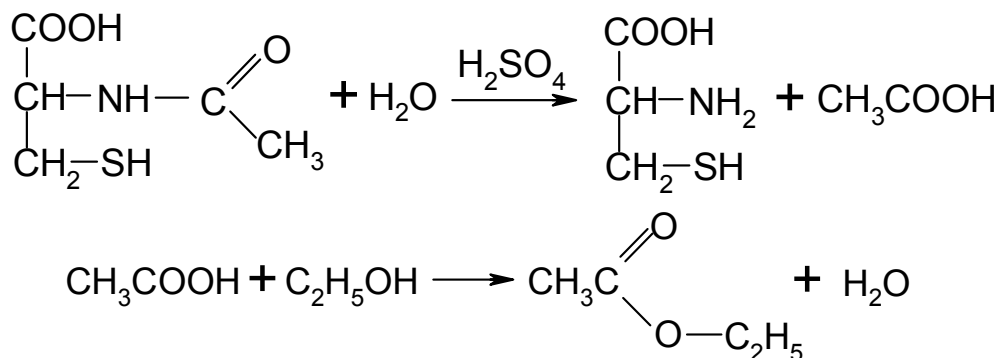
Подлинность кислоты гамма-аминомасляной устанавливают по образованию ярко-малинового окрашивания при нагревании с аллоксаном в среде диметилформамида на кипящей водяной бане. Спектрофотометрическое количественное определение выполняют в смешанном растворителе «вода – диметилформамид» (9 : 1) с тем же реактивом, измеряя оптическую плотность окрашенного продукта при длине волны 526 нм. Аллоксантин применяют в качестве цветореагента для испытания подлинности и спектрофотометрического анализа кислоты глутаминовой и метионина. Образуется окрашенный комплекс с максимумом поглощения при 480 нм.

Кислоту аминокaproновую открывают нагреванием на водяной бане ее смеси с 5%-ным раствором хлорамина в присутствии 1%-го раствора фенола – появляется синее окрашивание, которого не образуют кислота γ-аминомасляная, кислота глутаминовая, метионин, цистеин. Подлинность кислоты аминокaproновой подтверждают также осаждением в виде N-бензолсульфон-ε-аминокaproновой кислоты, температура плавления которой должна быть 120–123 °С.

Для испытания подлинности кислоты глутаминовой рекомендуют цветную реакцию с резорцином в присутствии концентрированной серной кислоты. Кислота глутаминовая при нагревании с этими веществами образует плав красного цвета, который при растворении в растворе аммиака приобретает красно-фиолетовое окрашивание с зеленой флуоресценцией. Реакция основана на дегидратации кислоты глутаминовой до пирролидон-

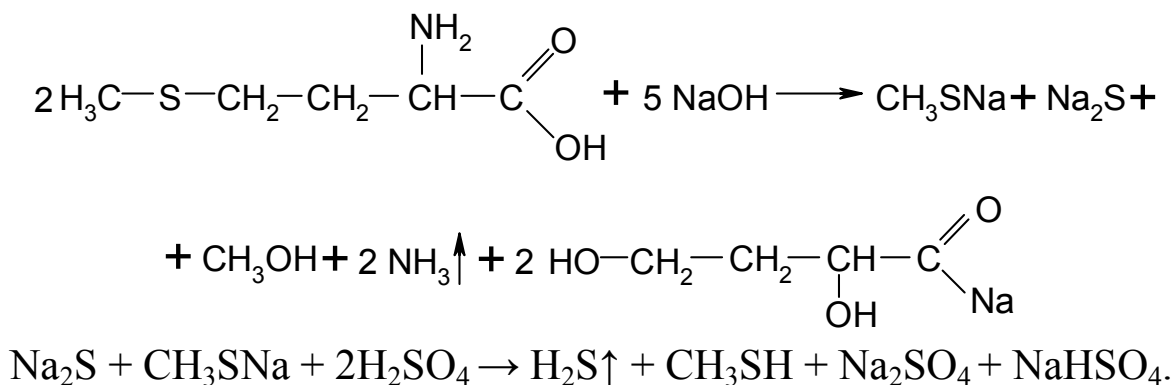
карбоновой и конденсации последней с резорцином. Метионин этой реакции не дает.

Реакцию образования этилацетата используют для обнаружения ацетильной группы в ацетилцистеине. Его предварительно кипятят с раствором дихромата калия в серной кислоте, а затем добавляют этанол:



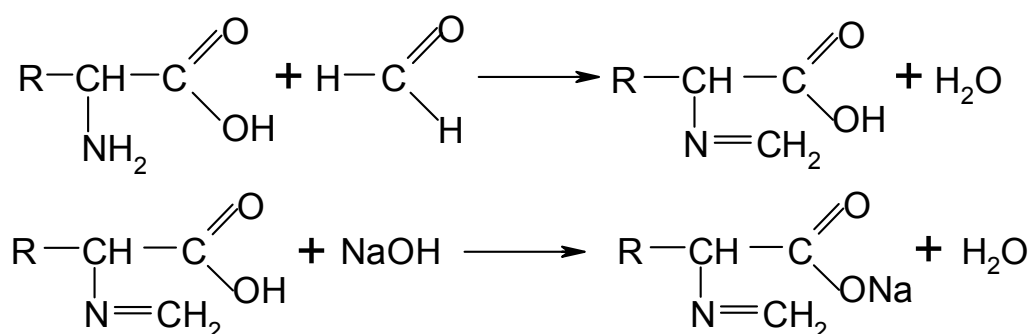
При добавлении к раствору пенициллина раствора гидроксида натрия и 20 мг трикетогидриндена гидрата тотчас появляется интенсивное синее или фиолетово-синее окрашивание.

Серосодержащие аминокислоты при установлении подлинности подвергают некоторым дополнительным испытаниям. Наличие тиогруппы в молекуле цистеина можно установить цветной реакцией в щелочной среде с нитропруссидом натрия (красно-фиолетовое окрашивание). Для обнаружения тиометильной группы в метионине его сплавляют с 30%-ным раствором гидроксида натрия. Происходит разрушение молекулы метионина с образованием производных меркаптана и сульфидов. Последние можно обнаружить цветной реакцией с нитропруссидом натрия (красно-фиолетовое окрашивание) или по запаху сероводорода и меркаптана, образующихся после добавления серной кислоты:



Тиогруппу в молекуле цистеина и ацетилцистеина подтверждают цветной реакцией с хлоридом железа (III) по появлению синего, быстро исчезающего окрашивания или используют в качестве реактива нитрит натрия в присутствии уксусной кислоты (красное окрашивание). При действии на растворы цистеина и ацетилцистеина селенистой кислотой выпадает красный осадок. Цистеин при действии *m*-динитробензолом в присутствии гидроксида натрия приобретает желтое окрашивание. Метионин с 10%-ным раствором ацетата натрия и 2,5%-ным раствором ацетата меди образует сиреневато-синий осадок. Цистеин в этих условиях дает черный осадок, а кислоты γ -аминомасляная, аминокaproновая и глутаминовая не осаждаются. Цистеин и пеницилламин восстанавливают фосфорновольфрамную кислоту, появляется синее окрашивание.

Если водный раствор аминокислоты нейтрализовать 0,1 М раствором гидроксида натрия по фенолфталеину до розового окрашивания, а затем добавить нейтрализованный (по этому же индикатору) раствор формальдегида, то полученная смесь обесцветится. Такое испытание рекомендовано ФС для подтверждения подлинности некоторых аминокислот. Оно основано на связывании аминогруппы формальдегидом до образования *N*-метиленового производного (азометина) и демаскировании кислотных свойств аминокислоты:

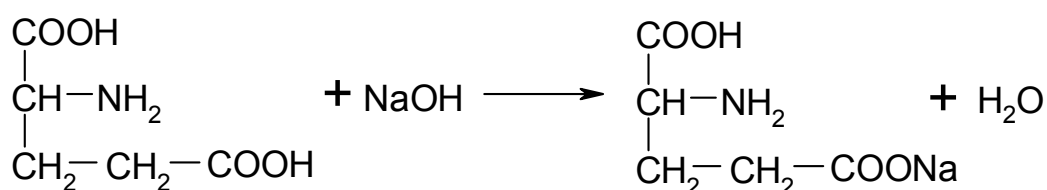


Эту реакцию (метод Серенсена) используют также для количественного определения аминокислот (формольное титрование).

Для количественного определения аминокислот и их синтетических аналогов могут быть использованы различные методы. Одним из них является метод, основанный на определении азота в органических соединениях (метод Кьельдаля).

Количественное определение кислоты γ -аминомасляной и кислоты аминокaproновой выполняют по ФС методом неводного титрования. Титруют раствором хлорной кислоты в среде ледяной уксусной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый).

Кислоту глутаминовую количественно определяют алкалиметрическим методом. Титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия с индикатором бромтимоловым синим (рН перехода 6,0–7,6). Титрант нейтрализует карбоксильную группу в γ -положении:

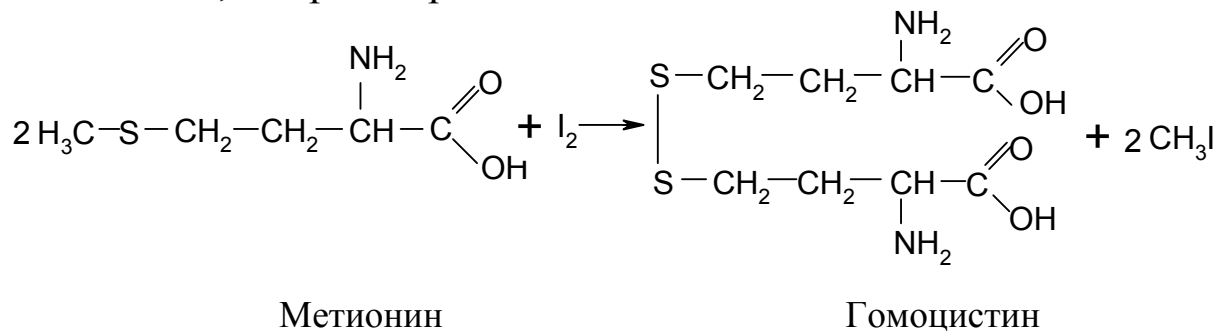


Количественно аминокислоты можно определять методом кислотно-основного титрования в смешанных растворителях. Так, кислоту аминокaproновую титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия в водно-ацетоновой среде (5 : 25) с индикатором тимолфталейном. Метионин определяют в водно-спиртовой среде (10 : 20) с теми же индикатором и титрантом.

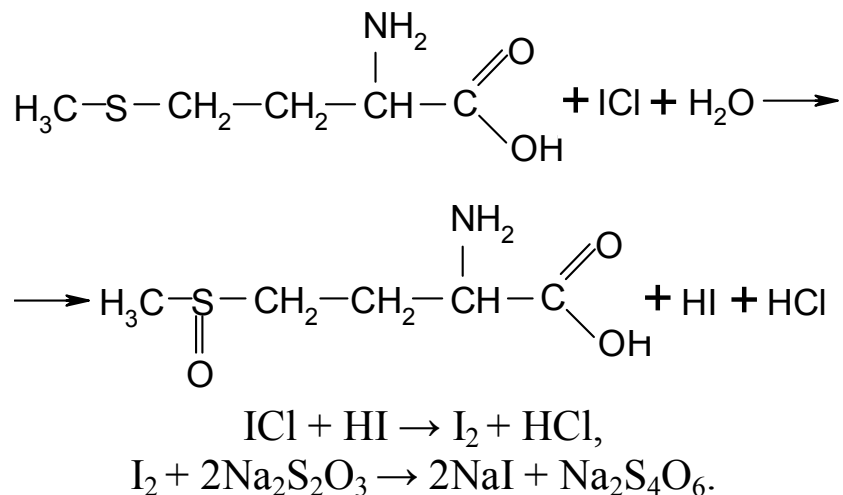
Серосодержащие аминокислоты определяют йодометрическим методом. Цистеин и ацетилцистеин титруют в кислой среде 0,1 М раствором йода. Определение основано на окислении сульфгидрильных групп по общей схеме:



Метионин (по ФС) предварительно растворяют в смеси растворов монокалийфосфата и дикалийфосфата (одно- и двузамещенного фосфата калия) в присутствии йодида калия, а затем окисляют 0,1 М раствором по схеме:



При йодхлорометрическом титровании метионин окисляется до соответствующего сульфоксида:



Для количественного определения аминокислот используется реакция с ионами меди (II), сопровождающаяся образованием хелатных комплексов. Выделяющиеся при этом ионы водорода нейтрализуют фосфатным или боратным буфером, избыток ионов меди удаляют в виде осадка малорастворимой соли или гидроксида. Затем устанавливают количество меди в образовавшемся комплексе с аминокислотой.

Образование хелатного комплекса с ионом ртути (II) лежит в основе меркуриметрического определения пенициллина по МФ. Титруют 0,02 М раствором нитрата ртути в щелочной среде (индикатор дитизон).

Цветные реакции аминокислот используют для фотоколориметрического определения.

Аминокислоты хранят в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света, в сухом, прохладном, защищенном от света месте, чтобы не допустить разложения. Пенициллин постепенно разлагается даже в темноте во влажной атмосфере, особенно при повышенной температуре. Цистеин легко окисляется на воздухе, образуя цистин. Кислота аминокaproновая и ацетилцистеин относятся к списку Б.

Кислоту глутаминовую применяют для лечения шизофрении, эпилепсии и других психических и нервных заболеваний. Ее вводят внутрь или внутривенно до 1 г в сутки. Кислота γ-аминомасляная оказывает нейротропное действие. Показания-

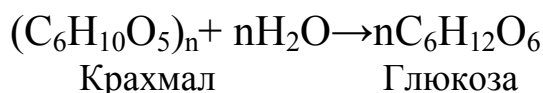
ми для ее применения являются ослабление памяти, атеросклероз мозговых сосудов, нарушение мозгового кровообращения и т.д. Принимают внутрь по 0,25–0,50 г.

Кислота аминапроновая проявляет гемостатическое (кровоостанавливающее) действие. В организме окисляется до ГАМК. Назначают в виде гранул до 10–15 г в сутки или 5%-го раствора для инъекций. Цистеин эффективен при начальных формах катаракты в виде 5%-го водного раствора (для электрофореза). Ацетилцистеин оказывает муколитическое действие (разжижает мокроту и облегчает ее отделение). Применяют в виде 20%-ных растворов для ингаляций. Метионин используют для лечения и профилактики токсических поражений печени. Назначают до 1,5 г в сутки.

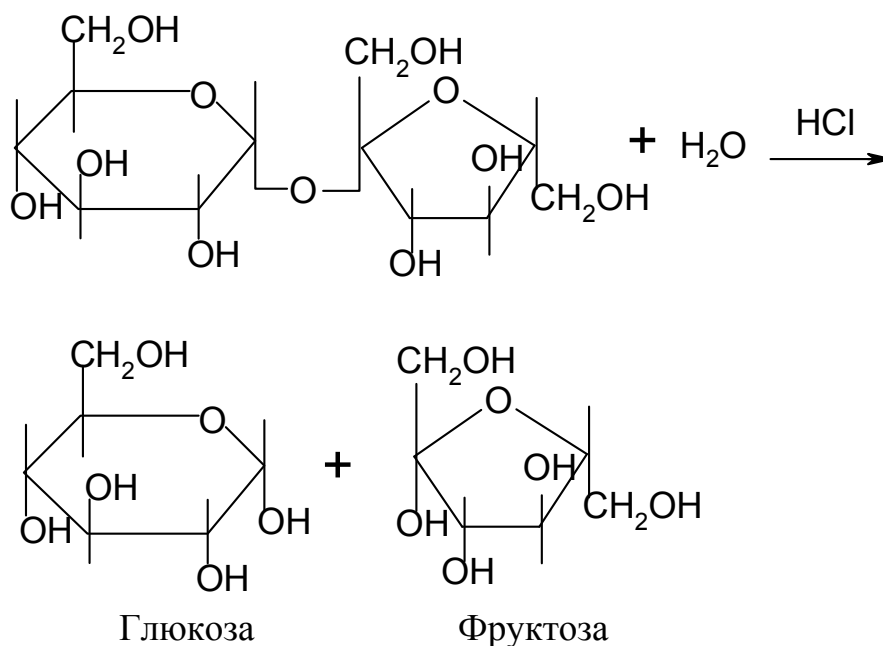
Пеницилламин является антидотом, он отличается высокой комплексообразующей активностью в отношении ионов железа, ртути, свинца, меди и кальция. Комплексы выводятся из организма почками. Назначают внутрь в капсулах и таблетках по 0,15 и 0,25 г при острых и хронических отравлениях.

ГЛАВА 6. УГЛЕВОДЫ

В медицинской и фармацевтической практике широко используют глюкозу, сахар молочный, сахарозу, галактозу. Сахарозу получают из сахарной свеклы и сахарного тростника. Глюкоза находится в виноградном соке, в плодах и других органах растений. Основным источником получения глюкозы в промышленности является крахмал, который гидролизуют в присутствии минеральных кислот:



Глюкозу и фруктозу можно получить гидролизом сахарозы с участием спиртового раствора хлороводорода:



Глюкоза выкристалливается, а фруктоза остается в растворе. Молочный сахар (лактозу) получают из молочной сыворотки выпариванием с последующей перекристаллизацией из воды, а D-галактозу – гидролизом лактозы.

Лекарственные вещества углеводов сходны по физическим свойствам (табл. 7). Они представляют собой бесцветные или белые кристаллические вещества без запаха, сладкого вкуса. Легко растворимы в воде, очень мало или трудно растворимы в этаноле, практически нерастворимы в эфире и хлороформе.

Структура углеводов обуславливает особенности физических и химических свойств их растворов. От наличия нескольких асимметрических углеродных атомов в молекулах моносахаридов и дисахаридов зависят оптические свойства растворов. Эти свойства являются характерными константами для углеводов.

Таблица 7

Свойства углеводов

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Glucose – глюкоза	<p>α-D-Глюкопираноза</p>	Белый мелкокристаллический порошок без запаха, сладкого вкуса. Удельное вращение от $+52$ до $+53^\circ$ (10%-ный водный раствор)
Galactose D – D-галактоза (левовист)	<p>β-D-Галактопираноза</p>	Порошок или гранулы от белого до почти белого цвета. Т. пл. 167°C . Удельное вращение от $+78$ до $+81^\circ$ (водный раствор)
Saccharum lactis – сахар молочный (лактоза)	<p>4-(β-D-Галактопиранозидо)-D-глюкопираноза</p>	Белые кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, слабого сладкого вкуса. Удельное вращение от $+52$ до $+53,5^\circ$ (5%-ный водный раствор)
Saccharum – сахар (сахароза)	<p>α-D-Глюкопиранозидо-β-D-фруктофуранозид</p>	Белые твердые куски мелкокристаллического строения без запаха, сладкого вкуса. Удельное вращение от $66,5$ до $66,8^\circ$ (10%-ный водный раствор)

При окислении D-глюкозы образуется D-глюконовая кислота, а при восстановлении – сорбит.

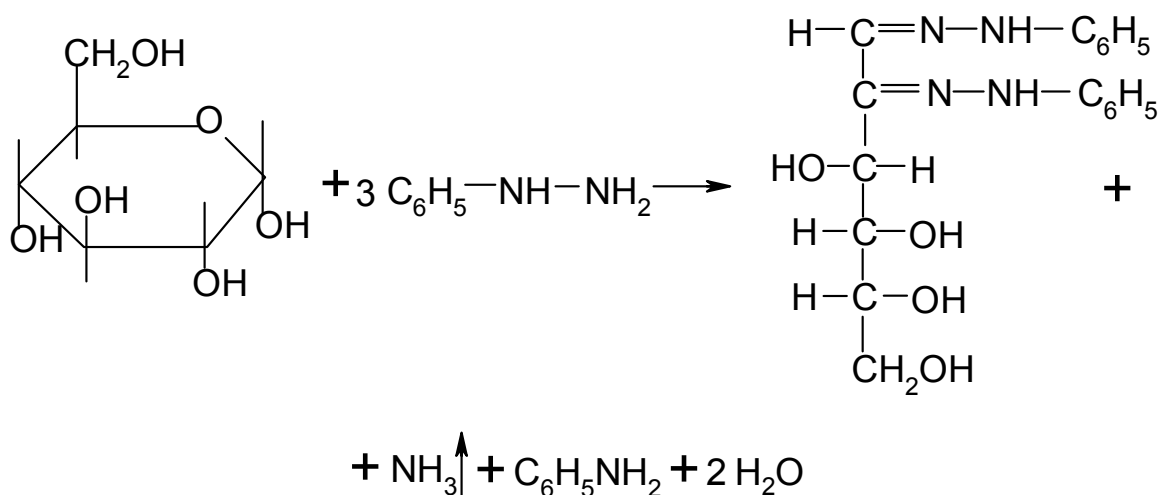
Восстановительные свойства глюкозы, галактозы и лактозы связаны с наличием в молекуле полуацетального гидроксила. У сахарозы эти свойства проявляются в значительно меньшей степени, так как оба полуацетальных гидроксила находятся в связанном состоянии. При нагревании растворов дисахаридов в присутствии кислот происходит их гидролиз до моносахаридов. Сахароза гидролизуется с образованием глюкозы и фруктозы, а сахар молочный – до глюкозы и галактозы.

Для качественного и количественного анализа используют восстановительные свойства углеводов и физические свойства их растворов.

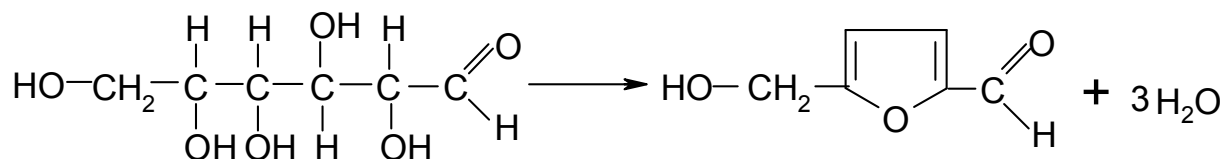
Подлинность глюкозы, галактозы и лактозы устанавливают, нагревая до кипения их растворы с реактивом Фелинга. При этом глюкоза образует кирпично-красный осадок оксида меди (I). Лактоза в тех же условиях дает желтый осадок, переходящий в буровато-красный. При действии на глюкозу, сахарозу и лактозу аммиачным раствором нитрата серебра выделяется черный осадок серебра. Сахароза, в отличие от глюкозы, галактозы и лактозы, не восстанавливает реактив Фелинга, так как является невосстанавливающим дисахаридом (олигосахаридом). Для испытания подлинности к раствору сахарозы (1 : 2) последовательно прибавляют растворы нитрата кобальта и гидроксида натрия. Появляется фиолетовое окрашивание.

Лактоза образует окрашенные продукты с аммиаком и алифатическими аминами. При нагревании на водяной бане (до 80 °C) раствора лактозы в присутствии аммиака возникает красное окрашивание. Аналогичная окраска появляется при нагревании до кипения раствора лактозы с метиламина гидроксидом и гидроксидом натрия.

Растворы глюкозы, галактозы и лактозы образуют с фенилгидразином выпадающие в осадок фенилгидразоны. При последующем нагревании на водяной бане получают окрашенные в желтый цвет озазоны. Сахароза не дает положительной реакции с фенилгидразином. Озазоны имеют характерную температуру плавления. Глюкоза взаимодействует с тремя молекулами фенилгидразина:



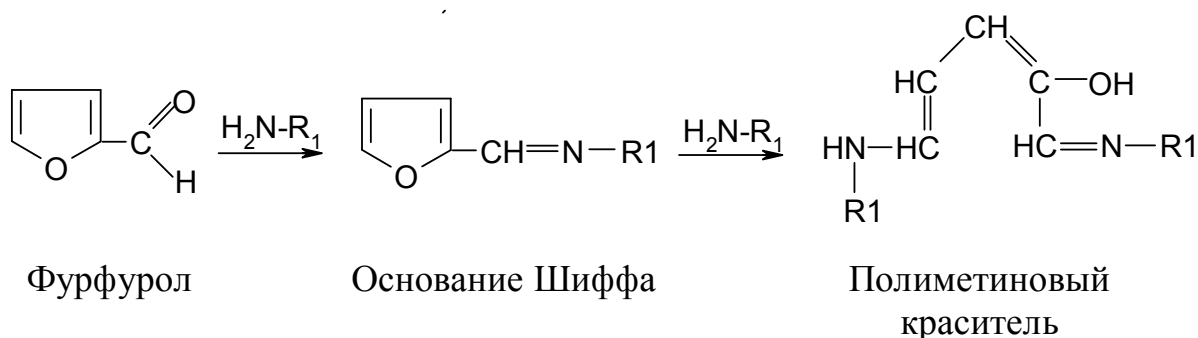
Под воздействием минеральных кислот или щавелевой кислоты моно- и дисахариды превращаются при нагревании в пробирке на пламени горелки в фурфурол или его производные (дисахариды вначале гидролизуются в моносахариды). Из глюкозы образуется оксиметилфурфурол, а из фруктозы – фурфурол:



Глюкоза

Оксиметилфурфурол

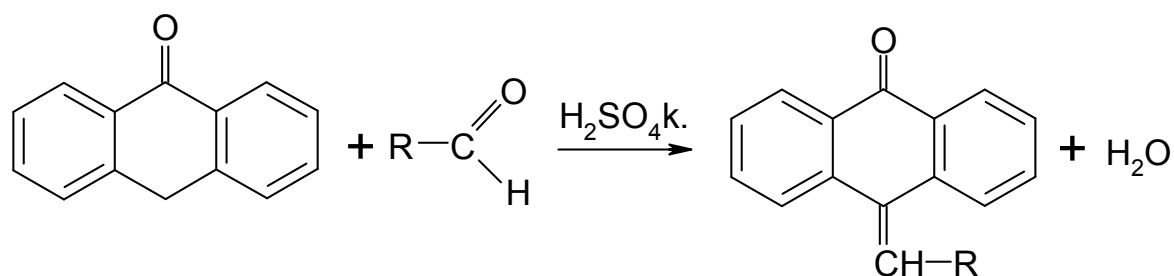
Фурфурол или оксиметилфурфурол, являясь летучими соединениями, взаимодействуют с анилином или прокаином, нанесенным на фильтровальную бумагу, которой накрывают пробирку. Вначале образуются основания Шиффа, имеющие светло-желтую окраску, а затем фурановый цикл раскрывается и получается полиметиновый краситель – производное оксиглютаконового альдегида (малиново-фиолетовое окрашивание):



Углеводы образуют со спиртовым раствором α -нафтола и концентрированной серной кислотой соединения хиноидной структуры, окрашенные в красно-фиолетовый цвет. В основе реакции также лежит процесс образования фурфурола или оксиметилфурфурола, которые конденсируются с α -нафтолом в триарилметановое хиноидное соединение.

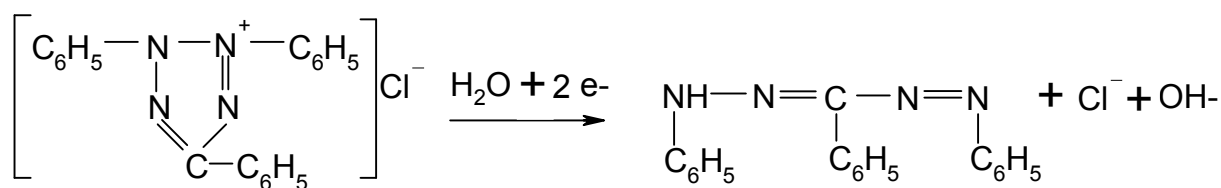
К этой же группе следует отнести цветные реакции, которые дают моно- и дисахариды с другими фенолами. При нагревании с несколькими кристаллами резорцина и разведенной хлороводородной кислотой молочный сахар образует желтое, а сахароза – розовое окрашивание. При смешении кристаллов глюкозы и тимола после добавления концентрированной серной кислоты появляется темно-красное окрашивание.

Окрашенные продукты конденсации получают при взаимодействии моносахаридов (или гидролизovaných дисахаридов) с раствором антраона в концентрированной серной кислоте:



Появляется зеленое окрашивание, постепенно переходящее в сине-зеленое.

Цветную реакцию с 0,5%-ным раствором хлорида трифенилтетразолия в присутствии раствора гидроксида натрия при нагревании дают глюкоза, галактоза и другие восстанавливающие сахара. Выпадает красный осадок трифенилформазана:



Хлорид трифенилтетразолия

Трифенилформазан

При добавлении раствора сульфата меди и подщелачивании глюкоза образует комплексное соединение фиолетово-синего цвета. Этой реакцией одновременно доказывается наличие как гидроксильных, так и альдегидной групп, восстанавливающих медь (II) до оксида меди (I) при стоянии. Присутствие гидроксильных групп можно также доказать реакцией ацетилирования (происходит образование пентаацетатов со стабильной температурой плавления).

Сахароза и высшие олигосахариды, содержащие ее в молекуле, с щелочным раствором диазоурацила дают цветную реакцию (синее окрашивание).

Показателем качества углеводов является удельное вращение растворов, характеризующее их оптическую активность (табл. 7). Для установления удельного вращения глюкозу и галактозу предварительно сушат при 100–105 °С до постоянной массы.

Измерение угла вращения глюкозы и сахара молочного производят с помощью поляриметра после предварительного прибавления к испытуемому раствору двух капель раствора аммиака. При этом ускоряется процесс мутаротации. Он связан с установлением равновесия в образовании двух эпимеров: 64 % α -D(+)-глюкозы и 36 % β -D(+)-глюкозы. Это создает усредненное значение удельного вращения раствора глюкозы, равное +52,5° (ФС допускает 51,5–53,0°). Аналогично осуществляют процесс эпимеризации сахара молочного, D-галактозы, которая существует в виде α - и β -эпимеров, отличающихся значениями удельного вращения.

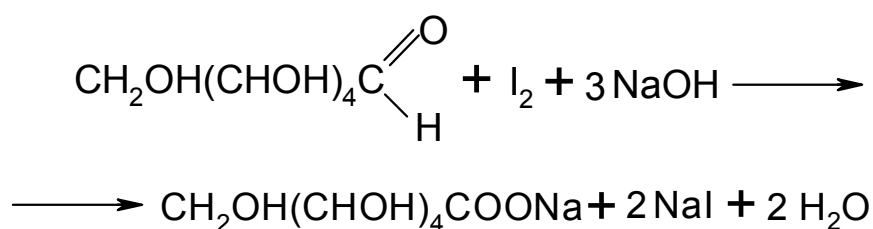
Под действием кислот или фермента инвертазы сахароза гидролизует. Образующуюся смесь D-глюкозы и D-фруктозы называют инвертным сахаром. Эта смесь является левовращающей, так как оптические свойства ее складываются за счет удельного вращения глюкозы (+52,5°) и левовращающей фруктозы (–93°).

В условиях термической стерилизации растворов глюкозы для инъекций, вне зависимости от присутствия стабилизатора происходит образование продуктов деструкции: дезоксигексозонов, органических кислот, формальдегида, 5-оксиметилфурфурола. В ФС включены способы определения этих веществ, основанные на использовании фотометрических методов.

Галактозу идентифицируют по НД методами ИК-спектроскопии и ВЭЖХ (по временам удерживания), сравнивая с растворами стандартных образцов.

Количественное определение глюкозы, галактозы, лактозы и сахарозы можно выполнить различными методами.

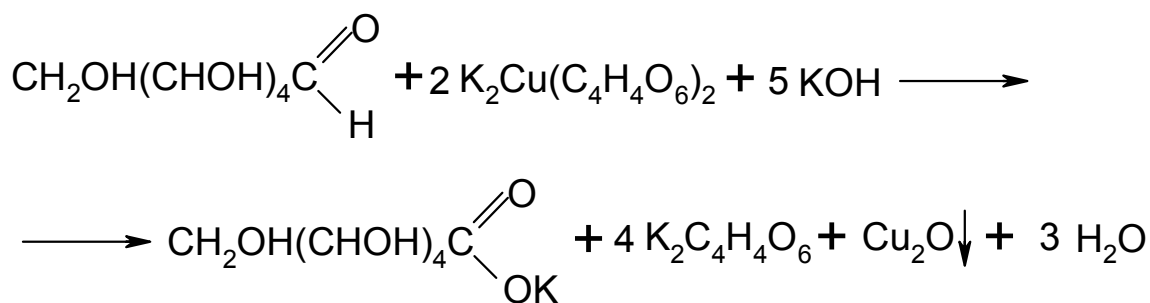
Содержание глюкозы определяют йодометрическим методом, основанным на окислении альдегидной группы щелочными растворами йода до образования натриевой соли глюконовой кислоты:



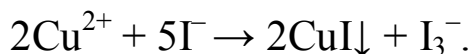
Аналогичным методом можно определить галактозу и лактозу.

Один из титриметрических методов анализа моносахаридов и дисахаридов основан на использовании реактива Фелинга (2–3-кратный избыток). Его добавляют к навеске точно отмеренное количество, а затем йодометрически устанавливают остаток неизрасходованного на окисление катиона меди (II).

Методика основана на восстановлении углеводами меди (II) до меди (I) из тартратного комплекса:



Избыток реактива Фелинга, содержащего ионы меди (II), восстанавливают йодидом в кислой среде и выделившийся йод титруют тиосульфатом натрия:



Поляриметрический метод определения сахаров основан на измерении угла вращения поляризованного света. Угол вращения α (в градусах), измеряемый на поляриметре, и удельное вращение

$[\alpha]_D^{20}$ связаны между собой уравнением: $[\alpha]_D^{20} = 100 \cdot \alpha / l \cdot c$. Зная удельное вращение, длину трубки l и измерив угол вращения, можно вычислить массовую долю c (%) по формуле:

$$c = \frac{\alpha \cdot 100}{[\alpha]_D^{20} \cdot l}.$$

ГЖХ-метод определения глюкозы используют после превращения ее в летучие соединения (ацетаты сорбита или нитрил глюконовой кислоты).

Хранят лекарственные препараты углеводов в хорошо закупоренной таре при комнатной температуре. Глюкоза в водных растворах при хранении окисляется, растворы сахарозы и молочного сахара постепенно гидролизуются с образованием моносахаридов. Следует также учитывать гигроскопичность сахаров.

Применяют глюкозу при различных заболеваниях сердца, печени, шоке, коллапсе в качестве источника легкоусвояемого организмом питания, улучшающего функции различных органов. Основные пути метаболизма D-глюкозы – гликолиз и аэробное окисление до углекислоты, воды и АТФ. Назначают глюкозу внутрь (по 0,5–1,0 г), внутривенно до 20–50 мл 40%-го раствора. Галактозу выпускают в виде гранулята по 0,3 г во флаконах вместимостью 20 мл. Его смешивают с 13,5 мл растворителя для получения микронизированной (менее 1 мкм) суспензии. В таком виде галактозу используют для визуализации полостей при УЗИ, эхокардиографии и др. Сахарозу и сахар молочный используют в фармацевтической практике в качестве наполнителей при приготовлении таблеток и порошков. Из сахарозы готовят сиропы, которые применяют как корректирующее средство.

В фармацевтической практике применяют также крахмал. Он представляет собой смесь полисахаридов с общей формулой $(C_6H_{10}O_5)_x$. Молекула крахмала включает остатки α -D-глюкопиранозы, отличающиеся друг от друга степенью полимеризации и характером связей. Полисахариды, входящие в состав крахмала, можно разделить на две фракции: α - и β -амилозу (линейный полисахарид) и амилопектин (разветвленный полисахарид). Крахмал используют в качестве наполнителя при изготовлении таблеток.

ЛАБОРАТОРНЫЙ ПРАКТИКУМ «АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ОРГАНИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ И ИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ»

АЛИФАТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Работа 1. Раствор формальдегида (формалин)

Определение подлинности:

1. К 2 мл раствора нитрата серебра прибавьте 10%-ный раствор аммиака (~0,5 мл) до растворения образующегося при постепенном приливании раствора аммиака осадка. Затем долейте раствор, содержащий ~0,01–0,005 г формальдегида при осторожном нагревании (лучше на водяной бане при температуре 50–60 °C). Отметьте выделение серебра.

2. К 2 мл раствора, содержащего около 0,010–0,005 г формальдегида прилейте 5 мл раствора Фелинга, нагрейте до кипения. Отметьте образование красно-оранжевого осадка.

3. Каплю исследуемого раствора формалина смешайте в пробирке с 1 мл концентрированной кислоты серной и добавьте несколько кристалликов кислоты хромотроповой (1,8-диоксинафталин-3,6-дисульфокислота). Осторожно нагрейте на водяной бане при температуре 60 °C. Отметьте появление фиолетового окрашивания.

4. Около 1 мл раствора формальдегида выпаривайте в фарфоровой чашке на водяной бане почти досуха, остаток нагрейте с 2 каплями раствора парадиметиламинобензальдегида и 2 каплями концентрированной серной кислоты. Отметьте появление красного окрашивания переходящего в фиолетовое.

Количественное определение. Около 1 г формальдегида (точная навеска) поместите в мерную колбу вместимостью 100 мл и доведите объем водой до метки. Поместите 1 мл полученного раствора в колбу с притертой пробкой. Прибавьте к нему 4 мл 0,1 н. раствора йода, 2 мл 0,1 н. раствора натрия гидроксида, взболтайте и оставьте в темном месте на 10 мин. Затем добавьте 2,5 мл 0,1 н. раствора кислоты серной и выделившийся йод титруйте 0,1 н. раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания

(индикатор – крахмал). 1 мл 0,1 н. раствора натрия тиосульфата соответствует 0,001501 г формальдегида, которого в препарате должно быть 36,5–37,5 %.

Работа 2. Гексаметиленetetрамин

Определение подлинности:

1. 2 мл раствора гексаметиленetetрамина (1 : 10) нагрейте с 2 мл разведенной серной кислоты. Отметьте запах формальдегида. Затем прибавьте 2 мл 30%-го раствора едкого натра и снова нагрейте. Отметьте запах аммиака.

2. Раствор 4 г гексаметиленetetрамина в 10 мл воды должен быть щелочным по лакмусу и не давать щелочной реакции по фенолфталеину.

Испытание на чистоту:

1. *Соли аммония и параформ.* К 10 мл свежеприготовленного раствора гексаметиленetetрамина (1 : 20) прибавьте 5 капель реактива Несслера и нагрейте на водяной бане при 50 °С в течение 5 мин. Не должно появляться желтое окрашивание и помутнение раствора. (Для приготовления раствора гексаметиленetetрамина (1 : 20) дистиллированную воду, отвечающую требованиям Государственной фармакопеи, дополнительно кипятите (примерно до 1/3 объема) до получения отрицательной реакции с реактивом Несслера. Испытание проведите следующим образом: 10 мл воды нагрейте с 5 каплями реактива Несслера на водяной бане при 50 °С в течение 10 мин. Не должно появляться желтое окрашивание и помутнение.)

2. *Органические примеси.* В пробирку, предварительно сполоснутую концентрированной серной кислотой, налейте 2 мл концентрированной серной кислоты, постепенно всыпьте 0,1 г гексаметиленetetрамина и встряхните. Раствор не должен окрашиваться.

Количественное определение. Около 0,12 г гексаметиленetetрамина (точная навеска) растворите в конической колбе в 10 мл воды, прилейте 50 мл 0,1 н. раствора серной кислоты, смесь кипятите на небольшом огне в течение 30 мин. и охладите. К охлажденной жидкости прибавьте 2 капли раствора метилового красного и избыток серной кислоты оттитруйте 0,1 н. раствором едкого натра до желтого окрашивания.

Параллельно проведите контрольный опыт. 1 мл 0,1 н. раствора серной кислоты соответствует 0,003505 г $C_6H_{12}N_4$, которого в препарате должно быть не менее 99,0 %.

Работа 3. Углеводы. Глюкоза

Определение подлинности:

1. К нескольким кристалликам глюкозы прибавьте кристаллик какого-либо фенола и смочите концентрированной кислотой. Отметьте появление окрашивания – от фиолетового до красного.

2. К 2 мл 0,01%-го раствора глюкозы прибавьте несколько капель спиртового раствора α -нафтола или другого какого-либо фенола, затем по каплям наслаивайте концентрированную серную кислоту. На границе двух слоев отметьте окрашенное кольцо.

3. К 2–4 каплям раствора глюкозы прибавьте 0,5 мл реактива Фелинга и нагрейте. Отметьте образование кирпично-красного осадка.

4. 3–5 капель раствора глюкозы выпаривайте в фарфоровой чашке на водяной бане досуха. После охлаждения к остатку прибавьте 0,01 г тимола, 5–6 капель концентрированной кислоты серной и 1–2 капли воды. Отметьте появление фиолетового окрашивания.

5. В пробирку прилейте 0,5 мл раствора глюкозы и 2 мл раствора гидроксида натрия. К полученной смеси добавьте 1 мл раствора меди сульфата. К полученному раствору добавьте 1 мл воды и нагрейте на пламени горелки пробирку так, чтобы нагревалась только верхняя часть раствора. Отметьте изменение цвета при нагревании.

Количественное определение. Около 0,1 г глюкозы (точная навеска) растворите в 50 мл воды, прибавьте 25 мл раствора йода (0,1 моль/л) и 10 мл раствора натрия карбоната (50 г/л). Оставьте на 20 мин. в темном месте и прибавьте 15 мл кислоты серной (~100 г/л). Титруйте избыток йода натрия тиосульфатом (0,1 моль/л), используя раствор крахмала в качестве индикатора. Повторяйте операцию без испытуемого вещества и вносите необходимые поправки. 1 мл раствора йода (0,1 моль/л) соответствует 9,008 мг $C_6H_{12}O_6$ (глюкозы), которой должно быть не менее 99,0 % и не более 101,5 % в пересчете на безводное вещество.

Работа 4. Соли карбоновых кислот

Определение подлинности:

1. К 2 мл раствора калия ацетата (1 : 10) прибавьте 0,5 мл раствора железа (III) хлорида. Отметьте появление красно-бурого окрашивания.

2. К 5 мл раствора кальция глюконата (1 : 50) прибавьте 2 капли раствора железа (III) хлорида. Отметьте образование светло-зеленого окрашивания.

3. 2 мл раствора калия ацетата (1 : 10) нагрейте с 2 мл концентрированной кислоты серной и 0,5 мл 95%-го спирта. Отметьте образование этилацетата, имеющего характерный запах свежих яблок.

Работа 5. Кислота аскорбиновая

Определение подлинности:

1. К раствору 0,05 г кислоты аскорбиновой в 2 мл воды прибавьте 0,1 г натрия гидрокарбоната и около 0,02 г железа (II) сульфата, встряхните и оставьте стоять. Отметьте появление темно-фиолетового окрашивания, исчезающего при добавлении 5 мл разведенной кислоты серной.

2. К 5 мл водного раствора кислоты аскорбиновой (1 : 1000) добавьте по каплям 0,1 н. раствор йода. Отметьте обесцвечивание раствора йода.

3. К 5 мл 2%-го раствора кислоты аскорбиновой добавьте 4 мл раствора Фелинга. Отметьте образование оранжево-желтого осадка меди (I) оксида.

4. К 2 мл 2%-го водного раствора кислоты аскорбиновой добавьте 2–3 капли разведенной кислоты хлороводородной, 1 мл 5%-го раствора калия гексацианоферрата (III) и 2 мл раствора железа (III) хлорида. Отметьте образование берлинской лазури.

5. К 5 мл раствора кислоты аскорбиновой (1 : 1000) добавляйте по каплям раствора калия перманганата. Отметьте обесцвечивание раствора калия перманганата.

Количественное определение:

1. 0,3 г кислоты аскорбиновой (точная навеска) растворите в 25 мл воды и титруйте 0,1 н. раствором натрия гидроксида до розового окрашивания (индикатор фенолфталеин). 1 мл 0,1 н. раствора NaOH соответствует 0,01761 г кислоты аскорбиновой.

2. 0,4 г кислоты аскорбиновой (точная навеска) растворите в смеси 100 мл свежеприготовленной и охлажденной воды и 25 мл разведенной кислоты серной. Сразу же титруйте раствор 0,1 н. раствором йода, применяя в качестве индикатора раствор крахмала, прибавляемый в конце реакции. 1 мл 0,1 н. раствора йода соответствует 0,0088806 г $C_6H_8O_6$ (кислоты аскорбиновой), которой в препарате должно быть не менее 99,0 %.

Работа 6. Аминокислоты

Определение подлинности:

1. 0,002 г кислоты глютаминовой смешайте с 0,002 г резорцина и 5 каплями концентрированной кислоты серной. Нагрейте до появления зелено-коричневого окрашивания. Охладите, прибавьте 5 мл воды и 5 мл раствора аммиака. Отметьте появление красно-фиолетового окрашивания с зеленой флюоресценцией.

2. 0,05 г метионина нагрейте в пробирке с 5–6 каплями 30%-го раствора натрия гидроксида до получения сплава. Пробирку закройте фильтровальной бумагой, которую смочите 1–2 каплями натрия нитропруссиды. Отметьте появление красно-фиолетового окрашивания (аммиак) на фильтровальной бумаге. К охлажденному сплаву добавьте 5 мл воды и подкислите разведенной кислотой серной. Отметьте запах сероводорода и меркаптана.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Тест 1. Галогенопроизводные алканов. Спирты, альдегиды

1. Определите состав галотана:
 - а) этан, в котором 1 атом Н замещен на галоген Cl;
 - б) этан, в котором 2 атома Н замещены на галогены Cl и Br;
 - в) этан, в котором 3 атома Н замещены на галогены Cl, Br, F;
 - г) этан, в котором у 1 атома углерода 3 атома F, у второго атома углерода 2 атома Н замещены на галогены Cl и Br.

2. Определите, какие из веществ легко смешиваются со спиртом и водой:
 - а) хлорэтан;
 - б) галотан;
 - в) формальдегид;
 - г) глицерол.

3. Для установления подлинности галотана используют:
 - а) определение наличия галогена;
 - б) ИК-спектрофотометрию;
 - в) «пиридиновый тест»;
 - г) дегалогенирование при нагревании со спиртовым раствором щелочи.

4. Для идентификации спирта используют:
 - а) реакцию образования сложного эфира;
 - б) реакцию брожения с участием фермента зимазы;
 - в) реакцию с раствором дихромата калия;
 - г) реакцию образования йодоформа.

5. Для установления подлинности глицерола используют:
 - а) реакцию омыления жиров;
 - б) реакцию образования непредельного альдегида – акролеина;
 - в) реакцию образования глицерата меди;
 - г) цветную реакцию с бихроматом калия.

6. Для установления подлинности формальдегида и хлоралгидрата используют:

- а) реакцию с раствором Несслера, Фелинга;
- б) реакцию «серебряного зеркала»;
- в) реакцию с фуксинсернистой кислотой;
- г) реакцию образования хлороформа.

7. Для количественного определения формальдегида используют:

- а) реакцию окисления формальдегида водорода перекисью в щелочной среде;
- б) реакцию с избытком титрованного раствора сульфата церия;
- в) реакцию с раствором натрия сульфита;
- г) реакцию с гексацианоферратом (III) калия в щелочной среде.

8. Установите соответствие:

- | | |
|-----------------|--------------------------|
| а) формальдегид | успокаивающее средство |
| б) хлоралгидрат | антисептическое средство |
| в) глицерол | смягчающее средство |
| г) галотан | средство для наркоза |

9. Чем обусловлено образование белого осадка при хранении раствора формальдегида:

- а) хранением препарата при температуре выше 9 °С;
- б) хранением препарата при температуре ниже 9 °С;
- в) хранением препарата при доступе влаги;
- г) хранением препарата в посуде светлого стекла.

10. Для обнаружения альдегидов как примеси в других лекарственных средствах используют наиболее чувствительную реакцию с:

- а) реактивом Фелинга;
- б) реактивом Толленса;
- в) кислотой салициловой в присутствии кислоты серной;
- г) реактивом Несслера.

Тест 2. Гексаметилентетрамин. Соли карбоновых кислот

1. Все лекарственные вещества представляют собой белые кристаллические порошки, растворимые в воде и спирте, кроме:

- а) метенамина;
- б) калия ацетата;
- в) кальция лактата;
- г) кальция глюконата.

2. При испытаниях на подлинность метенамина используют:

- а) реакцию с реактивом Несслера;
- б) ИК-спектрофотометрию;
- в) реакцию гидролиза в кислой среде;
- г) реакцию метенамина с разбавленной кислотой серной и последующего добавления избытка щелочи.

3. Количественное определение метенамина проводят:

- а) по реакции гидролиза метенамина в кислой среде;
- б) методом кислотно-основного титрования без реакции гидролиза;
- в) методом комплексонометрии;
- г) йодометрическим и йодхлорометрическим методами.

4. Для испытания подлинности солей карбоновых кислот ФС рекомендует:

- а) реакцию с железа (III) хлоридом с образованием окрашенных соединений;
- б) ИК-спектрофотометрию лекарственных веществ;
- в) реакцию с кобальта нитратом с образованием окрашенных осадков;
- г) реакцию с фенилгидразином и ледяной кислотой уксусной.

5. Какой ион обнаруживают по образованию сложного эфира с фруктовым запахом:

- а) глюконат-ион;
- б) цитрат-ион;
- в) вальпроат-ион;
- г) ацетат-ион.

6. Какой ион обнаруживают по образованию окрашенного продукта при взаимодействии с железа (III) хлоридом:

- а) лактат-ион;
- б) ацетат-ион;
- в) анион глюконовой кислоты;
- г) цитрат-ион.

7. Для какого вещества при количественном определении не используют метод титрования в неводной среде:

- а) калия ацетат;
- б) кальция глюконат;
- в) натрия цитрат;
- г) натрия вальпроат.

8. Для каких веществ количественное определение осуществляют комплексонометрическим методом:

- а) натрия цитрата;
- б) кальция лактата;
- в) кальция глюконата;
- г) натрия вальпроата.

9. Какой из ионов можно обнаружить действием раствора ванилина в концентрированной кислоте серной:

- а) цитрат-ион;
- б) анион глюконовой кислоты;
- в) ацетат-ион;
- г) лактат-ион.

10. Определите соответствие:

- | | |
|---------------------|------------------------------------|
| а) кальция глюконат | противоэпилептическое средство |
| б) натрия вальпроат | антигистаминное средство |
| в) натрия цитрат | диуретическое средство |
| г) калия ацетат | средство для консервирования крови |

РАСЧЕТНЫЕ ЗАДАЧИ С УЧАСТИЕМ ОРГАНИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

1. Приведите уравнения реакций количественного определения кальция глюконата ($M_r [C_{12}H_{22}CaO_{14} \cdot H_2O]$ 448,4) методом комплексонометрии:

а) Рассчитайте навеску кальция глюконата, чтобы на титрование пошло 20 мл 0,05 моль/л раствора трилона Б ($K = 1,00$).

б) Оцените качество анализируемого образца кальция глюконата по количественному содержанию (должно быть согласно ФС не менее 98,5 и не более 103,0 %), если на титрование навески массой 0,39995 г израсходовано 17,75 мл 0,05 моль/л раствора трилона Б ($K = 0,99$).

2. Приведите уравнения реакций количественного определения натрия цитрата для инъекций ($M_r (C_6H_5Na_3O_7 \cdot 5,5 H_2O)$ 357,16) методом ацидиметрии в среде ледяной уксусной кислоты.

Оцените качество натрия цитрата для инъекций по показателю «количественное содержание» (должно быть 99,0–101,0 % в пересчете на сухое вещество), если на титрование навески массой 0,20040 г пошло 18 мл 0,1 моль/л раствора хлорной кислоты ($K = 0,98$). Потеря в массе при высушивании анализируемого образца 25 %.

3. Приведите уравнения реакций количественного определения гексаметилентетрамина (M_r 140,19) по методике ФС.

Рассчитайте молярную массу эквивалента, содержание гексаметилентетрамина (%), если к навеске массой 0,1226 г добавлено 50 мл 0,1 моль/л ($УЧ \frac{1}{2} H_2SO_4$) раствора серной кислоты ($K = 1,01$), на титрование избытка которой пошло 15,6 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида ($K = 0,99$).

4. Приведите уравнения реакций количественного определения хлоралгидрата (M_r 165,40) по методике ФС.

Рассчитайте содержание хлоралгидрата в анализируемом образце (%) если к навеске массой 0,3308 г добавлено 35 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида ($K = 1,02$). На титрование избытка указанного титранта в основном опыте пошло 16,4 мл

0,1 моль/л раствора хлороводородной кислоты ($K = 0,99$), в контрольном опыте – 36 мл того же титранта.

5. Приведите уравнения реакций количественного определения калия ацетата ($M_r 98,15$) методом кислотно-основного титрования в среде ледяной уксусной кислоты.

Рассчитайте объем 0,1 моль/л раствора хлорной кислоты ($K = 1,0$), который пойдет на титрование навески предварительно высушенного калия ацетата массой 0,07950 г.

6. Приведите уравнения реакций количественного определения кальция лактата ($M_r (C_6H_{10}CaO_3 \cdot 5H_2O) 308,30$) методом комплексонометрии.

Соответствует ли анализируемый образец кальция лактата требованиям ФС (не менее 98 % в пересчете на сухое вещество), если на титрование навески массой 0,29875 г пошло 19,25 мл 0,05 моль/л раствора трилона Б ($K = 0,98$). Потеря в массе при высушивании – 30 %.

7. Приведите уравнения реакций количественного определения кислоты глутаминовой ($M_r 147,13$) методом алкалиметрии.

Рассчитайте объем 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида ($K = 0,98$), который пойдет на титрование навески кислоты глутаминовой массой 0,2974 г.

8. Приведите уравнения реакций количественного определения гексаметилентетрамина (метенамина) в таблетках и в растворе для инъекций по методике ФС:

а) Рассчитайте содержание гексаметилентетрамина ($M_r 140,19$) в таблетках, если к навеске порошка растертых таблеток массой 0,1241 г добавлено 50,0 мл 0,1 моль/л ($УЧ \frac{1}{2} H_2SO_4$) раствора серной кислоты ($K = 1,00$). На титрование избытка серной кислоты в основном опыте пошло 21,6 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида ($K = 1,02$), в контрольном опыте – 49,8 мл того же титранта. Средняя масса одной таблетки – 0,3140 г.

б) Рассчитайте содержание гексаметилентетрамина в растворе для инъекций, если 5,0 мл препарата довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 100,0 мл. К 5,0 мл аликвоты добав-

лено 50,0 мл 0,1 моль/л (УЧ $\frac{1}{2}$ H_2SO_4) раствора серной кислоты ($K = 0,98$). На титрование избытка серной кислоты в основном опыте пошло 21,4 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида ($K = 1,01$), в контрольном опыте – 49,9 мл того же титранта.

9. Приведите уравнения реакций количественного определения кальция глюконата ($M_r 448,4$) методом комплексонометрии:

а) Рассчитайте навеску порошка растертых таблеток кальция глюконата по 0,5 г, чтобы на титрование пошло 25 мл 0,05 моль/л раствора трилона Б ($K = 1,0$). Средняя масса одной таблетки – 0,535 г.

б) Соответствует ли количественное содержание кальция глюконата в таблетках по 0,5 г требованиям ФС (должно быть 0,475–0,525 г, считая на среднюю массу одной таблетки), если навеску порошка растертых таблеток массой 2,40365 г поместили в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворили в воде при нагревании, охладили, довели водой до метки, перемешали, отфильтровали. На титрование 20,0 мл фильтрата израсходовано 20,4 мл 0,05 моль/л раствора трилона Б ($K = 1,01$) Средняя масса одной таблетки – 0,532 г.

10. Приведите уравнения реакций количественного определения кислоты глутаминовой ($M_r 147,13$) в таблетках методом алкалометрии:

а) Рассчитайте молярную массу эквивалента, титр по определяемому веществу, навеску порошка растертых таблеток кислоты глутаминовой по 0,25 г, чтобы на титрование пошло 10 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида ($K = 0,99$). Масса одной таблетки равна 0,503 г.

б) Рассчитайте содержание кислоты глутаминовой в одной таблетке, если на титрование порошка одной растертой таблетки пошло 16,6 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида ($K = 1,02$).

в) Рассчитайте допустимые пределы содержания кислоты глутаминовой в таблетках по 0,25 г, покрытых оболочкой, пользуясь нормами допустимых отклонений в содержании действующего вещества, приведенными в ГФ XI.

11. Приведите уравнения реакций количественного определения натрия цитрата двузамещенного методом алкалиметрии и глюкозы методом иодиметрии в консерванте крови «Глюгицир».

Рассчитайте содержание натрия цитрата двузамещенного (M_r 263,11) в анализируемом образце, если на титрование 10,0 мл препарата израсходовано 7,6 мл 0,1 моль/л раствора гидроксида натрия ($K = 1,02$). Для количественного определения глюкозы (M_r 198,17) к 1,0 мл препарата добавили 25,0 мл 0,1 моль/л ($УЧ \frac{1}{2} I_2$) раствора иода ($K = 1,0$), на титрование избытка которого пошло 22,0 мл 0,1 моль/л раствора натрия тиосульфата ($K = 0,98$). В контрольном опыте на титрование пошло 25,3 мл того же титранта.

Соответствует ли «Глюгицир» требованиям ФС, если содержание натрия цитрата двузамещенного должно быть 1,94–2,06 %, глюкозы – 2,85–3,15 %?

12. Приведите уравнения реакций количественного определения натрия ацетата методом ацидиметрии и натрия хлорида методом аргентометрии по Мору в растворе для инъекций «Дисоль» (натрия ацетата – 2,0 г; натрия хлорида – 6,0 г; воды – до 1 л) согласно методике ФС.

Рассчитайте содержание действующих веществ в растворе «Дисоль», если на титрование натрия ацетата (M_r 136,08) в 20,0 мл препарата пошло 2,9 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной ($K = 0,98$). На титрование натрия хлорида (M_r 58,44) в 10,0 мл препарата «Дисоль» израсходовано 10,4 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата ($K = 1,02$).

Соответствует ли анализируемый образец требованиям ФС, если содержание натрия ацетата должно быть 0,19–0,21 %, натрия хлорида – 0,57–0,63 %?

13. Приведите уравнения реакций количественного определения натрия ацетата методом ацидиметрии и суммарного титрования натрия и калия хлоридов методом аргентометрии по Мору в растворе для инфузий «Хлосоль» (натрия ацетата – 3,6 г; натрия хлорида – 4,75 г; калия хлорида – 1,5 г; воды до 1 л) согласно методике ФС:

а) Рассчитайте средний ориентировочный титр для определения суммарного содержания натрия хлорида (M_r 58,44) и калия хлорида (M_r 74,56) в анализируемом препарате.

б) Соответствует ли анализируемый образец раствора «Хлосоль» требованиям ФС, если на суммарное титрование натрия и калия хлоридов в 10,0 мл препарата пошло 9,7 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата ($K = 1,01$)? На титрование натрия ацетата (M_r 136,08) в 10,0 мл препарата пошло 2,45 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлороводородной ($K = 0,98$).

Согласно ФС содержание натрия и калия хлоридов в растворе «Хлосоль» должно быть 0,59–0,66%, натрия ацетата – 0,34–0,38 %.

14. Приведите уравнения реакций количественного определения в растворе для инфузий «Ацессоль» (натрия ацетата – 2,0 г; натрия хлорида – 5,0 г; калия хлорида – 1,0 г; воды – до 1 л) натрия ацетата методом ацидиметрии и суммарного титрования натрия и калия хлоридов методом аргентометрии по Мору согласно методике ФС:

а) Рассчитайте средний ориентировочный титр для нахождения суммарного содержания натрия хлорида (M_r 58,44) и калия хлорида (M_r 74,56) в анализируемом препарате.

б) Оцените качество раствора «Ацессоль», если на суммарное титрование натрия и калия хлоридов в 10,0 мл препарата пошло 9,3 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата ($K = 1,01$), на титрование натрия ацетата (M_r 136,08) в 20,0 мл препарата – 2,8 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлороводородной ($K = 1,0$).

Согласно ФС в растворе «Ацессоль» должно быть натрия ацетата 0,19–0,21 %, натрия и калия хлоридов – 0,57–0,63 %.

15. Приведите уравнения реакций количественного определения кальция глюконата (M_r 448,4) методом комплексонометрии:

а) Рассчитайте навеску порошка растертых таблеток кальция глюконата по 0,5 г, чтобы на титрование пошло 25 мл 0,05 моль/л раствора трилона Б ($K = 1,0$). Средняя масса одной таблетки – 0,535 г.

б) Соответствует ли количественное содержание кальция глюконата в таблетках по 0,5 г требованиям ФС (должно быть 0,475–0,525 г, считая на среднюю массу одной таблетки), если навеску порошка растертых таблеток массой 2,40365 г поместили в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворили в воде при нагревании, охладили, довели водой до метки, перемешали, отфильтровали? На титрование 20,0 мл фильтрата израсходовано 20,4 мл 0,05 моль/л раствора трилона Б ($K = 1,01$). Средняя масса одной таблетки – 0,532 г.

КАЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ОРГАНИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СМЕСЕЙ

Пропись 1

Кислоты глутаминовой	0,5
Глюкозы	10,0
Натрия хлорида	0,026
Воды для инъекций	до 100 мл

Пропись 2

Метенамина	0,3
Натрия гидрокарбоната	0,3

Пропись 3

Раствора метенамина 2 %	100,0
Натрия бромида	0,2
Натрия гидрокарбоната	0,2

Пропись 4

Кислоты лимонной	2,1
Натрия цитрата	3,5
Воды дистиллированной	до 100 мл

Пропись 5

Натрия цитрата	0,5
Натрия гидроцитрата	0,5
Воды дистиллированной	до 100 мл

Пропись 6

Натрия цитрата	1,08
Калия цитрата	1,08
Кислоты лимонной	0,3
Сахара	0,3

Пропись 7

Кислоты аминапроновой	5,0
Натрия хлорида	0,9
Воды для инъекций	до 100 мл

Пропись 8

Метенамина	2,0
Натрия салицилата	2,0
Воды очищенной	до 100 мл

Пропись 9

Метионина	0,3
Сахара	0,1

Пропись 10

Кислоты глутаминовой	0,25
Сахара	0,25

Пропись 11

Раствора формальдегида 5 %	200,0 мл
Раствора формалина 5 %	200,0 мл

Пропись 12

Кислоты глутаминовой	0,25
Кислоты никотиновой	0,03

**ВОПРОСЫ К ЭКЗАМЕНУ
ПО ДИСЦИПЛИНЕ
«ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ»
РАЗДЕЛУ «ОРГАНИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ
ВЕЩЕСТВА»**

План: получение, определение подлинности, испытания на чистоту, количественное определение органических лекарственных веществ:

1. Галотана.
2. Глицерола.
3. Формальдегида.
4. Метенамина.
5. Кальция глюконата.
6. Натрия цитрата.
7. Кислоты глутаминовой.
8. Кислоты аминакапроновой.
9. Глюкозы.
10. Кислоты аскорбиновой.
11. Резорцина.
12. Природных витаминов группы К и их синтетических аналогов.
13. Антибиотиков тетрациклинового ряда.
14. Натрия бензоата.
15. Кислоты салициловой.
16. Кислоты ацетилсалициловой.
17. Производных амида салициловой кислоты.
18. Производных пара-аминофенола.
19. Сложных эфиров *n*-аминобензойной кислоты.
20. Производных диметилфенилацетамида.
21. Производных фенилалкиламинов.
22. Катехоламинов.
23. Производных нитрофенилалкиламинов.
24. Аминодибромфенилалкиламинов.
25. Сульфаниламидов.
26. Терпенов (моноциклических, бициклических).
27. Циклогексенизопреноидных витаминов (ретинолов).

28. Циклогексанолэтиленгидриндановых витаминов (кальциферолов).
29. Антибиотиков – гликозидов.
30. Антибиотиков – аминогликозидов.
31. Антибиотиков – макролидов и азалидов.
32. Производных фурана.
33. Токоферолов (витаминов группы E).
34. Флавоноидов (витаминов группы P).
35. Производных пирролидина.
36. Производных индолилалкиламинов.
37. Производных пиразола.
38. Производных имидазола и имидазолина.
39. Гистамина и противогистаминных лекарственных веществ.
40. Производных никотиновой кислоты.
41. Производных тропана.
42. Производных изохинолина.
43. Производных пиримидина.
44. Производных птерина.
45. Конденсированных производных β -лактамидов тиазолидина и дигидротиазина (пенициллинов и цефалоспоринов).
46. Конденсированных производных коррина и нуклеотида бензимидазола (кобаламинов).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Фармацевтическая химия : учеб. пос. / под ред. А. П. Арзамасцева. – 3-е изд., испр. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 640 с.
2. Беликов В. Г. Фармацевтическая химия : в 2 ч. : учеб. пос. / В. Г. Беликов – 2-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2008. – 616 с.
3. Лабораторные работы по фармацевтической химии : учеб. пос. для фармац. ин-тов и фармац. фак. мед. ин-тов / В. Г. Беликов, Е. Н. Вергейчик, В. Е. Годяцкий и др. ; под ред. В. Г. Беликова. – М. : Высшая школа, 1989. – 375 с.
4. Логинова Н. В. Введение в фармацевтическую химию : Учеб.пособие. – Мн. БГУ, 2003. – 250с.
5. Машковский М. Д. Лекарственные вещества : в 2 т. / М. Д. Машковский. – 14-е изд. – М. : Новая волна, 2000.
6. Мелентьева Г. А. Фармацевтическая химия : в 2 т. / Г. А. Мелентьева. – М. : Медицина, 1976.
7. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии : учеб. пос. / Э. Н. Аксенова, О. П. Адрианова, А. П. Арзамасцев и др. – М. : Медицина, 2001. – 384 с.
8. Государственная фармакопея СССР / Мин-во здравоохранения СССР. – 11-е изд. – М. : Медицина, 1987. – Вып. 1 ; 1990. – Вып. 2.
9. Егоров Н. С. Основы учения об антибиотиках : учебник / Н. С. Егоров. – М. : Высшая школа, 1986. – 448 с.
10. Иванский В. И. Химия гетероциклических соединений / В. И. Иванский. – М. : Высшая школа, 1978. – 559 с.
11. Крамаренко В. Ф. Химико-токсикологический анализ : практикум / В. Ф. Крамаренко. – Киев : Вища школа, 1982. – 272 с.
12. Кулешова М. И. Анализ лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках / М. И. Кулешова, Л. Н. Гусева, О. К. Сивицкая. – 2-е изд. – М. : Медицина, 1989. – 287 с.
13. Сливкин А. И. Методические рекомендации и контрольные работы по дисциплине «Фармацевтическая химия» : учеб. пос. / А. И. Сливкин, Е. Ф. Сафонова, Т. А. Брежнева, О. В. Чечета, С. А. Боева. – Воронеж, 2010. – 106 с.

Екатерина Владимировна Щепетова

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

**Органические лекарственные
вещества**

Производные алифатических соединений

Учебно-методическое пособие

Редактирование, компьютерная правка *С.Н. Лычагиной*
Компьютерная верстка *Н.П. Туркиной*

Заказ № 2773. Тираж 200 экз. (первый завод – 50 экз.)
Уч.-изд. л. 4,0. Усл.-печ. л. 3,7.

Издательский дом «Астраханский университет»
414056, г. Астрахань, ул. Татищева, 20а
Тел. (8512) 48-53-47 (отдел маркетинга), 48-53-45,
48-53-44, тел./факс (8512) 48-53-46
E-mail: asupress@yandex.ru

