

ОНТУСТІК-ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций	044-55/ 36 беттің 1 беті

## КОМПЛЕКС ЛЕКЦИЙ

Код дисциплины	OMIALS 3204
Название дисциплины	Общие методы исследования
Название ОП	и анализ лекарственных средств
Объем учебных	6B10106 - «Фармация»
часов/кредитов	150 часов/5 кредитов
Курс и семестр изучения	3/5
Объем лекций	10

Шымкент 2025

<p> ONTÜSTIK-QAZAQSTAN  <b>MEDISINA</b>  <b>AKADEMIASY</b>  «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ </p>	<p>  SOUTH KAZAKHSTAN  <b>MEDICAL</b>  <b>ACADEMY</b>  АО «Южно-Казахстанская медицинская академия» </p>
<p> Кафедра фармацевтической и токсикологической химии  Комплекс лекций </p>	<p> 044-55/  36 беттің 2 беті </p>

Лекционный комплекс дисциплина «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств» разработан в соответствии с рабочей учебной программой (силлабус) и обсужден на заседании кафедры.

Протокол №25а, 26.06.2025ж

Зав. кафедрой, профессор:



Ордабаева С.К.

<p>ONTÜSTIK-QAZAQSTAN <b>MEDISINA AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ</p>		<p>SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»</p>
<p>Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций</p>		<p>044-55/ 36 беттің 3 беті</p>

## ЛЕКЦИЯ №1

**1. Тема:** Введение. Государственные принципы и положения, регламентирующие качество лекарственных средств. Общие методы и приемы исследования лекарственных средств. ЛП по катионам и анионам, качественным реакциям и функциональным группам.

**2. Цель:** формирование у обучающихся знаний об общих фармакопейных методах исследования лекарственных средств для проведения фармацевтического анализа на всех этапах разработки, получения, хранения и применения в соответствии с требованиями нормативной документации, государственными принципами и положениями, регламентирующими качество лекарственных средств.

### 3. Тезисы лекции

#### План:

- ✓ введение;
- ✓ классификация методов исследования лекарственных средств;
- ✓ Государственные принципы и положения, регламентирующие качество лекарственных средств в Республике Казахстан
- ✓ Структура и функции контрольно-разрешительной системы
- ✓ Комитет фармации МЗ РК, основные задачи Комитета, структура Комитета фармации МЗ РК
- ✓ Функции Комитета медицинского и фармацевтического контроля МЗ РК
- ✓ Республиканское государственное предприятие «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» (НЦЭЛС) МЗ РК, основные направления деятельности, структура
- ✓ Фармакологический центр и Фармакопейный центр, структура, цели, задачи
- ✓ установление подлинности лекарственных средств на основе физических свойств;
- ✓ установление подлинности лекарственных средств на основе химических свойств ЛС.
- pH среды, кислотности или щелочности;
- прозрачности и цветности, примеси органических и восстанавливающих веществ, зола;
- остаточные растворители, летучие вещества, микробиологическая чистота, потеря в массе при высушивании.
- установление чистоты лекарственных средств на основе физических свойств;
- установление чистоты лекарственных средств на основе химических свойств ЛС;
- родственные примеси.
- классификация методов количественного определения;
- Гравиметрический (весовой) метод анализа;
- Титриметрический (объемный) метод анализа.

Структура и функции контрольно-разрешительной системы



<p>ONTÜSTIK-QAZAQSTAN <b>MEDISINA AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ</p>		<p>SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»</p>
<p>Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций</p>		<p>044-55/ 36 беттің 4 беті</p>

Контрольно-разрешительная система охватывает все этапы обращения и контроля качества ЛС от создания до реализации, включая стадии разработки, доклинических и клинических исследований ЛС, производства и экстенпорального изготовления, разработку нормативной документации, предусматривающую упаковку, маркировку и хранение, транспортировку, а также сертификацию, реализацию и импорт ЛС.

Постановлением Правительства Республики Казахстан от 29 октября 2004 года N 1124 создан Комитет фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

Комитет фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан является ведомством Министерства здравоохранения Республики Казахстан, осуществляющим в пределах компетенции Министерства здравоохранения Республики Казахстан контрольно-надзорные и реализационные функции, а также межотраслевую координацию в сфере обращения лекарственных средств.

Основными задачами Комитета являются реализация государственной политики в сфере обращения лекарственных средств, обеспечение безопасности, эффективности и качества лекарственных средств (включая медицинскую технику и изделия медицинского назначения), использование достижений науки, техники и мирового опыта в сфере обращения лекарственных средств.

В структуру Комитета фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан входят: управление фармацевтического контроля, состоящее из отдела контроля и надзора за фармацевтической деятельностью и отдела контроля над качеством ЛС; организационно-аналитическое управление, имеющее сводно-аналитический отдел и отдел мониторинга использования ЛС. Комитет в своей структуре имеет территориальные органы – 16 управлений фармацевтического контроля по областям городам Республики Казахстан.

Комитет в соответствии с законодательством Республики Казахстан осуществляет: контрольно-надзорные функции за реализацией государственной политики в сфере обращения лекарственных средств по:

- ☐ обеспечению контроля за безопасностью, эффективностью и качеством лекарственных средств;
- ☐ обеспечению контроля и надзора за фармацевтической деятельностью юридических и физических лиц в сфере обращения лекарственных средств;
- ☐ обеспечению контроля и надзора за внедрением международных стандартов аптечной, производственной и других практик в сфере обращения лекарственных средств;
- ☐ осуществлению в пределах своей компетенции деятельности, связанной с выдачей лицензий на виды деятельности, подлежащие лицензированию, и обеспечению государственного контроля за соблюдением лицензиатами законодательства Республики Казахстан;
- ☐ обеспечению контроля за проведением технических испытаний новой медицинской техники и изделий медицинского назначения, выпускаемых организациями-производителями на территории Республики Казахстан;
- ☐ обеспечению контроля за рациональным использованием лекарственных средств на всех уровнях оказания медицинской помощи;
- ☐ проведению с уполномоченным государственным органом Республики Казахстан, осуществляющим контроль над оборотом наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров, контроля за соблюдением правил оборота указанных средств;

ОНТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044-55/
Комплекс лекций		36 беттің 5 беті

□ проведению с уполномоченным государственным органом Республики Казахстан, осуществляющим контроль над оборотом алкогольной продукции, контроля за оборотом лекарственных средств, содержащих спирт этиловый.

Комитет осуществляет функции в области реализации государственной политики в сфере обращения лекарственных средств по:

□ осуществлению государственной регистрации, перерегистрации и отзыва решения о государственной регистрации лекарственных средств, выдаче разрешений на применение в медицинской практике лекарственных средств, а также ведению Государственного реестра лекарственных средств;

□ вынесению решения о признании отдельных стандартов Международных фармакопей, а также фармакопейных статей и других нормативно-технических документов на лекарственные средства иностранных государств;

□ выдаче разрешений на рекламу лекарственных средств;

□ присвоению высшей и первой квалификационной категории фармацевтическим работникам;

□ осуществлению согласования ввоза и вывоза лекарственных средств, медицинской техники и изделий медицинского назначения;

□ осуществлению аккредитации субъектов в сфере обращения лекарственных средств, а также аккредитации физических и юридических лиц для проведения независимой экспертной оценки соответствия субъектов в сфере обращения лекарственных средств квалификационному уровню при лицензировании видов фармацевтической деятельности;

□ проведению периодической аттестации специалистов фармацевтической отрасли, а также проведение аттестации на профессиональную компетентность руководителей республиканских организаций фармацевтической отрасли;

□ осуществлению сбора и обобщения данных мониторингов в сфере обращения лекарственных средств;

□ представлению на утверждение Министерства здравоохранения Республики Казахстан Государственной фармакопеи Республики Казахстан;

□ координации работ по доклиническим, клиническим и лабораторным испытаниям лекарственных средств;

□ осуществлению в пределах своей компетенции международного сотрудничества в сфере обращения лекарственных средств.

Реализацию указанных функций Комитет осуществляет с помощью Республиканского государственного предприятия «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» (НЦЭЛС) Министерства здравоохранения Республики Казахстан созданного постановлением Правительства Республики Казахстан от 2 октября 2002 года № 1081 путем преобразования Республиканского государственного казенного предприятия «Центр лекарственных средств "Дарі-Дармек"».

Основными направлениями деятельности РГП «НЦЭЛС» МЗ РК являются: производственно-хозяйственная деятельность по обеспечению безопасности, эффективности и качества лекарственных средств; научные исследования в области разработки новых оригинальных лекарственных средств, фармации, фармакологии. РГП «НЦЭЛС» МЗ РК проводит: экспертизу лекарственных средств на предмет их безопасности, эффективности и качества; аналитическую экспертизу и стандартизацию; сертификацию лекарственных средств; предлицензионную экспертизу объекта



<p style="text-align: center;"> ONTÜSTIK-QAZAQSTAN  <b>MEDISINA</b>  <b>AKADEMIASY</b>  «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ </p>		<p style="text-align: center;"> SOUTH KAZAKHSTAN  <b>MEDICAL</b>  <b>ACADEMY</b>  АО «Южно-Казахстанская медицинская академия» </p>
<p style="text-align: center;">Кафедра фармацевтической и токсикологической химии</p> <p style="text-align: center;">Комплекс лекций</p>		<p style="text-align: center;">044-55/ 36 беттің 6 беті</p>

лицензирования по фармацевтической деятельности; информационно-издательскую деятельность; издание журнала «Фармация Казахстана»; экспертизу рекламных материалов на лекарственные средства; разработку проектов нормативных правовых актов, государственных стандартов, технических регламентов, правил сертификации лекарственных средств.

Составной частью контрольно-разрешительной системы являются находящиеся в ведении РГП «НЦЭС» МЗ РК Фармакологический центр и Фармакопейный центр. Оба центра являются экспертными органами МЗ РК.

Фармакологический центр - экспертный орган, который проводит научную специализированную экспертизу безопасности, эффективности лекарственных средств, оценку токсичности, влияния на репродуктивную функцию, (эмбриотоксичность, тератогенность, мутагенность), канцерогенности по результатам доклинических испытаний, клинических исследований и других испытаний, а также достоверности сведений, указанных в инструкции по применению лекарственного средства для специалистов и в инструкции по применению лекарственного средства для потребителя (аннотация-вкладыш).

В состав Фармакологического центра входит 2 отдела: отдел экспертных работ при государственной регистрации лекарственных средств и отдел мониторинга и разработки инструкций. Главной задачей центра является объективная оценка соотношения польза/риск по каждому лекарственному средству и медицинскому изделию, заявленному на государственную регистрацию.

В отделе экспертных работ функционируют комиссии по лекарственным средствам и по изделиям медицинского назначения и медицинской техники. Основной его функцией является специализированная оценка безопасности и эффективности лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники при Государственной регистрации/перерегистрации в Республике Казахстан с учетом показателя "польза/риск". При этом анализируется фармакологическая, токсикологическая и клиническая документация, представленная в регистрационных досье на лекарственные средства, а именно оцениваются: правильность проведения доклинических и клинических исследований и уровень доказательности полученных результатов; безопасность и эффективность лекарственных средств по результатам доклинических и клинических исследований, а в случаях воспроизведенных лекарственных средств - по данным исследований на биоэквивалентность.

Особое внимание при экспертизе лекарственных средств уделяется инструкциям по применению лекарственного средства для специалистов и потребителей (аннотация-вкладыш) с целью обеспечения рационального и правильного применения лекарственного средства. Экспертную оценку информации, представленной в инструкциях помимо отдела экспертных работ, проводит отдел мониторинга и разработки инструкций. При анализе представленных инструкций эксперты Фармакологического центра проводят проверку на: соответствие действующему законодательству Республики Казахстан; полноту представленной информации и соответствие текста инструкции по применению лекарственного средства результатам доклинических и клинических исследований и публикациям в современной справочной литературе, а в случае воспроизведенных лекарственных средств - информации, содержащейся в инструкции на оригинальный препарат; полноту отражения указанных в инструкциях побочных действий на основе

<p>ONTÜSTIK-QAZAQSTAN <b>MEDISINA AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ</p>		<p>SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»</p>
<p>Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций</p>		<p>044-55/ 36 беттің 7 беті</p>

анализа и экспертизы отчетов по безопасности и эффективности лекарственного средства и сведений баз данных по побочным действиям; аутентичность и адекватность текста инструкций на государственном и русском языках.

Фармакопейный центр - экспертный орган, который проводит научную специализированную экспертизу качества лекарственных средств на предмет идентичности, содержания, чистоты, бактериологической чистоты, пирогенности, эндотоксичности, а также химической, фармацевтической, биологической эквивалентности воспроизведенных лекарственных средств, соответствия показателей качества нормативно-технического документа по контролю за качеством и безопасностью лекарственных средств завода-изготовителя международным стандартам качества, маркировки и упаковки на предмет их достаточности для обеспечения сохранения качества лекарственного средства.

В структуру Фармакопейного центра входят два подразделения: отдел стандартизации лекарственных средств; отдел экспертизы и разработки Фармакопей РК.

Основными задачами отдела стандартизации лекарственных средств являются:

- организация и проведение работ по стандартизации лекарственных средств в РГП "Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники;
- оценка качества нормативно-технической документации (НТД), корректировка НТД и отчетов; передача их в Фармакопейный центр;
- разработка НТД для предприятий, осваивающих выпуск лекарственных средств с учетом требований, заложенных в нормативную документацию, разработка новых научно обоснованных методов контроля качества лекарственных средств, совершенствование и унификация существующих методов контроля;
- оказание практической помощи работникам испытательных лабораторий по разработке аналитической нормативной документации и оформлению отчетов путем выезда в областные испытательные лаборатории;
- консультации по оснащению испытательных лабораторий аналитическим оборудованием, реактивами, стандартными образцами, нормативными документами;
- разработка и оценка стандартных образцов лекарственных веществ;
- формирование, ведение, актуализация фонда нормативной документации.

Отдел экспертизы и разработки государственной фармакопей

На региональном уровне контрольно-разрешительная система представлена испытательными лабораториями по областям, их по Казахстану 14.

Система государственного контроля качества лекарственных средств включает в себя:

- оценку эффективности, безопасности и утверждение стандартов качества на лекарственные средства при регистрации;
- оценку качества впервые производимых и впервые ввозимых лекарственных средств при допуске в обращение;
- экспертизу качества лекарственных средств, находящихся в обращении (выборочно);
- мониторинг качества, эффективности и безопасности лекарственных средств, находящихся в обращении;
- инспекционный контроль.



<p>QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ</p>		<p>SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»</p>
<p>Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций</p>		<p>044-55/ 36 беттің 8 беті</p>

Качество лекарственного препарата определяется установлением его подлинности, определением его чистоты и количественным содержанием чистого вещества в препарате. Определение всех этих показателей составляет суть фармацевтического анализа, результаты которого для каждого отдельного препарата должны строго соответствовать требованиям Государственной фармакопеи.

Анализ любого лекарственного вещества необходимо начинать с внешнего осмотра, обращая при этом внимание на цвет, запах, форму кристаллов, тару, упаковку, цвет стекла.

Методы исследования лекарственных веществ подразделяются на физические, химические, физико-химические, биологические.

Физические методы анализа предусматривают изучение физических свойств вещества, не прибегая к химическим реакциям. К ним относятся: определение растворимости, прозрачности или степени мутности, цветности; определение плотности (для жидких веществ), влажности, температуры плавления, затвердевания, кипения. Соответствующие методики описаны в Государственной фармакопее.

Химические методы исследования основаны на химических реакциях, также к ним относится определение зольности, реакции среды (рН), характерных числовых показателей масел и жиров (кислотное число, йодное число, число омыления и т. д.).

#### **Установление подлинности лекарственных средств**

Установление подлинности – это проведение испытания на подтверждение идентичности анализируемого ЛС в соответствии с требованиями НД. Для установления подлинности ЛС используются физические, химические свойства, физические константы, определяемые с применением комплекса физических, химических и физико-химических методов.

#### **Физические свойства, используемые для установления подлинности лекарственных средств**

Физические свойства ЛС: агрегатное состояние, окраска, вкус, запах, форма кристаллов, гигроскопичность или степень выветриваемости на воздухе, устойчивость к воздействию света, кислорода воздуха, летучесть, воспламеняемость, растворимость в различных растворителях и др. дают ориентировочную характеристику ЛС и используются для определения подлинности и чистоты препарата.

*Внешний вид* ЛС – описание его физических свойств: агрегатного состояния, указывается аморфный или кристаллический порошок, размер, форма кристаллов, специфические свойства - тяжелый, рыхлый, легкий порошок, др. приводится в разделе НД «Описание». Для жидкостей указываются цвет, запах, летучесть, подвижность, воспламеняемость.

Изменение внешнего вида ЛС, как правило, происходит под влиянием различных факторов окружающей среды: света, влаги, температуры, кислорода, углекислого газа и других газов, сухого воздуха, пыли и др. При этом могут проходить химические реакции полимеризации, окисления, восстановления, осаждения, гидролиза и др., сопровождающиеся изменением внешнего вида в виде комкования, увлажнения, выветривания, изменения цвета, выпадения осадков из растворов, изменения агрегатного состояния и др. Например, при нарушении герметичности упаковки натрия гидрокарбоната, он насыщается углекислым газом из воздуха и комкуется вследствие появления примеси натрия карбоната, который изменяет реакцию среды (рН); кристаллы кальция хлорида насыщаются влагой из воздуха, расплываются и превращаются в жидкость; фенол под действием света и кислорода воздуха постепенно приобретает



ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций		044-55/ 36 беттің 9 беті

розовый цвет за счет окисления, кристаллогидраты выветриваются и теряют интенсивность цвета - синий цвет у меди сульфата, зеленый у железа сульфата; появляются белые вкрапления у натрия тетрабората и магния сульфата.

На внешний вид ЛС влияют условия технологического процесса производства. Например, дисперсность бария сульфата для рентгеноскопии зависит от последней стадии технологического процесса - смешения растворов бария хлорида и натрия сульфата. Раствор бария хлорида следует приливать медленно, по частям, при перемешивании к раствору натрия сульфата. В случае нарушения этих условий образуется крупнодисперсный порошок, не пригодный для получения контрастного рентгеноскопического снимка.

*Цвет* ЛВ является важной ориентировочной характеристикой для идентификации и определения чистоты препарата. Многие лекарственные вещества окрашены вследствие наличия в молекуле хромоформных групп. Так, например, производные фурана (фурацилин, фурудонин, фуразолидон) имеют желтый цвет за счет азометиновой группы, цианокобаламин имеет малиновый цвет за счет иона кобальта, наличие в ароматическом цикле нитрогруппы придает препарату желтоватый оттенок (левомецетин, нитразепам). Отсутствие цвета (бесцветные или белые) позволяет исключить возможность присутствия хромоформных групп, а также других групп, претерпевающих при окислении.

Для определения степени белизны в современные фармакопеи включена общая статья «Определение степени белизны порошкообразных лекарственных средств». Оценка степени белизны проводится инструментальным методом и основана на спектральной характеристике света, отраженного от образца ЛС. Измеряют коэффициент отражения (отношение величины отраженного светового потока к величине падающего светового потока) на спектрофотометрах.

*Запах* ЛВ является также ориентировочной характеристикой для идентификации и определения чистоты препарата. Наличие постороннего, неспецифичного для того или иного ЛС запаха свидетельствует о недоброкачественности. Так, пожелтение и появление постороннего запаха у глицерина показывает наличие токсичной примеси акролеина, появляющегося под действием света и кислорода воздуха вследствие окисления и дегидратации. Специфический запах, характерный для камфоры, используется для ее идентификации.

Запах определяют сразу после вскрытия упаковки. На предметное стекло равномерно распределяют 1-2 г исследуемого препарата и на расстоянии 4-6 см изучают запах органолептическим способом. Следует соблюдать меры предосторожности при определении запаха химических веществ (органические растворители, реактивы и др.), являющихся вредными для организма. Запах химических веществ определяют после вскрытия упаковки органолептическим способом на расстоянии 20 - 25 см, направляя поток воздуха к носу от открытой упаковки плавными движениями кисти руки.

*Вкус* ЛВ используется для идентификации. Вкус определяют органолептически только в том случае, если это указано в НД. Вкус сильнодействующих и ядовитых ЛС не определяется. При изучении вкуса рот тщательно прополаскивают водой очищенной, затем помещают на кончик языка несколько кристаллов анализируемого объекта, фиксируют появление вкусовых ощущений, не проглатывая содержимое. Затем снова прополаскивают рот водой очищенной.

*Растворимость* - это способность 1г вещества (газообразного, жидкого, твердого) растворяться в определенном объеме растворителя. Это не физическая константа, а свойство ЛВ. Растворимость при постоянной температуре является одной из

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций		044-55/ 36 беттің 10 беті

характеристик, с помощью которой подтверждают доброкачественность ЛВ. Растворившимся ЛВ считают в том случае, если в растворе при просматривании в проходящем свете не наблюдается частиц вещества. Снижение растворимости ЛВ указывает на присутствие менее или нерастворимых примесей. В Фармакопеях принято обозначать растворимость ЛВ условными терминами с указанием соотношения интервала объемов растворителя (мл) к одной весовой части ЛВ «очень легко растворим» (до 1 мл), «легко растворим» (от 1 до 10), «растворим» (от 10 до 30), «умеренно растворим» (от 30 до 100), «мало растворим» (от 100 до 1000), «очень мало растворим» (от 1000 до 10000), «практически не растворим» (более 10000).

Для определения растворимости навеску препарата, отвешенную с точностью до 0,01 г растирают в мелкий порошок, прибавляют отмеренное количество растворителя и встряхивают, последовательно добавляя порциями растворитель до тех пор, пока невооруженным глазом не будут обнаруживаться частицы вещества. К *медленно* растворимым относятся лекарственные препараты, процесс растворения которых длится более 10 мин. При этом допускается нагревание раствора до 30°C, результат наблюдают после охлаждения раствора до 20°C и энергичного встряхивания в течение 2-3 мин.

Физические константы (температуры плавления или разложения, температуры затвердевания, кипения, плотности, вязкости, удельного вращения, показателя преломления и др.) также являются ориентировочными показателями ЛС, используемыми для определения подлинности и чистоты препарата.

*Температура плавления* - это температура, при которой вещество переходит из твердого состояния в жидкое. По НД под температурой плавления понимают интервал температур между началом плавления (появление первой капли жидкости) и концом плавления (полным переходом вещества в жидкое состояние). Интервал между началом и концом плавления не должен превышать 2°C. Температура плавления - постоянная характеристика для индивидуального ЛВ. В присутствии даже небольшого количества примесей она изменяется, что используется для подтверждения степени чистоты ЛВ.

Для ЛВ, неустойчивых при нагревании, согласно требованиям НД устанавливают температуру разложения, т.е. температуру, при которой происходит резкое изменение вещества (вспенивание).

В ГФ приведены три метода определения температуры плавления. Применение того или иного метода зависит от физических свойств веществ: метод 1 и 1а применяют для легко растираемых в порошок твердых лекарственных веществ, устойчивых (метод 1) и неустойчивых (метод 1а) при нагревании; методы 2 и 3 используют для лекарственных веществ, не растирающихся в порошок (жиры, воск, парафин, вазелин, смолы).

*Температура затвердевания* - наиболее высокая температура, при которой в течение короткого времени происходит переход ЛВ из жидкого в твердое состояние.

*Температуру кипения* устанавливают для жидких ЛВ. Это температура, при которой жидкость превращается в пар. Для практических целей по ГФ используют температурные пределы перегонки – интервал между начальной и конечной температурой кипения при нормальном атмосферном давлении 760 мм рт.ст. Начальной считают температуру кипения, при которой в приемник перегоняются первые 5 капель жидкости, а конечной – 95% жидкости.

*Плотностью* называют массу единицы объема вещества (массу 1см<sup>3</sup>) при стандартной температуре (обычно 20°C). Определение плотности проводят с помощью пикнометра в тех случаях, когда следует установить эту константу с точностью до 0,001 или ареометра (в случае определения плотности с точностью до 0,01).



ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций		044-55/ 36 беттің 11 беті

**Вязкость** (внутреннее трение) - свойство текучих жидкостей оказывать сопротивление перемещению одной их части относительно другой при определенной температуре. Для подтверждения качества жидких ЛС, имеющих вязкую консистенцию (сироп), обычно определяют относительную вязкость, принимая вязкость воды за единицу.

#### **Химические свойства, используемые для установления подлинности лекарственных средств**

Для установления подлинности ЛС используются кислотно-основные, окислительно-восстановительные свойства и продукты гидролитического расщепления. ЛС неорганической природы определяют по катионам и анионам, а органического происхождения по функциональным группам.

Для идентификации наиболее часто встречающихся катионов и анионов и функциональных групп в ЛС созданы унифицированные методики их определения, включенные в общую фармакопейную статью «Общие реакции на подлинность».

Испытания на чистоту по физическим и химическим свойствам

Испытания на чистоту по физическим и химическим свойствам проводят по определению: рН среды, кислотности или щелочности, прозрачности и степени мутности, окраски жидкостей, примеси восстанавливающих веществ, примеси органических веществ.

рН среды является характеристикой химических свойств вещества и дает важную информацию о степени чистоты лекарственного вещества (содержании в нем примесей кислотного и основного характера).

Для ряда лекарственных средств и обязательно для всех инъекционных растворов предусматривается определение величины рН. Несоответствие препарата по данному показателю является следствием наличия примесей более кислого или основного характера, чем само исследуемое вещество.

рН исследуемого препарата может измениться: при хранении лекарственных средств - вследствие гидролиза растворов, под влиянием щелочности стекла, при взаимосвязи с углекислым газом воздуха, а так же меняется за счет следов примесей кислот и щелочей, использованных при получении лекарственных веществ.

рН среды можно установить с помощью индикаторной бумаги или универсального индикатора. Более объективные результаты дают колориметрический и потенциометрический методы.

Кислотность или щелочность — это не свойство ЛВ, а показатель чистоты, указывающий на примесь кислоты или щелочи, которые могут присутствовать в препарате в результате химических процессов (гидролиза), протекающих при неправильном хранении и некачественной очистке при производстве ЛВ. Если среда ЛВ нейтральна, этот параметр определяют по изменению окраски индикатора, если среда кислая или щелочная, то титриметрическим методом. Например, кальция глюконат – соль, образованная слабым основанием и слабой кислотой имеет нейтральную среду, кислотность или щелочность раствора определяют по изменению окраски индикатора. Новокаина гидрохлорид – соль, образованная слабым основанием (новокаином) и сильной кислотой (хлороводородной) имеет слабо-кислую среду. Кислотность определяют титриметрическим методом.

Прозрачность и степень мутности раствора ЛВ определяют с целью обнаружения примесей нерастворимых в растворителях, в которых растворяются действующие вещества. Жидкость считают прозрачной, если при ее рассмотрении невооруженным



<p>ONTÜSTIK-QAZAQSTAN <b>MEDISINA AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ</p>		<p>SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»</p>
<p>Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций</p>		<p>044-55/ 36 беттің 12 беті</p>

глазом не наблюдается присутствие нерастворенных частиц, кроме единичных волокон. Сравнение проводят с растворителем, взятым для приготовления растворов исследуемых веществ.

Испытание проводят при освещении электрической лампой матового стекла мощностью 40 Вт на черном фоне при вертикальном положении пробирок (смотрят СБОКУ).

Испытания на степень мутности проводят в сравнении с эталоном мутности, приготовленным из взвеси гидразина сульфата и уротропина. Сравнение проводят в пробирках из стекла одинакового оттенка, одного и того же диаметра и равного объема эталонного раствора и испытуемой жидкости. Испытание на прозрачность и степень мутности проводят при освещении электрической лампой на черном фоне в проходящем свете.

Испытания на определение цветности растворов проводят для обнаружения примесей, имеющих окраску. Например, бесцветный раствор кислоты аскорбиновой при хранении на свету желтеет вследствие окисления эндиольной группы, бесцветный раствор резорцина на свету розовеет за счет окисления фенольных гидроксильных, п-аминосалицилат, содержащий в структуре фенольный гидроксил и первичную ароматическую аминогруппу, под действием света может окислиться, образуя окрашенные токсичные соединения.

Бесцветными считаются жидкости, не отличающиеся по цвету от воды или растворителя, взятого для растворения испытуемого вещества. Испытания проводят, сравнивая жидкости при дневном отраженном свете на матово-белом фоне, просматривая сверху вниз через весь слой жидкости.

Определение степени окраски проводят в сравнении с эталонами цветности, которые готовят путем смешивания в различных соотношениях четырех основных растворов, получаемых из исходных растворов кобальта хлорида, калия бихромата, меди сульфата, железа хлорида (111).

Примесь органических веществ в ЛВ обнаруживают действием кислоты серной концентрированной. При этом образуются окрашенные продукты, интенсивность окраски которых не должна превышать соответствующий эталон цветности.

Примесь восстанавливающих веществ в ЛВ устанавливают по обесцвечиванию растворов калия перманганата (определенного объема и концентрации).

Определение золы. Общую золу устанавливают прокаливанием навески ЛВ в фарфоровом (платиновом) тигле при слабом красном калении (около 500°C) до постоянной массы. После окончания прокаливания тигель охлаждают в эксикаторе и взвешивают. При последующем добавлении к остатку 15 мл 10% раствора кислоты хлороводородной и нагревании в течение 10 мин на кипящей водяной бане отфильтрованный осадок вновь сжигают, прокаливают, охлаждают и взвешивают, определяя содержание золы, нерастворимой в кислоте хлороводородной.

Сульфатную золу определяют после нагревания и прокаливания навески лекарственного вещества, смоченной 1 мл кислоты серной концентрированной. Нагревают осторожно на сетке или песчаной бане до удаления паров кислоты серной, затем прокаливают до постоянной массы, которую устанавливают, охлаждая в эксикаторе и взвешивая тигель. Во многих ФС предусмотрено последующее определение в сульфатной золе примесей тяжелых металлов.

Определение летучих веществ и воды

ОНТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций		044-55/ 36 беттің 13 беті

Летучие вещества - результат плохой очистки от растворителей или промежуточных продуктов получения, разложения. Вода в лекарственном веществе может содержаться в гидратной и кристаллогидратной, абсорбционной видах. Для определения летучих веществ и воды используют методы высушивания, дистилляции и титрования реактивом Фишера. Выбор метода определяется свойствами лекарственного препарата. Определение проводят согласно ГФ РК с. 176.

#### Определение чистоты лекарственных средств

К химической чистоте ЛС предъявляются высокие требования, поскольку содержание примесных соединений может отрицательно влиять на их физические, химические, фармакологические свойства.

По источникам загрязнения примеси делятся на общетехнологические, специфические и случайные.

Общетехнологические примеси характерны для всех препаратов. Источником их попадания является аппаратура, реактивы растворители, используемые в процессе производства. Определению общетехнологических примесей посвящена общая унифицированная фармакопейная статья «Испытания на чистоту и допустимые пределы примесей» ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{NH}_4^+$ ,  $\text{As}^{3+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ), где приведены высокочувствительные и специфичные реакции. Приблизительную оценку их количества проводят визуально в сравнении с эталонными растворами, нормирующими предельное содержание примеси.

Родственные (специфические) примеси в отличие от общетехнологических присущи только данному лекарственному веществу и имеют близкое химическое строение с действующим веществом. Это, как правило, исходные продукты синтеза, полупродукты и продукты разложения. Определение родственных примесей химическими реакциями непосредственно в испытуемом растворе крайне затруднительно. Поэтому проводят предварительное отделение (экстрагирование) их от действующего вещества и далее определяют гравиметрическим, титриметрическим или физико-химическим методами. Наиболее распространенный способ определения родственных примесей - это хроматографический метод (ТСХ, ВЭТСХ) с использованием стандартного образца вещества свидетеля (СОВС). Для обнаружения и количественной оценки родственных примесей применяют ВЭЖХ, ГЖХ и их сочетания с другими методами (спектральными и др.).

Случайные примеси попадают извне путем перекрестного загрязнения при производстве, транспортировке и хранении.

По влиянию на фармакологический эффект ЛВ примеси делятся на не оказывающие влияния (нейтральные), оказывающие влияние (токсичные), антагонисты по действию.

В качестве нейтральных примесей могут быть общетехнологические примеси, значительное содержание которых в ЛВ снижают количественное содержание действующего вещества. Поэтому нормируется предельное содержание этих примесей в ЛВ.

Антагонисты (калий в препаратах натрия, кальций в препаратах магния) и токсичные примеси (растворимые соли бария в бария сульфате для рентгеноскопии, броматы в калия бромиде) не допускаются.

По характеру нормирования примеси делятся на недопустимые, определяемые безэталонным способом, и допустимые, определяемые эталонным способом.



ОНТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций		044-55/ 36 беттің 14 беті

Допустимые примеси определяют высокочувствительными, специфичными химическими реакциями. Высокочувствительность характеризуется возможностью обнаружения наименьшего количества примесного иона или вещества, специфичность – возможностью обнаружения одних ионов или веществ в присутствии других.

Полуколичественную (ориентировочную) оценку предела содержания примесных ионов или веществ проводят в сравнении с эталоном, содержащим известное количество определяемого иона. Количественную оценку примесей проводят химическими (титрование) и физико-химическими методами (спектральные, хроматографические).

Безэталонный способ определения примесей

Недопустимые примеси определяют безэталонным способом по отрицательной реакции на определяемый ион или вещество. В этом случае предел содержания примеси не превышает чувствительности реакции, поэтому о полном отсутствии данного примесного иона или вещества утверждать нельзя. Например, в воде очищенной не должно быть примесей хлорид- и кальций – ионов, калия в натрия хлориде, магния в кальция хлориде. Указанные примесные ионы рассматриваются как недопустимые примеси, но они могут присутствовать в воде в количестве ниже чувствительности реакции.

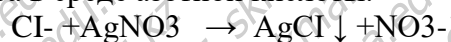
Эталонный способ определения примесей

Примеси, количество которых нормируется в числовом выражении (в процентах), являются допустимыми и определяются с помощью эталонных растворов.

Эталонный раствор – образец, содержащий определенное известное количество примесного иона или примесного вещества. Эталонные растворы цветности, мутности, примесных ионов и веществ готовят из соответствующих веществ взятием навески с точностью до 0,001 г. Для длительного хранения готовят концентрированные эталонные растворы (растворы А) из которых путем разбавления готовят эталонные растворы нужной концентрации (рабочие растворы Б и В). Концентрация рабочего эталонного раствора должна многократно превышать чувствительность реакции, используемой для обнаружения той или иной примеси

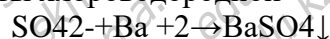
Испытания на примесные ионы

Хлориды. Для обнаружения примесей хлоридов используется реакция с нитратом серебра в среде азотной кислоты.



Появление белой мути или опалесценции (в зависимости от количества примеси), нерастворимой в азотной кислоте, говорит о наличии хлоридов.

Сульфаты. Примесь сульфатов определяют по реакции с хлоридом бария в среде кислоты хлороводородной



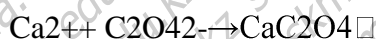
При наличии примеси сульфатов в испытуемом растворе появляется муть.

Соли аммония и аммиак. Примесь аммиака и солей аммония определяют реактивом Несслера, позволяющим определить следовые количества этой примеси вследствие высокой чувствительности реакции. Реактив Несслера (раствор  $\text{K}_2\text{HgI}_4$  в  $\text{KOH}$ ) с аммиаком и солями аммония дает желтое окрашивание или бурый осадок.

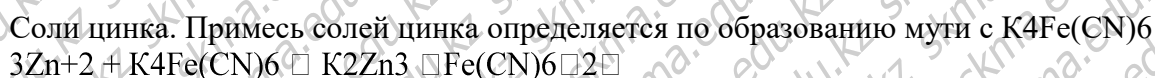


<p>ONTÜSTIK-QAZAQSTAN <b>MEDISINA AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ</p>		<p>SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»</p>
<p>Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций</p>		<p>044-55/ 36 беттің 15 беті</p>

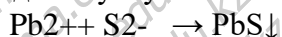
Соли кальция. Примесь солей кальция определяют с оксалатом аммония по появлению мути



Соли железа. Примесь солей железа (II) и (III) определяется по образованию в аммиачной среде комплексов коричневатого-красного или желтого цвета в зависимости от количества примеси с кислотой сульфосалициловой.



Соли тяжелых металлов. Примесь солей тяжелых металлов определяют натрия сульфидом в уксуснокислой среде по появлению бурого окрашивания раствора.



Испытание на мышьяк. Токсическое действие соединений мышьяка на организм человека вызывает необходимость тщательной проверки наличия их примесей в лекарственных препаратах. Источниками примесей мышьяка могут быть исходное сырье, растворители, аппаратура, используемая в процессе производства препаратов.

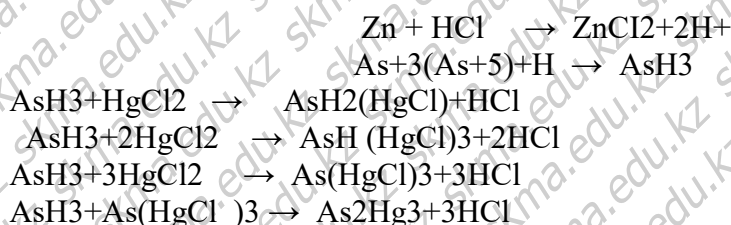
ГФ XI для определения примеси мышьяка рекомендует два метода. Первым методом (Зангера-Блека) можно определить примесь мышьяка в лекарственных средствах в допустимых пределах, вторым методом (Буго-Тиле) устанавливается только наличие или отсутствие примеси мышьяка в любых его соединениях.

С помощью метода Зангера-Блека нельзя обнаружить примесь мышьяка в присутствии соединений сурьмы, фосфора, солей тяжелых металлов, сульфид- и сульфит-ионов. Этот недостаток отсутствует у метода Буго-Тиле, который, хотя и менее чувствительный (0,01 мг), но позволяет обнаружить примесь мышьяка в присутствии указанных веществ.

Метод 1. Соединения мышьяка под действием цинка и кислоты хлороводородной или кислоты серной восстанавливаются в мышьяковистый водород. Мышьяковистый водород (арсин) проходит через слой ваты, пропитанной свинца ацетатом, освобождается от примеси сероводорода, затем, соприкасаясь с бумагой, пропитанной раствором ртути дихлорида, окрашивает ее в зависимости от количества мышьяка в оранжевый или желтый, а после обработки раствором калия йодида — в буровато-коричневый цвет.

ОНТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций		044-55/ 36 беттің 16 беті

Восстановление соединений мышьяка, определяемых как примесь, до мышьяковистого водорода осуществляется цинковой пылью в кислоте хлороводородной.



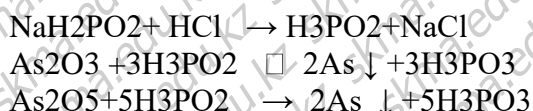
Определение проводится в приборе, состоящем из конической колбы, в которую вставлена пробка со стеклянной трубкой, в отверстие которой опускается бумага, смоченная сулемой. Образующиеся в процессе реакции летучие продукты, которые могут реагировать с сулемой, улавливаются ватой, пропитанной свинца ацетатом и вставленной в стеклянную трубку.

Параллельно ставится опыт с эталонным раствором мышьяка. Для определения предела содержания примеси мышьяка в испытуемом лекарственном средстве сравнивается окраска бумаги, полученной в опыте с эталонным раствором мышьяка, при этом используемые реактивы не должны содержать мышьяк.

Бумага, пропитанная ртути дихлоридом и окрашенная в желтый или оранжевый цвет (в зависимости от количества примеси мышьяка), после смачивания раствором калия йодида приобретает буровато-коричневый цвет.

Лекарственные средства, содержащие нитраты, а также выделяющие в условиях опыта галогены, сероводород, сернистый ангидрид и фосфины, обрабатываются предварительно при кипячении кислотой серной концентрированной и пергидролем для удаления этих веществ, мешающих определению вследствие взаимодействия с сулемой. Минимальное количество мышьяка, которое может быть открыто этим методом в реакционной смеси, равно 0,0005 мг.

Метод 2. Основан на восстановлении соединений мышьяка с кислотой фосфорноватистой до металлического мышьяка при нагревании. Образующийся металлический мышьяк наблюдают в виде бурого осадка или окрашивания. Если к реакционной смеси после охлаждения добавить эфир и взболтать, то мышьяк собирается на границе жидкостей в виде бурой пленки. Кислота фосфорноватистая в процессе реакции из гипофосфита натрия в соляно-кислой среде.



Метод применим в случае определения мышьяка в лекарственных средствах содержащих висмут, ртуть, серебро, сульфиды, сульфиты.

С целью обеспечения правильной дозировки лекарственного вещества в ходе его анализа проводится количественное определение. Лекарственное вещество стандартизуется по содержанию в них действующего вещества, обуславливающего терапевтический эффект. Количественное определение лекарственных веществ осуществляется с использованием химических, физических, физико-химических и



<p>ÖNTÜSTİK-QAZAQSTAN <b>MEDISINA AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ</p>		<p>SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»</p>
<p>Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций</p>		<p>044-55/ 36 беттің 17 беті</p>

биологических методов. Преимущества имеют химические методы, так как эти методы являются абсолютными, они не требуют использования стандартных образцов. Химические методы являются экономически обоснованными, не требуют дорогостоящего оборудования. Одной из основных операций в них является операция по измерению объема стандартного раствора (титриметрия), воды (акваметрия), газа (газометрия) и твердой фазы (седиментационный анализ). Применение газометрии в фармацевтическом анализе, как правило, ограничивается использованием для контроля качества газообразных лекарственных средств. Количественную оценку газообразных лекарственных средств осуществляют по результатам измерения объема газа, выделившегося или поглотившегося в процессе химического превращения. Измерение объема газа осуществляют с помощью простых приборов, устройство которых основано на принципе сообщающихся сосудов. Так приводят количественную оценку кислорода и закиси азота.

Седиментационный анализ в фармации используют главным образом, для определения степени дисперсности некоторых лекарственных веществ (например, бария сульфата). В некоторых случаях химическую реакцию используют для получения весовой формы лекарственного вещества с последующей оценкой содержания действующего вещества гравиметрическим методом.

Преимуществом гравиметрического метода является его высокая точность. Однако данный метод малочувствителен, длителен и трудоемок в связи с необходимостью тщательной очистки весовой формы вещества от используемых в ходе анализа реагентов и доведения весовой формы до постоянной массы. Кроме того, не для всех лекарственных веществ имеется возможность получить весовую форму. Из всех разновидностей методов объемного анализа наиболее широкое применение в практике находит объемное титрование. Это объясняется тем, что метод объемного титрования является абсолютным методом. Он не требует эталонирования, т. к. в качестве эталона в данном случае выступают химически чистые вещества в виде титрованных растворов. Кроме требований, предъявляемых к исходным веществам, используемых для приготовления титрованных растворов, стандартизуются и излагаются в нормативном документе также и способы приготовления и установления концентрации титрованных растворов. В фармацевтическом анализе в качестве такого нормативного документа выступает общая фармакопейная статья «Титрованные растворы». Выполняемые в ходе объемного титрования основные операции по измерению анализируемого образца и объема титранта не требуют дорогостоящего оборудования, а фиксирование точки конца титрования проводят обычно не инструментально, а визуально с помощью индикаторов. В объемном титровании количество определяемого вещества устанавливается по количеству израсходованного стандартного реагента. При этом стандартный реагент (титрант) должен быстро реагировать с определяемым веществом; реакция должна протекать достаточно полно и стехиометрически. Кроме этого должен существовать способ определения точки конца титрования вблизи точки эквивалентности. Все эти требования учитывают при выборе реакции, лежащей в основе титриметрического анализа. Наиболее часто в титриметрии используются такие реакции, как реакции осаждения, комплексообразования, кислотно-основного, окислительно-восстановительного взаимодействия и др.

Гравиметрический (весовой) метод анализа



ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций		044-55/ 36 беттің 18 беті

Гравиметрическим анализом называют метод количественного химического анализа, основанный на точном измерении массы определяемого вещества или его составных частей, выделяемых в химически чистом состоянии или в виде соответствующих соединений (точно известного постоянного состава).

Методы осаждения. В методах осаждения определяемый компонент количественно осаждают химическими способами в виде малорастворимого химического соединения строго определенного состава. Гравиметрический анализ относится к весьма точным методам, при его помощи ведут определение с точностью до 0,01–0,02 % (абсолютных), превосходят точность объемных методов. Данный метод сравнительно прост в операциях и требуемом оборудовании. Существенными недостатками весового анализа являются большая длительность операций, намного превосходящая длительность определений с помощью объемных методов анализа, и неприменимость для определения следовых количеств вещества. Сущность метода осаждения. В методах осаждения определяемый компонент количественно осаждают химическими способами в виде малорастворимого химического соединения строго определенного состава. Выделившийся осадок промывают, высушивают или прокаливают. При этом осадок большей частью превращается в новое вещество точно известного состава, которое и взвешивают на аналитических весах.

Титриметрический (объемный) метод анализа

Сущность титриметрического анализа. Титриметрическим (объемным) анализом называют количественный анализ, основанный на измерении объема раствора с точно известной концентрацией реактива, требуемого для реакции с данным количеством определяемого вещества.

Метод заключается в том, что к раствору определяемого вещества А постепенно прибавляют раствор реактива В известной концентрации. Добавление реактива В продолжается до тех пор, пока его количество не станет эквивалентным количеству реагирующего с ним определяемого вещества А. Количественные определения в объемном анализе выполняются очень быстро. Время, требуемое для завершения определения объемным методом, измеряется минутами. Это позволяет без особой затраты труда проводить несколько последовательных и параллельных определений. Концентрацию растворов в объемном анализе выражают обычно числом грамм-эквивалентов вещества в 1 л раствора. Это число называется молярной концентрацией эквивалента (МЭ) или молярностью раствора. Вещество, при помощи которого устанавливают точность концентрации титрованного раствора, называют установочным. Зная концентрацию и объем стандартного раствора, израсходованного на реакцию с анализируемым раствором, можно вычислить содержание определяемого вещества в исследуемом растворе. Кроме главного достоинства объемного анализа - быстроты определения, объемный анализ характеризуется и широкой возможностью использования различных типов химических реакций для определения.

Объемные методы анализа основаны на применении реакций: нейтрализации, осаждения, комплексообразования и окисления-восстановления. Эти реакции должны удовлетворять следующим требованиям: 1) вещества, вступающие в реакцию, должны реагировать в строго определенных количественных соотношениях (стехиометрических отношениях); 2) реакции, протекающие между определяемыми веществами и стандартными растворами, должны протекать быстро и практически до конца; 3) посторонние вещества, присутствующие в исследуемом продукте и переходящие вместе с

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций		044-55/ 36 беттің 19 беті

основным определяемым компонентом в раствор, не должны мешать титрованию определяемого вещества; 4) точка эквивалентности должна фиксироваться быстро и точно; 5) реакции, по возможности, должны протекать при комнатной температуре.

Метод кислотно-основного титрования (метод нейтрализации). Методы кислотно-основного титрования основаны на применении реакций нейтрализации. Основным уравнением процесса нейтрализации в водных растворах является взаимодействие ионов гидроксония (или водорода) с ионами гидроксида, сопровождающиеся образованием слабодиссоциированных молекул воды. Метод нейтрализации позволяет количественно определять кислоты с помощью титрованных растворов щелочей NaOH и KOH. В этом случае метод нейтрализации называется алкаиметрией. При количественном определении щелочей в качестве титрованных растворов применяются растворы сильных кислот HCl и H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. В этом случае метод нейтрализации называется ацидометрией. Метод нейтрализации позволяет определять и другие вещества, реагирующие в стехиометрических соотношениях с кислотами и основаниями в водных растворах (например, соли аммония, реагирующие со щелочами; карбонаты, реагирующие с кислотами, и т. п.). Применяя различные приёмы титрования методами кислотно-основного титрования, можно определять содержание многих солей, титровать смеси сильных, слабых и очень слабых кислот, а также смеси оснований и солей в неводных растворах (в спирте, ацетоне и т. п.), в которых степень диссоциации кислот и оснований сильно изменяется, что позволяет расширить число веществ, которые можно определять титрованием кислотами или основаниями.

Метод окислительно-восстановительного титрования (оксидиметрия).

Сущность метода оксидиметрии. Метод оксидиметрии основан на использовании реакции окисления-восстановления. Характерной особенностью таких реакций является переход электронов между реагирующими частицами. Частицу, принимающую электрон, называют окислителем, а отдающую электрон - восстановителем. Каждую окислительно-восстановительную реакцию можно представить как сумму двух полуреакций, одна из которых отражает превращение окислителя, а другая - восстановителя. Обычно уравнения полуреакций записывают непосредственно одно под другим, и справа от уравнений за вертикальной чертой указывают поправочный множитель, на который следует умножить стехиометрические коэффициенты полуреакций, чтобы уравнивать число отдаваемых или принимаемых электронов.

Классификация методов окисления-восстановления. Все методы окисления-восстановления классифицируют в зависимости от основного окислителя или восстановителя, применяемого в данном конкретном случае. Например, все определения, связанные с применением в качестве основного окислителя перманганата калия KMnO<sub>4</sub>, называют перманганатометрией, йода I<sub>2</sub> в растворе KI (KI<sub>3</sub>) - иодометрией, бихромата калия K<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub> - хроматометрией, солей четырехвалентного церия Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> - цериметрией, бромата калия KBrO<sub>3</sub> - броматометрией.

Перманганатометрия. Метод перманганатометрии основан на применении в качестве титранта раствора перманганата калия KMnO<sub>4</sub>. Перманганат-ионы являются сильными окислителями, они восстанавливаются в зависимости от pH среды.

Иодометрия. Основным веществом, применяемым в качестве окислителя в иодометрии, является элементарный йод. Кристаллический йод малорастворим в воде. Поэтому обычно в качестве стандартного раствора применяют его раствор к KI, а в этой системе образуются иодидные комплексы.



<p>ONTÜSTIK-QAZAQSTAN <b>MEDISINA AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ</p>		<p>SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»</p>
<p>Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций</p>		<p>044-55/ 36 беттің 20 беті</p>

Судя по числовому значению стандартного потенциала пары  $I_2/I^-$  - (-0,545В), свободный йод (или  $[I_3]^-$ ) в растворе является окислителем средней силы, а йодид-ион  $I^-$  - средним по силе восстановителем. В титриметрических методах используют и окислительные свойства йода, и восстановительные йодида. Поэтому методом иодометрии можно определить как окислители, так и восстановители. При определении восстановителей иногда применяют метод прямого титрования. Но ввиду того, что при взаимодействии йода с большинством восстановителей реакция протекает медленно и идет до конца только при избытке йода, определение восстановителей чаще проводят методом обратного титрования. В этом случае к раствору восстановителя добавляют точно отмеренный избыток титрованного раствора йода, после чего не вошедший в раствор йод оттитровывают обратно титрованным раствором тиосульфата натрия ( $Na_2S_2O_3$ ). Тиосульфат натрия является восстановителем, окисляющимся йодом до тетраионата натрия.

**Метод осаждения.** Метод осаждения объединяет объемно-аналитические определения, основанные на реакции образования осадков малорастворимых соединений. Хотя подобных реакций известно очень много, однако только некоторые из них могут быть использованы в объемном анализе, такие реакции должны удовлетворять следующим условиям, а именно: 1) осадок должен быть практически нерастворим; 2) выпадение его должно происходить достаточно быстро; 3) результаты титрования не должны в заметной степени искажаться явлениями адсорбции (соосаждения); 4) должна иметься возможность фиксирования точки эквивалентности. Эти требования сильно ограничивают круг реакций, практически применяемых в объемном анализе. Наибольшее значение приобрели те методы осаждения, которые связаны с образованием малорастворимых соединений серебра, бария, некоторых других элементов.

**Классификация методов осаждения.** Методы осаждения классифицируются следующим образом: аргентометрия - метод объемного анализа, основанный на применении стандартного раствора нитрата серебра:

а) Метод Гей-Люссака, основанный на реакции, протекающей между ионами серебра и ионами галогенов, и выполняемой в отсутствие индикатора:  $AgHal + HalAg$ . При титровании бромидов определение ведется следующим образом: к анализируемому раствору, содержащему, например,  $Br^-$ -ионы, приливают из бюретки малыми порциями стандартный раствор  $AgNO_3$ . При этом образуется творожный осадок  $AgBr$  и раствор становится мутным. Следующую порцию раствора нитрата серебра вводят лишь после того, как раствор над осадком слегка посветлеет. Приливание из бюретки стандартного раствора заканчивается в тот момент, когда последующая порция приливаемого раствора  $AgNO_3$  не вызывает образования новых количеств осадка  $AgBr$ . В этот момент, титруемый раствор полностью становится прозрачным вследствие коагуляции в точке эквивалентности. Этот метод называют методом просветления.

б) Метод Мора, основанный на реакции, протекающей между  $Ag^+$  и  $CrO_4^{2-}$  ионами и выполняемой в присутствии индикатора - раствора хромата калия ( $K_2Cr_2O_7$ ).

в) Метод Фольгарда, основанный на реакции, протекающей между  $Ag^+$  и  $SCN^-$ -ионами и выполняемой в присутствии индикатора - ионов железа (III). К анализируемому раствору, содержащему, например,  $Ag^+$ -ионы, приливают по каплям из бюретки стандартный раствор  $NH_4SCN$ .

г) Метод Фаянса, основанный на применении так называемых адсорбционных индикаторов. Галогениды серебра склонны к образованию коллоидных растворов. В присутствии избытка  $Hal^-$ -ионов вследствие адсорбции  $AgHal$  частички приобретают



<p>ONTÜSTIK-QAZAQSTAN <b>MEDISINA AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ</p>		<p>SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»</p>
<p>Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций</p>		<p>044-55/ 36 беттің 21 беті</p>

отрицательный заряд. Заряженные частицы обладают высокой адсорбционной способностью и притягивают к себе частицы, несущие обратные по знаку электрические заряды, и образуют с ними малорастворимые соединения. Образование коллоидов и сопутствующие этому процессу явления используют в количественном анализе. На использовании коллоидных свойств галогенидов серебра основано применение адсорбционных индикаторов. Адсорбционные индикаторы представляют собой органические соединения, являющиеся слабыми кислотами,

Комплексонометрия. Методы комплексообразования основаны на использовании реакции образования комплексных соединений. Пользуясь методами комплексообразования, можно количественно определять разнообразные катионы ( $\text{Ag}^+$ ,  $\text{Hg}_2^+$ ,  $\text{Al}^{3+}$  и др.) и анионы ( $\text{CN}^-$ ,  $\text{F}^-$ ,  $\text{Cl}^-$  и др.), склонные вступать в реакции комплексообразования. Особое положение среди методов комплексообразования занимает так называемая комплексонометрия (комплексонометрическое титрование), основанная на применении реакции образования прочных комплексных соединений с нитрилукусной, этилендиаминтетрауксусной и другими аминополикарбоновыми кислотами, дающими комплексные соединения со многими катионами. Комплексонометрия – метод объемного анализа, основанный на использовании реакций комплексообразования с помощью комплексонов.

Основные погрешности титриметрического метода. Операции, выполняемые в ходе количественного определения, могут выступать источником погрешностей, влияющих на правильность результатов анализа. Общая погрешность способа количественного определения лекарственных средств нормируется и приводится в нормативном документе как предел содержания действующего вещества в лекарственном средстве. Во избежание повышения допустимой погрешности необходимо контролировать правильность выполнения отдельных операций, особенно связанных с измерениями. Погрешности выполняемых измерений классифицируют на абсолютные и относительные. Абсолютные ошибки приводимых измерений обусловлены возможностями используемых средств измерения и носят объективный характер. Ни одно количественное определение не обходится без измерения массы или объема. Уменьшить влияние допускаемых в ходе анализа погрешностей на стадиях измерения, как массы, так и объема можно за счет соблюдения требований метрологии, в соответствии с которыми относительный вклад допускаемых погрешностей в результаты анализа будет уменьшаться с увеличением измеряемых величин массы и объема.

Для измерения массы в фармацевтическом анализе используются аналитические весы, относительная погрешность взвешивания на которых в зависимости от марки используемых весов может составлять 0,001–0,01 % при макронавеске около 0,5 г. Относительная погрешность будет возрастать при уменьшении навески. Во избежание превышения допустимой погрешности на стадии измерения массы в методике приводится навеска анализируемого образца численно равная примерно 0,5 г и более. Лишь в некоторых случаях для ограниченно растворимых веществ или при необходимости обоснованной экономии анализируемого материала навеска уменьшается до 0,1 г. Часто в ходе титриметрического анализа возникает ситуация, когда рассчитанная навеска оказывается микронавеской. Для обеспечения надлежащей точности при измерении массы микронавеску увеличивают до макронавески в соответствующее число раз с последующим разведением её в мерной посуде, калиброванной на вливание, т. е. с помощью пипеток, объем которых строго соответствует объему аликвоты. Особую значимость при объемном титровании имеет измерение объема титранта, т. к. по

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций		044-55/ 36 беттің 22 беті

количеству израсходованного титрованного раствора устанавливается количество определяемого вещества. В титриметрии для измерения объема титранта используют калиброванные на выливание макробюретки (25–100 мл), полумикробюретки (5–10 мл) и микробюретки (1–2 мл) с ценой деления 0,1 мл; 0,05 мл; 0,01 мл соответственно. В зависимости от объема используемых бюреток и цены их деления максимальная погрешность, возникающая при этом, будет составлять примерно 0,5 % при применении макро- и полумикробюреток и 1 % в случае использования микробюреток.

Так как погрешность, возникающая на данной стадии, является значительной, то при выполнении анализа стремятся к тому, чтобы расход титранта был примерно равным объему используемой бюретки. Для соблюдения данного условия при составлении методики количественного определения задают расход титранта примерно равный 20 мл при анализе лекарственного вещества (макрвариант объемного анализа, если бюретка на 25 мл) и 5–10 мл (полумикрвариант объемного анализа, бюретка на 5–10мл). В методике количественного определения, как правило, приводятся навеска анализируемого образца и концентрация титранта, а объем расходуемого на титрование титрованного раствора не указывается. Для правильного выбора бюретки для титрования необходимо предварительно провести расчеты по расходу титранта. В дальнейшем в ходе анализа используют макро-, полумикро- или микробюретки в соответствии с полученными при расчете данными. В титриметрии навеску анализируемого образца рассчитывают с использованием титра по определяемому веществу и задаваемого расхода титранта (20 мл при анализе лекарственных веществ). Рассчитанную таким образом навеску оценивают с позиций метрологии и при необходимости используют прием разведения.

Таким образом, общая погрешность титриметрии в макрварианте составляет примерно 0,5%. Именно такая погрешность в соответствии с существующим порядком допускается при количественном анализе лекарственных веществ.

#### 4. Иллюстративный материал:

- таблицы;
- презентация Microsoft Power Point.

#### 5. Литература

##### основная:

##### на русском языке:

1. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, учебник, том I: - Алматы: «Эверо», 2015.- 572 с.
2. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, учебник, том II:- Алматы: «Эверо», 2015.- 640с.
3. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы:«Жибек жолы», 2008.- Том 1.- 592с.
4. Государственная фармакопея Республики Казахстан.- Алматы:«Жибек жолы», 2009.- Том 2.- 804с.
5. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы:«Жибек жолы», 2014.- Том 3.-729с.
6. Контроль качества и стандартизация лекарственных средств: методическое пособие / под ред. Раменской Г. В., Ордабаевой С. К.-М: І МГМУ; - Шымкент: ЮКГФА, 2015. - 285 с.



<p>ONTÜSTIK-QAZAQSTAN <b>MEDISINA AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ</p>		<p>SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»</p>
<p>Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций</p>		<p>044-55/ 36 беттің 23 беті</p>

- Ордабаева С.К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений: учебное пособие.-Шымкент: «Әлем», 2012.-250 с.
- Раменская Г.В. Фармацевтическая химия: учебник.-М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.-467 с.
- Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии под редакцией Г.В. Раменской.-М.: Пилот, 2016.-352 с.
- Халиуллин, Ф. А. Инфракрасная спектроскопия в фармацевтическом анализе: учебное пособие / - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 160 с
- Method validation in pharmaceutical analysis: a guide to best practice / editors dr. Joachim Ermer. - 2nd ed. - Germany: Wiley-VCH, 2015. - 418 p.
- Watson, David G. Pharmaceutical analysis: a textboor for pharmacy students and pharmaceutical chemists / David G. Watson. - 4th ed. - Philadelphia: Elsevier, 2017. - 459 p.

#### на казахском языке:

- Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық.т.1-Алматы: «Әверо», 2015.-592 б.
- Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық.т.2-Алматы: «Әверо», 2015.-602б.
- Турсубекова, Б.И. Бейорганикалық дәрілік заттарды талдау: оқу құралы.- Алматы: «Әверо», 2016. - 120 бет. С
- Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2008.-1 Т.-592б.
- Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2009.-2 Т.-804б.
- Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2014.-3 Т.-709б.
- Краснов Е.А. Фармациялық химия сұрақтар мен жауаптар түрінде : оқу құралы /Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учебное пособие. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 704 с
- Ордабаева С.К., Қарақұлова А.Ш. Глицирризин қышқылы тундыларының дәрілік препараттарының бірыңғайланған сапасын бақылау әдістемелерін жасау: ғылыми-әдістемелік нұсқау.-Шымкент: «Әлем».- 2013.-92 б.

#### электронные ресурсы:

- Арзамасцев А.П. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: учеб. пособие / А. П. Арзамасцев. - Электрон. текстовые дан. ( 86,7 Мб). - М.: "ГЭОТАР-Медиа", 2011. - 640 с. эл. опт. диск (CD-ROM).
- Контроль качества и стандартизация лекарственных средств [Электронный ресурс]: методическое пособие / под ред. Раменской Г. В., Ордабаевой С.К.-М: I МГМУ; Шымкент: ЮКГФА.-Электрон. текстовые дан. (4.91Мб). 2015. – 285 с.
- Ордабаева, С. К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений Шымкент: «Әлем», 2012. - 300 с.
- Ордабаева С.К., Карақұлова А.Ш. Фармацевтикалық химия. Ароматты қосылыстар. [Электронды ресурс]: Оқулық. / С. К. Ордабаева; А.Ш. Карақұлова; ҚР денсаулық сақтау министрлігі. ОКМФА. - Электронды мәтінді мәлімет (12.5Мб). - Шымкент: ОКМФА.- Шымкент, 2016.-296 б.
- Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: учебник / под ред. Т. В. Плетневой. - Электрон. текстовые дан. ( 50,6Мб). - М : ГЭОТАР-Медиа, 2017
- The British Pharmacopoeia (BP 2016). – London The Stationery Office.-2016.

<p>ONTÜSTIK-QAZAQSTAN <b>MEDISINA AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ</p>		<p>SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»</p>
<p>Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций</p>		<p>044-55/ 36 беттің 24 беті</p>

7. The European Pharmacopoeia 8.4.- EDQM.-2015.
8. The Japanese Pharmacopoeia, 16<sup>th</sup> edition.- 2013.
9. The International Pharmacopoeia, 5<sup>th</sup> ed. – Geneva: WHO.- 2015.
10. The United States Pharmacopoeia, 38 National Formulary 33.-2015.

#### **дополнительная:**

1. Арыстанова Т.А., Арыстанов Ж.М. Инновационные технологии в фармацевтическом образовании: обучение и контроль. Учебно-методическое пособие. – Шымкент, 2012.- 175с.
2. Краснов Е.А. Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учебное пособие. - М.: "Литтерра", 2016. - 352 с.
3. Ордабаева С.К., Надинова С.Н. Унифицированные методики хроматографического анализа лекарственных форм метронидазола: научно-методические рекомендации.- Шымкент: «Әлем», 2015. – 84 с.
4. English for the pharmaceutical industry: textbook / M. Bucheler [and etc.]. - New York: Oxford University Press, 2014. - 96 p. +эл. опт. диск (CD-ROM).
5. Cairns, D. Essentials of pharmaceutical chemistry: textbook / D. Cairns. - 4th ed. - London: [s. n.], 2013. - 308 p
6. Georgiyants V.A., Bezugly P.O., Burian G.O., Abu Sharkh A.I., Taran K.A. Pharmaceutical chemistry. Lectures for English-speaking students: Ph24 the study guide for students of higher schools – Kharkiv: NUPh; Original, 2013. – 527 p.

#### **6. Контрольные вопросы (обратная связь Feedback)**

Структура и функции контрольно-разрешительной системы;

Комитет медицинского и фармацевтического контроля МЗ РК, основные задачи Комитета, структура Комитета МЗ РК;

Функции Комитета медицинского и фармацевтического контроля МЗ РК;

Республиканское государственное предприятие «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» (НЦЭЛС) МЗ РК, основные направления деятельности, структура;

Фармакологический центр и Фармакопейный центр, структура, цели, задачи.

Какие методы исследования лекарственных средств используются в фармацевтическом анализе?

По каким физическим свойствам устанавливают подлинность ЛС?

Как установить подлинность лекарственных средств на основе химических свойств ЛС?

рН среды, кислотности или щелочности;

2. Прозрачности и цветности, примеси органических и восстанавливающих веществ, зола;

3. Остаточные растворители, летучие вещества, микробиологическая чистота, потеря в массе при высушивании.

1. Как по физическим свойствам определить чистоту лекарственных средств?

2. Классификация чистоты лекарственных средств;

3. Установление чистоты лекарственных средств на основе физических свойств;

4. Установление чистоты лекарственных средств на основе химических свойств ЛС;

5. Родственные примеси.



ОНТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций		044-55/ 36 беттің 25 беті

Как классифицируются методы количественного анализа?

2. Как классифицируются методы химического титриметрического анализа?

3. Каким образом рассчитывается фактор эквивалентности в химическом титриметрическом анализе?

4. Выбор индикатора в методе кислотно-основного титрования.

5. В чем отличие точки конца титрования от точки эквивалентности?

6. Когда используется вариант обратного титрования?

7. В чем выражается количественное содержание действующего вещества в лекарственных веществах?

8. Что такое поправочный коэффициент для титрованных растворов? Какое значение он может принимать?

## ЛЕКЦИЯ №2

**1. Тема:** Неорганические ЛС, производные элементов VI группы периодической системы Д.И.Менделеева.

2. Цель: формирование у обучающихся знаний неорганические ЛС, производные элементов VI группы периодической системы Д.И.Менделеева на всех этапах разработки, получения, хранения и применения в соответствии с требованиями нормативной документации, государственными принципами и положениями, регламентирующими качество лекарственных средств.

3. Тезисы лекции

План:

- VI группа периодической системы р-элементов;

VI группа периодической системы р-элементов

Из этой группы - халькогенов - особое значение для организма имеет кислород (входит в состав молекулы воды и многих БАВ) и сера (является структурной единицей аминокислот, пептидов, белков и т.д.). По содержанию в организме они относятся к макроэлементам. Особая роль в проявлении биологической активности отводится селену (микроэлемент), обладающему антиоксидантной активностью. Это свойство селена объясняет широкое использование его соединений в различных ЛС и в виде биологически активных добавок (БАД).

Вода. В фармацевтической практике используют: воду очищенную, воду для инъекций в ампулах (рН 5,0 - 7,0). Воду очищенную получают дистилляцией, ионным обменом, обратным осмосом. Ее испытывают на чистоту; восстанавливающие вещества путем кипячения в течение 10 мин смеси, состоящей из воды, разведенной серной кислоты и

<p style="text-align: center;"> ONTÜSTIK-QAZAQSTAN  <b>MEDISINA</b>  <b>AKADEMIASY</b>  «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ </p>	<div style="text-align: center;">  <p> SOUTH KAZAKHSTAN  <b>MEDICAL</b>  <b>ACADEMY</b>  АО «Южно-Казахстанская медицинская академия» </p> </div>
<p style="text-align: center;"> Кафедра фармацевтической и токсикологической химии  Комплекс лекций </p>	<p style="text-align: center;"> 044-55/  36 беттің 26 беті </p>

раствора перманганата калия, при этом должно сохраняться розовое окрашивание. Содержание нитратов и нитритов регистрируют по отрицательной реакции с дифениламина в концентрированной серной кислоте (не должно появляться голубое окрашивание).

Испытания на хлориды, сульфаты, соли кальция и тяжелые металлы проводят в соответствии с требованиями ГФ. Микробиологическая чистота: не более 100 микроорганизмов в 1 мл и не более 3 бактерий группы кишечной палочки в 1 л.

Применяют для приготовления микстур и жидкостей наружного применения. Вода для инъекций должна отвечать требованиям воды очищенной, а также быть апиrogenной, не содержать антимикробных веществ и других добавок. Поэтому подвергают испытанию на кроликах на пирогенность и механические включения. Контроль на стерильность проводят по ГФ РК. Выпускают в ампулах из нейтрального стекла, которые стерилизуют при 120 °C 20 мин. НТД предъявляют самые высокие требования к ее качеству. Она не должна давать положительных реакций на хлориды, сульфаты, кальций, тяжелые металлы.

Препараты пероксида водорода. Различают жидкие (3%-ный раствор) и твердые (магния пероксид, гидроперит) препараты. Водорода пероксид - очень слабая кислота, проявляющая как окислительные, так и восстановительные свойства. Устойчива в чистом виде в водных растворах, однако присутствие солей тяжелых металлов, диоксида марганца, следов щелочей, окислителей и восстановителей, пылинок резко ускоряют процесс ее разложения.

Для установления подлинности препаратов используют реакцию образования окрашенных в синий цвет перекисных соединений (смеси надхромовых кислот и пероксида хрома), растворимых в эфире.

Количественную оценку проводят, используя либо восстановительные, либо окислительные свойства водорода пероксида. Количественное определение выполняют перманганатометрическим методом в кислой среде. Препарат должен содержать 2,7-3,3% водорода пероксида или 25% магния пероксида. Содержание водорода пероксида в таблетках гидроперита устанавливают йодометрическим титрованием. Таблетка массой 1,5 г должна содержать не менее 0,48 г H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Используют как антисептики, а магния пероксид - при желудочно-кишечных заболеваниях. Сера встречается в свободном состоянии (самородная сера) и в виде минералов, содержащих помимо серы и другие элементы.

В лечебной практике применяют серу очищенную, серу осажденную, которые используют наружно в виде мазей, присыпок при лечении различных кожных заболеваний. Действие серы основано на взаимодействии с органическими веществами. Образующиеся при этом сульфиды проявляют противомикробную и противопаразитарную активность.



<p>ONTÜSTIK-QAZAQSTAN <b>MEDISINA AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ</p>		<p>SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»</p>
<p>Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций</p>		<p>044-55/ 36 беттің 27 беті</p>

#### 4. Иллюстративный материал:

- таблицы;
- презентация Microsoft Power Point.

#### 5. Литература

##### основная:

##### на русском языке:

1. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, учебник, том I: - Алматы: «Эверо», 2015.- 572 с.
2. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, учебник, том II:- Алматы: «Эверо», 2015.- 640с.
3. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы:«Жібек жолы», 2008.- Том 1.- 592с.
4. Государственная фармакопея Республики Казахстан.- Алматы:«Жібек жолы», 2009.- Том 2.- 804с.
5. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы:«Жібек жолы», 2014.- Том 3.-729с.
6. Контроль качества и стандартизация лекарственных средств: методическое пособие / под ред. Раменской Г. В., Ордабаевой С. К.-М: І МГМУ; - Шымкент: ЮКГФА, 2015. - 285 с.
7. Ордабаева С.К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений: учебное пособие.-Шымкент: «Әлем», 2012.-250 с.
8. Раменская Г.В. Фармацевтическая химия: учебник.-М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.-467 с.
9. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии под редакцией Г.В. Раменской.-М.: Пилот, 2016.-352 с.
10. Халиуллин, Ф. А. Инфракрасная спектроскопия в фармацевтическом анализе: учебное пособие / - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 160 с
11. Method validation in pharmaceutical analysis: a guide to best practice / editors dr. Joachim Ermer. - 2nd ed. - Germany: Wiley-VCH, 2015. - 418 p.
12. Watson, David G. Pharmaceutical analysis: a textboor for pharmacy students and pharmaceutical chemists / David G. Watson. - 4th ed. - Philadelphia: Elsevier, 2017. - 459 p.

##### на казахском языке:

1. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық.т.1-Алматы: «Эверо», 2015.-592 б.
2. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық.т.2-Алматы: «Эверо», 2015.-602б.
3. Турсубекова, Б.И. Бейорганикалық дәрілік заттарды талдау: оқу құралы.- Алматы: «Эверо», 2016. - 120 бет. С
4. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2008.-1 Т.-592б.
5. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2009.-2 Т.-804б.
- 6.Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2014.-3 Т.-709б.
- 7.Краснов Е.А. Фармациялық химия сұрақтар мен жауаптар түрінде : оқу құралы /Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учебное пособие. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 704 с

<p>ONTÜSTIK-QAZAQSTAN <b>MEDISINA AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ</p>		<p>SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»</p>
<p>Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций</p>		<p>044-55/ 36 беттің 28 беті</p>

- Ордабаева С.К., Каракулова А.Ш. Глицирризин қышқылы тундыларының дәрілік препараттарының бірыңғайланған сапасын бақылау әдістемелерін жасау: ғылыми-әдістемелік нұсқау.-Шымкент: «Әлем».- 2013.-92 б.

#### электронные ресурсы:

- Арзамасцев А.П. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: учеб. пособие / А. П. Арзамасцев. - Электрон. текстовые дан. ( 86,7 Мб). - М.: "ГЭОТАР-Медиа", 2011. - 640 с. эл. опт. диск (CD-ROM).
- Контроль качества и стандартизация лекарственных средств [Электронный ресурс]: методическое пособие / под ред. Раменской Г. В., Ордабаевой С.К.-М: I МГМУ; Шымкент: ЮКГФА.-Электрон. текстовые дан. (4.91Мб). 2015. – 285 с.
- Ордабаева, С. К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений Шымкент: «Әлем», 2012. - 300 с.
- Ордабаева С.К., Каракулова А.Ш. Фармацевтикалық химия. Ароматты қосылыстар. [Электронды ресурс]: Оқулық. / С. К. Ордабаева; А.Ш. Каракулова; ҚР денсаулық сақтау министрлігі. ОҚМФА. - Электронды мәтінді мәлімет (12,5Мб). - Шымкент: ОҚМФА,- Шымкент, 2016.-296 б.
- Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: учебник / под ред. Т. В. Плетневой. - Электрон. текстовые дан. ( 50,6Мб). - М : ГЭОТАР-Медиа, 2017
- The British Pharmacopoeia (BP 2016). – London The Stationery Office.-2016.
- The European Pharmacopoeia 8.4.- EDQM.-2015.
- The Japanese Pharmacopoeia, 16<sup>th</sup> edition.- 2013.
- The International Pharmacopoeia, 5<sup>th</sup> ed. – Geneva: WHO.- 2015.
- The United States Pharmacopoeia, 38 National Formulary 33.-2015.

#### дополнительная:

- Арыстанова Т.А., Арыстанов Ж.М. Инновационные технологии в фармацевтическом образовании: обучение и контроль. Учебно-методическое пособие. – Шымкент, 2012.-175с.
- Краснов Е.А. Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учебное пособие. - М.: "Литтерра", 2016. - 352 с.
- Ордабаева С.К., Надинова С.Н. Унифицированные методики хроматографического анализа лекарственных форм метронидазола: научно-методические рекомендации.- Шымкент: «Әлем», 2015. – 84 с.
- English for the pharmaceutical industry: textbook / M. Bucheler [and etc.]. - New York: Oxford University Press, 2014. - 96 p. +эл. опт. диск (CD-ROM).
- Cairns, D. Essentials of pharmaceutical chemistry: textbook / D. Cairns. - 4th ed. - London: [s. n.], 2013. - 308 p
- Georgiyants V.A., Bezugly P.O., Burian G.O., Abu Sharkh A.I., Taran K.A. Pharmaceutical chemistry. Lectures for English-speaking students:Ph24 the study guide for students of higher schools – Kharkiv: NUPh; Original, 2013. – 527 p.

#### 6. Контрольные вопросы

- По каким критериям фармакопейного анализа (ФА) контролируют свойства лекарственных препаратов VI группы?
- Дайте краткую характеристику ФА лекарственных препаратов.
- Особенности ФА ЛП VI группы периодической системы р-элементов.



ОНТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044-55/
Комплекс лекций		36 беттің 29 беті

4) Лекарственные препараты VI группы периодической системы элементов и их фармакопейный анализ.

### ЛЕКЦИЯ №3

**1. Тема:** Неорганические ЛС, производные элементов VII, II групп периодической системы Д.И.Менделеева.

**2. Цель:** формирование у обучающихся знаний неорганические ЛС, производные элементов II–VII групп периодической системы Д.И.Менделеева на всех этапах разработки, получения, хранения и применения в соответствии с требованиями нормативной документации, государственными принципами и положениями, регламентирующими качество лекарственных средств.

#### 3. Тезисы лекции

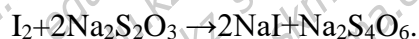
##### План:

- VII группа периодической системы р-элементов;
- II группа периодической системы элементов.

#### VII группа периодической системы р-элементов

Главную подгруппу составляют водород и галогены: фтор, хлор, бром, йод и астат. По содержанию в организме хлор относится к макроэлементам, а остальные - к микроэлементам. Фторид-ионы концентрируются в костной ткани, зубной эмали, ногтях, коже. Хлорид-ионы - участвуют в активировании некоторых ферментов. Бромид-ионы обнаружены в желудочном соке, слизистой желудка, плазме крови, щитовидной железе, почках, печени, селезенке. Около половины йода, содержащегося в организме, находится в щитовидной железе, где образуются йодсодержащие гормоны тироксин и трийодтиронин. В молекулярной форме галогены в природе не встречается, их молекулы имеют высокую реакционную способность, одновалентны. Будучи окислителями, галогены используются как дезинфицирующие вещества. Фтор и бром очень токсичны. Хлор применяется в качестве антисептика для обеззараживания воды. Йод - является ЛС (в виде спиртовых растворов). Йод летуч при обычной температуре, при нагревании возгоняется, образуя фиолетовые пары. Температура плавления 114°C, мало растворим в воде, растворим в органических растворителях.

Подлинность устанавливают реакцией взаимодействия йода и крахмального клейстера с образованием продукта синего цвета. Количественно йод определяют титрованием тиосульфатом натрия в присутствии индикатора крахмала:



<p>ONTÜSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ</p>		<p>SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»</p>
<p>Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций</p>		<p>044-55/ 36 беттің 30 беті</p>

Все галогены обладают очень резким запахом. Вдыхание их вызывает раздражение дыхательных путей и воспаление слизистых оболочек. Чаще галогены находят применение в медицине в виде соединений с другими элементами:

1. Соединения галогенов с кислородом по типу  $X_2O$ , (оксиды), которые с водой дают соответственно гипохлористую, гипобромистую и гипойодистую кислоты. Соли этих кислот являются ЛС и называются гипохлоритами.

Получают при взаимодействии хлора с гидроксидами щелочных металлов:



Промышленный способ получения основан на электролизе хлоридов натрия или калия.

Испытание на подлинность, КО и применение основаны на окислительных свойствах этих веществ. Основные лекарственные средства: известь хлорная (дезинфектант, антисептик, дезодорант), натрия (кальция) гипохлорит.

2. Соединения галогенов с водородом - галогеноводородные кислоты. Например, кислота хлористоводородная (соляная) - продукт производства химической промышленности. Получают растворением в воде хлороводорода. В ГФ РК включены два препарата хлороводородной кислоты: кислота хлористоводородная (плотность 1,222-1,224; объемная доля 24,8-25,2 %) и кислота хлористоводородная разведенная (плотность 1,038- 1,039; объемная доля 8,2-8,4%).

Хлорид-ион можно обнаружить с помощью  $AgNO_3$  или при нагревании с диоксидом марганца. Содержание хлороводорода в препаратах определяют методом нейтрализации, титруя  $NaOH$  в присутствии индикатора метилового оранжевого, а также аргентометрическим методом по хлоридиону.

В терапевтических целях используют разведенную хлороводородную кислоту при патологиях желудочно-кишечного тракта.

3. Соединения со щелочными металлами - галогениды (препараты хлоридов, бромидов, йодидов).

Натрия хлорид получают из воды озер и морей, источники калия хлорида - минералы сильвинит или карналлит. Бромиды получают различными способами.

По физическим свойствам представляют собой белые или бесцветные кристаллические вещества без запаха, соленого вкуса, легко (особенно йодиды) растворяющиеся в воде. Йодиды легко растворяются в этаноле и глицерине по сравнению с хлоридами и бромидами.



<p>ONTÜSTIK-QAZAQSTAN <b>MEDISINA AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ</p>		<p>SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»</p>
<p>Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций</p>		<p>044-55/ 36 беттің 31 беті</p>

Испытания на подлинность галогенидов основаны на реакциях с соответствующими катионами и анионами. Галогенид-ионы также обнаруживают осадочной реакцией с раствором нитрата серебра в азотнокислой среде. При этом образуются труднорастворимые соли галогенидов серебра, которые отличаются по окраске и растворимости в растворе аммиака.

При испытании на чистоту следует контролировать допустимые пределы примесей бромат-, йодат-, цианид-, тиосульфат-, сульфит- и нитрат-ионов.

Количественное определение препаратов галогенидов по ГФ выполняют аргентометрическим методом, титруя в нейтральной среде (индикатор хромат калия) хлориды и бромиды. Йодиды определяют методом Фаянса в уксуснокислой среде (титрант 0,1 М раствор нитрата серебра и адсорбционный индикатор эозинат натрия).

Галогениды широко используют в лечебной практике. Натрия хлорид основная часть солевых и коллоидно-солевых растворов, применяемых в качестве плазмозамещающих жидкостей. Калия хлорид - антиаритмическое средство; как источник ионов калия и входит в состав плазмозамещающих жидкостей. Натрия и калия бромиды назначают в качестве седативных средств. Йодиды применяют при недостатке йода в организме и некоторых воспалительных патологиях.

## II группа периодической системы s-элементов

К элементам этой группы относятся кальций, магний, барий, цинк, ртуть и другие. Элементы второй группы, за исключением бериллия и радия, широко распространены в природе и находят применение в медицине в качестве лекарственных средств.

Соединения щелочноземельных металлов. Препараты соединений магния. Применяют в лечебной практике в виде магния оксида, магния карбоната основного, магния сульфата.

Для получения используют минералы (магнезит, эпсомит, кизерит, доломит), а также природные и искусственные рассолы, содержащие соли магния. В земной коре содержится 2,1% магния (по массе).

Магния сульфат легко растворим в воде, нерастворим в спирте, а магния оксид и магния карбонат основной практически нерастворимы в воде и в этаноле, но растворимы в разведенных кислотах.

Испытания на подлинность магния оксида и магния карбоната основного проводят после предварительного растворения в разведенных кислотах (соляной) и добавлении к растворам гидрофосфата натрия и раствора аммиака (выпадает белый осадок фосфата магния-аммония, растворимый в уксусной кислоте). Эта реакция одновременно подтверждает наличие карбонат-иона.

Количественное определение проводят прямым комплексометрическим методом с использованием индикатора кислотного хромчерного специального и титранта - 0,05 М раствора трилона Б (красно-фиолетовая окраска раствора переходит в синюю) или рефрактометрически. Препараты хранят в хорошо закупоренной таре, поскольку они хорошо взаимодействуют с влагой воздуха. Магния оксид и магния карбонат основной применяют в качестве антацидных средств, а магния сульфат как слабительное, желчегонное, седативное, противосудорожное и спазмолитическое.

<p>ONTÜSTIK-QAZAQSTAN <b>MEDISINA AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ</p>		<p>SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»</p>
<p>Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций</p>		<p>044-55/ 36 беттің 32 беті</p>

Препараты соединений кальция. Фармакопейный кальция хлорид получают обработкой мела или мрамора соляной кислотой:



Препарат хорошо растворим в воде, растворы нейтральные; растворим в этаноле. Наличие иона кальция устанавливают по окрашиванию бесцветного пламени горелки в кирпично-красный цвет и по образованию белого осадка при добавлении оксалата аммония к раствору препарата.

Количественное определение выполняют комплексонометрическим и рефрактометрическим методом. При хранении следует учитывать высокую гигроскопичность. Применяют в качестве противоаллергического, противовоспалительного, кровоостанавливающего, диуретического средства.

#### 4. Иллюстративный материал:

- таблицы;
- презентация Microsoft Power Point.

#### 5. Литература основная:

##### на русском языке:

13. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, учебник, том I: - Алматы: «Эверо», 2015.- 572 с.
14. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, учебник, том II:- Алматы: «Эверо», 2015.- 640с.
15. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы:«Жибек жолы», 2008.- Том 1.- 592с.
16. Государственная фармакопея Республики Казахстан.- Алматы:«Жибек жолы», 2009.- Том 2.- 804с.
17. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы:«Жибек жолы», 2014.- Том 3.-729с.
18. Контроль качества и стандартизация лекарственных средств: методическое пособие / под ред. Раменской Г. В., Ордабаевой С. К.-М: ІМГМУ; - Шымкент: ЮКГФА, 2015. - 285 с.
19. Ордабаева С.К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений: учебное пособие.-Шымкент: «Әлем», 2012.-250 с.
20. Раменская Г.В. Фармацевтическая химия: учебник.-М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.-467 с.
21. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии под редакцией Г.В. Раменской.-М.: Пилот, 2016.-352 с.
22. Халиуллин, Ф. А. Инфракрасная спектроскопия в фармацевтическом анализе: учебное пособие / - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 160 с
23. Method validation in pharmaceutical analysis: a guide to best practice / editors dr. Joachim Ermer. - 2nd ed. - Germany: Wiley-VCH, 2015. - 418 p.
24. Watson, David G. Pharmaceutical analysis: a textboor for pharmacy students and pharmaceutical chemists / David G. Watson. - 4th ed. - Philadelphia: Elsevier, 2017. - 459 p.

##### на казахском языке:

9. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық,т.І-Алматы: «Эверо», 2015.-592 б.



<p style="text-align: center;"> ONTÜSTIK-QAZAQSTAN  <b>MEDISINA</b>  <b>AKADEMIASY</b>  «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ </p>		<p style="text-align: center;"> SOUTH KAZAKHSTAN  <b>MEDICAL</b>  <b>ACADEMY</b>  АО «Южно-Казахстанская медицинская академия» </p>
<p style="text-align: center;"> Кафедра фармацевтической и токсикологической химии  Комплекс лекций </p>		<p style="text-align: center;"> 044-55/  36 беттің 33 беті </p>

10. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық.т.2-Алматы: «Эверо», 2015.-602б.
11. Турсубекова, Б.И. Бейорганикалық дәрілік заттарды талдау: оқу құралы.- Алматы: «Эверо», 2016. - 120 бет. С
12. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2008.-1 Т.-592б.
13. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2009.-2 Т.-804б.
14. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2014.-3 Т.-709б.
15. Краснов Е.А. Фармациялық химия сұрақтар мен жауаптар түрінде : оқу құралы /Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учебное пособие. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 704 с
16. Ордабаева С.К., Қарақұлова А.Ш. Глицирризин қышқылы тундыларының дәрілік препараттарының бірыңғайланған сапасын бақылау әдістемелерін жасау: ғылыми-әдістемелік нұсқау.-Шымкент: «Әлем».- 2013.-92 б.

#### электронные ресурсы:

11. Арзамасцев А.П. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: учеб. пособие / А. П. Арзамасцев. - Электрон. текстовые дан. ( 86,7 Мб). - М.: "ГЭОТАР-Медиа", 2011. - 640 с. эл. опт. диск (CD-ROM).
12. Контроль качества и стандартизация лекарственных средств [Электронный ресурс]: методическое пособие / под ред. Раменской Г. В., Ордабаевой С.К.-М: І МГМУ; Шымкент: ЮКГФА.-Электрон. текстовые дан. (4.91Мб). 2015. – 285 с.
13. Ордабаева, С. К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений Шымкент: «Әлем», 2012. - 300 с.
14. Ордабаева С.К., Карақұлова А.Ш. Фармацевтикалық химия. Ароматты қосылыстар. [Электронды ресурс]: Оқулық. / С. К. Ордабаева; А.Ш. Карақұлова; ҚР денсаулық сақтау министрлігі. ОҚМФА. - Электронды мәтінді мәлімет (12.5Мб). - Шымкент: ОҚМФА,- Шымкент, 2016.-296 б.
15. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: учебник / под ред. Т. В. Плетневой. - Электрон. текстовые дан. ( 50,6Мб). - М : ГЭОТАР-Медиа, 2017
16. The British Pharmacopoeia (BP 2016). – London The Stationery Office.-2016.
17. The European Pharmacopoeia 8.4.- EDQM.-2015.
18. The Japanese Pharmacopoeia, 16<sup>th</sup> edition.- 2013.
19. The International Pharmacopoeia, 5<sup>th</sup> ed. – Geneva: WHO.- 2015.
20. The United States Pharmacopeia, 38 National Formulary 33.-2015.

#### дополнительная:

7. Арыстанова Т.А., Арыстанов Ж.М. Инновационные технологии в фармацевтическом образовании: обучение и контроль. Учебно-методическое пособие. – Шымкент, 2012.- 175с.
8. Краснов Е.А. Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учебное пособие. - М.: "Литтерра", 2016. - 352 с.
9. Ордабаева С.К., Надинова С.Н. Унифицированные методики хроматографического анализа лекарственных форм метронидазола: научно-методические рекомендации.- Шымкент: «Әлем», 2015. – 84 с.
10. English for the pharmaceutical industry: textbook / M. Bucheler [and etc.]. - New

ОНТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций		044-55/ 36 беттің 34 беті

York: Oxford University Press, 2014. - 96 p. +эл. опт. диск (CD-ROM).

11. Cairns, D. Essentials of pharmaceutical chemistry: textbook / D. Cairns. - 4th ed. - London: [s. n.], 2013. - 308 p
12. Georgiyants V.A., Bezugly P.O., Burian G.O., Abu Sharkh A.I., Taran K.A. Pharmaceutical chemistry. Lectures for English-speaking students: Ph24 the study guide for students of higher schools – Kharkiv: NUPh; Original, 2013. – 527 p.

#### 6. Контрольные вопросы

- 1) По каким критериям фармакопейного анализа контролируют свойства лекарственных препаратов II-VII группы?
- 2) Дайте краткую характеристику ФА лекарственных препаратов галогенов и их солей, галогеноводородных кислот и галогенидов.
- 3) Особенности ФА ЛП II-VII группы периодической системы р-элементов.
- 4) Лекарственные препараты II-VII группы периодической системы элементов и их фармакопейный анализ.

### ЛЕКЦИЯ №4

**1. Тема:** Галогенопроизводные органических соединений

**2. Цель:** формирование у обучающихся знаний о галогенпроизводных ациклических алканах для проведения фармацевтического анализа на всех этапах разработки, получения, хранения и применения в соответствии с требованиями нормативной документации, государственными принципами и положениями, регламентирующими качество лекарственных средств.

#### 3. Тезисы лекции

##### План:

- Органические лекарственные вещества. Классификация
- **Отличия анализа органических препаратов**
- **Методы, используемые для определения подлинности, структуры и количественного определения.**
- **Методы минерализации для серосодержащих, азотсодержащих галогенсодержащих, мышьяксодержащих, фосфорсодержащих препаратов**
- **Способы отщепления ковалентно-связанного галогена с целью перевода его в ионное состояние**
- **Определение хлора и брома, йода, фтора, серы, фосфора**
- Анализ препаратов хлорэтила, хлороформа, йодоформа, фторотана

#### Органические лекарственные вещества

Классификация

По происхождению:

природные - алкалоиды, гормоны и т.д.  
 синтетические.

По строению:

алифатические  
 циклические гетероциклические



ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044-55/
Комплекс лекций		36 беттің 35 беті

карбоциклические алициклические  
ароматические

Отличия анализа органических препаратов

1. Высокие молекулярные массы и сложное строение.
2. Термолабильность.
3. Способность гореть и обугливаться при прокаливании.
4. Неэлектролиты – неприменимы ионные реакции.
5. Реакции идут медленно, поэтапно и могут быть остановлены на промеж. стадиях.
6. Иные Ткип, Тпл, наличие удельного вращения у ОАВ.
7. Большая применимость физических и физико-химических методов анализа.
8. Минерализация для подтверждения элементарной структуры и подлинности.
9. Функциональный и элементный анализ при определении подлинности, доброкачественности и количественном определении.

Методы, используемые для определения подлинности, структуры и количественного определения.

I. Химические

II. Физико-химические.

1. Абсорбционные методы – основаны на измерении поглощения излучения: ИК, УФ, видимая – спектроскопия.
2. Исследование магнитного поля - спектроскопия ЯМР, ПМР, масс – спектроскопия.
3. Хроматография - бумажная, ТСХ, ГЖХ, ВЖХ, ГХ.
4. Поглощение рентгеновского излучения (рентгено-структурный) – изучение новых ЛП - дифракционный анализ.

Связь между структурой и фармакологическим действием

1. Ненасыщенные соединения более активны, чем насыщенные.
2. Алифатические влияют на нервные окончания, ароматические – на двигательные.
3. Введение галогенов и их расположение обуславливают токсичность препарата и направленность его фармакологического эффекта.
4. Введение гидроксильной группы увеличивает всасываемость, растворимость.
5. Введение карбоксильной группы уменьшает токсичность.
6. Азотсодержащие молекулы увеличивают влияние препарата на различные отделы ЦНС (III – раздражает нервные центры и гладкую мускулатуру, IV – ганглиоблокаторы).
7. На активность препарата также оказывают влияние кристаллическая структура, растворимость, пространственная структура: цис- и транс- изомеры, оптическая активность (D- и L-изомерия), направление вращения (d- и l-изомерия).

### Препараты галогенпроизводных углеводов

Производные предельных и непредельных УВ, в молекуле которых один или несколько атомов замещены на галоген. Наличие галогена определяет химические свойства вещества. Вещества различны по агрегатному состоянию. Введение галогена сообщает препарату наркотические свойства (от F к I уменьшающиеся), противомикробную, противопаразитарную активность. Вг – седативное действие, алифатические йодпроизводные – противомикробное действие, ароматические – рентгеноконтрастные.

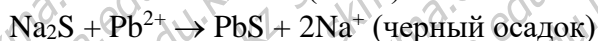
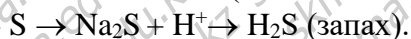
Связь углерод-галоген – ковалентная, при этом полярность и легкость разрыва ум. от F к I; это связано с ЭО (ум. от F к I), размерами атома (C-F-короткая, C-I – длинная рвется легче).

<p style="text-align: center;"> ONTÜSTIK-QAZAQSTAN  <b>MEDISINA</b>  <b>AKADEMIASY</b>  «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ </p>		<p style="text-align: center;"> SOUTH KAZAKHSTAN  <b>MEDICAL</b>  <b>ACADEMY</b>  АО «Южно-Казахстанская медицинская академия» </p>
<p style="text-align: center;">Кафедра фармацевтической и токсикологической химии</p> <p style="text-align: center;">Комплекс лекций</p>		<p style="text-align: center;">044-55/ 36 беттің 36 беті</p>

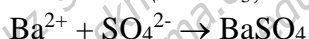
## Методы минерализации

Для серосодержащих препаратов

1. Восстановительный (метод Файгля) - спекание с твердым  $\text{HCOONa}$  (формиат натрия).

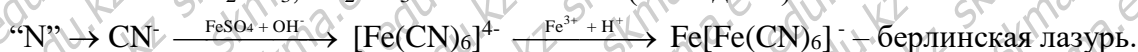


2. Окислительный: Нагревание со смесью концентрированных азотной и соляной кислот. Иногда с одной из них. Это метод «мокрой» минерализации.

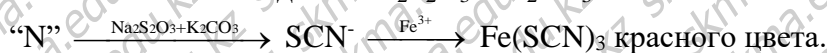


Для азотсодержащих препаратов

1. Спекание с  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  или их смесью (безводные):



2. Спекание с безводным  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  и  $\text{K}_2\text{CO}_3$ :



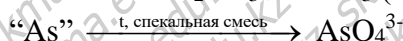
Для галогенсодержащих препаратов

Предварительная проба *Бельштейна*:

При нагревании галогенсодержащих препаратов в сухом виде на медной проволоке пламя окрашивается: для хлора — в желтый, для брома и йода — в синевато-зеленый цвет, т.к. при увеличении температуры образуются летучие галогениды меди. Не обнаруживается F, т.к. его галогенид нелетуч. Пробой Бельштейна можно обнаружить как ковалентные галогены, так и галогены ионного типа. Неорганические галогениды не дают пробы Бельштейна. Выбор способа отщепления ковалентно связанного галогена зависит от природы галогена и структуры органической молекулы.

Для мышьяксодержащих препаратов

Спекание с  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и  $\text{KNO}_3$  (или  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и  $\text{NaNO}_3$ ) в различных соотношениях.

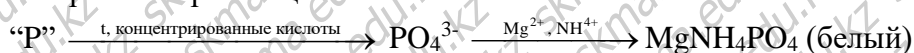


Далее с магниальной смесью дает белый осадок:



Для фосфорсодержащих препаратов

Мокрая минерализация:



## Способы отщепления ковалентно-связанного галогена с целью перевода его в ионное состояние

- Проба Бельштейна (см. выше).

- Сжигание в атмосфере кислорода.

Достоинства: можно определить все галогениды, серу и фосфор, это метод количественного элементного анализа (фотоколориметрия).

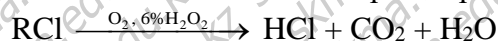
Суть метода: окислительное расщепление. Элемент переводится в неорганический ион. Используется для анализа плоскодонная коническая термостойкая колба со шлифом и пробкой. В колбу наливают поглощающую жидкость, точную навеску анализируемого вещества помещают в бумажный пакетик, который затем на нихромовом держателе вносят в колбу. Заполняют колбу чистым кислородом. Поджигают кончик бумажки. Колбу накрывают полотенцем и придерживают рукой. После окончания горения оставляют на 1 час, постоянно перемешивают, чтобы продукты реакции перешли в раствор. А из раствора определяют эти продукты титрованием, параллельно проводят контрольный опыт с пустым пакетиком.



<p>ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ</p>		<p>SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»</p>
<p>Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций</p>		<p>044-55/ 36 беттің 37 беті</p>

### Определение хлора и брома

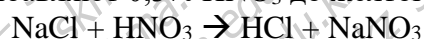
1. Поглощающая жидкость – 6% раствор перекиси водорода:



2. Нейтрализуют щелочью с бромфеноловым синим до синего окрашивания. рТ = 3 – 6:



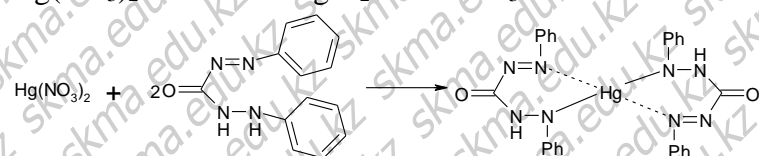
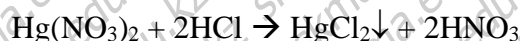
3. Прибавляют 0,3% HNO<sub>3</sub> до желтого окрашивания. рН = 3:



4. Проводят прямую меркуриметрию с дифенилкарбазоном. Титрант: 0,1М Hg(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; рН=2-3 (HNO<sub>3</sub>).

Индикатор: дифенилкарбазон: Ph-N=N-CO-NH-NH-Ph

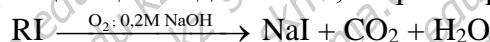
Навеску растворяют в воде и титруют до образования сине-фиолетового окрашивания.



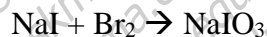
$$f(NaCl)=1; \quad \% NaCl = \frac{T(Hg(NO_3)_2/NaCl) \cdot V(Hg(NO_3)_2) \cdot 100\%}{a}$$

### Определение йода

1. Поглощающая жидкость – 0,2М раствор NaOH:



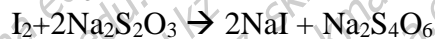
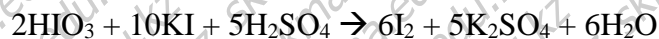
Чтобы доокислить ион йода добавляют ацетатный буфер и бромную воду (по каплям) в избытке (до желтого окрашивания):



2. Избыток брома удаляют с помощью HCOOH:



3. Проводят косвенную йодометрию. К раствору прибавляют кристаллический KI, 0,05М H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, ставят в темное место на 5 минут. Титруют тиосульфатом с индикатором крахмалом.

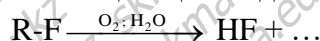


$$f(I)=1/6; \quad \% I = \frac{T(Na_2S_2O_3/I) \cdot V(Na_2S_2O_3) \cdot 100\%}{a}$$

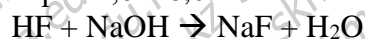
### Определение фтора

1. Титриметрический метод:

Поглощающая жидкость - H<sub>2</sub>O:



К раствору прибавляют индикатор ализариновый красный (1,2 – дигидрокси – антрохинон трисульфокислоты натрияевая соль) и щелочь по каплям до красно-малиновой окраски. рТ=4,6 – 6,0.



Прибавляют HNO<sub>3</sub> до ярко-желтой окраски (рН <4);

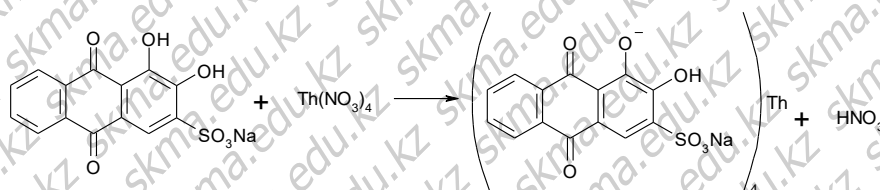
ОНТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций		044-55/ 36 беттің 38 беті



Прибавляют хлорацетатный буфер (pH=3-3,5) и титруют плавиковую кислоту (HF) 0,005M раствором Th(NO<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (образуется бесцветный комплекс).

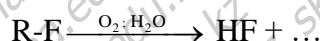


Избыточная капля титранта окрашивает индикатор в розовый цвет.

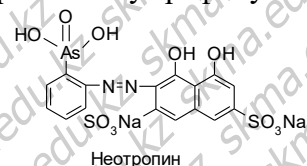


$$f(\text{F})=1/4; \quad \%F = \frac{T(\text{Th}(\text{NO}_3)_4/\text{F}) \cdot V(\text{Th}(\text{NO}_3)_4) \cdot 100\%}{a}$$

## 2. Физико-химический:



Раствор переносят в м.к. на 100 мл, прибавляют индикатор неотропин, точный титрованный объем 0,005M Th(NO<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, доводят водой до метки и оставляют на 30 мин. Затем проводят фотоколориметрию при 580 нм. Содержание F определяют по калибровочному графику.

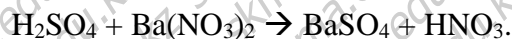


## 2-[(1,8-дигидрокси-3,6-дисульфо)-нафтил-2-азо]-фениларсоновая кислота

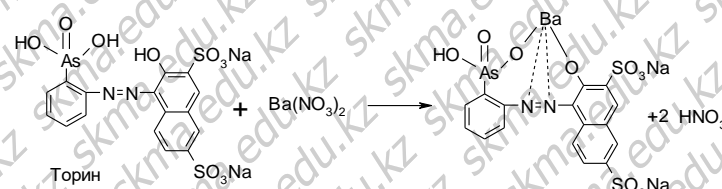
### Определение серы

Поглощающая жидкость – 6% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Титриметрический анализ. В растворе образуется H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Затем смесь нагревают до разложения избытка перекиси, прибавляют CH<sub>3</sub>COONH<sub>4</sub>, спирт и индикатор торин (2-[(2-гидрокси-3,6-дисульфо)-нафтил-1-азо]-фениларсоновая к-та).

Титруют 0,01M Ba(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> с метиленовой синью от желто-зеленой до розовой окраски:



Лишняя капля Ba(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> дает розовое окрашивание индикатора из-за образования комплекса.



$$\%S = \frac{T(\text{Ba}(\text{NO}_3)_2/\text{S}) \cdot V(\text{Ba}(\text{NO}_3)_2) \cdot 100\%}{a}$$

### Определение фосфора.

Поглощающая жидкость – H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.  $P \rightarrow PO_4^{3-}$

Добавляем воду, нагреваем до удаления H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и добавляем нас. раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> по ФФ до розового окрашивания (среда щелочная) и реактив Фриде (молибдат аммония –



ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций		044-55/ 36 беттің 39 беті

( $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ). Фосфаты образуют с реактивом Фриде фосфорно-молибденовую кислоту желтого цвета. Прибавляют восстановитель – п-метиламинофенол, который восстанавливает фосфорно-молибденовую кислоту до молибденовой сини ( $\text{Mo}_5\text{O}_{14}$ ). Затем проводят фотоколориметрию раствора при 750 нм. Сод. определение по калибровочному графику.

**I.** Сплавление с металлическим натрием (для определения F и Cl, напр. фторотан).

**II.** Нагревание со спиртовым раствором KOH (для Cl и Br, напр. хлорэтил).

**III.** Спекание в-ва с сух. спекающимися смесями -  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (нелетучие - Cl, Br, напр. пропамид).

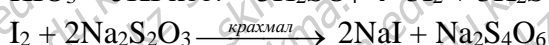
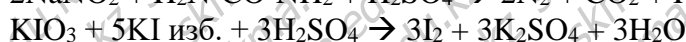
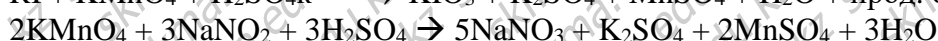
**IV.** Пиролиз – только для J – нагр. в сухой пробирке (напр. йодоформ).

**V.** Нагрев и прокаливание с концентр. кислотами и их смесями = мокрая минерализация (напр. билигност).

**VI.** Гидролиз в кисл./щел. средах напр. подл. и кол. определение бромизовала. Количественное определение – метод Фольгарда в  $\text{HNO}_3$ ,  $f_{\text{эквBr}}=1$

**VII.** Окисление при температуре с водорастворимым  $\text{AgNO}_3$  (J, напр. йодоформ).

**VIII.** Окислительное расщепление при T с сильными окислителями в сильноокислой среде (определение билигнота).



**IX.** Восстановительное расщепление водородом в момент выделения (напр. бромкамфора).



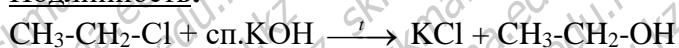
**Препараты:**

Aethylii chloridum.  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Cl}$  – хлорэтил

Описание: Прозрачная, бесцветная, летучая жидкость со своеобразным запахом, горит зеленым пламенем.

Растворимость: Трудно растворим в воде, со спиртом и эфиром смешивается во всех соотношениях.

Подлинность:



Чистота:  $T_{\text{кип}} = 12\text{-}13^\circ\text{C}$ , плотность < 1. Определяют кислотность, спец. недопустимая примесь – этиловый спирт. По реакции образования йодоформа не д.б. осадка и окрашивания:



Количественное определение: отсутствует.

Хранение: По списку Б в ампулах или склянках с затвором в прохладном и защищенном от света месте.

Применение: местный антисептик, для охлаждения.

<p style="text-align: center;"> ONTÜSTIK-QAZAQSTAN  <b>MEDISINA</b>  <b>AKADEMIASY</b>  «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ </p>		<p style="text-align: center;">  SOUTH KAZAKHSTAN  <b>MEDICAL</b>  <b>ACADEMY</b>  АО «Южно-Казахстанская медицинская академия» </p>	
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии			044-55/
Комплекс лекций			36 беттің 40 беті

**Iodoformium.**  $\text{CHI}_3$  – йодоформ

**Описание:** Мелкие блестящие пластинчатые кристаллы или мелкокристаллический порошок лимонного цвета. Летуч при комнатной температуре, перегоняется с водяным паром. Препарат быстро разлагается на свету с выделением йода.

**Растворимость:** Практически нерастворим в воде, трудно в спирте, растворим в эфире и хлороформе. Мало растворим в глицерине и эф. маслах.

**Подлинность:**

1) Пиролиз в сухой пробирке (фиолетовые пары йода).



2) Мокрая минерализация



3)

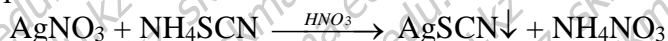


**Чистота:** Контролируется Тпл, примесь красящих веществ, кислотность и щелочность. Общие:  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$ .

**Количественное определение:** Метод Фольгарда. Растворяется в спирте (сп. спиртоводная).



Охлаждают, избыток  $\text{AgNO}_3$  оттитровывают  $\text{NH}_4\text{SCN}$  с индикатором  $\text{FeNH}_4(\text{SO}_4)_2$  + контрольный опыт.



$$f = 1/3, \% = \frac{T(\text{AgNO}_3/\text{CHI}_3) [V(\text{AgNO}_3) - V(\text{NH}_4\text{SCN})]}{a} 100\%$$

**Хранение:** По списку Б в склянках с затвором в прохладном и защищенном от света месте.

**Применение:** Антисептик, присыпка, мазь, стоматологическая паста.

**Phthorothanum seu Halotanium.**  $\text{F}_3\text{C}-\text{CHClBr}$  – Фторотан (1,1,1-трифтор-2-хлор-2-бром-этан)

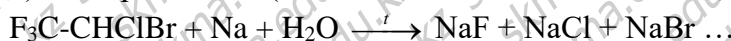
**Описание:** прозрачная, бесцветная, подвижная, летучая ж. с характерным запахом. Не воспламеняется.

**Растворимость:** Мало растворим в воде, смешивается с безводным спиртом, также с маслами, хлороформом, трихлорэтиленом.

**Чистота:** Контролируется плотность, Ткип, кислотность, щелочность, хлориды, бромиды, содержание тимолла не должно превышать норму. Не должно быть свободного хлора и брома - с  $\text{KI}$  при добавлении крахмала не должно быть синего окрашивания.

**Подлинность:**

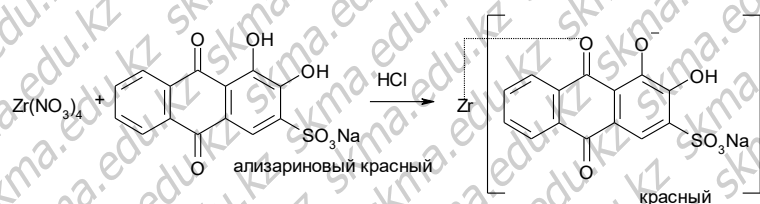
1) Минерализация (сплавление с металлическим Na)



Затем добавляют ледяную уксусную кислоту и комплекс циркония с алазариновым красным.



ОНТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций		044-55/ 36 беттің 41 беті



2) ИК- спектр.

3) Для подтверждения плотности (>1,8) добавляют  $\text{H}_2\text{SO}_4$  и фторотан опускается на дно.

Количественное определение: ИК

Применение: средство для ингаляционного наркоза. В качестве консерванта и стабилизатора – 0,01% тимола.

Хранение: По списку Б. В склянках оранжевого стекла, хорошо закупоренных, качество проверяют каждые 6 месяцев. В прохладных, темных местах.

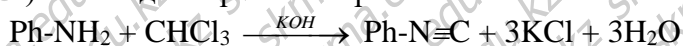
**Chloroformium.**  $\text{CHCl}_3$  – хлороформ

Описание: Это бесцветная прозрачная, тяж., подвижная, летучая жидкость с хар. запахом.

Растворимость: В воде мало растворим, со спиртом и эфиром смешивается в любых соотношениях.

Подлинность:

1) Бензоидонитрильная проба:



2)



Хранение: по списку Б, в заполненных доверху и закупоренных бутылках из оранжевого стекла в прохладном месте.

Применение: средство для наркоза, токсичен, растворитель.

#### 4. Иллюстративный материал:

- таблицы;
- презентация Microsoft Power Point.

#### 5. Литература

**основная:**

**на русском языке:**

25. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, учебник, том I: - Алматы: «Эверо», 2015.- 572 с.
26. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, учебник, том II: - Алматы: «Эверо», 2015.- 640с.
27. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы:«Жибек жолы», 2008.- Том 1.- 592с.
28. Государственная фармакопея Республики Казахстан.- Алматы:«Жибек жолы», 2009.- Том 2.- 804с.
29. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы:«Жибек жолы», 2014.- Том 3.-729с.

<p style="text-align: center;"> ONTÜSTIK-QAZAQSTAN  <b>MEDISINA</b>  <b>AKADEMIASY</b>  «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ </p>		<p style="text-align: center;"> SOUTH KAZAKHSTAN  <b>MEDICAL</b>  <b>ACADEMY</b>  АО «Южно-Казахстанская медицинская академия» </p>
<p style="text-align: center;">Кафедра фармацевтической и токсикологической химии</p> <p style="text-align: center;">Комплекс лекций</p>		<p style="text-align: center;">044-55/ 36 беттің 42 беті</p>

30. Контроль качества и стандартизация лекарственных средств: методическое пособие / под ред. Раменской Г. В., Ордабаевой С. К.-М: І МГМУ; - Шымкент: ЮКГФА, 2015. - 285 с.
31. Ордабаева С.К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений: учебное пособие.-Шымкент: «Әлем», 2012.-250 с.
32. Раменская Г.В. Фармацевтическая химия: учебник.-М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.-467 с.
33. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии под редакцией Г.В. Раменской.-М.: Пилот, 2016.-352 с.
34. Халиуллин, Ф. А. Инфракрасная спектроскопия в фармацевтическом анализе: учебное пособие / - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 160 с
35. Method validation in pharmaceutical analysis: a guide to best practice / editors dr. Joachim Ermer. - 2nd ed. - Germany: Wiley-VCH, 2015. - 418 p.
36. Watson, David G. Pharmaceutical analysis: a textboor for pharmacy students and pharmaceutical chemists / David G. Watson. - 4th ed. - Philadelphia: Elsevier, 2017. - 459 p.

#### на казахском языке:

17. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық.т.1-Алматы: «Әверо», 2015.-592 б.
18. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық.т.2-Алматы: «Әверо», 2015.-602б.
19. Турсубекова, Б.И. Бейорганикалық дәрілік заттарды талдау: оқу құралы.- Алматы: «Эверо», 2016. - 120 бет. С
20. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2008.-1 Т.-592б.
21. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2009.-2 Т.-804б.
22. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2014.-3 Т.-709б.
23. Краснов Е.А. Фармациялық химия сұрақтар мен жауаптар түрінде : оқу құралы /Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учебное пособие. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 704 с
24. Ордабаева С.К., Карақұлова А.Ш. Глицирризин қышқылы тундыларының дәрілік препараттарының бірыңғайланған сапасын бақылау әдістемелерін жасау: ғылыми-әдістемелік нұсқау.-Шымкент: «Әлем».- 2013.-92 б.

#### электронные ресурсы:

21. Арзамасцев А.П. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: учеб. пособие / А. П. Арзамасцев. - Электрон. текстовые дан. ( 86,7 Мб). - М.: "ГЭОТАР-Медиа", 2011. - 640 с. эл. опт. диск (CD-ROM).
22. Контроль качества и стандартизация лекарственных средств [Электронный ресурс]: методическое пособие / под ред. Раменской Г. В., Ордабаевой С.К.-М: І МГМУ; Шымкент: ЮКГФА.-Электрон. текстовые дан. (4.91Мб). 2015. – 285 с.
23. Ордабаева, С. К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений Шымкент: «Әлем», 2012. - 300 с.
24. Ордабаева С.К., Карақұлова А.Ш. Фармацевтикалық химия. Ароматты қосылыстар. [Электронды ресурс]: Оқулық. / С. К. Ордабаева; А.Ш. Карақұлова; ҚР денсаулық сақтау министрлігі, ОҚМФА. - Электронды мәтінді мәлімет (12.5Мб). - Шымкент: ОҚМФА,- Шымкент, 2016.-296 б.



<p>ONTÜSTIK-QAZAQSTAN <b>MEDISINA AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ</p>		<p>SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»</p>
<p>Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций</p>		<p>044-55/ 36 беттің 43 беті</p>

25. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: учебник / под ред. Т. В. Плетневой. - Электрон. текстовые дан. ( 50,6Мб). - М : ГЭОТАР-Медиа, 2017
26. The British Pharmacopoeia (BP 2016). – London The Stationery Office.-2016.
27. The European Pharmacopoeia 8.4.- EDQM.-2015.
28. The Japanese Pharmacopoeia, 16<sup>th</sup> edition.- 2013.
29. The International Pharmacopoeia, 5<sup>th</sup> ed. – Geneva: WHO.- 2015.
30. The United States Pharmacopoeia, 38 National Formulary 33.-2015.

#### дополнительная:

13. Арыстанова Т.А., Арыстанов Ж.М. Инновационные технологии в фармацевтическом образовании: обучение и контроль. Учебно-методическое пособие. – Шымкент, 2012.- 175с.
14. Краснов Е.А. Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учебное пособие. - М.: "Литтерра", 2016. - 352 с.
15. Ордабаева С.К., Надирова С.Н. Унифицированные методики хроматографического анализа лекарственных форм метронидазола: научно-методические рекомендации.-Шымкент: «Әлем», 2015. – 84 с.
16. English for the pharmaceutical industry: textbook / M. Bucheler [and etc.]. - New York: Oxford University Press, 2014. - 96 p. +эл. опт. диск (CD-ROM).
17. Cairns, D. Essentials of pharmaceutical chemistry: textbook / D. Cairns. - 4th ed. - London: [s. n.], 2013. - 308 p
18. Georgiyants V.A., Bezugly P.O., Burian G.O., Abu Sharkh A.I., Taran K.A. Pharmaceutical chemistry. Lectures for English-speaking students: Ph24 the study guide for students of higher schools – Kharkiv: NUPh; Original, 2013. – 527 p.

#### 6. Контрольные вопросы

1. Как классифицируются органические лекарственные вещества.
2. Назовите отличия в анализе органических препаратов от неорганических препаратов
3. Какие методы используют для определения подлинности, структуры и количественного определения галогенпроизводных ациклических алканов
4. Какие методы минерализации применяют для серосодержащих, азотсодержащих галогенсодержащих, мышьяксодержащих, фосфорсодержащих препаратов
5. *Какие способы отщепления ковалентно-связанного галогена с целью перевода его в ионное состояние Вы знаете?*
6. Как определение хлора и брома, йода, фтора, серы, фосфора в составе галогенпроизводных ациклических алканов
7. Как применяется в медицине хлорэтил, хлороформ, йодоформ, фторотан. Какая зависимость структуры от фармакологического действия?

#### ЛЕКЦИЯ № 5

**1. Тема:** Спирты и их эфиры как лекарственные средства. Альдегиды и их производные как лекарственные средства

**2. Цель:** формирование у обучающихся знаний об спиртах и их эфирах, альдегидов для проведения фармацевтического анализа на всех этапах разработки, получения, хранения и применения в соответствии с требованиями нормативной документации,

<p>QAZAQSTAN RESPUBLIKASY MEDICINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ</p>		<p>SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»</p>
<p>Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций</p>		<p>044-55/ 36 беттің 44 беті</p>

государственными принципами и положениями, регламентирующими качество лекарственных средств.

### 3. Тезисы лекции

#### План:

- общая характеристика препаратов спиртов, взаимосвязь химического строения с фармакологическим действием
- анализ препаратов спиртов и их эфиров: спирта этилового, диэтилового эфира, глицерина, нитроглицерина

### Препараты алифатических спиртов

Наркотический эффект, активность, токсичность зависят от  $M_r$ , от их агрегатного состояния, растворимости, от количества гидроксильных групп, от их положения, от наличия других функциональных групп.

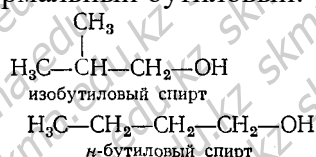
### Взаимосвязь химического строения с фармакологическим действием

Введение одного гидроксильной группы в молекулу углеводорода значительно повышает его физиологическую активность (в данном случае наркотические свойства вещества), но увеличение гидроксильных групп ведет к уменьшению активности. Так, например, в отличие от этилового спирта гликоль, глицерин, маннит практически не имеют наркотических свойств.

Кроме того, на физиологическую активность спиртов оказывают влияние также следующие факторы.

1. Длина углеродной цепи. Установлено, что физиологическое действие и токсичность нормальных первичных спиртов возрастают с удлинением углеродной цепи до 6—8 атомов, а затем уменьшаются. Спирты, содержащие около 16 углеродных атомов, совершенно инертны.

2. Разветвление углеродной цепи. Физиологическая активность спиртов усиливается с разветвлением углеродной цепи. Так, изобутиловый спирт более активен, чем нормальный бутиловый:



3. Положение гидроксильной группы в молекуле. Вторичные спирты оказывают более сильное наркотическое действие, чем первичные спирты, а третичные в свою очередь более активны, чем вторичные. Так, изопропиловый спирт почти в 2 раза активнее нормального пропилового.

4. Наличие непредельной связи в молекуле. Спирты, имеющие в молекуле непредельные связи, обладают более сильными наркотическими свойствами; при этом повышается и токсичность спирта.

5. Введение галогенов в молекулу спирта. Физиологическое действие спиртов, имеющих в молекуле галогены, усиливается. Например, трибромэтиловый спирт  $\text{CBr}_3\text{CH}_2\text{OH}$  обладает гораздо большей активностью, чем этиловый.



<p>ONTÜSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ</p>		<p>SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»</p>
<p>Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций</p>		<p>044-55/ 36 беттің 45 беті</p>

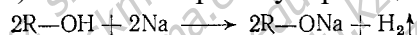
Наркотические свойства спиртов связаны с растворимостью.

### Химические свойства.

1. Спирты – очень слабые кислоты, образуют алкоголяты с щелочными Ме.
2. Вступают в реакции этерификации с образованием сложных эфиров.
3. Окисляются до альдегидов, кислот и кетонов.

С химической точки зрения спирты характеризуются следующими данными:

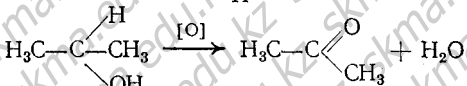
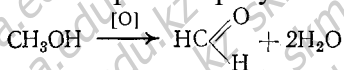
- 1) имеют нейтральную реакцию, реагируют с металлами с выделением водорода:



- 2) образуют с кислотами сложные эфиры:



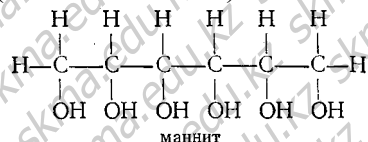
- 3) первичные и вторичные спирты легко окисляются, причем при окислении первичных спиртов образуются альдегиды, при окислении вторичных - кетоны:



Третичные спирты окисляются с большим трудом.

Гидроксил сообщает молекуле углеводорода сладкий вкус. Это свойство почти не проявляется у одноатомных спиртов, но с увеличением числа гидроксильных групп оно проявляется более резко. Например, этиловый спирт  $C_2H_5OH$  не имеет сладкого вкуса, а трехатомный:

спирт глицерин имеет ясно выраженный сладкий вкус. Маннит – шестиатомный спирт (гексаоксигексан) близок к сахарам:



Спирты – слабые кислоты: относится к  $OH$  – кислотам.  $pK_a = -\lg K_a$  (константа кислотности), где меньше  $pK_a$ , тем сильнее кислота.

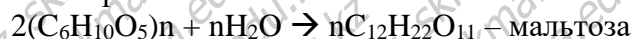
$pK_a H_2O = 15,7$ ;  $CH_3OH = 16,0$ ;  $C_2H_5OH = 18,0$

Отсюда спирты очень слабые кислоты. Увеличение алкильного радикала и его разветвление ведет к уменьшению кислотных свойств.

Spiritus aethylicus. Спирт этиловый: 95%, 90%, 70% и 40%

### Получение:

1. Из крахмала:



2. Гидратацией этилена



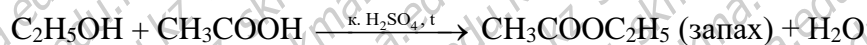
Описание: прозрачная бесцветная летучая жидкость с характерным запахом и жгучим вкусом. Легко воспламеняется и горит синеватым бездымным пламенем

Растворимость: во всех соотношениях с водой, эфиром, хлороформом, ацетоном, глицерином.

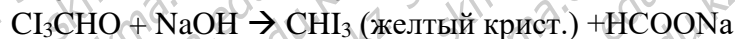
### Подлинность:

1. Реакция образования сложного эфира:

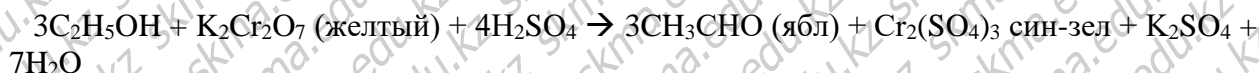
ОНТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций		044-55/ 36 беттің 46 беті



2. Йодоформная проба.

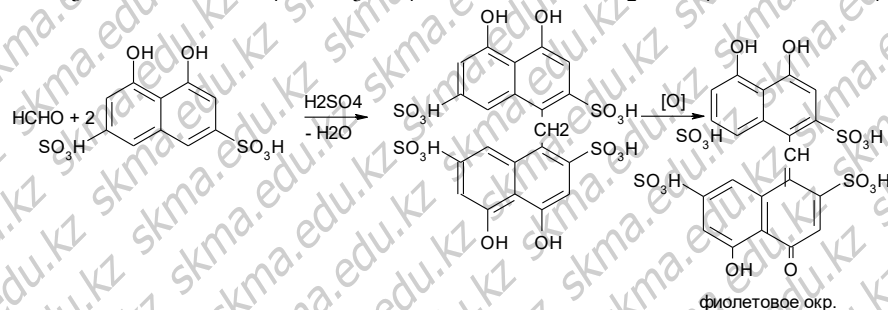


3.



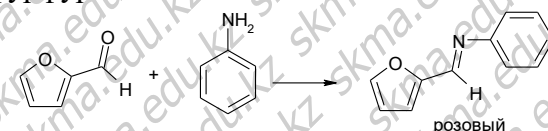
Примеси:

1. Определение примеси метанола:



2. Определение примеси

фурфурола:



Количественное определение:

По плотности спирта, по температуре кипения водно-спиртовой смеси.

Применение: наружно в качестве антисептического и раздражающего средства для обтираний, компрессов. Растворитель для настоек, экстрактов.

Glycerinum. Глицерин.  $\text{HOCH}_2\text{-CH}(\text{OH})\text{-CH}_2\text{OH}$ .

Описание: Прозрачная, бесцветная, сиропообразная жидкость без запаха сладкого вкуса, pH нейтральная.

Растворимость: Хорошо растворим в воде, спирте, практически не растворим в эфире и жирных маслах.

Получение:

1. Гидролизом сложных эфиров глицерина

2.



Подлинность:

1. Под действием серной кислоты выделяется неприятный запах акролеина.



2.





<p>QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ</p>		<p>SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»</p>
<p>Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций</p>		<p>044-55/ 36 беттің 47 беті</p>

**Количественное определение:** по избытку уксусного ангидрида или NaOH на омыление образовавшегося эфира.

глицерин + 3 укс. ангидрид → уксусно-глицериновый эфир + 3 укс. к-ты

**Применение:** смягчающее действие при наружном применении, основа для приготовления мазей, мыл и др

### Препараты простых эфиров

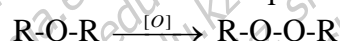
1. образование оксониевых солей с концентрированными минеральными кислотами:



2. расщепляются в жестких условиях:



3. окисляются с образованием перекисных соединений:



### Титрование в неводных средах как метод количественного определения:

*Достоинства титрования в неводных средах:*

1. Можно определять органические и неорганические вещества, смеси различных компонентов, которые при титровании в водной среде не дают четкой КТТ (очень слабые кислоты и основания).

2. Можно титровать соединения, которые нерастворимы в воде, разлагаются водой, образуют эмульсии.

3. Можно использовать для бесцветных растворов.

4. КТТ можно определять индикатором, потенциометрически, кондуктометрически.

5. Можно титровать смеси без разделения.

6. Повышается точность титрования. Меньше поверхностное натяжение, меньше размер капли, меньше погрешность.

*Недостатки:*

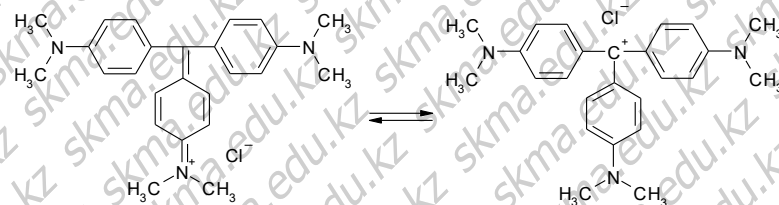
1. Необходимо тщательно обезвоживать все растворы, титранты.

Титрование органических оснований и их солей в неводных средах:

*Титрант:*  $HClO_4$

*Растворитель:*  $CH_3COOH$  ледяная.

*Индикатор:* кристаллический фиолетовый. Гексаметилпарарозанилин хлорид. Три-(п-диметиламинофенил) карбоний хлорид. В щелочной среде фиолетовый, в кислой – желтый.



1. Растворение титранта. Образуется положительно заряженный ион "лиония" – ацетоний = ацелоний.



2. Растворение слабого основания в неводном растворителе. Образуется отрицательно заряженный ион "лиат" – ацетат.

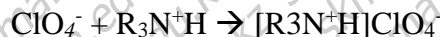


3. Нейтрализация лиония и лиата. Суть процесса, единственная необратимая реакция.

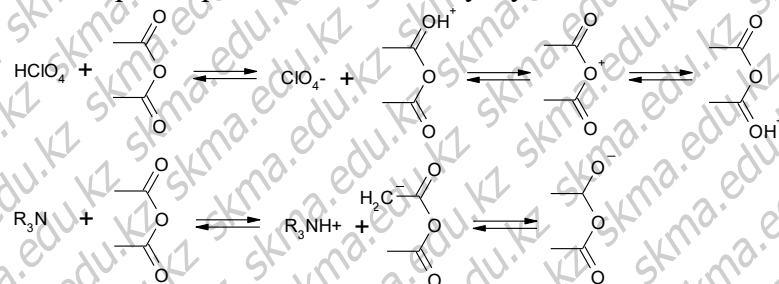
<p>QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ</p>		<p>SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»</p>
<p>Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций</p>		<p>044-55/ 36 беттің 48 беті</p>



4.



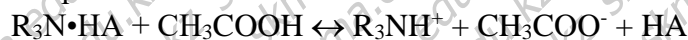
Часто при титровании в ледяной уксусной кислоте добавляют уксусный ангидрид:



*Роль уксусного ангидрида:*

1. Связывает воду
2. Усиливает основные свойства слабых оснований (в большей мере, чем уксусная кислота). Смотри кофеин.
3. Ацилирует amino-, гидразино-группы, защищая их при титровании. Смотри изониазид.
4. Способен связывать галогенид-ионы при титровании солей оснований в неводных средах.

Титрование солей:



Для солей серной, фосфорной, азотной кислот никаких особенностей больше нет. Они титруются по первой ступени, фактор равен единице.

А если мы имеем дело с солями галоген-водородных кислот, то возникают сложности. Выделяющаяся кислота может повлиять титрование.



И получится, что титрование идет не количественно. Поэтому надо связать все анионы галогенидов. Используют уксусный ангидрид:



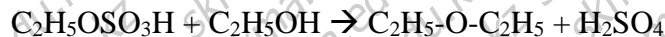
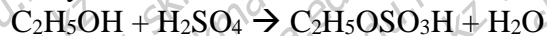
### Препараты:

Aether medicinalis. Эфир медицинский.  $\text{C}_2\text{H}_5\text{-O-C}_2\text{H}_5$

Описание: бесцветная прозрачная подвижная летучая легко воспламеняющаяся жидкость со своеобразным запахом.

Растворимость: растворим в воде, неограниченно в спирте, бензоле, эф. и ж. маслах

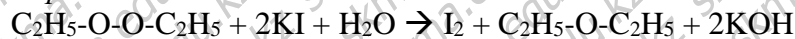
Получение:



Подлинность: Ткип и плотность

Примеси:

Пероксиды



Альдегиды (темно-бурый осадок).





ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций		044-55/ 36 беттің 49 беті

**Применение:** растворитель для настоек, экстрактов, в фармацевтическом анализе.

**Хранение:** в хорошо укупоренной таре склянках оранжевого стекла без света вдали от огня. Закупоривают корковыми пробками с пергаментной подкладкой и заливают специальной цинк-желатиновой массой.

Aether medicinalis pro narcosi

**Примеси:** Дополнительно проверяется на наличие примеси воды. Реактив пикриновая кислота – окрашивает воду в желтый цвет.

**Хранение:** Список Б. Хранят без доступа воздуха. Сразу после получения и очистки помещают во флаконы оранжевого стекла, закрытые корковой пробкой, под которую подкладывают металлическую фольгу, а поверх заливают специальной мастикой. Контроль каждые 6 месяцев. Цинк в фольге:  $Zn + C_2H_5OOC_2H_5 \rightarrow C_2H_5OC_2H_5 + ZnO$

$Zn + CH_3CHO + H_2O \rightarrow C_2H_5OH + ZnO$

**Применение:** Используют ограниченно, заменяя закисью азота, циклопропаном и фторотаном.

## Препараты сложных эфиров азотной кислоты

### Препараты:

Nitroglycerinum. Нитриглицерин

**Описание:** бесцветное, бледно-желтое масло, тяжелая вязкая жидкость. Растворим в спирте, органических растворителях, мало растворим в воде.

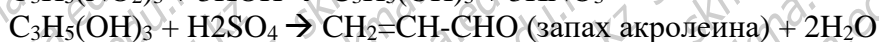
**Получение:** пропусканием глицерина через нитрующую ( $HNO_3$  +  $H_2SO_4$ ) смесь при  $12^\circ C$ .

### Лекарственные формы:

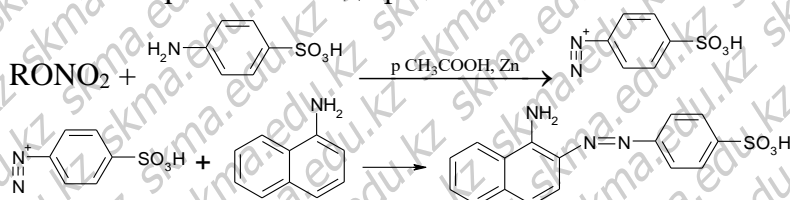
1. Concentratum Nitroglycerini 1% pro infusionibus
2. Tabulettae Nitroglycerini 0,0005
3. Solutio Nitroglycerini 1% oleosa in capsullis 0,0005 et 0,001
4. Инъекционные формы: Perlinganit, Nitro-pol, Nitro-mak.
5. Мази, пленки
6. Аэрозоли – Nitrolingual spray
8. Полимерные таблетки из микрокапсул – Sustac, Nitrolong

### Подлинность:

1. Гидролиз с последующей идентификацией глицерина



2. Синее окрашивание с дифениламином



**Примеси:** частные специфические – этиленгликоля динитрат (ТСХ)

### Количественное определение:

1. Обратная алкалиметрия:

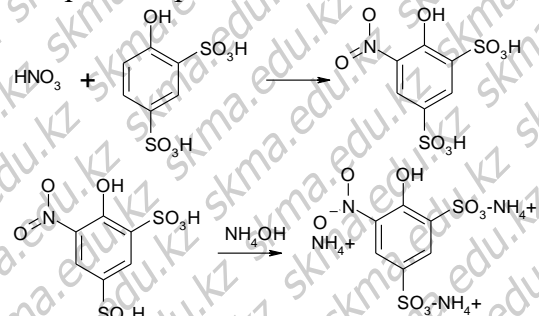


Избыток KOH оттитровывают HCl с индикатором крезоловым красным или бромкрезоловым пурпурным.

ОНТУСТІК-ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Онтустік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций		044-55/ 36 беттің 50 беті

$$f=1/5; \% = \frac{T(HCl/H) \cdot (V_{HCl}^{\kappa} - V_{HCl}^o) \cdot 100}{a}$$

## 2. Фотоколориметрия:



желтая окраска

Измеряют D при 408-410 нм, результаты сравнивают с KNO<sub>3</sub> по графику.

## 3. Спектрофотометрия

4. Со сплавом Декарда (Cu-50%, Al-45%, Zn-5%):



избыток H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> оттитровываем щелочью с метиленовым красным. f=1/3. Контроль.

## Препараты альдегидов и их производных.

**Карбонильная группа** – плоская, сильно поляризованная (на кислороде "-"), высокая реакционная способность. То наркотики, антисептики, токсические вещества. Дополнительное введение галогена увеличивает активность и токсичность. Введение гидроксильной группы уменьшает токсичность и увеличивает способность образования гидратных связей.

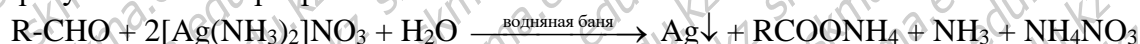


## Химические свойства

### 1. Окислительно-восстановительные свойства

Легко окисляются до кислот. Эффект реакций не зависят от природы альдегида, а зависят от природы окислителя

а) с реактивом **Толленса**. – реакция серебряного зеркала. В кристально чистой пробирке образуется налет серебра.



Реактив готовят:

К AgNO<sub>3</sub> прибавляют концентрированный NH<sub>4</sub>OH до растворения осадка. При хранении может образовывать аред серебра (взрывчатый).

б) с реактивом **Фелинга**

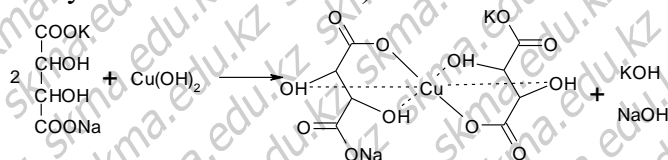
**Реактив** – смесь равных объемов раствора Фелинга 1 (CuSO<sub>4</sub> + следов. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> – прозрачная жидкость голубоватого цвета) и раствора Фелинга 2 (сеньетова соль – тартрат калия натрия в растворе щелочи).

Собственно реактив Фелинга – прозрачная жидкость ярко-синего цвета, комплекс соли меди (нижеприведенная формула – по Ильиной Татьяне Юрьевне; Трусов же Сергей Николаевич представляет себе комплекс меди с калия натрия тартратом несколько иначе



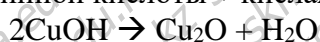
<p>ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ</p>		<p>SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»</p>
<p>Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций</p>		<p>044-55/ 36 беттің 51 беті</p>

– по его мнению, медь связывается по спиртовым гидроксилам только лишь с одной молекулой винной кислоты).



При добавлении альдегида и кипячении на водяной бане, выпадает осадок красно-бурого цвета.

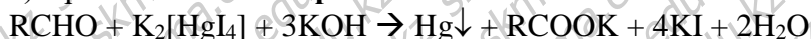
Альдегид + комплекс Фелинга + KOH + 3NaOH  $\xrightarrow{t}$  CuOH + кислая Калиевая соль винной кислоты + кислая Натриевая соль винной кислоты + 2H<sub>2</sub>O



Гидроксид меди 1 – желтоватого цвета, очень неустойчив и быстро разлагается до кирпично-красного оксида.

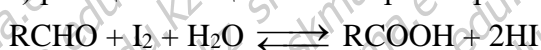
Реактив Фелинга не реагирует с ароматическими альдегидами, кроме 2,4-дигидроксibenзала.

в) с реактивом **Несслера**.



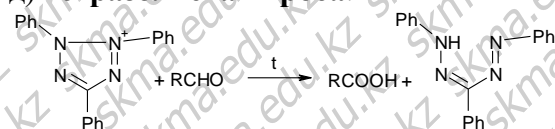
Реакция идет мгновенно с формальдегидом. Кетоны не реагируют. Реакция очень чувствительна, используется для обнаружения примеси альдегида в спиртах, эфирах и для к.о. альдегидов.

г) реакция обесцвечивания раствора йода.



Реакцию ведут в слабощелочной среде, используют для к.о. альдегида.

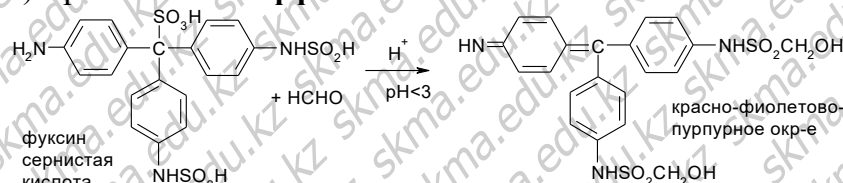
д) **тетразолиевая проба**.



Тетразолиевый синий

2. Реакции нуклеофильного присоединения.

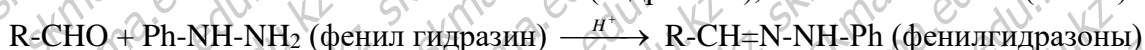
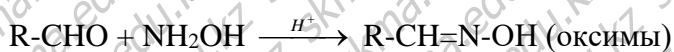
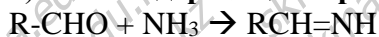
а) с реактивом **Шиффа**



В эту реакцию вступают почти все алифатические альдегиды (кроме хлоралгидрата), некоторые кетоны, ароматические альдегиды. При pH < 1 эта реакция специфична для формальдегида.

Используют для обнаружения примеси формальдегида и метанола после окисления его до формальдегида

б) с азотсодержащими реактивами:



<p>ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ</p>		<p>SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»</p>
<p>Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций</p>		<p>044-55/ 36 беттің 52 беті</p>



**Применение:** Для подлинности, т.к. выпадает кристаллические осадки с четкими температурами плавления. Для к.о. (гравиметрия или титриметрия).

**в) Присоединение бисульфита натрия (сульфита натрия).**



При нагревании в кислой среде разрушаются с выделением NaCl, H<sub>2</sub>O, SO<sub>2</sub>

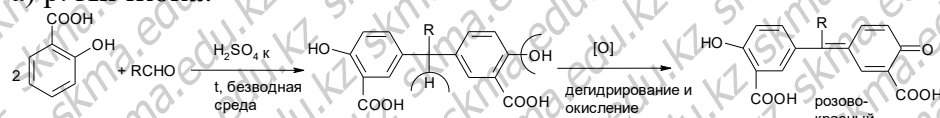
**Использование:** для очистки и разделения смеси альдегидов и метилкетонов.

Для количественного определения:



### 3. Реакции конденсации с фенольными соединениями. SE в ядро.

**а) р. Хичкока.**

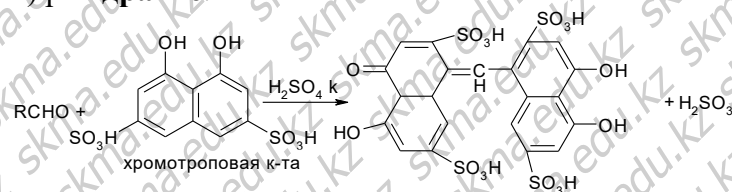


В результате реакции получается ауриновый краситель розово-красного цвета.

В случае формальдегида возможно образование триспроизводных трифенилметанового ядра.

**Реактив Марки** – это раствор формаль в концентрированной серной кислоте.

**б) р. Идрейве.**



Хромотроповая кислота, она же 1,8-дигидроксинафталин, 3,6-дисульфокислота или ее динатриевая соль.

Получается фиолетовое вещество, в случае формаль – пурпурное.

### 4. Реакция линейной и циклической полимеризации.

Используются для получения гексаметилентетрамина и длительном хранении.

$nHCHO + H_2O \rightarrow HCN(OH)_2 \leftrightarrow (HO-CH_2-O-CH_2-O)_n$ ,  $-(CH_2-O)_n$  – параформ, белая кристаллическая масса.

Физико-химический анализ по карбонильной группе затруднен, т.к. группа – слабый хромофор.

ФХМА используются редко.

### Методы к.о.

1. Окислительно-восстановительные (титриметрические).

2. Реакции конденсации (фотометрические методы), гравиметрические методы.



<p>ONTÜSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ</p>		<p>SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»</p>
<p>Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций</p>		<p>044-55/ 36 беттің 53 беті</p>

### Препараты:

Solutio Formaldehydi (Formalinum). Формальдегид – водный раствор 37%

Описание: бесцветная, прозрачная жидкость со своеобразным острым запахом, смешивается во всех соотношениях с водой и спиртом. В качестве стабилизатора содержит метанол до 1%, он также предотвращает реакцию полимеризации.

### Получение:



### Подлинность:

1. Реакция серебряного зеркала (см. химические свойства 1а).
2. С салициловой кислотой (см. химические свойства 3а).

Чистота: допустима примесь  $\text{HCOOH}$  не  $> 0,2\%$ , ее определяют, титруя щелочью (алкалиметрически) с индикатором ФФ.

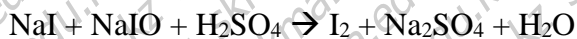
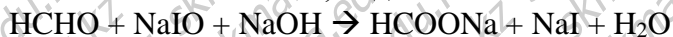
### КО:

1) Обратная йодометрия в щелочной среде.

Аликвота + избыток титрованного раствора  $\text{I}_2$  + щелочь.  $\text{I}_2$  в щелочной среде диспропорционирует с образованием  $\text{NaIO}$ , который окисляет  $\text{HCHO}$  до  $\text{HCOONa}$ .



Ставим в темное место, подкисляя  $\text{H}_2\text{SO}_4$



Титруем  $0,1\text{M Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$



$$f(\text{HCHO}) = \frac{1}{2}$$

Параллельно ставим контрольный опыт.

$$\% = \frac{T(\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 / \text{HCHO}) (V_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}^o - V_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}^x)}{a} \cdot 100\%$$

### Нефармакопейные:

1) С реактивом Несслера – обратная йодометрия по отношению к ртути, избыток йода оттитровываем  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ . С реактивом Несслера ( $\text{K}_2\text{HgI}_4$ ) образуется свободная ртуть.



$$f = \frac{1}{2}$$

2) Бисульфитный метод.



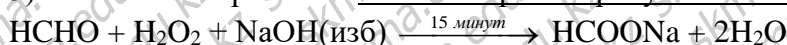
Титруют раствором хлороводорода  $0,1\text{M}$ . Индикатор – ФФ, до исчезновения розовой окраски.

$$f=1$$

Параллельно контрольный опыт

$$\% = \frac{T(\text{HCl} / \text{HCHO}) (V_{\text{HCl}}^o - V_{\text{HCl}}^x)}{a} \cdot 100\%$$

3) Окисление перекиси – алкалиметрия в присутствии пергидроля.



Избыток  $\text{NaOH}$  оттитровываем  $\text{HCl}$ .

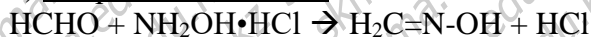
Индикатор – ФФ или БТС

$$f=1$$

<p>ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ</p>		<p>SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»</p>
<p>Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций</p>		<p>044-55/ 36 беттің 54 беті</p>

Контрольный опыт

4) Гидроксиламиновый



HCl титруют NaOH. Индикатор БТС.

f=1

Расчетная формула без контрольного опыта.

4) Рефрактометрия

5) Спектрофотометрия

Применение: Антисептик, дезинфектант

Хранение: в склянке оранжевого стекла при температуре не менее 9 С.

Рецептура: Если раствор формальдегида, то исходят из фактической концентрации (37%). Если раствор формалина, то 37% раствор принимают за 100% и уже исходя из этого готовят разведение

При вдыхании - отравление, слезоточивость, кашель. При употреблении внутрь – тошнота, понос.

Chloral hydras – 2,2,2трихлорэтандиол 1,1.  $\text{Cl}_3\text{C}-\text{CH}(\text{OH})_2$

Описание: бесцветные прозрачные кристаллы с характерным запахом, на воздухе улетучивается, гигроскопичен, легко растворим в воде, спирте, эфире и  $\text{CHCl}_3$

Подлинность:

1. Гидролиз щелочной при комнатной температуре. Растворяем в воде, добавляем щелочь, взбалтываем. Образуется мутная жидкость с характерным запахом хлороформа.

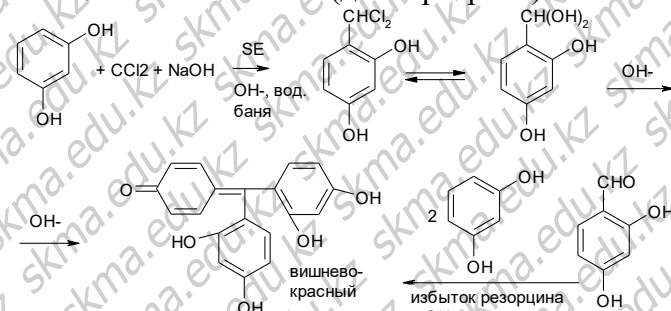


2. С реактивом Толленса. Образуется черный осадок серебра. Мгновенная реакция.



Нефармакопейные:

1. Реакция конденсации с фенольными соединениями в щелочной среде.



При нагревании с резорцином в щелочной среде. Аналогично - с фенолом и тимолом.

Чистота: прозрачность и цветность, кислотность (МО должен быть желтым), органические примеси (обнаруживают по реакции с концентрированной  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ).

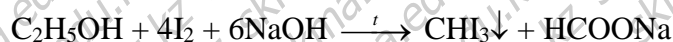
Общедопустимые примеси: хлориды и тяжелые металлы.

Специфические недопустимые: хлоральбальколят (он же моноэтилацеталь хлоральгидрата). Не должно быть осадка и запаха йодоформа при нагревании с йодом в щелочной среде. Йодоформная проба (выпадает желтый кристаллический осадок с характерным запахом):



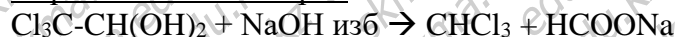


<p>ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН  <b>MEDISINA</b>  <b>AKADEMIASY</b>          «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ</p>		<p>SOUTH KAZAKHSTAN  <b>MEDICAL</b>  <b>ACADEMY</b>          АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»</p>
<p>Кафедра фармацевтической и токсикологической химии          Комплекс лекций</p>		<p>044-55/          36 беттің 55 беті</p>



**КО:**

Обратная Алкалиметрия.



После добавления NaOH, ее избыток оттитровывают соляной кислотой. Индикатор ФФ – до исчезновения розовой окраски.  $f=1$  Контрольный опыт.

**Нефармакопейные:**

Обратная йодометрия в щелочной среде или среде карбонатного буфера.

Аликвота + избыток йода, оттитровывают  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$

$f=1/2$  (если окисляется до кислоты)

Применение: мягкое успокаивающее, седативное и снотворное, в детской практике. В порошках и клизмах. Противосудорожное.

Хранение: по списку Б, в хорошо упакованной таре в темном месте, на свету разлагается с образованием:

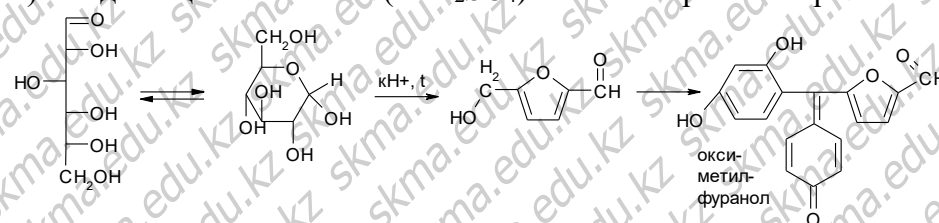


Glucosum

Подлинность: с реактивом Феллинга.

Не ГФ:

1) Конденсация с тимолом (с  $\text{H}_2\text{SO}_4$ )  $\rightarrow$  темно-красное окрашивание.



2) С резорцином (+HCl /  $\text{H}_2\text{SO}_4$ )  $\rightarrow$  (t) розовое, красное окрашивание.

3) Получение озаона глюкозы с фенилгидразом в кислой среде.

Чистота: удельное вращение – правовращающая, в ФС допускается интервал (указ. концентрация раствора, растворитель). Прозрачность, цветность, кислотность, общедопустимые: хлориды, сульфаты, кальций

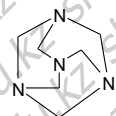
Недопустимые: барий, декстран

КО: не проводится. Для инъекций – рефрактометрия.

Не ГФ: метод Вильштеттера. Обратная йодометрия.

В щелочной или карбонатной среде. + избыток йода, окисляется до ... к-ты., Йод оттитровываем  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ . Международный метод –  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  вместо щелочи

Hexamethylenetetraminum ( $\text{CH}_2$ ) $_6\text{N}_4$  – 1,3,5,7 тетраазотрицикло[3,3,1,1<sup>3,7</sup>]-декан



Описание: белый кристаллический порошок без запаха, возгоняем, вкус жгуче сладкий, легко растворим в воде, спирте, растворим в хлороформе, мало растворим в эфире.

Подлинность:

По новой статье: ИК спектр

По ГФ 10

1) Определяют по запаху

ОНТУСТІК-ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Онтустік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций		044-55/ 36 беттің 56 беті



2) по запаху аммиака и посинению красной лакмусовой бумажки



НЕ ГФ

1. Обнаружение  $\text{HCHO}$  – реакция серебряного зеркала, реакция с ауринным красителем (розовое окрашивание) и с хромотроповой кислотой (фиолетовое окрашивание)

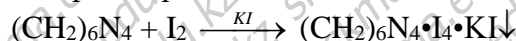
2. Реакция на третичный азот. С осадительными веществами:

с фосфорно-вольфрамовой кислотой  $\rightarrow$  бел, амфотерный осадок

с фосфорно-молибденовой кислотой  $\rightarrow$  желтый осадок

с пикриновой кислотой  $\rightarrow$  желтый осадок

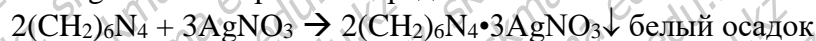
3. С раствором йода дает полийодид, осадок бурого цвета.



можно использовать эту реакцию для к.о.

4. С бромом образует бледно-желтый осадок, растворимый в избытке реактива.

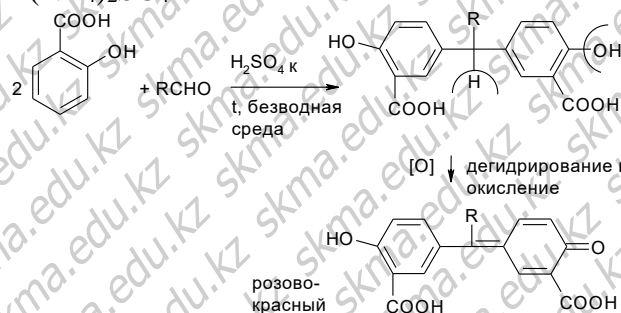
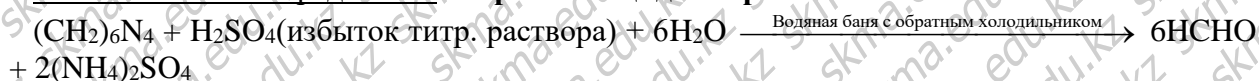
5. с  $\text{AgNO}_3$  в нейтральной среде:



Чистота: прозрачность, цветность, щелочность, кислотность, pH, органические примеси, общие допустимые (хлориды, сульфаты), недопустимые примеси – соли аммония и параформ (с раствором Несслера не должно быть окрашивания и помутнения раствора).

Для инъекций недопустимы амины (реакция с нитропруссидом натрия, или с Несслером в больших концентрациях).

### Количественное определение: Обратная ацидиметрия.

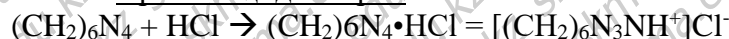


избыток  $\text{H}_2\text{SO}_4$  титруем  $\text{NaOH}$  с индикатором метиленовым Красным.

$$f = 1/4 \% = T(\text{NaOH}/(\text{CH}_2)_6\text{N}_4) \cdot (V_{\text{контр}}(\text{NaOH}) - V_{\text{опыт}}(\text{NaOH})) \cdot 100/a$$

Нельзя использовать серную кислоту, т.к. хлорид аммония возгоняется, нельзя использовать ФФ, чтобы не оттитровать  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$

Не ГФ. Прямая ацидиметрия



Протон присоединяется по одной электронной паре. Индикатор – смесь МО и МС. Титруют от зеленой окраски до фиолетовой.  $f=1$

2) Йодометрия (используется редко, т.к. необходим специальный титрованный раствор йода).



<p>ONTÜSTIK-QAZAQSTAN <b>MEDISINA AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ</p>		<p>SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»</p>
<p>Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций</p>		<p>044-55/ 36 беттің 57 беті</p>

В результате реакции с йодом образуются периодиды, которые выпадают в осадок, которые отфильтровывают. Избыток йода титруют тиосульфатом. Если не отфильтровать осадка, он будет разрушаться тиосульфатом.

Контрольный опыт.  $f=1/4$

3) Обратная йодхлорметрия

$(\text{CH}_2)_6\text{N}_4 \cdot \text{ICl}$  (изб. титров. раствора)  $\rightarrow (\text{CH}_2)_6\text{N}_4 \cdot 2\text{ICl} \downarrow$  комплекс желтого цвета, устойчивый в нейтральной среде.

избыток  $\text{ICl} + \text{KI} \rightarrow \text{I}_2 + \text{KCl}$

$\text{I}_2 + \text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \rightarrow \text{NaI} + \text{Na}_2\text{S}_4\text{O}_6$

$f=1/4$

4) Аргентометрия

$2(\text{CH}_2)_6\text{N}_4 + 3\text{AgNO}_3 \rightarrow 2(\text{CH}_2)_6\text{N}_4 \cdot 3\text{AgNO}_3$  белый осадок

Определяют: гравиметрически, или титруя избыток нитрата серебра по методу Фаянса

Хранение: в хорошо упакованной таре

Применение: дезинфицирующее и антисептическое при заболеваниях почек и мочеполовых путей. Принимают внутрь и парентерально. Инъекционные растворы готовят в асептических условиях и не стерилизуют

#### 4. Иллюстративный материал:

-таблицы;

- презентация Microsoft Power Point.

#### 5. Литература

**основная:**

**на русском языке:**

37. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, учебник, том I: - Алматы: «Эверо», 2015.- 572 с.
38. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, учебник, том II:- Алматы: «Эверо», 2015.- 640с.
39. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы:«Жибек жолы», 2008.- Том 1.- 592с.
40. Государственная фармакопея Республики Казахстан.- Алматы:«Жибек жолы», 2009.- Том 2.- 804с.
41. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы:«Жибек жолы», 2014.- Том 3.-729с.
42. Контроль качества и стандартизация лекарственных средств: методическое пособие / под ред. Раменской Г. В., Ордабаевой С. К.-М: І МГМУ; - Шымкент: ЮКГФА, 2015. - 285 с.
43. Ордабаева С.К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений: учебное пособие.-Шымкент: «Әлем», 2012.-250 с.
44. Раменская Г.В. Фармацевтическая химия: учебник.-М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.-467 с.
45. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии под редакцией Г.В. Раменской.-М.: Пилот, 2016.-352 с.
46. Халиуллин, Ф. А. Инфракрасная спектроскопия в фармацевтическом анализе: учебное пособие / - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 160 с
47. Method validation in pharmaceutical analysis: a guide to best practice / editors dr. Joachim Ermer. - 2nd ed. - Germany: Wiley-VCH, 2015. - 418 p.

<p style="text-align: center;"> ONTÜSTIK-QAZAQSTAN  <b>MEDISINA</b>  <b>AKADEMIASY</b>  «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ </p>		<p style="text-align: center;"> SOUTH KAZAKHSTAN  <b>MEDICAL</b>  <b>ACADEMY</b>  АО «Южно-Казахстанская медицинская академия» </p>
<p style="text-align: center;"> Кафедра фармацевтической и токсикологической химии  Комплекс лекций </p>		<p style="text-align: center;"> 044-55/  36 беттің 58 беті </p>

48. Watson, David G. Pharmaceutical analysis: a textboor for pharmacy students and pharmaceutical chemists / David G. Watson. - 4th ed. - Philadelphia: Elsevier, 2017. - 459 p.

**на казахском языке:**

25. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық.т.1-Алматы: «Әверо», 2015.-592 б.
26. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық.т.2-Алматы: «Әверо», 2015.-602б.
27. Турсубекова, Б.И. Бейорганикалық дәрілік заттарды талдау: оқу құралы.- Алматы: «Әверо», 2016. - 120 бет. С
28. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2008.-1 Т.-592б.
29. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2009.-2 Т.-804б.
30. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2014.-3 Т.-709б.
31. Краснов Е.А. Фармациялық химия сұрақтар мен жауаптар түрінде : оқу құралы /Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учебное пособие. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 704 с
32. Ордабаева С.К., Қарақұлова А.Ш. Глицирризин қышқылы тундыларының дәрілік препараттарының бірыңғайланған сапасын бақылау әдістемелерін жасау: ғылыми-әдістемелік нұсқау.-Шымкент: «Әлем».- 2013.-92 б.

**электронные ресурсы:**

31. Арзамасцев А.П. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: учеб. пособие / А. П. Арзамасцев. - Электрон. текстовые дан. ( 86,7 Мб). - М.: "ГЭОТАР-Медиа", 2011. - 640 с. эл. опт. диск (CD-ROM).
32. Контроль качества и стандартизация лекарственных средств [Электронный ресурс]: методическое пособие / под ред. Раменской Г. В., Ордабаевой С.К.-М: І МГМУ; Шымкент: ЮКГФА.-Электрон. текстовые дан. (4.91Мб). 2015. – 285 с.
33. Ордабаева, С. К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений Шымкент: «Әлем», 2012. - 300 с.
34. Ордабаева С.К., Карақұлова А.Ш. Фармацевтикалық химия. Ароматты қосылыстар. [Электронды ресурс]: Оқулық. / С. К. Ордабаева; А.Ш. Карақұлова; ҚР денсаулық сақтау министрлігі. ОКМФА. - Электронды мәтінді мәлімет (12.5Мб). - Шымкент: ОКМФА,- Шымкент, 2016.-296 б.
35. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: учебник / под ред. Т. В. Плетневой. - Электрон. текстовые дан. ( 50,6Мб). - М : ГЭОТАР-Медиа, 2017
36. The British Pharmacopoeia (BP 2016). – London The Stationery Office.-2016.
37. The European Pharmacopoeia 8.4.- EDQM.-2015.
38. The Japanese Pharmacopoeia, 16<sup>th</sup> edition.- 2013.
39. The International Pharmacopoeia, 5<sup>th</sup> ed. – Geneva: WHO.- 2015.
40. The United States Pharmacopoeia, 38 National Formulary 33.-2015.

**дополнительная:**

19. Арыстанова Т.А., Арыстанов Ж.М. Инновационные технологии в фармацевтическом образовании: обучение и контроль. Учебно-методическое пособие. – Шымкент, 2012.- 175с.
20. Краснов Е.А. Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учебное



<p>ONTÜSTIK-QAZAQSTAN <b>MEDISINA AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ</p>		<p>SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»</p>
<p>Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций</p>		<p>044-55/ 36 беттің 59 беті</p>

пособие. - М.: "Литтерра", 2016. - 352 с.

21. Ордабаева С.К., Надинова С.Н. Унифицированные методики хроматографического анализа лекарственных форм метронидазола: научно-методические рекомендации. - Шымкент: «Әлем», 2015. – 84 с.
22. English for the pharmaceutical industry: textbook / M. Bucheler [and etc.]. - New York: Oxford University Press, 2014. - 96 p. +эл. опт. диск (CD-ROM).
23. Cairns, D. Essentials of pharmaceutical chemistry: textbook / D. Cairns. - 4th ed. - London: [s. n.], 2013. - 308 p
24. Georgiyants V.A., Bezugly P.O., Burian G.O., Abu Sharkh A.I., Taran K.A. Pharmaceutical chemistry. Lectures for English-speaking students: Ph24 the study guide for students of higher schools – Kharkiv: NUPh; Original, 2013. – 527 p.

## 6. Контрольные вопросы

1. На каких физико-химических свойствах основаны реакции подлинности, лекарственных препаратов - спиртов и их эфиров, альдегидов?
2. Перечислите факторы, влияющие на фармакологическую активность спиртов.
3. Как меняются физические и химические свойства спиртов в зависимости от гидроксильных групп в молекуле?
4. Как влияет число гидроксильных групп на растворимость спиртов в воде?
5. Как проводят обнаружение специфических примесей в спирте этиловом?
6. Кислотно-основные, окислительно-восстановительные свойства спиртов и их применение в фармацевтическом анализе.
7. Какая реакция на глицерин является специфичной? На каких химических свойствах основана эта реакция?
8. Как используется реакция окисления спиртов в фармацевтическом анализе?
9. Почему пролитый нитроглицерин нейтрализуют щелочью и на каких свойствах это основано?
10. Укажите метод количественного определения нитроглицерина.
11. На каких химических свойствах основано образование перекисных соединений в диэтиловом эфире, обнаружение этой примеси?
12. Какие меры предосторожности необходимо соблюдать при анализе диэтилового эфира?

## ЛЕКЦИЯ №6

**1. Тема:** Карбоновые кислоты как лекарственные средства. Производные ненасыщенных поли- $\alpha$ -лактонов: кислота аскорбиновая. Аминокислоты и их производные.

**2. Цель:** формирование у обучающихся знаний о карбоновых кислотах и их производных для проведения фармацевтического анализа на всех этапах разработки, получения, хранения и применения в соответствии с требованиями нормативной документации, государственными принципами и положениями, регламентирующими качество лекарственных средств.

**3. Тезисы лекции**

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044-55/
Комплекс лекций		36 беттің 60 беті

### План:

1. введение, общая характеристика карбоновых кислот, физические, химические свойства;
2. анализ кальция лактата, натрия цитрата, кальция глюконата;

### Препараты карбоновых кислот и их солей

По физическим свойствам карбоновые кислоты представляют собой жидкости или твердые вещества. Низкомолекулярные карбоновые кислоты хорошо растворимы в воде.

Химические свойства карбоновых кислот обусловлены наличием в молекуле карбоксильной группы. В растворах органические кислоты диссоциируют на ионы:



$RCOOH(Me, R')$  – увеличение растворимости, уменьшение токсичности, Н обеспечивает раздражающее действие и антимикробную активность.

Получение: 1. Окислением спиртов 2. Из галогенпроизводных УВ.

Физические свойства: от подвижной жидкости через вязкие до твердых веществ

Растворимость: падает с увеличением Мг, в спирте хор. растворимы, для солей – наоборот.

Химические свойства:

1. Кислотность:  $K_a = 10^{-4}-10^{-5}$ . Способны образовывать соли с Me, оксидами Me, растворами едких щелочей, гидроксидами Me, карбонатами Me. Соли подвергаются гидролизу –  $pH > 7$ .

2. Образуют комплексные соединения с солями тяжелых Me – Fe(III), Cu(II).

3. Вступают в реакции этерификации

Фармакологическое действие, присущее углеводородам, лишь в незначительной степени сохраняется у соответствующих органических кислот. Только в очень больших дозах они могут проявлять незначительное наркотическое действие. Токсичность у карбоновых кислот по сравнению с альдегидами резко снижается. Введение карбоксильной группы в молекулу снижает токсичность многих веществ. Наличие в молекуле разветвленного алифатического радикала, непредельных связей, введение галогенов повышает фармакологическую активность кислот. Однако большинство алифатических кислот фармакологически мало активны и либо играют роль питательных веществ, либо являются «носителями» фармакологически активных катионов (кальция, железа). Ряд низкомолекулярных алифатических кислот (уксусная и др.) обладает раздражающим и прижигающим действием. Накапливаясь в крови, органические кислоты могут вызывать явление гемолиза. Это обусловлено диссоциацией кислот с образованием ионов водорода. Соответствующие соли таким действием не обладают.

### Препараты:

Calcii lactas. Кальция пропионат-2-ол пентагидрат.  $(CH_3-CH(OH)-COO)_2Ca \cdot 5H_2O$

Описание: белый аморфный порошок почти без запаха, на воздухе выветривается

Растворимость: медленно растворим в воде, легко растворим в горячей воде, практически нерастворим в 95% спирте.

Получение: окисление глюкозы в присутствии солей кальция.

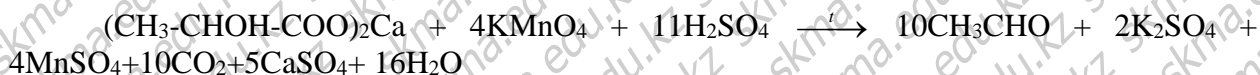
Подлинность: ИК-спектроскопия – характерные пики на группы  $COO^-$  и OH.

Реакция А на ион кальция.



<p>ONTÜSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ</p>		<p>SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»</p>
<p>Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций</p>		<p>044-55/ 36 беттің 61 беті</p>

На лактат-ион: к раствору препарата прибавляют  $H_2SO_4$  и  $KMnO_4$  до малиново-фиолетовой окраски, окраска исчезает, запах уксусного ангидрида:



Нефармакопейные:

Ацетальдегид в прис. нитропруссиды Na дает синюю окраску.

С реактивом Несслера – темно-бурый осадок.

Йодоформная проба

Чистота: прозрачность и цветность в сравнении с эталонами, щелочность и кислотность (ФФ + NaOH).

Наличие летучих и жирных кислот (при нагревании с  $H_2SO_4$  не д. б. запаха жирных кислот).

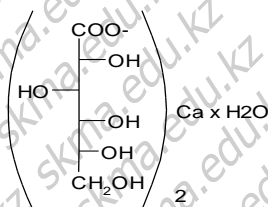
общие –  $Cl^-$ ,  $SO_4^{2-}$ ; частные – Ba, Mg, щелочные Me; микробиологическая чистота; потеря в массе при высушивании 20-30%

Количественное определение: прямая комплексонометрия с аммиачным буфером, индикатор – кислотный хром темно-синий,  $f=M$ , расчет производится на безводный препарат.

Хранение: хорошо укупоренная тара

Применение: источник кальция, антиаллергическое средство.

Calcii gluconas. Кальция глюконат



Описание: белый зернистый или кристаллический порошок без запаха и вкуса

Растворимость: умеренно медленно растворим в холодной воде, легко растворим в горячей с образованием мутного раствора, практически нерастворим в спирте и эфире.

Получение: окисление глюкозы в присутствии  $CaBr_2$ ,  $CaCl_2$

Подлинность: ИКС, характерные реакции на кальций; при добавлении к раствору препарата хлорида окисного железа появляется светло-зеленое окрашивание.

Чистота: Прозрачность в сравнении с эталоном, pH 6-7, галогены –  $Cl^-$ ,  $Br^-$ ,  $SO_4^{2-}$ , тяж. Me – допустимы, потеря в массе при высушивании – 1%.

Специфические – декстрин, сахароза. Препарат растворяют при нагревании в смеси из 2 мл разведенной соляной кислоты и 10 мл воды и кипятят 2 минуты. К охлажденному раствору приливают постепенно 8 мл раствора карбоната натрия и через 5 минут фильтруют ( $CaCO_3$ ). 5 мл фильтрата кипятят в течение 1 минуты с 2 мл реактива Фелинга; не должно наблюдаться образование красного осадка

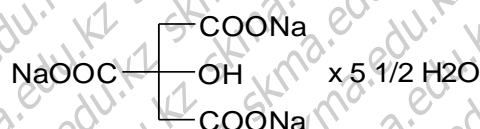
Количественное определение: прямая комплексонометрия. Расчет на кристаллогидрат.

Хранение: сухое место

Применение: источник кальция, антиаллергическое средство.

Natrii citras pro injectionibus. Натрия цитрат для инъекций

ОНТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций		044-55/ 36 беттің 62 беті

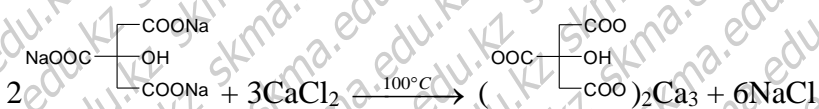


**Описание:** белые кристаллы или кристаллический порошок без запаха, выветривающиеся на воздухе

**Растворимость:** легко – в воде, практически нерастворим в спирте

**Получение:** взаимодействие лимонной кислоты с карбонатом Na. Полученную соль перекристаллизовывают из спирта.

**Подлинность:** ИКС, реакция А на цитраты (с хлоридом кальция):



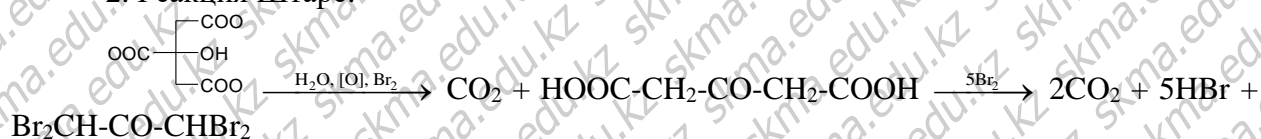
Осадок растворим в HCl.

Реакции на Na.

**Нефармакопейные:**

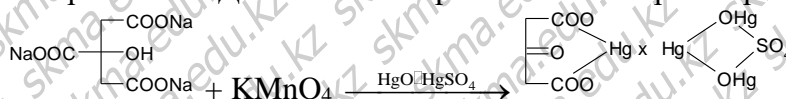
1. Реакция Б на цитраты: при нагревании цитрата с уксусным ангидридом через 20-40 секунд развивается карминово-красное окрашивание

2. Реакция Штаре:



Выпадает белый кристаллический осадок.

3. С реактивом Денеже: свежеприготовленный раствор основного сульфата ртути.



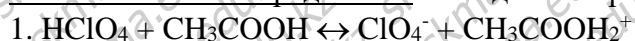
**Чистота:** раствор должен быть прозрачным и бесцветным; pH 7,8-8,3; недопустимы As (III), допустимы общие.

**Специфические:** *тартраты* – насыщенный раствор + ацетатный буфер – раствор должен быть прозрачен.

**Оксалаты:** навеску растворяют в воде, прибавляют HCl, спирт и CaCl<sub>2</sub>, оставляют на час, раствор должен остаться прозрачным.

Потеря в массе при высушивании – 25-28%, микробиологическая чистота

**Количественное определение:** неводное титрование



f=1/3

**ГФХ:** ионообменная хроматография



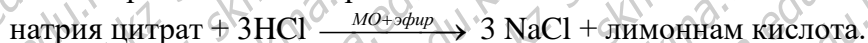
Титруют NaOH с фенолфталеином. f=1/3.

**Нефармакопейные:**



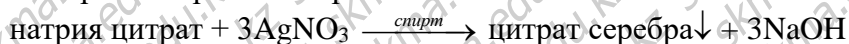
ОНТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций		044-55/ 36 беттің 63 беті

1. Прямая ацидиметрия:



$f=1/3$

2. Обратная аргентометрия:



Избыток нитрата серебра оттитровывают роданометрически ( $\text{NH}_4\text{SCN}$ ).  $f=1/3$

3. Образование комплекса с медью – прямая куприметрия ( $\text{CuSO}_4$ ) с мурексидом.

Хранение: сухое прохладное место

Применение: консервант препаратов крови.

Natrii oxybutyras. Натрия оксибутират.  $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COONa}$

Описание: белый с желтоватым оттенком гигроскопичный порошок. ЛР в воде, Р в спирте, ПНР в эфире, хлороформе.

Получение: из  $\gamma$ -бутиролактона (специфическая примесь)

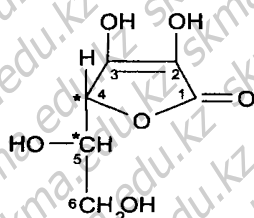
Подлинность: ИКС, Б – на Na; лактона – гидроксамовая проба

Количественное определение: неводное титрование  $f=1$ ; прямая ацидиметрия  $f=1$ .

Хранение: список Б, в сухом, защищенном от света месте.

Применение: снотворное, неингаляционный наркоз, порошки, ампулы, сиропы, концентрат (66,7%).

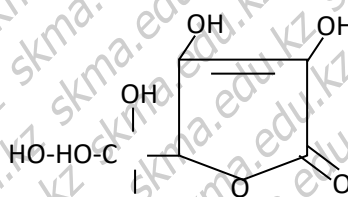
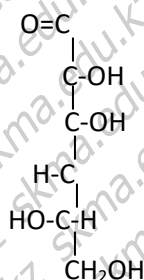
Лактоны полиоксикарбоновых кислот



Acidum ascorbinicum V(C)  $\gamma$ -лактон 2,3 дегидро- $\alpha$ -гулоновой кислоты

По химическому строению аскорбиновая кислота – производное ненасыщенных полиокси- $\gamma$  лактонов.

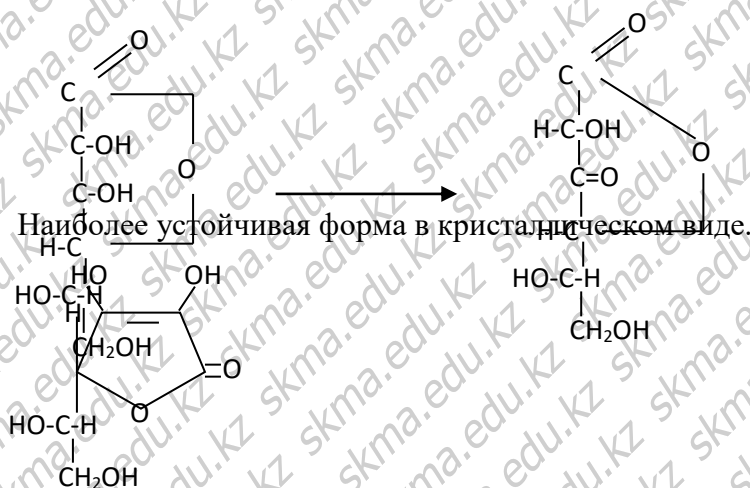
Наличие 2-х ассиметрических углеродов в положениях 4 и 5 (хиральные центры) определяет возможность существования 4 изомеров и 2 рацематов.



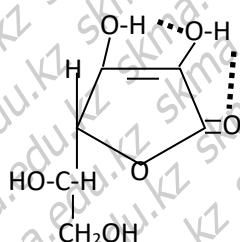
Водород в пятом положении углерода должен располагаться справа – это альфа форма. Наиболее устойчивая и активная форма. Для аскорбиновой кислоты характерна

ОНТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций		044-55/ 36 беттің 64 беті

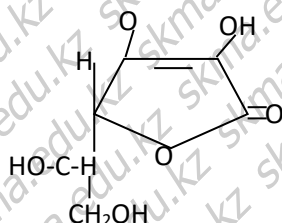
таутотометрия. В растворе аскорбиновая кислота образует пятичленные циклы, за счет пятичленных циклов стабилизируется молекула.



Кислые свойства обусловлены за счет гидроксильной группы у третьего углерода. Она сильнее чем уксусная кислота  $pK_a=4,2$ .



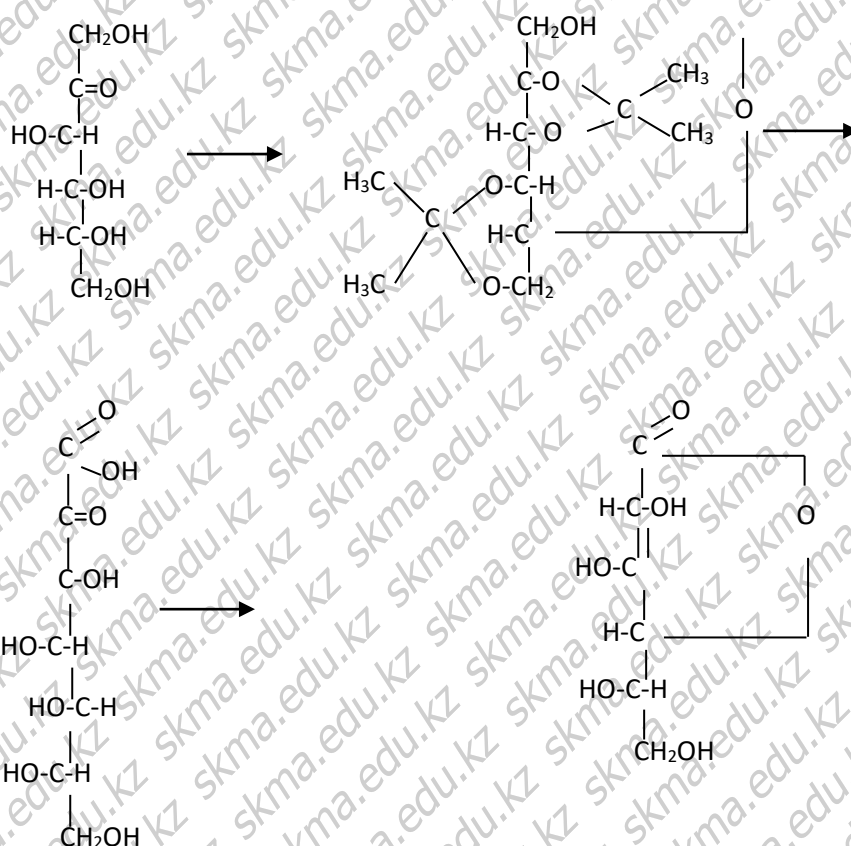
Устойчивая форма аскорбиновой кислоты при pH 5-7, где существует в виде аниона, на ее основе получают аскорбинаты, например натриевая соль используется для приготовления раствора аскорбиновой кислоты 5% в ампулах.



Получают из плодов шиповника (вначале получают водные экстракты, сгущают их до сиропа в вакууме, осаждают спиртом или эфиром сопутствующие вещества, остаток очищают хроматографическим методом и перекристаллизовывают). Промышленный способ основан на синтезе из D-глюкозы, которую восстанавливают до D-сорбита каталитическим гидрированием. Путем глубинного бактериохимического окисления (брожения) с помощью *Acetobacter suboxydans* D –сорбит окисляется до L –сорбозы, последнюю подвергают ацетонированию, чтобы защитить от окисления четыре гидроксильных, и полученную диацетон L –сорбозу окисляют до диацетонкетогулоновой кислоты, затем осуществляют процесс омыления и лактонизацию 2-кето – L – гулоновой кислоты до кислоты аскорбиновой.



<p>ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ</p>		<p>SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»</p>
<p>Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций</p>		<p>044-55/ 36 беттің 65 беті</p>

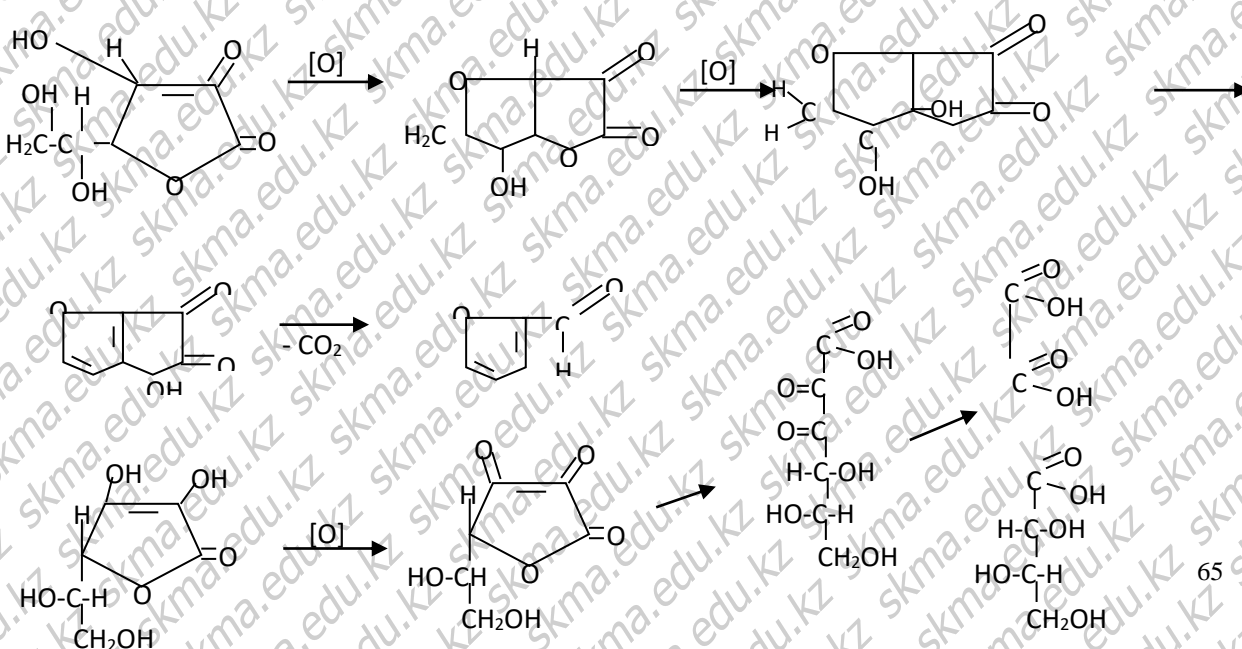


Примеси. 1) Органические примеси определяют после добавления к препарату концентрированной серной кислоты: окраска раствора через 30 мин не должна превышать окраску эталонного раствора, разведенного в соотношении 1:2 (ГФ X).

В качестве допустимых примесей рассматривают сульфатную золу (не более 0,1%) и тяжелые металлы (не более 0,001%).

Обязателен тест на щавелевую кислоту (возможный продукт окисления).

Стереохимия- при хранении аскорбиновая кислота желтеет. Это анаэробное разложение (разрыв лактонного кольца).



ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций		044-55/ 36 беттің 66 беті

### Физические свойства

Белый кристаллический порошок. Кислоту аскорбиновую идентифицируют по Т пл., 190-193°C с разложением, удельному вращению. Из-за нестойкости препарата при нагревании для определения Т плавления его предварительно сушат при температуре 60 °C в течение 2 ч. Скорость подъема температуры — 5° в 1 мин (по той же причине).

ГФ требует определять угол вращения 2% р-ра и рассчитать удельное вращение по формуле:

$$\left[\alpha\right]_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot C},$$

где C — концентрация раствора;

l — длина трубки поляриметра = 1 дм.

Препарат поглощает свет в УФ-области спектра, что также используется при анализе подлинности.

Раствор кислоты аскорбиновой в буферном растворе имеет максимум поглощения при 265 нм.

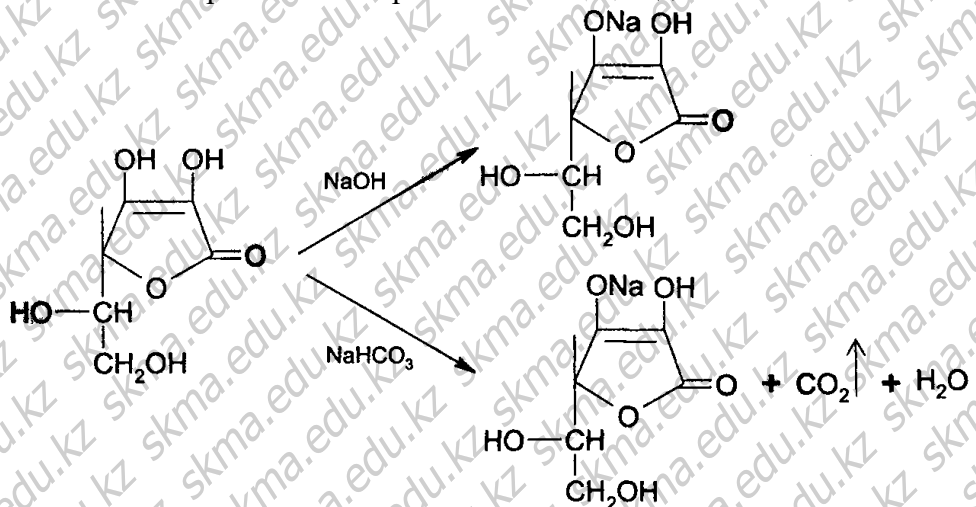
Она легко растворима в воде, медленно растворима в этаноле, практически нерастворима в эфире, бензоле, хлороформе.

Химические свойства обуславливается наличием лактонного кольца и эндиольной группировки.

В кристаллической форме кислота аскорбиновая устойчива, в водных растворах под действием слабых окислителей различной природы она окисляется до дегидроаскорбиновой кислоты. Это процесс обратимый.

Аскорбиновая кислота является  $\gamma$ - $\gamma$ -лактоном, содержащим 2 спиртовых гидроксила в 5-м и 6-м положениях и 2 енольных гидроксила во 2-м и 3-м положениях. Енольные гидроксила обладают кислотными свойствами, дают кислую реакцию на лакмус, взаимодействуют и с NaOH и NaHCO<sub>3</sub>. Кислотные свойства более выражены у гидроксила в 3-м положении.

Кислота аскорбиновая растворяется в щелочах карбонатах и гидрокарбонатах щелочных металлах при этом она проявляет себя как одноосновная кислота.

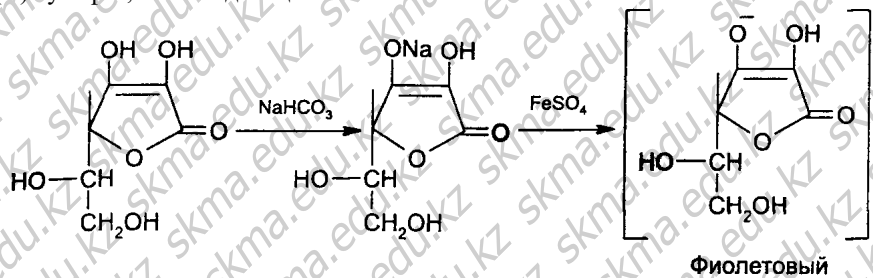




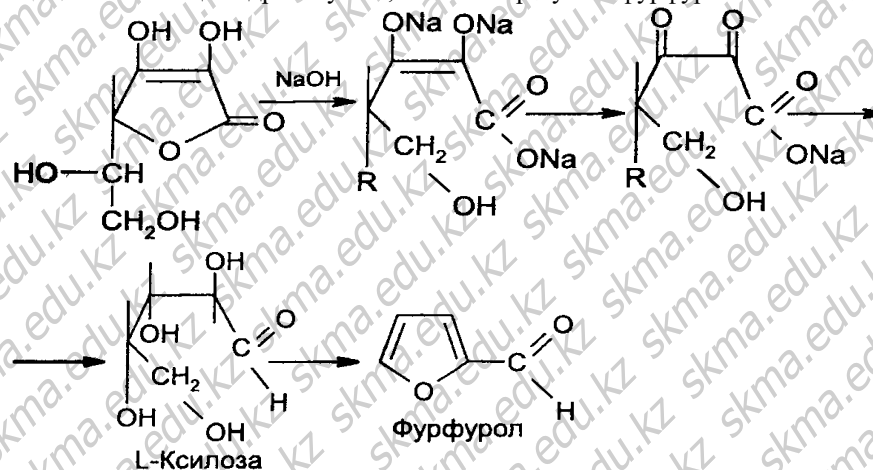
<p>ONTÜSTIK-QAZAQSTAN <b>MEDISINA AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ</p>		<p>SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»</p>
<p>Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций</p>		<p>044-55/ 36 беттің 67 беті</p>

В разбавленных растворах щелочей она ведет себя как одноосновная кислота, разрыв лактонного кольца в этих условиях не происходит, образуется монозамещенные соли.

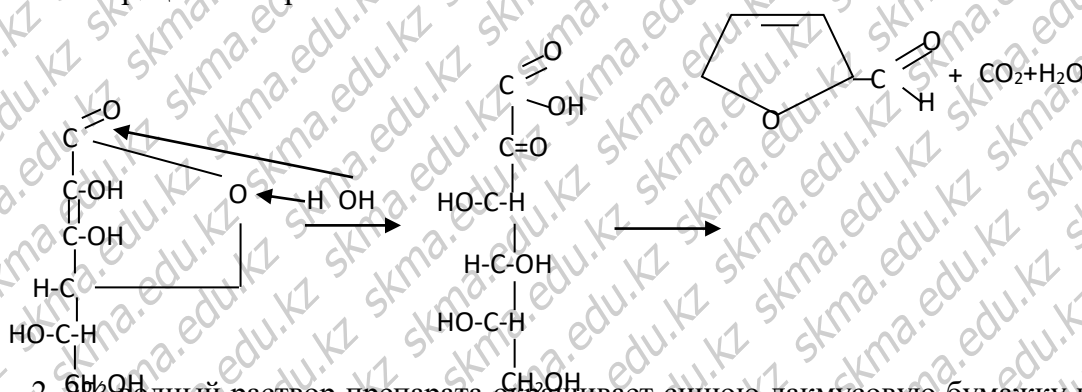
На наличии кислотных свойств основана реакция образования аскорбината железа. Реактив — железа (II) сульфат, не обладающий свойствами окислителя:



Следует иметь в виду, что аскорбиновая кислота является лактоном и при действии сильных щелочей лактонное кольцо гидролизуется, а затем образуется фурфурол:



Этот процесс необратимый.



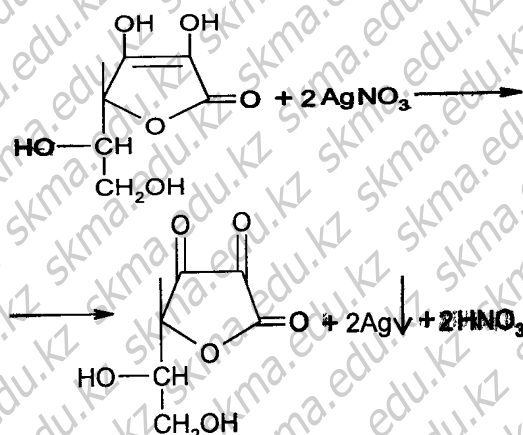
2. 2% водный раствор препарата окрашивает синюю лакмусовую бумажку в синий цвет.

### Восстановительные свойства

Подвижность водорода ендиольной группировки обуславливает окислительно-восстановительные превращения (восстановительная способность). Процесс обратимый, на этом свойстве основано применение в медицине. Окислители ( $\text{AgNO}_3$ ,  $\text{KMnO}_4$ ,  $\text{J}_2$ ,  $\text{FeCl}_3$ , реактив Фелинга и др) окисляют кислоту аскорбиновую до кислоты дикетоаскорбиновой.

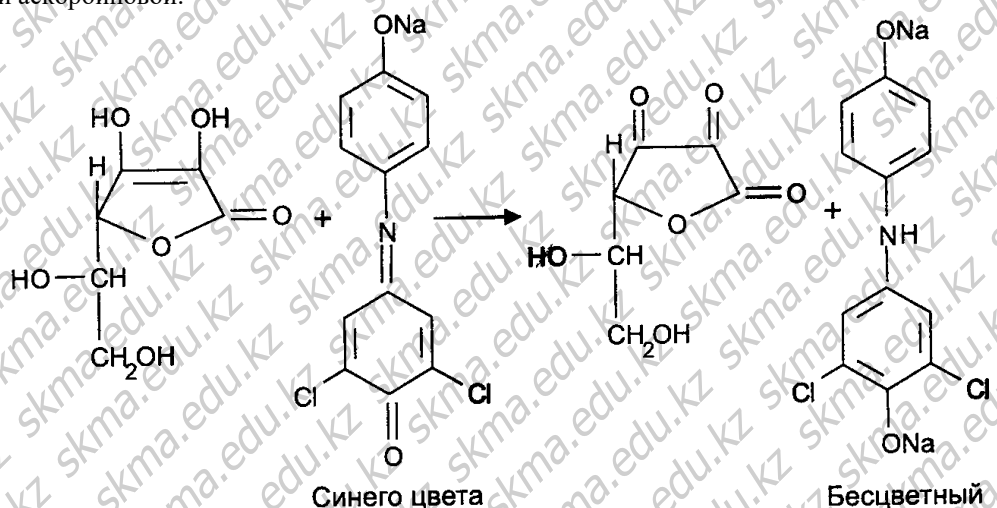
При взаимодействии кислоты аскорбиновой с раствором серебра нитрата выпадает темный осадок металлического серебра:

ОНТУСТІК-ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Онтустік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций		044-55/ 36 беттің 68 беті



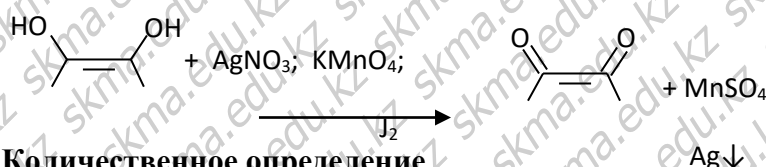
Для определения подлинности препарата обычно используют в качестве окислителей растворы 2,6-дихлорфенолиндифенолята натрия и серебра нитрата.

Синее окрашивание 2,6-дихлорфенолиндифенолята натрия исчезает от действия на реактив кислотой аскорбиновой:



Окислительно-восстановительные свойства используются для идентификации и количественного определения.

Аскорбиновая кислота обесцвечивает йод, раствор перманганата калия, взаимодействует с реактивом Фелинга.

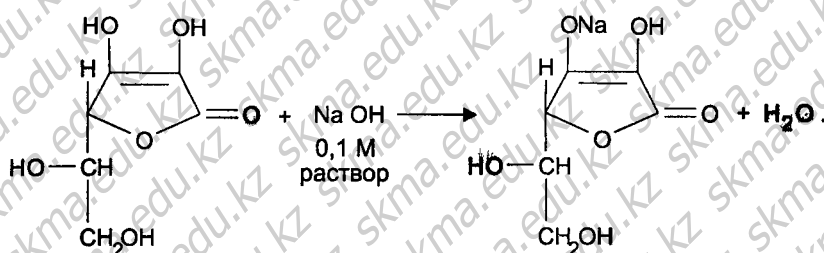


#### Количественное определение.

Кислота аскорбиновая титруется стандартным 0,1 М раствором натрия гидроксида как одноосновная кислота по енольному гидроксилу в 3-м положении:



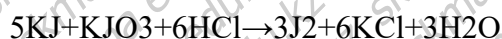
<p>ONTÜSTIK-QAZAQSTAN <b>MEDISINA AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ</p>		<p>SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»</p>
<p>Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций</p>		<p>044-55/ 36 беттің 69 беті</p>



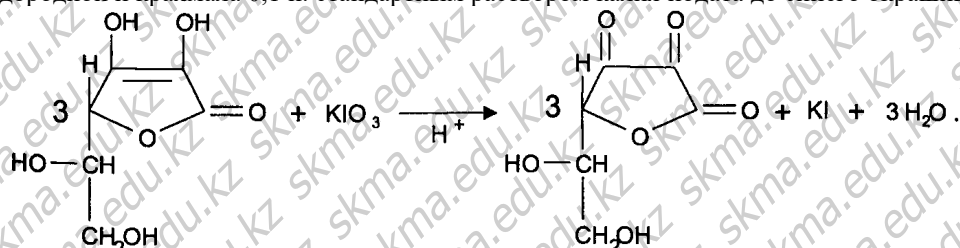
Выраженные восстановительные свойства кислоты аскорбиновой лежат в основе нескольких методик количественного определения данного лекарственного вещества (йодатометрия, йодометрия, йодхлорметрия).

#### Йодатометрия

Реакция обратима поэтому титруем в сильно кислой среде, в качестве титранта-окислителя используют раствор йодата калия в присутствии йодида калия. Избыток титрованного раствора йодата калия приводит к образованию избытка йода, который окрашивает крахмал в синий цвет.



Кислоту аскорбиновую титруют в присутствии калия йодида, небольшого количества кислоты хлороводородной и крахмала 0,1 н. стандартным раствором калия йодата до синего окрашивания:



Избыточная капля титрованного раствора калия йодата реагирует с калия йодидом, выделяя йод, который указывает на конец титрования:

При йодатометрическом методе количественного определения кислоты аскорбиновой в инъекционном растворе следует учитывать наличие антиоксидантов-стабилизаторов, которые будут реагировать с титрантом —  $\text{KIO}_3$ . Поэтому вначале к раствору добавляют раствор формальдегида, связывающий антиоксиданты:



Затем кислоту аскорбиновую титруют стандартным раствором калия йодата

**Йодометрия.** Кислота аскорбиновая окисляется титрованным раствором йода в нейтральной, слабокислой или слабощелочной средах до кислоты дегидроаскорбиновой. Титрант 0,1М раствор йода. Титруют без индикатора до стойкого желтого окрашивания или в конце титрования используют крахмал.

Прямое йодхлорметрическое титрование. Титрант 0,1М раствор йодмоноклорида, индикатор крахмал.

Аскорбиновая кислота участвует в окислительно-восстановительных процессах организма как переносчик водорода ферментных системах организма.

<p> ONTÜSTIK-QAZAQSTAN  <b>MEDISINA</b>  <b>AKADEMIASY</b>  «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ </p>		<p> SOUTH KAZAKHSTAN  <b>MEDICAL</b>  <b>ACADEMY</b>  АО «Южно-Казахстанская медицинская академия» </p>
<p> Кафедра фармацевтической и токсикологической химии  Комплекс лекций </p>		<p> 044-55/  36 беттің 70 беті </p>

Аскорбиновая кислота в организме окисляется до дикетоаскорбиновой кислоты, защищая организм от процесса окисления. По отношению к организму аскорбиновая кислота ведет себе как антиоксидант. Регулирует водный обмен, свертываемость крови, укрепляет стенки капилляров. Применяется при инфекционных заболеваниях, интоксикациях, заболеваниях печени, почек, кровотечениях и др.

Раствор аскорбиновой кислоты для инъекции содержит натрия гидрокарбонат (2,385г на каждые 5г аскорбиновой кислоты для 5% раствора). Раствор натрия аскорбината 5% имеет рН 6,5-7,0; такой раствор не раздражает тканей, применяется и в таблетках по 0,025 с глюкозой.

Хранить аскорбиновую кислоту (в порошке) следует в хорошо закупоренных банках из оранжевого стекла в сухом прохладном месте, защищая от действия света и кислорода воздуха во избежание окисления. Устойчивая в кристаллическом форме, в водных растворах быстро окисляется. Растворы кислоты аскорбиновой хранят в запаянных ампулах в прохладном, защищенном от света месте.



ОНТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций		044-55/ 36 беттің 71 беті

## Аминокислоты и их производные

Цель: Формирование у обучающихся знаний о фармацевтическом анализе аминокислот и их производных на всех этапах разработки, получения, хранения и применения в соответствии с требованиями нормативной документации, Государственными принципами и положениями, регламентирующими качество лекарственных средств

### Тезисы лекции

#### План:

- Общая характеристика аминокислот, источники, особенности строения
- Химические свойства аминокислот
- Общие требования к чистоте
- Методы количественного определения
- Анализ препаратов аминокислот: кислоты глютаминовой, кислоты гамма-аминомасляной, пираретама, цистеина, ацетилцистеина, метионина, натрия-кальция эдетата, тетацина кальция, пенициламина

#### Препараты алифатических аминокислот.

Аминокислоты – соединения природного происхождения, являются строительным материалом для конструкции природных белков и пептидов. Характерная особенность – наличие amino- и карбоксильной групп. Природные аминокислоты – бесцветные, белые и желтоватого оттенка кристаллические субстанции, хорошо растворимые в воде, хуже в органических растворителях. Некоторые имеют запах.

#### Источники:

1. Природные объекты – мясо, молоко, кожа. Получают гидролизом.
2. Синтетические – более 70% всех получаемых аминокислот. Синтезируют на основе галогенкарбоновых кислот или амномалонового эфира.

#### Строение:

Тесно связано с физическими свойствами ассиметрического атома углерода (оптическая активность).

1. -COOH, -NH<sub>2</sub> придают свойства амфотерности. АК взаимодействуют и с кислотами и со щелочами, способны образовывать комплексы с медью, серой, цинком, свинцом и др.
2. COO<sup>-</sup>, NH<sub>3</sub><sup>+</sup> (образование цветтер-иона).
3. Мало и медленно, но растворимы в воде, лучше в горячей, нерастворимы или плохо растворимы в органических растворителях

Аминокислоты одновременно содержат amino и карбоксильную группы, эти группы взаимодействуют друг с другом в пределах одной и той же молекулы с образованием внутренних солей:

#### Химические свойства:

##### 1. На карбоксильную группу (-COOH)

а)  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH(NH}_2\text{)-COOH} + \text{NaOH} \rightarrow \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH(NH}_2\text{)COONa} + \text{H}_2\text{O}$

б) образование сложных эфиров.

в)  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH(NH}_2\text{)-COOH} + \text{CuSO}_4 + 2\text{NaOH} \rightarrow (\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH(NH}_2\text{)-COO-})_2\text{Cu}$   
 (водородные связи между медью и атомами азота).

<p>ONTÜSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ</p>		<p>SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»</p>
<p>Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций</p>		<p>044-55/ 36 беттің 72 беті</p>

2. На аминогруппу (-NH<sub>2</sub>)

а)  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH(NH}_2\text{)-COOH} + \text{HX} \rightarrow [\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH(NH}_3^+\text{)-COOH}]\text{X}^-$

б) Нингидриновая проба: реакцию можно вести в пробирке и на хроматографической бумаге и ТСХ. Окраска переходит от меловой до сине-красной.

На пластинку наносят раствор анализируемой АК, хроматограмму выдерживают в бутанол, уксусной кислоте, воде. Затем высушивают на воздухе, обрабатывают 1% раствором нингидрина в ацетоне, высушивают в сушильном шкафу при 105 С, затем смотрят в УФ свете. Сине-фиолетовый цвет свидетельствует о присутствии АК.

в) Образование лактамов:

Образуется неустойчивая соль, легко разрушающаяся в щелочной среде.

Общие требования к чистоте:

1. Испытывается удельное вращение
2. Кислотность.
3. Посторонние АК
4. Общие примеси.

Оптическая изомерия:

Оптическое вращение – способность вещества вращать плоскость поляризации при прохождении через него поляризованного луча. В зависимости от природы оптически активного вещества, вращение плоскости поляризации может иметь разные направления и величины. Если вращение по часовой стрелке (+), то вещество правовращающее.

Угол вращения  $[\alpha]$  – величина отклонения плоскости поляризации от начального положения, выражается в угловых градусах и зависит от:

1. Природы оптически активного вещества.
2. Длины пути поляризованного света.
3. Длины волны света.

Если это растворы, то величина  $[\alpha]$  зависит также от:

1. Природы растворителя.
2. Концентрации вещества.

Удельное вращение  $[\alpha]_{\text{D}20}$  – константа, определяемая расчетным путем как угол поворота плоскости поляризации монохромного света на пути длиной 1 дм в среде, содержащей оптически активного вещества 1 г/мл. Если нет специальных указаний, то измеряют при 20 градусах и длине волны, соответствующей слою поглощения Na, т.е. 589,3 нм.

$[\alpha] = \frac{\alpha}{l \cdot c}$

Используют для определения подлинности, чистоты, количественного определения.

Методы количественного определения аминокислот

1. Метод Кьельдаля.

Точную навеску АК, смешивают с порошком K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, CuSO<sub>4</sub> (10:1). К полученной смеси прибавляют H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Проводят реакцию в колбе Кьельдаля, соединенной с холодильником и специальным приемником. При нагреве идет минерализация:

$\text{C} \rightarrow \text{CO}_2; \text{N} \rightarrow \text{NH}_3 \rightarrow (\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$

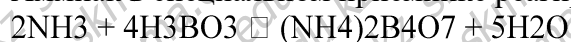


<p style="text-align: center;"> ONTÜSTIK-QAZAQSTAN  <b>MEDISINA</b>  <b>AKADEMIASY</b>  «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ </p>		<p style="text-align: center;">   SOUTH KAZAKHSTAN  <b>MEDICAL</b>  <b>ACADEMY</b>  АО «Южно-Казахстанская медицинская академия» </p>
<p style="text-align: center;">Кафедра фармацевтической и токсикологической химии</p>		044-55/ 36 беттің 73 беті
<p style="text-align: center;">Комплекс лекций</p>		

Нагревают до полного просветления раствора, затем колбу охлаждают, прибавляют NaOH. Идет процесс нейтрализации избытка H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, разрушение аммониевой соли.



Аммиак в специальном приемнике реагирует с борной кислотой:



Титруют HCl в присутствии м/о + м/с. Разрушается тетраборат с образованием H<sub>3</sub>BO<sub>4</sub> + NH<sub>4</sub>Cl.

## 2. Алкалиметрия.



Наличие группы -NH<sub>2</sub> затрудняет метод, ослабляя кислотные свойства аминокислоты.

## 3. Формольное титрование по Серенсену.



## 4. Неводное титрование (по -NH<sub>2</sub> группе).

Титруют в ледяной уксусной кислоте раствором HClO<sub>4</sub> как основание (по аминогруппе).

Индикатор – кристаллический фиолетовый (смотри неводное титрование).

## 5. Газометрический метод Ван-Слейка.

При прибавлении к АК фиксированного количества NaNH<sub>2</sub> и HCl, происходит выделение N<sub>2</sub>, который определяют газометрически (ГЖХ). По объему азота рассчитывают содержание аминокислот

1. Для глутаминовой кислоты проводят нейтрализацию 0.1 н раствором NaOH с индикатором бромтимоловым синим [pH перехода 6.0-7.6]. Титрование ведут в щелочной среде, т.к. в кислой среде она ведет себя как одноосновная кислота.

2. Формольный метод Серенса, после блокирования amino группы до азометина.

3. Для серосодержащих используют иодометрию, иодхлорометрию. Ацетилцистеин и цистеин титруют 0.1 н раствором иода в кислой среде. Определение основано на окислении сульфгидрильных групп по общей схеме:



Метионин предварительно растворяют в смеси однозамещенного, двузамещенного фосфата калия в присутствии иодида калия, а затем окисляют раствором иода по схеме:

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций		044-55/ 36 беттің 74 беті

#### Аминалон

Основные свойства аминокислот исчезают после блокирования аминогруппы альдегидами. К аминалону добавляют раствор натрия гидроксида до розового окрашивания по фенолфталеину. После добавления к этому раствору формальдегида окрашивание исчезает:

Розовое окрашивание исчезает, так как формальдегид устраняет основные свойства аминогруппы.

#### Метионин

При сплавлении с 30% щелочью и последующем подкислении возникает резкий запах меркаптанов:

Восстановительные свойства метионина и продуктов его деструкции можно подтвердить и реакцией с натрия нитропруссидом. При нагревании лекарственного вещества с концентрированным раствором щелочи выделяется аммиак, пары которого окрашивают смоченную натрия нитропруссидом фильтрованную бумагу в красно-фиолетовый цвет.

#### Цистеин

При нагревании со щелочью цистеин выделяет сульфид натрия, имеющий резкий запах и вызывающий почернение бумаги, смоченной ацетатом свинца:



ОНТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций		044-55/ 36 беттің 75 беті

## Методы количественного определения

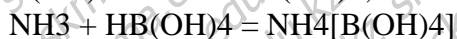
### Определение содержания общего анализа (метод Кьельдаля)

Определение проводится в несколько стадий в приборе для определения азота. На 1-й стадии аминокислота минерализуется нагреванием с концентрированной  $H_2SO_4$  в присутствии катализаторов (соли  $Cu^{2+}$ ,  $Hg^{2+}$ , металлического Se) и калия сульфата (для увеличения температуры кипения):

На 2-й стадии в реакционную среду добавляют избыток щелочи; и выделившийся аммиак отгоняют с водяным паром в приемник с кислотой борной:



Кислота борная улавливает аммиак с образованием аммония тетрагидробората:



Третья стадия – титрование аммония тетрагидробората стандартным раствором кислоты хлороводородной:



Параллельно проводят контрольный опыт.

### Алкалиметрия

Аминалон и другие аминокислоты, имеющие одну карбоксильную группу, можно оттитровать щелочью, заблокировав предварительно формальдегидом аминогруппу (формольное титрование):

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций		044-55/ 36 беттің 76 беті

Кислоту глутаминовую можно определить по одной карбоксильной группе:

Если же применить формольное титрование, кислоту глутаминовую можно количественно определить по 2 карбоксигруппам.

Кислотно-основное титрование в неводных средах

Титруют аминокислоты как основания, растворяя в ледяной уксусной кислоте. В среде протогенного растворителя лекарственное вещество (в данном случае аминалон) становится сопряженной кислотой:

Титрант – 0,1 М раствор кислоты хлорной готовят на ледяной уксусной кислоте. Поэтому титрант представляет собой ионную пару из перхлорат-иона (сопряженного основания) и иона ацетония (сопряженной кислоты):

Индикатор – кристаллический фиолетовый.

Поскольку метилметионинсульфония хлорид содержит хлорид-ион, который в ледяной уксусной кислоте проявляет слабые основные свойства, его необходимо связать, что и осуществляется уксусным ангидридом:



<p>QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ</p>		<p>SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»</p>
<p>Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций</p>		<p>044-55/ 36 беттің 77 беті</p>

Далее проводят титрование лекарственного вещества (в виде диацетата) стандартным раствором кислоты хлорной:

Для содержащих аминокислот используют йодометрию, основанную на окислении серы.

Препараты:

Acidum glutaminicum - □-аминоглутаровая кислота.

$\text{HOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH(NH}_2\text{)-COOH}$

Описание: белый, кристаллический порошок, со слабым запахом, хорошо растворим в горячей воде.

Получение: из аминокислотного эфира (ниже приведена упрощенная схема):

Подлинность:

1. Удельный угол вращения □
2. Нингидриновая проба.
3. Образование медных солей в щелочной среде.
4. С резорцином.

Наблюдается зеленая флюоресценция. Эта реакция специфична для глутаминовой кислоты.

Количественное определение:

1. Методом Кьельдаля.
2. Нейтрализация щелочи в водной среде с бромтимоловым синим.

$\text{HOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH(NH}_2\text{)-COOH} + \text{NaOH} \rightarrow \text{NaOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH(NH}_3^+\text{)-COO}^- + \text{H}_2\text{O}$

При использовании HCHO:

$\text{HOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH(NH}_2\text{)-COOH} \rightarrow \text{HOOC-CH(N=CH}_2\text{)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH} \rightarrow \text{NaOOC-CH(N=CH}_2\text{)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COONa}$

$f=1/2$

Чистота:  $\text{pH}=3,1-3,7$ . Посторонние АК недопустимы (с реактивом Фелинга не должно быть зеленого и бурого окрашивания при кипячении). Прозрачность, цветность, органические примеси, сульфатная зола, тяжелые металлы, хлор, мышьяк, микробиологическая чистота, потеря в массе при высушивании не более 0,5%

Применение: таблетки при заболеваниях ЦНС.

Хранение: в хорошо упакованной таре, недоступно для света.

Methioninum. □-амино-□-метилтиомасляная кислота.

$\text{HOOC-CH(NH}_2\text{)-(CH}_2\text{)}_2\text{-S-CH}_3$

Описание: белый, кристаллический порошок со сладким вкусом и слабым запахом. Трудно растворим в воде, хорошо растворим в кислоте и щелочи.

Получение: как у глутаминовой кислоты, но только вместо акрилонитрила, бета-метилтиозанол  $\text{HO-CH}_2\text{CH}_2\text{-S-CH}_3$

Подлинность:

1. Удельный угол вращения.
2. Нингидриновая проба
3. Реакция на серу (сплавление со щелочью)

$2\text{HOOC-CH(NH}_2\text{)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-CH}_3 + 5\text{NaOH } 30\% \rightarrow \text{NaOOC-CH(NH}_2\text{)CH}_2\text{CH}_3 + \text{Na}_2\text{S} + \text{CH}_3\text{SNa} + \text{NH}_3$

$\text{Na}_2\text{S} + \text{CH}_3\text{SNa} + \text{H}_2\text{SO}_4 \rightarrow \text{H}_2\text{S} + \text{CH}_3\text{SH} \downarrow + \text{Na}_2\text{SO}_4$

$\text{H}_2\text{S} + \text{Pb(CH}_3\text{COO)}_2 \rightarrow \text{PbS} \downarrow + 2\text{CH}_3\text{COOH}$

Выпадает черный осадок.

Чистота: прозрачность, цветность; хлор и сульфат допустимы. Мышьяк недопустим. Аммиак определяется по второму методу. Цианиды – специфическая недопустимая – по отсутствию эффекта в берлинской лазури. Сульфатная зола, тяжелые металлы, потеря в массе.

Количественное определение:

<p>ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ</p>		<p>SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»</p>
<p>Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций</p>		<p>044-55/ 36 беттің 78 беті</p>

1. Метод Кьельдаля.

2. Йодометрия в присутствии  $K_2HPO_4$ ,  $KH_2PO_4$



$$f=1/2$$

3. Йодхлорметрия.



$$f=1/2$$

Конечная точка титрования определяется потенциометрически.

Применение: метионин – незаменимая кислота, фактор роста, широко используется для профилактики и лечения заболеваний, связанных с нарушением обменных процессов, роста и развития.

Aminalonus

$HOOC-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2$  – гамма-аминомасляная кислота.

Необходим для головного мозга, питательный элемент. Используется в виде таблеток для нормализации памяти, при атеросклерозе, ишемии головного мозга, при инсультах.

Cysteinym  $HS-CH_2-CH(NH_2)-COOH$

Альфаамино-бетапропионовая кислота.

В офтальмологии при катаракте в виде глазных капель.

Раствор тетамина-кальция 10% для инъекций

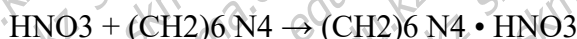
Чтобы доказать наличие кальция, связанного с ЭДТА, его необходимо вытеснить из комплекса металлом, образующим более прочный комплекс. С этой целью используется  $Pb(NO_3)_2$ :

Затем необходимо проверить отсутствие ионов  $Pb^{2+}$  в растворе, которые будут мешать открытию ионов кальция [не должно быть желтого осадка свинца (II) йодида]:



Далее открывают ион кальция реакцией с оксалатом аммония.

Количественное определение лекарственного вещества проводят по содержанию в нем кальция путем титрования стандартным раствором свинца нитрата в присутствии гексаметилентетрамина для связывания выделяющейся кислоты азотной:



Индикатор – ксиленоловый оранжевый. Желтый цвет ксиленолового оранжевого переходит в красно-фиолетовый от избыточной капли титрованного раствора свинца нитрата, который образует с индикатором комплекс:

Пирацетам

<p>ONTÜSTIK-QAZAQSTAN <b>MEDISINA AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ</p>		<p>SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»</p>
<p>Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций</p>		<p>044-55/ 36 беттің 79 беті</p>

По структуре пирacetам является лактамом и амидом, гидролизуетс я с выделением аммиака из амидной группы:

Как лактам и амид лекарственное вещество вступает в гидроксамовую реакцию:

Количественное определение проводится методом определения содержания азота после щелочного гидролиза по количеству образовавшегося аммиака.

#### 4. Иллюстративный материал:

- таблицы;
- презентация Microsoft Power Point.
- формулы лекарственных препаратов изучаемого раздела

#### 5. Литература

основная:

на русском языке:

1. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, учебник, том I: - Алматы: «Эверо», 2015.- 572 с.
2. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, учебник, том II:- Алматы: «Эверо», 2015.- 640с.
3. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы:«Жибек жолы», 2008.- Том 1.- 592с.
4. Государственная фармакопея Республики Казахстан.- Алматы:«Жибек жолы», 2009.- Том 2.- 804с.
5. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы:«Жибек жолы», 2014.- Том 3.-729с.
6. Контроль качества и стандартизация лекарственных средств: методическое пособие / под ред. Раменской Г. В., Ордабаевой С. К.-М: І МГМУ; - Шымкент: ЮКТФА, 2015. - 285 с.
7. Ордабаева С.К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений: учебное пособие.-Шымкент: «Элем», 2012.-250 с.
8. Раменская Г.В. Фармацевтическая химия: учебник.-М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.-467 с.
9. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии под редакцией Г.В. Раменской.-М.: Пилот, 2016.-352 с.
10. Халиуллин, Ф. А. Инфракрасная спектроскопия в фармацевтическом анализе: учебное пособие / - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 160 с
11. Method validation in pharmaceutical analysis: a guide to best practice / editors dr. Joachim Ermer. - 2nd ed. - Germany: Wiley-VCH, 2015. - 418 p.
12. Watson, David G. Pharmaceutical analysis: a textboor for pharmacy students and pharmaceutical chemists / David G. Watson. - 4th ed. - Philadelphia: Elsevier, 2017. - 459 p.

на казахском языке:

1. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық,т.1-Алматы: «Эверо», 2015.-592 б.
2. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық,т.2-Алматы: «Эверо», 2015.-602б.
3. Турсубекова, Б.И. Бейорганикалық дәрілік заттарды талдау: оқу құралы.- Алматы: «Эверо», 2016. - 120 бет. С



<p>ONTÜSTIK-QAZAQSTAN <b>MEDISINA AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ</p>		<p>SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»</p>
<p>Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций</p>		<p>044-55/ 36 беттің 80 беті</p>

4. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2008.-1 Т.-592б.
5. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2009.-2 Т.-804б.
6. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2014.-3 Т.-709б.
7. Краснов Е.А. Фармациялық химия сұрақтар мен жауаптар түрінде : оқу құралы /Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учебное пособие. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 704 с
8. Ордабаева С.К., Карақұлова А.Ш. Глицирризин қышқылы тундыларының дәрілік препараттарының бірыңғайланған сапасын бақылау әдістемелерін жасау: ғылыми-әдістемелік нұсқау.-Шымкент: «Әлем».- 2013.-92 б.

электронные ресурсы:

1. Арзамасцев А.П. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: учеб. пособие / А. П. Арзамасцев. - Электрон. текстовые дан. ( 86,7 Мб). - М.: "ГЭОТАР-Медиа", 2011. - 640 с. эл. опт. диск (CD-ROM).
2. Контроль качества и стандартизация лекарственных средств [Электронный ресурс]: методическое пособие / под ред. Раменской Г. В., Ордабаевой С.К.-М: ІМГМУ; Шымкент: ЮКГФА.-Электрон. текстовые дан. (4.91Мб). 2015. – 285 с.
3. Ордабаева, С. К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений Шымкент: «Әлем», 2012. - 300 с.
4. Ордабаева С.К., Карақұлова А.Ш. Фармацевтикалық химия. Ароматты қосылыстар. [Электронды ресурс]: Оқулық. / С. К. Ордабаева; А.Ш. Карақұлова; ҚР денсаулық сақтау министрлігі. ОҚМФА. - Электронды мәтінді мәлімет (12.5Мб). - Шымкент: ОҚМФА,- Шымкент, 2016.-296 б.
5. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: учебник / под ред. Т. В. Плетневой. - Электрон. текстовые дан. ( 50,6Мб). - М : ГЭОТАР-Медиа, 2017
6. The British Pharmacopoeia (BP 2016). – London The Stationery Office.-2016.
7. The European Pharmacopoeia 8.4.- EDQM.-2015.
8. The Japanese Pharmacopoeia, 16th edition.- 2013.
9. The International Pharmacopoeia, 5th ed. – Geneva: WHO.- 2015.
10. The United States Pharmacopoeia, 38 National Formulary 33.-2015.

дополнительная:

1. Арыстанова Т.А., Арыстанов Ж.М. Инновационные технологии в фармацевтическом образовании: обучение и контроль. Учебно-методическое пособие. – Шымкент, 2012.- 175с.
2. Краснов Е.А. Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учебное пособие. - М.: "Литтерра", 2016. - 352 с.
3. Ордабаева С.К., Надирова С.Н. Унифицированные методики хроматографического анализа лекарственных форм метронидазола: научно-методические рекомендации.- Шымкент: «Әлем», 2015. – 84 с.
4. English for the pharmaceutical industry: textbook / M. Bucheler [and etc.]. - New York: Oxford University Press, 2014. - 96 p. +эл. опт. диск (CD-ROM).
5. Cairns, D. Essentials of pharmaceutical chemistry: textbook / D. Cairns. - 4th ed. - London: [s. n.], 2013. - 308 p

<p>ONTÜSTIK-QAZAQSTAN <b>MEDISINA AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ</p>		<p>SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»</p>
<p>Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций</p>		<p>044-55/ 36 беттің 81 беті</p>

6. Georgiyants V.A., Bezugly P.O., Burian G.O., Abu Sharkh A.I., Taran K.A. Pharmaceutical chemistry. Lectures for English-speaking students: Ph24 the study guide for students of higher schools – Kharkiv: NUPh; Original, 2013. – 527 p.

#### 6. Контрольные вопросы

1. Чем обусловлены основные химические свойства аскорбиновой кислоты и как они используются в анализе?
2. Стабильность и устойчивость аскорбиновой кислоты и ее лекарственных форм. Что необходимо учесть в процессе приготовления и хранения лекарственных форм?
3. Кислотные свойства аскорбиновой кислоты. Почему ее называют "кислотой" и как это свойство используется в анализе?
4. Причины нестойкости аскорбиновой кислоты и возможные продукты превращения.
5. Какие процессы происходят при хранении аскорбиновой кислоты в анаэробных условиях?
6. Химические основы стабилизации аскорбиновой кислоты в лекарственных формах.
7. Какие препараты карбоновых кислот применяются в медицине
1. Что такое аминокислоты, особенности их строения
2. Химические свойства аминокислот
3. Какие требования к чистоте предъявляют к аминокислотам
4. Методы количественного определения
5. Какие общегрупповые специфические реакции используют для идентификации аминокислот
6. Какие препараты аминокислот применяют в медицине

### ЛЕКЦИЯ №7

Тема: Беталактамы. Природные и полусинтетические пенициллины и цефалоспорины.

Цель: Формирование у обучающихся знаний о фармацевтическом анализе беталактамов, пенициллинов и цефалоспоринов на всех этапах разработки, получения, хранения и применения в соответствии с требованиями нормативной документации, Государственными принципами и положениями, регламентирующими качество лекарственных средств

#### Тезисы лекции

##### План:

- Беталактамы- пенициллины, введение, химическая структура, физические и физико-химические свойства
- бензилпенициллин и его соли, феноксиметилпенициллин, полусинтетические пенициллины (получение, подлинность, чистота, количественное определение, применение, хранение, взаимосвязь химического строения с фармакологическим действием)
- цефалоспорины, введение, химическая структура цефалоспоринов, свойства препаратов, подлинность, чистота, количественное определение, применение, хранение

Антибиотики - это химиотерапевтические средства, образуемые микроорганизмами или полученные из природных источников, также синтетические продукты, обладающие



ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044-55/
Комплекс лекций		36 беттің 82 беті

способностью избирательно подавлять в организме больного возбудителей заболевания.

По своей химической природе антибиотики представляют собой органические вещества, относящиеся к самым различным классам соединений. Характерным свойством их является избирательное действие на микроорганизмы.

## ПЕНИЦИЛЛИНЫ

Пенициллин был открыт случайно. Его открытие связано с именем • английского микробиолога А. Флеминга, который в 1929 г., выращивая в своей лаборатории культуру стафилококков, на одной из чашек Петри обнаружил штамм плесени, вокруг которой рост стафилококков был задержан. А. Флеминг выделил этот грибок, т. е. плесень, и обнаружил в ней антибиотические свойства.

Структурной основой лекарственных препаратов природных и полусинтетических пенициллинов является 6-аминопенициллановая кислота, которая включает конденсированные тиазолидиновый (А) и лактамный (В) циклы:

## 6-АПК

Лактамный цикл впервые обнаружен в природных пенициллинах и отличается большой лабильностью к воздействию различных факторов.

Специфичность биологической активности пенициллинов прежде всего обусловлена наличием в молекуле тиазолидинового и β-лактамного циклов. Расщепление одного из них приводит к полной потере активности. Важная роль в сохранении антибактериальной активности принадлежит также пространственной конфигурации молекул пенициллинов.

Бензилпенициллина натриевая (калиевая) соль  
 Benzylpenicillinum-natrium (kalium)

Бензилпенициллина новокаиновая соль  
 Benzylpenicillinum-novocainum

ИФеноксиметилпенициллин  
 Phenoxymethylpenicillinum

Общая формула природных и полусинтетических пенициллинов:

Радикал R	Пенициллин	Радикал R	Пенициллин
Природные:	Полусинтетические :		
Бензилпенициллин	Метициллин		
Феноксиметилпенициллин	Ампициллин		
Бензилпенициллин	Оксациллин		

Описание- белые мелкокристаллические порошки горького вкуса. Они легко разрушаются при действии щелочей и окислителей, при нагревании в водных растворах, а также при действии фермента пенициллиназы. За исключением феноксиметилпенициллина, легко



ОНТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций		044-55/ 36 беттің 83 беті

разрушаются и при действии кислот. Натриевая и калиевая соли бензилпенициллина слегка гигроскопичны, феноксиметилпенициллин негигроскопичен

Растворимость-Калиевая и натриевая соли бензилпенициллина легко растворимы в воде, феноксиметилпенициллин и бензилпенициллин-новокаиновая соль плохо растворимы в воде. Натриевая и калиевая соли бензилпенициллина растворимы в этиловом и метиловом спиртах, а натриевые соли метициллина и оксациллина трудно растворимы в спирте, практически нерастворимы в эфире. Ампициллин практически нерастворим в органических растворителях.

Важная физическая константа препаратов пенициллинов — удельное вращение водных или спиртовых растворов. Все они вращают плоскость поляризованного луча вправо

Подлинность- Общей реакцией, характерной для препаратов пенициллина, является реакция образования цветных гидроксаматов металлов после щелочного гидролиза (лактамное кольцо) в присутствии хлорида гидроксил-амин и последующего добавления раствора соли тяжелого металла. Так, с солями трехвалентного железа ( $\text{FeCl}_3$ ) образуются гидроксаматы железа красного цвета, с солями меди — зеленого цвета:

где  $\text{R}' = \text{K}, \text{Na}, \text{H}$

Для качественной характеристики препаратов пенициллина определяют pH среды потенциометрически, цветность раствора в течение 24 часов при  $10^\circ$ ; удельное вращение; удельный показатель поглощения при определенной длине волны.

В препаратах пенициллинов можно обнаружить органически связанную серу после превращения ее в сульфид-ион сплавлением с едкими щелочами.

В солях бензилпенициллина, метициллина и оксациллина открывают ион натрия, а в калиевой соли бензилпенициллина (после минерализации) — ион калия. Новокаиновая соль бензилпенициллина должна давать положительную реакцию на первичную ароматическую аминогруппу.

Подлинность фармакопейных препаратов пенициллинов подтверждают также с помощью УФ- и ИК-спектрофотометрии. ГФ Х и ВФС рекомендуют устанавливать значения оптических плотностей растворов солей бензилпенициллина при длинах волн 280 и 263 нм; метициллина — при 280 и 264 нм; феноксиметилпенициллина — при 268 и 274 нм. Для растворов ампициллина устанавливают значения оптических плотностей в максимумах (256, 261, 267 нм) и минимумах (255, 260, 266 нм) поглощения. ИК-спектры ампициллина, натриевых солей метициллина и оксациллина идентифицируют по совпадению с максимумами свето-поглощения соответствующих стандартных образцов.

Препараты природного пенициллина отличают друг от друга по различной окраске продуктов реакции с хромотроповой кислотой в присутствии концентрированной серной кислоты. Ампициллин при взаимодействии с реактивом Фе-линга приобретает фиолетовое окрашивание.

В соответствии с требованиями ГФ Х препараты пенициллинов и их полусинтетических аналогов подвергают испытаниям на токсичность, пирогенность, стерильность (ГФ Х,

<p>ONTÜSTIK-QAZAQSTAN <b>MEDISINA AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ</p>		<p>SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»</p>
<p>Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций</p>		<p>044-55/ 36 беттің 84 беті</p>

с. 952, 953, 956), а натриевую и калиевую соли бензилпенициллина — также на термостабильность (ГФ Х, с. 981).

Необходимо проверять препараты на токсичность, пирогенность и стерильность, которые устанавливаются биологическим путем (см.ГФХ).

Методы количественного определения препаратов пенициллина

Биологическую активность пенициллина ГФХ рекомендует определять методом диффузии в агар (питательные среды). В качестве тест-микробов используют: различные штаммы *Staphylococcus aureus*, *Bacillus Subtilis*, *Sarcina Lutea* и другие штаммы микробов. Этот метод основан на сравнении угнетения роста тест-микроорганизма определенными концентрациями используемого антибиотика с угнетением роста известными концентрациями стандартного образца антибиотика.

Из химических методов определения препаратов пенициллина наиболее распространенным является йодометрический метод после щелочного гидролиза препаратов.

Метод количественного определения препаратов пенициллина предусматривает следующее.

1. Определение суммы пенициллинов йодометрическим методом после щелочного гидролиза (для всех препаратов пенициллина). Этот метод сводится к следующему: ввиду того, что сам пенициллин не окисляется йодом, но окисляются продукты его щелочного гидролиза, навеску препарата предварительно обрабатывают щелочью и оставляют стоять при комнатной температуре примерно 20 минут. Получающаяся при этом пенициллоиновая кислота распадается далее на пенилламидную кислоту и пеницилламин, которые и окисляются раствором йода, добавленным к реакционной массе в избытке. В зависимости от pH среды на окисление затрачивается 8 или 9 эквивалентов йода. С помощью ацетатного буфера создают pH-4,5, в этом случае затрачивается 8 эквивалентов йода:

Одновременно проводят контрольный опыт, т. е. к другой порции раствора препарата прибавляют избыток титрованного раствора йода, раствора ацетатного буфера и через то же количество времени как и в I случае (при щелочном гидролизе) оттитровывают тиосульфатом натрия избыток йода.

Разность в объемах тиосульфата натрия между двумя титрованиями соответствует содержанию суммы пенициллинов в препарате.

2. Определение бензилпенициллина в препаратах калиевой, натриевой и новокаиновой солей бензилпенициллина весовым методом, основанным на образовании N-этилпиперидиновой соли бензилпенициллина (весовая форма):

Для препарата бензилпенициллин-новокаиновой соли ГФХ требует кроме этих двух определений проводить определение новокаина методом нейтрализации. Для этого к препарату добавляется раствор карбоната натрия, при этом выпадает основание новокаина, которое извлекают хлороформом.

К хлороформному раствору новокаина-основания добавляют избыток кислоты. Кислый водный слой отделяют и избыток кислоты оттитровывают раствором щелочи (Новокаина в препарате должно быть не менее 37,5% и не более 40,5%)



ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций		044-55/ 36 беттің 85 беті

Для количественного определения феноксиметилпенициллина проводят два определения:

1. Определение суммы пенициллинов йодометрическим методом после щелочного гидролиза.
2. Определение феноксиметилпенициллина спектрофотометрически (растворитель 0,04% раствор гидрокарбоната натрия при  $\lambda_{\text{тах}}$  268 нм).

Из физико-химических методов для количественного определения препаратов пенициллина чаще используется фотоколориметрический метод, основанный на образовании окрашенных гидроксаматов.

Разработаны также методы хроматографического анализа пенициллина, которые служат для определения содержания в смеси различных типов пенициллина. С этой целью применяется преимущественно метод распределительной хроматографии. Метод основан на специфическом распределении вещества между двумя жидкими фазами. Для распределительной хроматографии чаще всего используют кремниевый гель, так как частицы кремнезема механически удерживают отдельные частицы воды или фосфатного буфера с определенной величиной pH.

Вода, содержащаяся в кремневом геле, является неподвижной фазой хроматограммы. Подвижной фазой служит несмешивающаяся с водой жидкость, например эфир, который пропускают через кремниевый гель. Обладая различными коэффициентами распределения между двумя жидкими фазами (вода — эфир), исследуемые вещества (различные типы пенициллина) концентрируются на хроматограмме в виде отдельных полос.

Активность препаратов пенициллинов устанавливают микробиологическим методом по антибактериальному действию на определенный штамм золотистого стафилококка.

Одна единица действия соответствует активности 0,5988 мкг химически чистой натриевой соли бензилпенициллина (1670 ЕД в 1 мг).

Микробиологический метод определения пенициллинов дает воспроизводимость результатов 5—10%. Алкалиметрический метод определения суммы пенициллинов имеет удовлетворительную воспроизводимость, но дает завышенные результаты, так как одновременно титруются все примеси, взаимодействующие со щелочью.

Наиболее точные, сопоставимые с микробиологическим методом результаты дает спектрофотометрическое определение бензилпенициллина, основанное на его гидролизе в кислых буферных растворах до бензилпеницилленовой кислоты. Она имеет максимум поглощения при 322,5 нм. Присутствие ионов меди (II) повышает чувствительность реакции и воспроизводимость результатов определения.

Этот способ определения рекомендован для количественной оценки полусинтетических пенициллинов: метициллина, ампициллина, оксациллина, карбенициллина, диклоксациллина и др. Полупродукты синтеза и продукты инактивации не мешают определению.

Общая схема гидролиза пенициллинов в кислой среде с образованием пеницилленовых кислот может быть представлена следующим образом:

Спектрофотометрический метод включен в ВФС на некоторые полусинтетические препараты пенициллина, в частности на ампициллин. Расчет концентрации производят после параллельного определения в тех же условиях оптической плотности стандартного образца.



<p>QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY</p> <p>«Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ</p>		<p>SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY</p> <p>АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»</p>
<p>Кафедра фармацевтической и токсикологической химии</p> <p>Комплекс лекций</p>		<p>044-55/ 36 беттің 86 беті</p>

Препараты пенициллинов хранят по списку Б, в сухом месте, при комнатной температуре.

Упаковывают соли бензилпенициллина и метициллина во флаконы, герметически закрытые резиновыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками. Калиевая и натриевая соли бензилпенициллина содержат в каждом флаконе по 125 000, 250 000, 500 000 и 1 000 000 ЕД; новокаиновая соль бензилпенициллина — по 300 000, 600 000, 1 200 000 ЕД; метициллина натриевая соль — по 0,5 или 1,0 г активного вещества в пересчете на метицил-лин-кислоту. Ампициллин хранят в банках из оранжевого стекла вместимостью по 0,5 кг, а феноксиметилпенициллин и оксациллина натриевую соль — в стеклянных банках или полиэтиленовых пакетах.

Устойчивость в водных растворах у препаратов различна. Натриевая и калиевая соли бензилпенициллина и метициллина разрушаются в водных растворах при нагревании (при комнатной температуре этот процесс происходит медленно). Эти препараты быстро инактивируются под действием кислот и щелочей. Феноксиметилпенициллин, ампициллин и оксациллина натриевая соль устойчивы в слабокислой среде. Препараты природных пенициллинов разрушаются при действии фермента пенициллиназы, синтетические аналоги отличаются устойчивостью к нему.

Препараты природных пенициллинов применяют для лечения пневмонии, гонореи, сифилиса, раневых и гнойных инфекций, перитонита, дифтерии, скарлатины, ангина различной этиологии и инфекционных заболеваний, вызванных чувствительными к пенициллину микроорганизмами. Полусинтетические аналоги имеют более широкий спектр антибактериального действия.

Препараты отличаются друг от друга по продолжительности действия и по эффективности при различных путях введения. Устойчивость феноксиметилпенициллина, ампициллина и оксациллина в кислой среде желудочного сока позволяет применять эти препараты перорально.

#### Цефалоспорины

Цефалоспорины сходны по химической структуре с пенициллинами. Пенициллины представляют собой производные 6-аминопенициллановой кислоты (6-АПК), а Цефалоспорины — 7-аминоцефалоспороановой кислоты (7-АЦК) и 7-аминодезацетоксицефалоспороановой кислоты (7-АДЦК):

Биосинтез цефалоспоринов и пенициллинов сходен между собой. В обоих случаях образуется промежуточный продукт биосинтеза — трипептид-L- $\alpha$ -амино-адипил-L-цистеинил-D-валин. Однако при биосинтезе цефалоспоринов важная роль принадлежит метионину, в то время как при образовании пенициллина используют неорганическую среду.

Структурную основу цефалоспоринов составляет конденсированная система, включающая дигидротиазинный и  $\beta$ -лактамный циклы:

#### Химическая структура цефалоспоринов

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044-55/ 36 беттің 87 беті
Комплекс лекций		

Препарат	Радикал R1	Радикал R2	Препарат	Радикал В.,
Радикал R, Цефало-ридин цепорин Цефало-тин		Цефалогли-цин Цефалексин	Н	

Источник получения полусинтетических цефалоспоринов — природный це-фалоспорин С.

Цефалоспорин С выделен в 1945 г. из продуктов жизнедеятельности плесневого гриба *Serphalosporium salmosynnematuin*. Учитывая сравнительно невысокую активность цефалоспорин С применения не нашел, но он представляет интерес как источник получения 7-АДЦК на основе внутримолекулярного аминолиза:

Из 7-АДЦК синтезированы цефалотин, цефалоглицин и др.

Другое направление получения активных полусинтетических цефалоспоринов основано на замене различными радикалами ацетоксигруппы в положении 3. Источником получения таких производных является также цефалоспорин С. Из него вначале гидрогенизацией и отщеплением аминокадильного радикала синтезируют 7-аминодезацетоксицефалоспоровую кислоту (7-АДЦК):

Получить 7-АДЦК можно также химической трансформацией пенициллинов:

На основе 7-АДЦК были получены цефалексин, цефалоридин, рекомендованные к применению в СССР.

Антибиотическая активность цефалоспоринов обусловлена наличием  $\beta$ -лактамного цикла, индуктивным эффектом ацильного заместителя и стерическим эффектом молекулы.

Свойства препаратов цефалоспоринов

Препарат	Химическая структура	Описание
Cefalexinum — цефалексин		Белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок, с характерным запахом
Cefalotinum natrium — цефалотина натриевая соль		Белый или почти белый кристаллический порошок. Чувствителен к действию света. Удельное вращение от +124 до +134° (5%-ный водный раствор)

Описание. По физическим свойствам препараты представляют собой белые порошки. Они практически нерастворимы в хлороформе и эфире. Цефалотина натриевая соль легко растворима в воде и мало растворима в спирте, цефалексин трудно растворим в воде и практически нерастворим в спирте.

Подлинность препаратов цефалоспоринов можно установить, действуя смесью 80%-ного раствора серной кислоты и 1 %-ного раствора азотной кислоты. Цефалексин приобретает желтое окрашивание, а цефалотина натриевая соль — оливково-зеленое, переходящее в красно-коричневое. Открывают также ион натрия в натриевой соли цефалотина.

Более объективно подтверждают подлинность препаратов ИК-спектры (в области 400—4000 см<sup>-1</sup>), которые сравнивают со стандартными образцами. Изменением оптической



ОНТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций		044-55/ 36 беттің 88 беті

плотности водного раствора в УФ-области при длине волны 237 нм, идентифицируют цефалотина натриевую соль.

Количественное определение цефалексина и цефалотина натриевой соли основано на предварительном щелочном гидролизе до образования производных цефалоспориновой кислоты (соответственно 7-АДЦК и 7-АЦК). Продукты гидролиза затем окисляют титрованным раствором иода. Параллельно в тех же условиях анализируют стандартные образцы препаратов. Химический процесс, лежащий в основе иодометрического определения препаратов цефалоспоринов, сходен с химизмом инактивации и окисления природных пенициллинов.

Препараты цефалоспоринов хранят по списку Б, в сухом защищенном от света месте при комнатной температуре. Срок годности 1 год. Цефалексин выпускают в капсулах по 0,25 г.

Цефалоспорины обладают более широким, чем пенициллины, спектром антибактериального действия в отношении грамположительных и грамотрицательных кокковых микроорганизмов, спирохет, лептоспир, сибиреязвенных палочек. Отличие в химической структуре пенициллинов и цефалоспоринов обуславливает устойчивость последних к стафилококковой пенициллиназе, а также высокую эффективность в отношении устойчивых к бензилпенициллинам стафилококков и большую кислотостойкость. Цефалоспорины значительно реже, чем пенициллины, вызывают побочное действие аллергического характера, имеют низкую токсичность.

#### 4. Иллюстративный материал:

- таблицы;
- презентация Microsoft Power Point.
- формулы лекарственных препаратов изучаемого раздела

#### 5. Литература

основная:

на русском языке:

1. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, учебник, том I: - Алматы: «Эверо», 2015.- 572 с.
2. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, учебник, том II: - Алматы: «Эверо», 2015.- 640с.
3. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы:«Жибек жолы», 2008.- Том 1.- 592с.
4. Государственная фармакопея Республики Казахстан.- Алматы:«Жибек жолы», 2009.- Том 2.- 804с.
5. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы:«Жибек жолы», 2014.- Том 3.-729с.
6. Контроль качества и стандартизация лекарственных средств: методическое пособие / под ред. Раменской Г. В., Ордабаевой С. К.-М: ІМГМУ; - Шымкент: ЮКГФА, 2015. - 285 с.
7. Ордабаева С.К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений: учебное пособие.-Шымкент: «Элем», 2012.-250 с.
8. Раменская Г.В. Фармацевтическая химия: учебник.-М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.-467 с.
9. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии под редакцией Г.В. Раменской.-М.: Пилот, 2016.-352 с.



<p>ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ</p>		<p>SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»</p>
<p>Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций</p>		<p>044-55/ 36 беттің 89 беті</p>

10. Халиуллин, Ф. А. Инфракрасная спектроскопия в фармацевтическом анализе: учебное пособие / - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 160 с

11. Method validation in pharmaceutical analysis: a guide to best practice / editors dr. Joachim Ermer. - 2nd ed. - Germany: Wiley-VCH, 2015. - 418 p.

12. Watson, David G. Pharmaceutical analysis: a textboor for pharmacy students and pharmaceutical chemists / David G. Watson. - 4th ed. - Philadelphia: Elsevier, 2017. - 459 p.

на казахском языке:

1. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық.т.1-Алматы: «Әверо», 2015.-592 б.

2. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық.т.2-Алматы: «Әверо», 2015.-602б.

3. Турсубекова, Б.И. Бейорганикалық дәрілік заттарды талдау: оқу құралы.- Алматы: «Әверо», 2016. - 120 бет. С

4. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2008.-1 Т.-592б.

5. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2009.-2 Т.-804б.

6. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2014.-3 Т.-709б.

7. Краснов Е.А. Фармациялық химия сұрақтар мен жауаптар түрінде : оқу құралы /Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учебное пособие. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 704 с

8. Ордабаева С.К., Каракулова А.Ш. Глицирризин қышқылы тундыларының дәрілік препараттарының бірыңғайланған сапасын бақылау әдістемелерін жасау: ғылыми-әдістемелік нұсқау.-Шымкент: «Әлем».- 2013.-92 б.

электронные ресурсы:

1. Арзамасцев А.П. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: учеб. пособие / А. П. Арзамасцев. - Электрон. текстовые дан. ( 86,7 Мб). - М.: "ГЭОТАР-Медиа", 2011. - 640 с. эл. опт. диск (CD-ROM).

2. Контроль качества и стандартизация лекарственных средств [Электронный ресурс]: методическое пособие / под ред. Раменской Г. В., Ордабаевой С.К.-М: ІМГМУ; Шымкент: ЮКГФА.-Электрон. текстовые дан. (4.91Мб), 2015. – 285 с.

3. Ордабаева, С. К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений Шымкент: «Әлем», 2012. - 300 с.

4. Ордабаева С.К., Каракулова А.Ш. Фармацевтикалық химия. Ароматты қосылыстар. [Электронды ресурс]: Оқулық. / С. К. Ордабаева; А.Ш. Каракулова; ҚР денсаулық сақтау министрлігі. ОҚМФА. - Электронды мәтінді мәлімет (12.5Мб). - Шымкент: ОҚМФА,- Шымкент, 2016.-296 б.

5. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: учебник / под ред. Т. В. Плетневой. - Электрон. текстовые дан. ( 50,6Мб). - М : ГЭОТАР-Медиа, 2017

6. The British Pharmacopoeia (BP 2016). – London The Stationery Office.-2016.

7. The European Pharmacopoeia 8.4.- EDQM.-2015.

8. The Japanese Pharmacopoeia, 16th edition.- 2013.

9. The International Pharmacopoeia, 5th ed. – Geneva: WHO.- 2015.

10. The United States Pharmacopeia, 38 National Formulary 33.-2015.

дополнительная:

ОНТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций		044-55/ 36 беттің 90 беті

1. Арыстанова Т.А., Арыстанов Ж.М. Инновационные технологии в фармацевтическом образовании: обучение и контроль. Учебно-методическое пособие. – Шымкент, 2012. - 175с.
2. Краснов Е.А. Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учебное пособие. - М.: "Литтерра", 2016. - 352 с.
3. Ордабаева С.К., Надирова С.Н. Унифицированные методики хроматографического анализа лекарственных форм метронидазола: научно-методические рекомендации. - Шымкент: «Әлем», 2015. – 84 с.
4. English for the pharmaceutical industry: textbook / M. Bucheler [and etc.]. - New York: Oxford University Press, 2014. - 96 p. +эл. опт. диск (CD-ROM).
5. Cairns, D. Essentials of pharmaceutical chemistry: textbook / D. Cairns. - 4th ed. - London: [s. n.], 2013. - 308 p
6. Georgiyants V.A., Bezugly P.O., Burian G.O., Abu Sharkh A.I., Taran K.A. Pharmaceutical chemistry. Lectures for English-speaking students: Ph24 the study guide for students of higher schools – Kharkiv: NUPh; Original, 2013. – 527 p.

#### 6. Контрольные вопросы

1. Какие биологически активные вещества называют антибиотиками?
2. Назовите структурное ядро пенициллинов.
3. Назовите отличия в строении природных и полусинтетических пенициллинов?
4. Какими химическими реакциями можно отличить препараты цефалоспоринов от пенициллина?
5. Какая реакция является общегрупповой на пенициллины при их идентификации?
6. Чем обусловлена оптическая активность пенициллинов?
7. Какие особенности имеет иодометрический метод определения пенициллинов?
8. Какие методы оценки качества используют в анализе пенициллинов?
9. Общие физико-химические свойства пенициллинов, цефалоспоринов

### ЛЕКЦИЯ №8

Тема: Терпеноиды как лекарственные средства.

Цель: Формирование у обучающихся знаний о фармацевтическом анализе моно- и бициклических терпенов на всех этапах разработки, получения, хранения и применения в соответствии с требованиями нормативной документации, Государственными принципами и положениями, регламентирующими качество лекарственных средств

Тезисы лекции

План:

- Терпены как лекарственные средства. Строение. Классификация. Физико-химические свойства.
- Моноциклические терпены. Физико-химические свойства и методы анализа.
- Бициклические терпены. Методы анализа. Требования к качеству.

Терпенами называют углеводороды, скелет которых построен из звеньев изопрена.

Кислородосодержащие производные терпенов (спирты, альдегиды, кетоны) – называют



<p>QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ</p>		<p>SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»</p>
<p>Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций</p>		<p>044-55/ 36 беттің 91 беті</p>

терпеноидами. Терпенами богаты эфирные масла многих растений – мяты, розы, лимона, лаванды и многих др., смола хвойных деревьев.

Молекулы терпенов могут содержать различное количество связанных между собой остатков изопрена (C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>):



2-Метил-бутадиен-1,3

Общая суммарная формула терпенов: (C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>)<sub>n</sub>. Изопреновые звенья в молекулах терпенов связаны между собой по типу «голова» к «хвосту». Молекулы терпенов могут быть ациклическими, моноциклическими, бициклическими и т.д.

В зависимости от количества изопреновых остатков в молекуле выделяют следующие группы: терпены - C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>, сесквитерпены – C<sub>15</sub>H<sub>24</sub> (полтора кратные), дитерпены - C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>, тритерпены - C<sub>30</sub>H<sub>48</sub>, политерпены - (C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>)<sub>n</sub>.

Терпены получили широкое применение в различных отраслях промышленности (парфюмерной, химической) и в медицине.

Лекарственные препараты из группы терпенов классифицируют по количеству циклов на моноциклические (ментол, валидол и терпингидрат); бициклические – (камфора, бромкамфора, сульфокамфорная кислота и ее новокаиновая соль – (сульфокамфокаин); 3-я группа препаратов представлена моноциклическим дитерпеном – ретинола ацетатом (витамин А).

В медицине применяются моноциклические и бициклические терпены. Существует также классификация по количеству изопреноидных остатков:

1. (C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>)<sub>2</sub> – монотерпены.
2. (C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>)<sub>3</sub> – сесквитерпены.
3. (C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>)<sub>4</sub> – дитерпены
4. (C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>)<sub>6</sub> – тритерпены.
5. (C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>)<sub>8</sub> – тетратерпены.
6. Политерпены (C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>)<sub>n</sub>

К моноциклическим терпенам относятся: ментол, валидол, терпингидрат.

К бициклическим терпенам относятся: камфора, бромкамфора, сульфокамфокаин, сульфокамфорная кислота.

Фармакологические препараты.

Моноциклические терпены представляют собой спирты – за счет наличия OH – гр: Mentholum

Ментол - Mentholum. Бесцветные кристаллы с сильным запахом перечной мяты и холодящим вкусом. Очень мало растворим в воде. Очень легко растворим в спирте, эфире, жирных маслах. Летуч при комнатной температуре.

Лекарственные формы: спиртовые и масляные растворы,

Применяют наружно как болеутоляющее, антисептическое средство

Validolum-раствор ментола в ментиловом эфире изовалериановой кислоты -

Валидол - Valudolum.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций		044-55/ 36 беттің 92 беті

Раствор ментола а ментоловом эфире изовалериановой кислоты. Прозрачная маслянистая бесцветная жидкость с запахом ментола. Практически нерастворим в воде, очень легко растворим в спирте.

### Terpinum hydratum

Терпингидрат - Terpinum hydratum

Бесцветные прозрачные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, слабо горького вкуса. Мало растворим в воде, растворим в спирте. Лекарственная форма; таблетки. Отхаркивающее средство

Бициклические терпеноиды представляют собой кетоны  
 Камфора

Камфора - Camphora.

Белые кристаллические куски, или бесцветный кристаллический порошок, или прессованные плитки с кристаллическим строением, слипающиеся в комки. Мало растворима в воде, легко растворима в спирте, эфире, жирных маслах. Лекарственная форма; раствор камфоры в масле для инъекций. Стимулятор ЦНС, кардиотоническое средство

Бромкамфора

Бромкамфора - Bromcamphora. Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок камфорного запаха и вкуса. Очень мало растворим в воде, легко растворим в спирте, эфире и жирных маслах. Лекарственная форма: таблетки. Успокаивающее средство

Кислота сульфокамфорная

Кислота сульфокамфорная - Acidum sulfocamphocatum. Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок. Очень легко растворима в воде и спирте, мало растворима в эфире. Применяют для приготовления сульфокамфокаина

Сульфокамфокаин 10% для инъекций - Sulfocamphosainum Бесцветная или слегка желтоватая жидкость  
 Стимулятор ЦНС, кардиотоническое средство

Физические и физико-химические свойства

Как правило, все терпены – это легко летучие соединения с характерным запахом (воздействуют на дыхательный центр). Таким свойством обладают ментол, валидол,



ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций		044-55/ 36 беттің 93 беті

камфора, в меньшей степени – ретинол. Терпингидрат запаха не имеет. Ментол летуч, Тпл 41-44 оС. У камфоры Тпл 174-180 оС, но она легко возгоняется при комнатной температуре. Поэтому ментол и камфору хранят в отдельном шкафу, в плотно закрытых банках.

Ретинола ацетат имеет Тпл 51-57 оС, очень легко окисляется на воздухе, поэтому его хранят в запаянных в токе азота ампулах, в холодильнике.

Ментол и камфора образуют друг с другом и с различными фенолами эвтектические смеси, что используется в стоматологии.

ЛС этой группы не растворимы в воде, но растворимы в органических растворителях и жирных маслах. Это обуславливает выбор соответствующих лекарственных форм: ментол применяют в виде спиртовых и масляных растворов, мазей и аэрозолей; камфору и ретинола ацетат – в виде масляных растворов; водорастворимое производное камфоры сульфокамфокаин – в виде 10% водного раствора для инъекций, что исключает осложнения в виде олеом, возможные при инъекциях масляных растворов камфоры.

Все терпены имеют в своей структуре центры хиральности, являются оптически активными соединениями. Это свойство используется как характеристика подлинности доброкачественности препаратов (удельное вращение). Фармакологическая активностью обладают не все изомеры препаратов. У ментола активен только  $\lambda$ -ментол, у терпингидрата в медицинской практике применяется только цис-изомер в виде гидратной формы, транс-изомер не образует гидратной формы и фармакологической активностью не обладает. У камфоры применяются и право-, и левовращающие изомеры, а для наружных целей допускается применение рацемата.

Характерным свойством терпенов является их легкая изомеризация под действием света, температуры, рН-среды, катализаторов, что обуславливает их многообразные взаимопревращения. Это свойство используется при получении ЛС данной группы, не может отмечаться и в процессе хранения.

Некоторые терпены поглощают свет в УФ-области спектра: камфора и ее производные – благодаря наличию кето-группы в структуре молекулы, ретинол – благодаря наличию сопряженных двойных связей

#### Сравнительная характеристика применения в медицине

Производные терпеноидов в зависимости от способа введения обладают общими и специфическими фармакологическими действиями. Общие – при наружном (местном) применении. Они оказывают раздражение и местнообезболивающее действие, сопровождающееся ощущением холода, легкого жжения и покалывания, а также слабыми антисептическими свойствами. (ментол, камфора). При введении внутрь, парентерально, свойства несколько отличаются: камфора тонизирует дыхательный центр, улучшает легочный кровоток, функции миокарда. Недостаток масляного раствора камфоры 20% для инъекций в том, что действует медленно, поэтому получили сульфокамфорную кислоту, сульфокамфокаин – водорастворимый лекарственный препарат, действует быстрее, чем камфора.

Ментол (per os) имеет успокаивающее на ЦНС действие. Его препарат валидол - 25%-30% р-р ментола в ментоловом эфире изовалериановой кислоты обладает пролонгированным действием ментола.

Ретинола ацетат по фармакологическому действию резко отличается от своих структурных аналогов. Витамин А- фактор роста. Недостаток вит.А вызывает исхудание,

<p>QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ</p>		<p>SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»</p>
<p>Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций</p>		<p>044-55/ 36 беттің 94 беті</p>

высыхание роговицы глаза (куриную слепоту), понижение сопротивляемости организма к инфекционным заболеваниям. In vivo ретинол образуется из бета-каротина пищевых продуктов в жирорастворимый ретинол. В In vivo ретинол окисляется в альдегид 11-транс-ретиноль, который под действием фермента ретинолизомеразы превращается в 11-цис-ретиноль, а затем связывается в палочках сетчатки, с образованием светочувствительного фермента родопсина.

Источники получения:

природные  
синтетический способ

Природный ментол получают из эфирного масла мяты перечной. Синтетический – из тимола или ментона, содержащегося в в мятном масле.

По ГФ X примесь тимола опред. + конц.  $H_2SO_4 + HNO_3$  конц. в лед.

$CH_3COOH$  не должно быть зеленого окрашивания. В настоящее время существует более чувств. метод (до 0,05%) определения тимола – УФ – спектрофотометрия при длине волны  $\lambda = 275 - 276$  нм. Природный ментол может содержать неоментол; синтетический препарат – примеси неоментола и изоментола.

Терпингидрат получают из лимонена, содержащимся в эфирном масле лимона, тмина, хвойного дерева. Из лимонена гидратацией в кислой среде по правилу Морковникова получают двухатомный спирт терпин, который превращают в кристаллогидрат.

Использование кислой среды обуславливает возможность присутствия примесей терпинолов – определяют путем возгонки препарата – чистый препарат должен возгоняться без запаха; определяют также кислотность и щелочность.

d- камфора природная, получают из камфорного дерева, произрастающего в Японии и Китае.

l – камфору получ. из пихтового масла (пихтовые ветки), содержащего борнилацетат, его омыляют, затем окисляют [O]:

Синтетическую камфору получают способом, предложенным Тищенко В.Е., из пинена.

Примесями могут быть: камфен, трициклен, спирты-борнеол, изоборнеол.

Роль стереоизомерии в методах анализа терпеноидов

Сtereoхимические свойства терпеноидов могут быть использованы для анализа, идентификации, чистоты и количественного содержания.

Для всех терпеноидов, кроме терпингидрата, характерен специфический запах.

Существует определенная зависимость запаха от строения терпеноидов, пространственного экранирования функциональных групп. Впервые идею о влиянии особенностей химического строения молекулы на запах органических соединений высказал А.М. Бутлеров. Действительно, содержащие по 10 атомов С, но отличающиеся строением и количеством двойных связей цитраль и дециловый альдегид, имеют различные запахи: цитраль – запах лимонов, дециловый альдегид – апельсинов. Ментол и камфора отличаются друг от друга оттенком запаха (один – спирт, др. – кетон). Запах имеют продукты окисления терпингидрата (+к.  $H_2SO_4$  = запах) – это реакция подлинности препарата по ГФ X. Но терпингидрат должен возгоняться без запаха, запах обусловлен наличием примесей терпинеолов.

За счет ассиметрических атомов С терпеноиды имеют изомеры и рацематы. Изомеры отличаются др. от др. по запаху, вкусу, агрегатному состоянию, что может быть



<p style="text-align: center;"> ONTÜSTIK-QAZAQSTAN  <b>MEDISINA</b>  <b>AKADEMIASY</b>  «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ </p>		<p style="text-align: center;">   SOUTH KAZAKHSTAN  <b>MEDICAL</b>  <b>ACADEMY</b>  АО «Южно-Казахстанская медицинская академия» </p>
<p style="text-align: center;">Кафедра фармацевтической и токсикологической химии</p>		044-55/ 36 беттің 95 беті
<p style="text-align: center;">Комплекс лекций</p>		

использовано для идентификации, а также по углу вращения, чем можно определить чистоту препарата. Ментол может иметь примеси изомеров: неоментол, изоментол.

Неоментол токсичен, жидкий. Поэтому при получении синтетического ментола его очищают от жидкой фракции.

Физико-химические свойства и методы анализа

Все препараты, кроме валидола и сульфокамфокаина (они – жидкости) – кристаллические вещества. Растворимость – относительная оценка чистоты. Все препараты очень мало растворимы в H<sub>2</sub>O или практически нерастворимы – нет полярных заместителей, кроме СКК и СК кайна – хорошо растворимы в H<sub>2</sub>O за счет – SO<sub>2</sub> группы. Влажный ментол – признак наличия примеси неоментола. Ментол и камфора образует эвтектические смеси с фенолом, хлоралгидратом, тимолом.

Т плавления вещества не рекомендуется высушивать, т.к. препараты возгоняются.

t пл терпингидрата 115-117 снижается при потере кристаллизационной воды. Высокую t имеет СКК 192-195 С.

Подлинность

Может быть установлена физико-химическими методами:

1. Уд. вращения – поляриметрия
2. Уф – спектрофотометрия: камфора имеет  $\lambda_{max}=240$  нм; ретинола ацетат  $\lambda_{max} = 326$  нм.

Сульфокамфорная кислота СКК

1. после минерализации ( $NaNO_3 + Na_2CO_3 +$  к. HCl) обнаруживают SO<sub>4</sub>-2
2. на кето-группу:

N - NH

преп. + H<sub>2</sub>N - NH

NO<sub>2</sub>

NO<sub>2</sub>

NO<sub>2</sub>

NO<sub>2</sub>

желто-оранжевый осадок

сульфокамфокаин СК

- определение новокаина

- определение СКК

Ментол и валидол

1. ванилин + к H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> желтое малиново-красное

Терпингидрат: 1. FeCl<sub>3</sub> + бензол синее окрашивание, химизм не выяснен, вероятно идет окисление.

2. + к H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> жидкость мутнеет и приобретает ароматный запах терпинеолов;

Bromcamphora. 3-Бром-1,7,7-триметил-бицикло [2,2,1] гептанон-2.

Описание: Бесцветные кристаллы, белый кристаллический порошок характерного вкуса.

Растворимость: Мало растворим в воде, легко в спирте, эфире, хлороформе.

Подлинность:

БК + 3NaOH + Zn NaBr + Na<sub>2</sub>ZnO<sub>2</sub> + камфора (см. ЛВ, сод. карбонильную группу)

Количественное определение: Определяют по NaBr по методу Фольгарда после минерализации.

БК + 3NaOH + Zn NaBr + Na<sub>2</sub>ZnO<sub>2</sub> + камфора.

<p style="text-align: center;">             ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН  <b>MEDISINA</b>  <b>AKADEMIASY</b>              «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ           </p>		<p style="text-align: center;">              SOUTH KAZAKHSTAN  <b>MEDICAL</b>  <b>ACADEMY</b>              АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»           </p>	
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии			044-55/
Комплекс лекций			36 беттің 96 беті

$\text{NaBr} + \text{AgNO}_3$  точн. избыток  $\text{AgBr} \downarrow + \text{NaNO}_3$

$\text{AgNO}_3 + \text{NH}_4\text{SCN} \rightarrow \text{AgSCN} \downarrow + \text{NH}_4\text{NO}_3$

КТТ (бурое окрашивание):  $3\text{NH}_4\text{SCN} + \text{FeNH}_4(\text{SO}_4)_2 \rightarrow \text{Fe}(\text{SCN})_3 \downarrow + 2(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$   
 $f(\text{NaBr})=1$ ;

Хранение: В хорошо укр. банках оранжевого стекла в защищенном от света месте, в прохладе.

Применение: Средство, успокаивающее ЦНС

Camphora

Натуральная праворащающая d-camphora получается из камфорного дерева.

Синтетическая леворащающая l-camphora из пихтовых.

С 1985 г. ФС – испытание рацемической камфоры для инъекционных препаратов.

Подлинность – не доказывается.

По зарубежным ФС:

1. ИК-спектроскопия
2. УФ спектроскопия спиртового раствора
3. Температура плавления гидразина и оксима камфоры.

Продукты конденсации с фурфуролом:

С бензальдегидом дает красное окрашивание.

Количественное определение:

По ГФ НЕ ТРЕБУЕТСЯ!

Хроматография (подлинность, количественное определение, чистота)

КО (не ГФ):

- 1). Гидроксиламинный (оксимовый).

Камфора +  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl} \rightarrow$  Оксим камфоры  $\downarrow$  (вместо  $=\text{O}$ ,  $=\text{N}-\text{OH}$ ) +  $\text{HCl}$

Осадок определяют гравиметрически, или по  $\text{HCl}$  алкалиметрически (инд БТС,  $\Theta=\text{M.m}$ ,  $f=1$ )

- 2). Фенилгидразиновый.

Камфора +  $\text{Ph}-\text{NH}-\text{NH}_2 \cdot \text{HCl} \rightarrow$  Фенилгидразин камфоры  $\downarrow$  (вместо  $=\text{O}$ ,  $=\text{N}-\text{NH}-\text{Ph}$ ) +  $\text{HCl}$

Далее все также, как в методе 1.

- 3). Фотокалориметрия с бензальдегидом.

Чистота препаратов

1. Примесь тимола в ментоле определяют + к раствору препарата лед.  $\text{CH}_3\text{COOH} + \text{K}$   
 $\text{H}_2\text{SO}_4 + \text{K HNO}_3$  не должно быть зеленого окрашивания (см. выше)

2. примесь тимола определяют в последнее время по УФ – спектрам. Для тимола  $\lambda_{\text{max}} = 275 \pm 1 \text{ нм}$ .

3. примесь неоментола – по агрегатному состоянию

Чистота камфоры определяют методом ГФ X (не фармакопейный). Органические примеси – камфен, трициклен, борнеол, изоборнеол, фенхон, изофенхон – определяют с  $\text{K H}_2\text{SO}_4$ .

Поэтому основные вещества в преп. ~ 90-95 %.

Колич. опред.

Ментол

по ГФ X – метод ацетилирования



ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций		044-55/ 36 беттің 97 беті

Валидол – нейтрализацией после омыления



Терпингидрат кол. по ГФ Х не определяют, можно ФЭК по реакции фосфорновольфрамовой кислотой

Камфора I. в субст. по ГФ Х количественно не определяется  
 2. раствор камфоры 20% в масле весовой м-д по оксиму.

Бромкамфора

Обратная аргентометрия после минерализации.

СКК

нейтрализация

СКкаин

1. СКК – нейтр.

2. Новокаин– нитритометрия.

Общая реакция для моно- и бициклических терпенов

Это реакция конденсации с ароматическими альдегидами (например, с ванилином) в присутствии концентрированной  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . она характерна для ментола, валидола и камфоры, имеющих свободное  $\alpha$ -положение в цикле по отношению к спиртовому гидроксиду или кето-группе:

П

Продукт реакции окрашен в малиновый цвет за счет наличия в структуре системы сопряженных двойных связей.

При конденсации камфоры с ванилином в присутствии концентрированной  $\text{H}_2\text{SO}_4$  образуется продукт реакции аналогичного строения.

ОНТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций		044-55/ 36 беттің 98 беті

При конденсации камфоры с другими альдегидами, например с парадиметиламинобензальдегидом, образуется продукт конденсации, окрашенный в красный цвет, с фурфуролом – в фиолетовый:

Реакции, характерные для моноциклических терпенов

#### 1) Образование сложных эфиров

Общим свойством спиртов является их способность образовывать сложные эфиры с кислотами. Это свойство используется при получении валидола, который является 25% раствором ментола в метиловом эфире изовалериановой кислоты.

Реакция этерификации ментола уксусным ангидридом используется в количественном анализе ментола методом ацетилирования.

2) Реакция дегидратации в присутствии концентрированной  $H_2SO_4$  включена в ГФ как реакция подлинности на терпингидрат:

Реакции окисления

Ментол как вторичный спирт может окисляться до кетона-ментона, который, как и ментол, является компонентом мятного масла.

Терпингидрат при взаимодействии со спиртовым раствором хлорида окисного железа в процессе выпаривания образует карминно-красное, фиолетовое и зеленое окрашивание в различных местах чашки, переходящее в синий цвет при добавлении бензола. Вероятно, происходит окисление терпингидрата с извлечением продуктов окисления бензолом.

Реакции, характерные для бициклических терпенов

Реакции присоединения-отщепления на кето-группу.



ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Комплекс лекций		044-55/ 36 беттің 99 беті

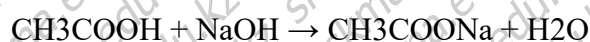
При взаимодействии кетогруппы с гидроксиламином образуются оксимы, а с производными гидразина – гидразоны. Образующиеся продукты – кристаллические вещества, характеризующиеся четкой Тпл, что можно использовать для характеристики подлинности или при количественном анализе ЛС:

Анализ качества индивидуальных лекарственных веществ  
**Ментол**

Для определения подлинности ментола ГФ Х рекомендует реакцию с ванилином в среде концентрированной H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: появляется желтое окрашивание, переходящее в малиново-красное добавлении 1 мл воды.

Для характеристики подлинности и чистоты препарата в ГФ включены также и физико-химические константы: его Тпл (41-44 оС) и удельное вращение. Лекарственное вещество – это левовращающий изомер ментола – 1-ментол, получаемый из мятного масла. Количественное определение ментола по ГФ проводят методом ацетилирования, нагревая препарат на песчаной бане в течение 2 ч с раствором ангидрида уксусного в безводном пиридине (применения обратный холодильник):

На 2-й стадии избыток уксусного ангидрида добавлением воды переводят в уксусную кислоту и титруют ее 0,5 М раствором гидроксида натрия (индикатор фенолфталеин):



Параллельно проводят контрольный опыт при комнатной температуре:

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044-55/
Комплекс лекций		36 беттің 100 беті

#### Валидол

Это прозрачная маслянистая жидкость с запахом ментола, представляющая собой раствор ментола в метиловом эфире изовалериановой кислоты.

Подлинность препарата определяют по реакции на ментол.

Количественное определение валидола по ГФ проводят по содержанию метилового эфира изовалериановой кислоты. Препарат подвергают омылению 1 М спиртовым раствором гидроксида калия (кипятят 5 ч с обратным холодильником). Избыток гидроксида калия оттитровывают 0,5 М раствором кислоты хлороводородной (индикатор – фенолфталеин).

#### Терпингидрат

Для определения подлинности терпингидрата ГФ предлагает 2 реакции:

- 1) реакция дегидратации с концентрированной  $H_2SO_4$  – раствор мутнеет и приобретает ароматный запах терпинеола;
- 2) после выпаривания препарата со спиртовым раствором хлорида окисного железа образуются окрашенные продукты, которые при извлечении в бензол дают синее окрашивание.

Количественное определение терпингидрата в ГФ не приводится, но его можно определить методом ФЭК по реакции с фосфорно-молибденовой кислотой, которая за счет восстановительных свойств препарата переходит в молибденовый синий. Реакция не специфична, ее можно использовать для многих соединений, способных к окислению.

В таблетках терпингидрат определяют гравиметрическим методом.

#### Камфора

Для подтверждения подлинности камфоры в ГФ включена реакция с ванилином в среде концентрированной  $H_2SO_4$ . Кроме того, физические свойства камфоры и физико-химические константы (Тпл, удельное вращение) также являются важными характеристиками подлинности и доброкачественности препарата.

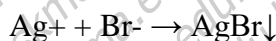
Количественное определение камфоры в ГФ не приводится. Для этой цели можно предложить методы, основанные на взаимодействии камфоры по кето-группе с гидроксиламином или с производными гидразина. Нерастворимый продукт реакции (оксим) можно определить гравиметрическим методом или оттитровать выделившееся эквивалентное количество кислоты хлороводородной стандартным раствором натрия гидроксида.

#### Бромкамфора

Испытание подлинности для бромкамфоры основано на доказательстве ковалентно-связанного галогена в молекуле. Лекарственное вещество подвергают минерализации путем нагревания с цинковой пылью в щелочной среде. Далее в фильтрате обнаруживают бромид-ионы по реакции с хлорамином в присутствии хлороформа.

Количественное определение проводят на основе той же реакции, используя argentометрическое титрование для определения образовавшегося эквивалентного количества бромид-иона (индикатор – квасцы железоаммониевые в смеси с аммония тиоцианатом; при этом образуется окрашенный в красный цвет железа (III) тиоцианат).

На 1-й стадии титрования серебра нитрат взаимодействует с бромид-ионом:



ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044-55/
Комплекс лекций		36 беттің 101 беті

Затем титрант реагирует с железа (III) тиоцианатом, обесцвечивая последний:



Поэтому из общего объема раствора серебра нитрата, пошедшего на титрование, вычитают объем добавленного ранее раствора аммония тиоцианата.

Сульфокамфокаин 10% для инъекций

Это водорастворимое производное камфоры, представляющее собой Оль органической кислоты (сульфокамфорной) и органического основания (новокаин). При определении подлинности препарата доказывают наличие в структуре кето-группы по реакции образования 2,4-динитрофенилгидразона. Наличие сульфогруппы в органической части молекулы – по реакции с бария хлоридом после минерализации препарата путем сплавления с натрия карбонатом и натрия нитратом.

Новокаин открывают после экстрагирования его в хлороформ. Далее хлороформ отгоняют и новокаин обнаруживают по реакции образования азокрасителя (ароматическая аминогруппа).

Количественное определение включает определение содержания новокаина в препарате методом нитритометрии (индикатор тропеолин 00 плюс метиленовый синий) и кислоты сульфокамфорной алкалиметрическим методом в присутствии смеси из спирта и хлороформа, предварительно нейтрализованной по фенолфталеину (для экстрагирования новокаина):

В процессе титрования выделяется основание новокаина, которое экстрагируется в спирто-хлороформный слой.

Иллюстративный материал:

- таблицы;
- презентация Microsoft Power Point.
- формулы лекарственных препаратов изучаемого раздела

Литература:

1. А.П.Арзамасцев. Фармацевтическая химия: учебное пособие, 3-е изд., испр.-М.:ГЭОТАР-Медиа, 2006.-640 с.
2. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2-х ч: учебное пособие, 4-е изд., перераб. и доп.-М.: МЕДпресс-информ. 2007.-624с.



<p> ONTÜSTIK-QAZAQSTAN  <b>MEDISINA</b>  <b>AKADEMIASY</b>  «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ </p>	<p>  SOUTH KAZAKHSTAN  <b>MEDICAL</b>  <b>ACADEMY</b>  АО «Южно-Казахстанская медицинская академия» </p>
<p> Кафедра фармацевтической и токсикологической химии  Комплекс лекций </p>	<p> 044-55/  36 беттің 102 беті </p>

3. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Э.Н. Аксенова, О.П. Андрианова, А.П. Арзамасцев и др. - М.: Медицина, 2001.- 384 с.

4. Государственная фармакопея Республики Казахстан

1. Арыстанова Т.А., Ордабаева С.К. Стандартизация лекарственных средств. Учебное пособие. – Алматы, 2002.- 98с.

На казахском языке\*

1.Бейсенбеков А.С. Фармацевтикалық химия оқулығы. Алматы, 1999 ж.-440б.

Контрольные вопросы

1. Дайте латинское и рациональное название лекарственных препаратов, производных моно- и бициклических терпенов.

2. Как проводят обнаружение специфических примесей в лекарственных препаратах, производных терпенов.

3. Как используются физические и химические свойства терпеноидов в их анализе.

Напишите химизм реакций.

4. Какими способами определяют примесь тимола в ментоле?

5. Назовите методы количественного определения ментола.

6. Какими методами проводят количественное определение валидола?

7. Как применяются препараты терпеноидов

8. Хранение препаратов терпенов