

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ  SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 1 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»	



Кафедра фармацевтической и токсикологической химии
Лекционный комплекс
«Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»
Образовательная программа «6В10106 - «Фармация»»

Код дисциплины	OMIALS 1203
Дисциплина	Общие методы исследования и анализ лекарственных средств
Пререквизиты:	Аналитическая химия, органическая химия
Постреквизиты:	Фармацевтическая химия, токсикологическая химия, фармакогнозия
Цикл:	БД
Учебный год	2023-2024
Курс	I
Семестр	II
Количество кредитов (ECTS):	150 часов/5 кредитов
Компонент:	ВК

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ  SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 2 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»	

Лекционный комплекс разработан с рабочей программой дисциплины (силлабусом) «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств» и обсужден на заседании кафедры фармацевтической и токсикологической химии

Протокол №19 , 12.06. 2023ж.

Зав.кафедрой, профессор



Ордабаева С. К.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ  SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 3 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»	

ЛЕКЦИЯ №1

1. Тема:. Введение в фармацевтическую химию. Общие фармакопейные методы исследования ЛС по показателям качества: описание, растворимость, идентификация 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;
- установление подлинности лекарственных средств на основе физических свойств;
- установление подлинности лекарственных средств на основе химических свойств ЛС.

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

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/	
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»	4 стр. из 48	

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 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, фуродонин, 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, преращающихся 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

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ  SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»	5 стр. из 48

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 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 30⁰С, результат наблюдают после охлаждения раствора до 20⁰С 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 2⁰С. Температура плавления - постоянная характеристика для индивидуального ЛВ. В присутствии даже небольшого количества примесей она изменяется, что используется для подтверждения степени чистоты ЛВ.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ  SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 6 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»	

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 1см³) 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).

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».

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.

QONTUSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		044-55/ 7 стр. из 48

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

электронные ресурсы:

ONTÜSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044-55/ 8 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		

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: I МГМУ; 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 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
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 методы исследования лекарственных средств используются в фармацевтическом анализе?
2. По каким физическим свойствам устанавливают подлинность ЛС?
3. Как установить подлинность лекарственных средств на основе химических свойств ЛС?

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ  SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 9 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»	

ЛЕКЦИЯ №2

1. Тема: Общие фармакопейные методы исследования ЛС по показателям качества: 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

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;
- 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.

Испытания на чистоту по физическим и химическим свойствам

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

pH 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 pH. Несоответствие препарата по данному показателю является следствием наличия примесей более кислого или основного характера, чем само исследуемое вещество.

pH 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.

pH 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

QONTÜSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		
		044-55/ 10 стр. из 48

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 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 прокалывания 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.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SKMA — 1979 —	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044-55/ 12 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		

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.1-Алматы: «Әверо», 2015.-592 б.
10. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық.т.2-Алматы: «Әверо», 2015.-602б.
11. Турсубекова, Б.И. Бейорганикалық дәрілік заттарды талдау: оқу құралы.- Алматы: «Әверо», 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., 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.
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, 16th edition.- 2013.
19. The International Pharmacopoeia, 5th ed. – Geneva: WHO.- 2015.
20. The United States Pharmacopeia, 38 National Formulary 33.-2015.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ  SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 13 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»	

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., Надирова 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 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. pH 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.

ЛЕКЦИЯ №3

1. Тема: Фармакопейные испытания на наиболее часто встречающиеся примеси (хлориды, сульфаты и т.п.). Родственные примеси.

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 чистоты лекарственных средств;
- установление чистоты лекарственных средств на основе физических свойств;
- установление чистоты лекарственных средств на основе химических свойств ЛС;
- родственные примеси.

Определение чистоты лекарственных средств

ONTÜSTİK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ  SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 14 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ 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» (Cl^- , SO_4^{2-} , Zn^{+2} , NH_4^+ , As^{+3} , Fe^{+3} , Pb^{+2} , 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-химическими методами. Наиболее распространенный способ определения родственных примесей - это хроматографический метод (ТСХ, ВЭТХС) 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 снижает 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.

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).

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		044-55/ 15 стр. из 48

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.

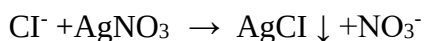
Эталонный способ определения примесей

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

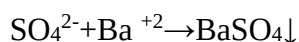
Испытания на примесные ионы

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 определяются по реакции с хлоридом бария в среде кислоты хлороводородной

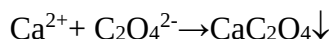


При наличии примеси сульфатов в испытуемом растворе появляется муть.

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 K_2HgI_4 в KOH) с аммиаком и солями аммония дает желтое окрашивание или бурый осадок.

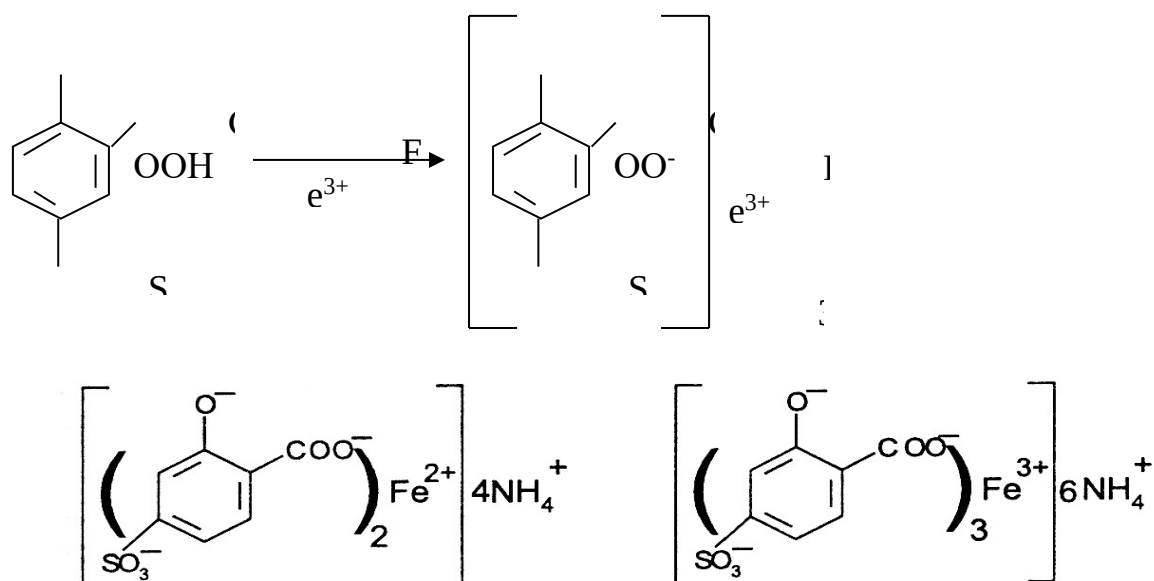


Соли кальция. Примесь солей кальция определяют с оксалатом аммония по появлению мути



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.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине		16 стр. из 48
«Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		



Соли цинка. Примесь солей цинка определяется по образованию мути с K₄Fe(CN)₆
 $3Zn^{+2} + K_4Fe(CN)_6 \rightarrow K_2Zn_3[Fe(CN)_6]_2 \downarrow$

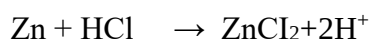
Соли тяжелых металлов. Примесь солей тяжелых металлов определяют натрия сульфидом в уксуснокислой среде по появлению бурого окрашивания раствора.
 $Pb^{2+} + S^{2-} \rightarrow PbS \downarrow$

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.

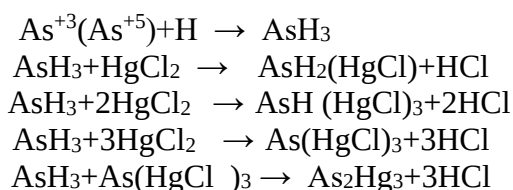
ГФ XI для определения примеси мышьяка рекомендует два метода. Первым методом (Зангера-Блека) можно определить примесь мышьяка в лекарственных средствах в допустимых пределах, вторым методом (Буго-Тиле) устанавливается только наличие или отсутствие примеси мышьяка в любых его соединениях.

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



ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине		17 стр. из 48
«Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		



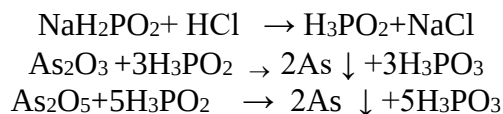
Определение проводится в приборе, состоящем из конической колбы, в которую вставлена пробка со стеклянной трубкой, в отверстие которой опускается бумага, смоченная сулемой. Образующиеся в процессе реакции летучие продукты, которые могут реагировать с сулемой, улавливаются ватой, пропитанной свинца ацетатом 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 ртутным 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 гипохлорита натрия в соляно-кислой среде.



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

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.

ONTÜSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044-55/ 18 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		

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.
30. Контроль качества и стандартизация лекарственных средств: методическое пособие / под ред. Раменской Г. В., Ордабаевой С. К.-М: I 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: «Эверо», 2015.-592 б.
18. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық.т.2-Алматы: «Эверо», 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., Қарақұлова А.Ш. Глицирризин қышқылы тундыларының дәрілік препараттарының бірыңғайланған сапасын бақылау әдістемелерін жасау: ғылыми-әдістемелік нұсқау.-Шымкент: «Әлем».- 2013.-92 б.

ONTÜSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ  SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 19 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»	

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: I 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., 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.
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, 16th edition.- 2013.
29. The International Pharmacopoeia, 5th 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 по физическим свойствам определить чистоту лекарственных средств?
2. Классификация чистоты лекарственных средств;

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ  SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 20 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»	

3. Установление чистоты лекарственных средств на основе физических свойств;
4. Установление чистоты лекарственных средств на основе химических свойств
- ЛС;
5. Родственные примеси.

ЛЕКЦИЯ №4

1. Тема: Фармакопейные испытания на количественное определение ЛС титриметрическими методами и инструментальными методами анализа..

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 количественного определения;
- Гравиметрический (весовой) метод анализа;
- Титриметрический (объемный) метод анализа.

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 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 (акватметрия), 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 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.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ  SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 21 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»	

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

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.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ  SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 22 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»	

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 объёмным 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.

Объёмные 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 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 алкалиметрией. При количественном определении щелочей в качестве титрованных растворов применяются растворы сильных кислот HCl и H₂SO₄. 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,

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине		23 стр. из 48
«Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		

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 уравнять 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_4 , называют перманганатометрией, йода I_2 в растворе KI (KI_3) - иодометрией, бихромата калия $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ - хроматометрией, солей четырехвалентного церия $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ - цериметрией, бромата калия KBrO_3 - броматометрией.

Перманганатометрия. Метод перманганатометрии основан на применении в качестве титранта раствора перманганата калия KMnO_4 . 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.

Судя по числовому значению стандартного потенциала пары $\text{I}_2/2\text{I}^-$ - (-0,545В), свободный йод (или $[\text{I}_3]^-$) 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 ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$). Тиосульфат натрия является восстановителем, окисляющимся йодом до тетрагидратата натрия.

Метод осаждения. Метод осаждения объединяет объемно-аналитические определения, основанные на реакции образования осадков малорастворимых соединений.

ONTUSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		
		044-55/ 24 стр. из 48

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 отсутствии индикатора: $\text{AgHal} + \text{HalAg}$. 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 Cl^- ионами и выполняемой в присутствии индикатора - раствора хромата калия ($\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$).

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 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,

Комплексометрия. Методы комплексообразования основаны на использовании реакции образования комплексных соединений. Пользуясь методами комплексообразования, можно количественно определять разнообразные катионы (Ag^+ , Hg^{2+} , Al^{3+} и др.) и анионы (CN^- , F^- , Cl^- и др.), склонные вступать в реакции комплексообразования. Особое положение среди методов комплексообразования занимает так называемая комплексометрия (комплексометрическое титрование), основанная на применении реакции образования прочных комплексных соединений с нитрилукусной, этилендиаминтетрауксусной и другими аминополикарбоновыми кислотами, дающими

ONTÜSTİK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ  SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 25 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»	

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 допускаемой 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 допускаемой 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 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 (макровариант объемного анализа, если бюретка на 25 мл) и 5–10 мл (полумикровариант объемного анализа, бюретка на 5–10 мл). В методике количественного определения, как правило, приводятся навеска анализируемого образца и концентрация титранта, а объем расходуемого на титрование титрованного раствора не

ONTÜSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ  SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 26 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»	

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 макроварианте 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:

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: I 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.
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:

ONTÜSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине		27 стр. из 48
«Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		

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., 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.
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, 16th edition.- 2013.
39. The International Pharmacopoeia, 5th ed. – Geneva: WHO.- 2015.
40. The United States Pharmacopeia, 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 пособие. - М.: "Литтерра", 2016. - 352 с.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине		28 стр. из 48
«Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		

21. Ордабаева С.К., Надирова 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. 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 №5

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

2. Цель: формирование у обучающихся знаний неорганические ЛС, производные элементов VIII– 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 p-элементов;
- VIII группа периодической системы элементов.

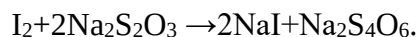
VII группа периодической системы p-элементов

Главную подгруппу составляют водород и галогены: фтор, хлор, бром, йод и астат. По содержанию в организме хлор относится к макроэлементам, а остальные - к

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ  SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 29 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»	

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:



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 20 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,

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ  SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 30 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»	

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.

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.

VIII группа периодической системы элементов

В группу входят железо, кобальт, никель и другие металлы. В клинике применяют железа сульфат (II), который получают, растворяя избыток восстановленного железа в 25-30%-ном растворе серной кислоты при нагревании до 80 °С.

ONTÜSTİK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ  SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 31 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»	

Препарат легко растворим в воде. ГФ РК рекомендует для обнаружения катиона железа реакцию образования синего осадка берлинской лазури при действии гексацианоферрата калия.

Сульфат-ион обнаруживают по реакции с раствором хлорида бария.

Для количественного определения используют реакцию окисления ионов железа (II) в ионы железа (III) с помощью титрованного раствора перманганата калия. Простым методом определения железа (II) является цериметрия. Определение общего содержания железа в лекарственных средствах и установление его примеси проводят методом рентгенофлуоресцентной спектроскопии. Из препаратов железа известны целый ряд лекарственных форм, в которые входят железо (II) и железо-ионы (III).

4. Иллюстративный материал:

- таблицы;
- презентация Microsoft Power Point.

5. Литература

основная:

на русском языке:

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

ONTUSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		044-55/ 32 стр. из 48

на казахском языке:

33. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық.т.1-Алматы: «Әверо», 2015.-592 б.
34. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық.т.2-Алматы: «Әверо», 2015.-602б.
35. Турсубекова, Б.И. Бейорганикалық дәрілік заттарды талдау: оқу құралы.- Алматы: «Әверо», 2016. - 120 бет. С
36. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2008.-1 Т.-592б.
37. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2009.-2 Т.-804б.
38. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2014.-3 Т.-709б.
39. 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
40. 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:

41. 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).
42. 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.
43. Ордабаева, С. К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений Шымкент: «Әлем», 2012. - 300 с.
44. 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.
45. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: учебник / под ред. Т. В. Плетневой. - Электрон. текстовые дан. (50,6Мб). - М : ГЭОТАР-Медиа, 2017
46. The British Pharmacopoeia (BP 2016). – London The Stationery Office.-2016.
47. The European Pharmacopoeia 8.4.- EDQM.-2015.
48. The Japanese Pharmacopoeia, 16th edition.- 2013.
49. The International Pharmacopoeia, 5th ed. – Geneva: WHO.- 2015.
50. The United States Pharmacopoeia, 38 National Formulary 33.-2015.

дополнительная:

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

ONTUSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине		33 стр. из 48
«Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		

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

27. Ордабаева С.К., Надирова С.Н. Унифицированные методики хроматографического анализа лекарственных форм метронидазола: научно-методические рекомендации.-Шымкент: «Әлем», 2015. – 84 с.
28. English for the pharmaceutical industry: textbook / M. Bucheler [and etc.]. - New York: Oxford University Press, 2014. - 96 p. +эл. опт. диск (CD-ROM).
29. Cairns, D. Essentials of pharmaceutical chemistry: textbook / D. Cairns. - 4th ed. - London: [s. n.], 2013. - 308 p
30. 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 VIII-VII группы?
- 2) Дайте краткую характеристику ФА лекарственных препаратов галогенов и их солей, галогеноводородных кислот и галогенидов.
- 3) Особенности ФА ЛП VIII-VII группы периодической системы р-элементов.
- 4) Лекарственные препараты VIII-VII группы периодической системы элементов и их фармакопейный анализ.
- 7) Характеристика ЛП VIII группы периодической системы элементов.

ЛЕКЦИЯ №6

1. Тема: Неорганические ЛС, производные элементов VI–V групп периодической системы Д.И.Менделеева.

2. Цель: формирование у обучающихся знаний неорганические ЛС, производные элементов VI–V 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:

- VI группа периодической системы р-элементов;
- V группа периодической системы 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

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ  SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 34 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»	

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 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 °С 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_2O_2 . 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.

V группа периодической системы элементов

Из элементов этой группы в лечебной практике представляют интерес главная подгруппа, которая включает азот, фосфор, мышьяк, сурьму и висмут. Из соединений азота применяются раствор аммиака в воде, соли аммония, закись азота и нитрит натрия.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ  SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 35 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»	

Промышленный способ получения натрия нитрита основан на использовании отходов азотной кислоты, а также восстановлением расплавленного нитрата натрия свинцом. Препарат легко растворим в воде, трудно - в этаноле.

Водные растворы слабощелочной реакции проявляют как окислительные, так и восстановительные свойства. Он дает положительные реакции на натрий-ион, для этого используют дифениламин в кислой среде. От действия разведенной серной кислоты растворы препарата разлагаются с выделением красно-бурых паров диоксида азота.

Количественное определение основано на восстановительных свойствах препарата при взаимодействии с избытком титрованного раствора перманганата калия в кислой среде.

Препарат гигроскопичен, легко окисляется на воздухе, поэтому требует соответствующих условий хранения. Назначают как коронарорасширяющее средство.

4. Иллюстративный материал:

- таблицы;
- презентация Microsoft Power Point.

5. Литература

основная:

на русском языке:

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

ONTUSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		044-55/ 36 стр. из 48

на казахском языке:

41. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық.т.1-Алматы: «Әверо», 2015.-592 б.
42. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық.т.2-Алматы: «Әверо», 2015.-602б.
43. Турсубекова, Б.И. Бейорганикалық дәрілік заттарды талдау: оқу құралы.- Алматы: «Әверо», 2016. - 120 бет. С
44. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2008.-1 Т.-592б.
45. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2009.-2 Т.-804б.
46. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2014.-3 Т.-709б.
47. 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
48. 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:

51. 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).
52. 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.
53. Ордабаева, С. К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений Шымкент: «Әлем», 2012. - 300 с.
54. 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.
55. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: учебник / под ред. Т. В. Плетневой. - Электрон. текстовые дан. (50,6Мб). - М : ГЭОТАР-Медиа, 2017
56. The British Pharmacopoeia (BP 2016). – London The Stationery Office.-2016.
57. The European Pharmacopoeia 8.4.- EDQM.-2015.
58. The Japanese Pharmacopoeia, 16th edition.- 2013.
59. The International Pharmacopoeia, 5th ed. – Geneva: WHO.- 2015.
60. The United States Pharmacopoeia, 38 National Formulary 33.-2015.

дополнительная:

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

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине		37 стр. из 48
«Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		

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

33. Ордабаева С.К., Надирова С.Н. Унифицированные методики хроматографического анализа лекарственных форм метронидазола: научно-методические рекомендации.-Шымкент: «Әлем», 2015. – 84 с.
34. English for the pharmaceutical industry: textbook / M. Bucheler [and etc.]. - New York: Oxford University Press, 2014. - 96 p. +эл. опт. диск (CD-ROM).
35. Cairns, D. Essentials of pharmaceutical chemistry: textbook / D. Cairns. - 4th ed. - London: [s. n.], 2013. - 308 p
36. 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 (ФА) контролируют свойства лекарственных препаратов VI-V группы?
- 2) Дайте краткую характеристику ФА лекарственных препаратов галогенов и их солей, галогеноводородных кислот и галогенидов.
- 3) Особенности ФА ЛП VI-V группы периодической системы р-элементов.
- 4) Лекарственные препараты VI-V группы периодической системы элементов и их фармакопейный анализ.
- 7) Характеристика ЛП V группы периодической системы элементов.

ЛЕКЦИЯ №7

1. Тема: Неорганические ЛС, производные элементов IV–III; II – I групп периодической системы Д.И.Менделеева.

2. Цель: формирование у обучающихся знаний неорганические ЛС, производные элементов IV–III; II – I 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:

- I группа периодической системы элементов
- II группа периодической системы s-элементов
- III группа периодической системы р-элементов
- IV группа периодической системы р-элементов

I группа периодической системы элементов

Элементы главной подгруппы I группы носят название щелочных металлов, так как их оксиды при взаимодействии с водой образуют сильные гидроксиды (натрия гидрокарбонат NaHCO_3). Побочную подгруппу составляет медь, серебро и золото.

Препараты меди. В ГФ РК включен меди сульфат (II), получают действием серной кислоты на металлическую медь в присутствии окислителей:

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине		38 стр. из 48
«Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		



Для установления подлинности препарата используют свойство меди легко восстанавливаться из соединений. В качестве восстановителя используют железную пластинку, которая при соприкосновении с растворами меди сульфата покрывается красным налетом металлической меди.

Количественное определение основано на восстановлении катиона меди (II) до меди (I), или применяют комплексонометрический метод.

Меди сульфат применяют в качестве наружного антисептического вяжущего и прижигающего средства (0,25%-ный раствор), а также как антигельминтное.

Препараты серебра. В медицинской практике используют серебра нитрат и коллоидные препараты: колларгол и протаргол. Нитрат серебра получают воздействием на металлическое серебро избытка азотной кислоты. При этом серебро окисляется с образованием соли:



Препарат легко растворяется в воде с образованием нейтральных растворов. Для испытания подлинности используют методы на восстановление и способность к комплексообразованию.

Количественно препарат определяют тиоцианатометрическим методом. Хранят по списку А, в хорошо укупоренной таре. Назначают наружно как антисептик (1—2%-ные водные растворы).

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).

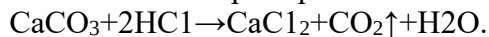
Магния сульфат легко растворим в воде, нерастворим в спирте, а магния оксид и магния карбонат основной практически нерастворимы в воде и в этаноле, но растворимы в разведенных кислотах.

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 комплексонометрическим 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 укупоренной таре, поскольку они хорошо взаимодействуют с влагой воздуха. Магния окись и магния карбонат основной применяют в качестве антацидных средств, а магния сульфат как слабительное, желчегонное, седативное, противосудорожное и спазмолитическое.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ  SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 39 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»	

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.

III группа периодической системы p-элементов

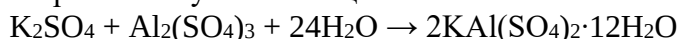
Главную подгруппу этой группы составляют бор, алюминий, галлий, индий и таллий. Только бор и алюминий имеют медицинское значение.

Препараты бора. В качестве лечебных средств применяют кислоту борную (H_3BO_3) и натрия тетраборат ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$). Получают из природных минералов, которые либо сами содержат борную кислоту (сассолин) и натрия тетраборат (бура, кернит), либо разрушаются с их образованием. Лекарственный препарат кислоты борной обычно получают разложением буры или борокальцита горячим раствором хлороводородной кислоты.

Натрия тетраборат - действием раствора карбоната натрия на кислоту борную или минерал борокальцит. Оба препарата растворимы в воде, кислота борная еще и в этаноле.

Подлинность препаратов бора устанавливают по реакции образования в присутствии этанола борноэтилового эфира. Если смесь поджечь, этанол горит пламенем, окаймленным зеленым цветом. Для КО используют кислотные свойства растворов кислоты борной в глицерине и щелочные свойства водных растворов натрия тетрабората, применяя методы титрования. Препараты назначают в качестве антисептических средств.

Соединения алюминия. В медицине находят применение квасцы (калия-алюминия сульфат - $\text{KAl}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$) - смешанная соль алюминия, калия и серной кислоты. Образуют кристаллогидрат - алюмокалиевые квасцы. Получают смешением горячих эквимольных водных растворов сульфатов соответствующих металлов, при охлаждении которых кристаллизуются квасцы.



Это белые гигроскопичные кристаллы, хорошо растворимые в воде. Квасцы являются вяжущим, местно противовоспалительным и кровоостанавливающим средством при заболеваниях кожи и слизистых оболочек.

IV группа периодической системы p-элементов

Главная подгруппа IV группы включает элементы: углерод, кремний, германий, олово и свинец. Для медицины наиболее важными являются углерод и его соединения: уголь активированный, калиевые, натриевые и литиевые соли угольной кислоты. В ГФ РК включен натрия гидрокарбонат (кислая соль).

Уголь активированный. Получают сжиганием органических веществ при слабом доступе воздуха. При сжигании дерева получают древесный (до 90% углерода), а при сжигании животных тканей (костей и др.) - животный уголь (7-10% углерода и до 80% золы: фосфата кальция). Для получения угля активированного, применяемого для лечения, его

ONTÜSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ  SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 40 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»	

обрабатывают перегретым паром (при 900°C). Высокая адсорбционная способность обусловлена наличием пор, которые классифицируют на супермикропоры (0,6-0,7 нм), микропоры (0,8-1,6 нм), мезопоры (1,7-200 нм) и макропоры (более 200 нм). В целом адсорбционная поверхность 1 г угля достигает 1000 м².

К препарату предъявляют высокие требования по чистоте. Устанавливают нейтральность водного извлечения из препарата, допустимое содержание необугливших веществ: растворимых в воде - не более 1%, растворимых в разведенной хлороводородной кислоте - не более 3%. Не допускается содержание сульфидов и цианидов. Нормируют допустимое содержание примесей хлоридов, сульфатов, тяжелых металлов, железа, мышьяка, а также степень измельчения, потерю массы при высушивании (не более 10%), остаток после прокаливании (не более 4%).

Качество угля активированного обусловлено его адсорбционной способностью, которую по ГФ РК устанавливают с помощью метиленового синего.

4. Иллюстративный материал:

- таблицы;
- презентация Microsoft Power Point.

5. Литература

основная:

на русском языке:

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

ONTUSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		42 стр. из 48

37. Арыстанова Т.А., Арыстанов Ж.М. Инновационные технологии в фармацевтическом образовании: обучение и контроль. Учебно-методическое пособие. – Шымкент, 2012.- 175с.
38. Краснов Е.А. Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учебное пособие. - М.: "Литтерра", 2016. - 352 с.
39. Ордабаева С.К., Надирова С.Н. Унифицированные методики хроматографического анализа лекарственных форм метронидазола: научно-методические рекомендации.-Шымкент: «Әлем», 2015. – 84 с.
40. English for the pharmaceutical industry: textbook / M. Bucheler [and etc.]. - New York: Oxford University Press, 2014. - 96 p. +эл. опт. диск (CD-ROM).
41. Cairns, D. Essentials of pharmaceutical chemistry: textbook / D. Cairns. - 4th ed. - London: [s. n.], 2013. - 308 p
42. 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 (ФА) контролируют свойства лекарственных препаратов I- IV группы?
- 2) Дайте краткую характеристику ФА соединения щелочноземельных металлов.
- 3) Особенности ФА ЛП I- IV группы периодической системы.
- 4) Лекарственные препараты I- IV группы периодической системы элементов и их фармакопейный анализ.
- 7) Характеристика ЛП II- IV группы периодической системы элементов.

ЛЕКЦИЯ №8

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

ONTÜSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ  SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 43 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»	

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
карбоциклические аlicиклические
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 промежуточных 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.

ONTUSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		44 стр. из 48

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. Br – 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).

Методы минерализации

Для серосодержащих препаратов

1. Восстановительный (метод Файгеля) - спекание с твердым HCOONa (формиат натрия).

$$S \rightarrow Na_2S + H^+ \rightarrow H_2S \text{ (запах)}$$

$$Na_2S + Pb^{2+} \rightarrow PbS + 2Na^+ \text{ (черный осадок)}$$
2. Окислительный: Нагревание со смесью концентрированных азотной и соляной кислот. Иногда с одной из них. Это метод «мокрой» минерализации.

$$“S” + \text{конц. } HNO_3, HCl \rightarrow SO_4^{2-}$$

$$Ba^{2+} + SO_4^{2-} \rightarrow BaSO_4$$

Для азотсодержащих препаратов

1. Спекание с K₂CO₃, Na₂CO₃ или их смесью (безводные):

$$“N” \rightarrow CN^- \xrightarrow{FeSO_4 + OH^-} [Fe(CN)_6]^{4-} \xrightarrow{Fe^{3+} + H^+} Fe[Fe(CN)_6]^- \text{ – берлинская лазурь.}$$
2. Спекание с безводным Na₂S₂O₃ и K₂CO₃:

$$“N” \xrightarrow{Na_2S_2O_3 + K_2CO_3} SCN^- \xrightarrow{Fe^{3+}} Fe(SCN)_3 \text{ красного цвета.}$$

Для галогенсодержащих препаратов

Предварительная проба *Бельштейна*:

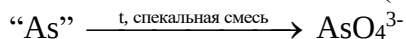
При нагревании галогенсодержащих препаратов в сухом виде на медной проволоке пламя окрашивается: для хлора – в желтый, для брома и йода – в синевато-зеленый цвет, т.к. при увеличении температуры образуются летучие галогениды меди. Не обнаруживается F⁻, т.к. его галогенид нелетуч. Пробой Бельштейна можно обнаружить как ковалентные галогены, так и галогены ионного типа. Неорганические галогениды не дают пробы

ONTÜSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ  SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 45 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»	

Бельштейна. Выбор способа отщепления ковалентно связанного галогена зависит от природы галогена и структуры органической молекулы.

Для мышьяксодержащих препаратов

Спекание с K_2CO_3 и KNO_3 (или Na_2CO_3 и $NaNO_3$) в различных соотношениях.

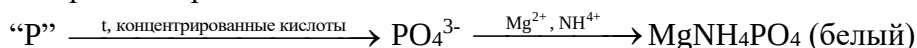


Далее с магниальной смесью дает белый осадок:



Для фосфорсодержащих препаратов

Мокрая минерализация:



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

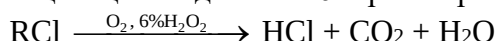
- Проба Бельштейна (см. выше).
- Сжигание в атмосфере кислорода.

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

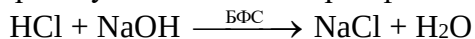
Суть метода: окислительное расщепление. Элемент переводится в неорганический ион. Используется для анализа плоскодонная коническая термостойкая колба со шлифом и пробкой. В колбу наливают поглощающую жидкость, точную навеску анализируемого вещества помещают в бумажный пакетик, который затем на нихромовом 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.

Определение хлора и брома

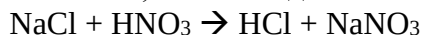
1. Поглощающая жидкость – 6% раствор перекиси водорода:



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



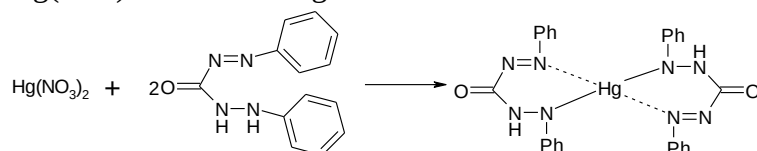
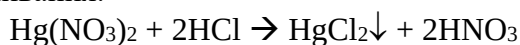
3. Прибавляют 0,3% HNO_3 до желтого окрашивания. рН = 3:



4. Проводят прямую меркуриметрию с дифенилкарбазоном. Титрант: 0,1М $Hg(NO_3)_2$; рН=2-3 (HNO_3).

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

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

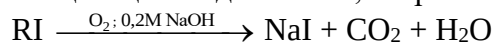


ONTUSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		044-55/ 46 стр. из 48

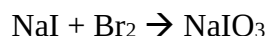
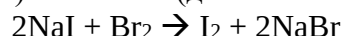
$$f(\text{NaCl})=1; \quad \%NaCl = \frac{T(\text{Hg}(\text{NO}_3)_2/\text{NaCl}) \cdot V(\text{Hg}(\text{NO}_3)_2)}{a} \cdot 100\%$$

Определение йода

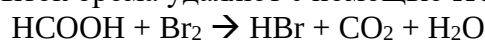
1. Поглощающая жидкость – 0,2М раствор NaOH:



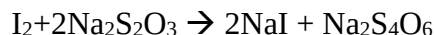
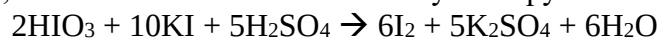
Чтобы доокислить ион йода добавляют ацетатный буфер и бромную воду (по каплям) в избытке (до желтого окрашивания):



2. Избыток брома удаляют с помощью HCOOH:



3. Проводят косвенную йодометрию. К раствору прибавляют кристаллический KI, 0,05M H₂SO₄, ставят в темное место на 5 минут. Титруют тиосульфатом с индикатором крахмалом.

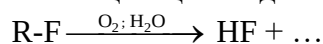


$$f(\text{I})=1/6; \quad \%I = \frac{T(\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3/\text{I}) \cdot V(\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3)}{a} \cdot 100\%$$

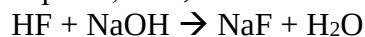
Определение фтора

1. Титриметрический метод:

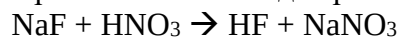
Поглощающая жидкость - H₂O:



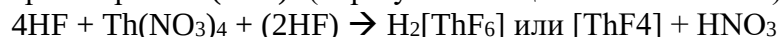
К раствору прибавляют индикатор ализариновый красный (1,2 – дигидроксид антрохинон трисульфокислоты натрия соль) и щелочь по каплям до красно-малиновой окраски. pT=4,6 – 6,0.



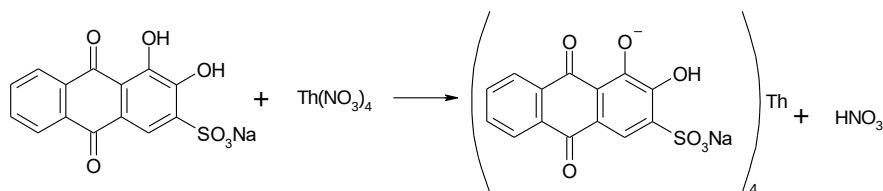
Прибавляют HNO₃ до ярко-желтой окраски (pH <4):



Прибавляют хлорацетатный буфер (pH=3-3,5) и титруют плавиковую кислоту (HF) 0,005M раствором Th(NO₃)₄ (образуется бесцветный комплекс).

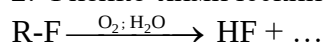


Избыточная капля титранта окрашивает индикатор в розовый цвет.



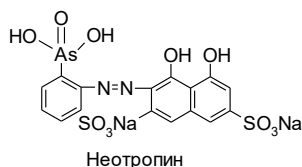
$$f(\text{F})=1/4; \quad \%F = \frac{T(\text{Th}(\text{NO}_3)_4/\text{F}) \cdot V(\text{Th}(\text{NO}_3)_4)}{a} \cdot 100\%$$

2. Физико-химический:



Раствор переносят в м.к. на 100 мл, прибавляют индикатор неотропин, точный титрованный объем 0,005M Th(NO₃)₄, доводят водой до метки и оставляют на 30 мин. Затем проводят фотоколориметрию при 580 нм. Содержание F определяют по калибровочному графику.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		47 стр. из 48

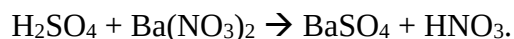


2-[(1,8-дигидрокси-3,6-дисульфо)-нафтил-2-азо]-фениларсоновая кислота

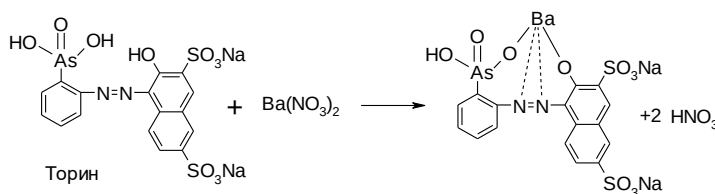
Определение серы

Поглощающая жидкость – 6% H_2O_2 . Титриметрический анализ. В растворе образуется H_2SO_4 . Затем смесь нагревают до разложения избытка перекиси, прибавляют $\text{CH}_3\text{COONH}_4$, спирт и индикатор торин (2-[(2-гидрокси-3,6-дисульфо)-нафтил-1-азо]-фениларсоновая к-та).

Титруют 0,01M $\text{Ba}(\text{NO}_3)_2$ с метиленовой синью от желто-зеленой до розовой окраски:



Лишняя капля $\text{Ba}(\text{NO}_3)_2$ дает розовое окрашивание индикатора из-за образования комплекса.



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

Определение фосфора.

Поглощающая жидкость – H_2SO_4 . $P \rightarrow \text{PO}_4^{3-}$

Добавляем воду, нагреваем до удаления H_2SO_4 и добавляем нас. раствор Na_2CO_3 по ФФ до розового окрашивания (среда щелочная) и реактив Фриде (молибдат аммония – $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$). Фосфаты образуют с реактивом Фриде фосфорно-молибденовую кислоту желтого цвета. Прибавляют восстановитель – п-метиламинофенол, который восстанавливает фосфорно-молибденовую кислоту до молибденовой сини (Mo_5O_{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 - K_2CO_3 и Na_2CO_3 (нелетучие - Cl, Br, напр. пропамид).

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

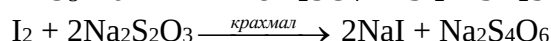
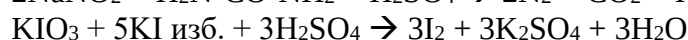
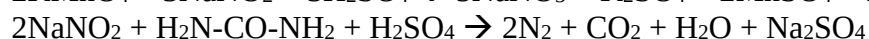
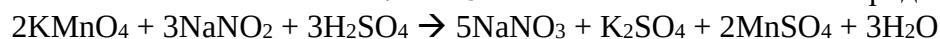
V. Нагрев и прокалывание с концентр. кислотами и их смесями = мокрая минерализация (напр. билигност).

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ  SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 48 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»	

VI. Гидролиз в кисл./щел. средах напр. подл. и кол. определение бромизовала. Количественное определение – метод Фольгарда в HNO_3 , $f_{\text{эквBr}}=1$

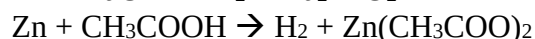
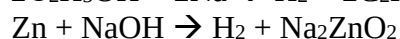
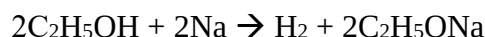
VII. Окисление при температуре с водорастворимым AgNO_3 (J, напр. йодоформ).

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



$f(\text{RI}_n) = 1/6n$, n – число атомов I в молекуле.

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



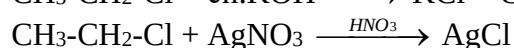
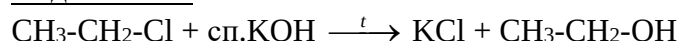
Препараты:

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.

Iodoformium. CHI_3 – йодоформ

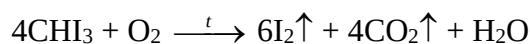
Описание: Мелкие блестящие пластинчатые кристаллы или мелкокристаллический порошок лимонного цвета. Летуч при комнатной температуре, перегоняется с водяным паром. Препарат быстро разлагается на свету с выделением йода.

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).

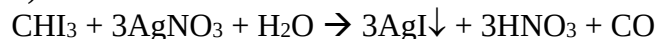
ONTUSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		49 стр. из 48



2) Мокрая минерализация



3)

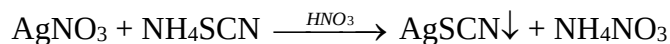


Чистота: Контролируется Тпл, примесь красящих веществ, кислотность и щелочность. Общие: Cl^- , SO_4^{2-} .

Количественное определение: Метод Фольгарда. Растворяется в спирте (ср. спиртовая вода).



Охлаждают, избыток AgNO_3 оттитровывают NH_4SCN с индикатором $\text{FeNH}_4(\text{SO}_4)_2$ + контрольный опыт.



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

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

Применение: Антисептик, присыпка, мазь, стоматологическая паста.

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

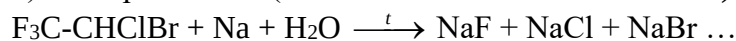
Описание: прозрачная, бесцветная, подвижная, летучая ж. с характерным запахом. Не воспламеняется.

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

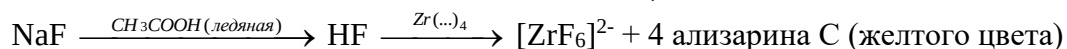
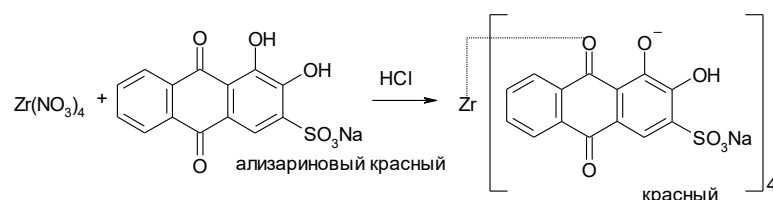
Чистота: Контролируется плотность, Ткип, кислотность, щелочность, хлориды, бромиды, содержание тимол не должно превышать норму. Не должно быть свободного хлора и брома - с KI при добавлении крахмала не должно быть синего окрашивания.

Подлинность:

1) Минерализация (сплавление с металлическим Na)



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



2) ИК- спектр.

3) Для подтверждения плотности ($>1,8$) добавляют H_2SO_4 к и фторотан опускается на дно.

Количественное определение: ИК

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ  SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 50 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»	

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.

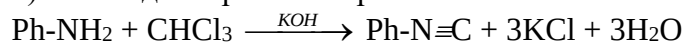
Chloroformium. CHCl₃ – хлороформ

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:

85. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, учебник, том I: - Алматы: «Эверо», 2015.- 572 с.
86. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, учебник, том II:- Алматы: «Эверо», 2015.- 640с.
87. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы:«Жибек жолы», 2008.- Том 1.- 592с.
88. Государственная фармакопея Республики Казахстан.- Алматы:«Жибек жолы», 2009.- Том 2.- 804с.
89. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы:«Жибек жолы», 2014.- Том 3.-729с.
90. Контроль качества и стандартизация лекарственных средств: методическое пособие / под ред. Раменской Г. В., Ордабаевой С. К.-М: I МГМУ; - Шымкент: ЮКГФА, 2015. - 285 с.
91. Ордабаева С.К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений: учебное пособие.-Шымкент: «Әлем», 2012.-250 с.
92. Раменская Г.В. Фармацевтическая химия: учебник.-М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.-467 с.
93. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии под редакцией Г.В.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ  SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»	51 стр. из 48

Раменской.-М.: Пилот, 2016.-352 с.

94. Халиуллин, Ф. А. Инфракрасная спектроскопия в фармацевтическом анализе: учебное пособие / - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 160 с
95. Method validation in pharmaceutical analysis: a guide to best practice / editors dr. Joachim Ermer. - 2nd ed. - Germany: Wiley-VCH, 2015. - 418 p.
96. 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:

57. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық.т.1-Алматы: «Әверо», 2015.-592 б.
58. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық.т.2-Алматы: «Әверо», 2015.-602б.
59. Турсубекова, Б.И. Бейорганикалық дәрілік заттарды талдау: оқу құралы.- Алматы: «Әверо», 2016. - 120 бет. С
60. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2008.-1 Т.-592б.
61. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2009.-2 Т.-804б.
62. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2014.-3 Т.-709б.
63. 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
64. 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:

71. 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).
72. 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.
73. Ордабаева, С. К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений Шымкент: «Әлем», 2012. - 300 с.
74. 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.
75. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: учебник / под ред. Т. В. Плетневой. - Электрон. текстовые дан. (50,6Мб). - М : ГЭОТАР-Медиа, 2017
76. The British Pharmacopoeia (BP 2016). – London The Stationery Office.-2016.

ONTÜSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ  SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 52 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»	

77. The European Pharmacopoeia 8.4.- EDQM.-2015.
78. The Japanese Pharmacopoeia, 16th edition.- 2013.
79. The International Pharmacopoeia, 5th ed. – Geneva: WHO.- 2015.
80. The United States Pharmacopoeia, 38 National Formulary 33.-2015.

дополнительная:

43. Арыстанова Т.А., Арыстанов Ж.М. Инновационные технологии в фармацевтическом образовании: обучение и контроль. Учебно-методическое пособие. – Шымкент, 2012.- 175с.
44. Краснов Е.А. Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учебное пособие. - М.: "Литтерра", 2016. - 352 с.
45. Ордабаева С.К., Надирова С.Н. Унифицированные методики хроматографического анализа лекарственных форм метронидазола: научно-методические рекомендации.-Шымкент: «Элем», 2015. – 84 с.
46. English for the pharmaceutical industry: textbook / M. Bucheler [and etc.]. - New York: Oxford University Press, 2014. - 96 p. +эл. опт. диск (CD-ROM).
47. Cairns, D. Essentials of pharmaceutical chemistry: textbook / D. Cairns. - 4th ed. - London: [s. n.], 2013. - 308 p
48. 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 № 9

1. Тема: Спирты и их эфиры как лекарственные средства

2. Цель: формирование у обучающихся знаний об спиртах и их эфирах 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.

ОНТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине		53 стр. из 48
«Общие методы исследования и анализ 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.

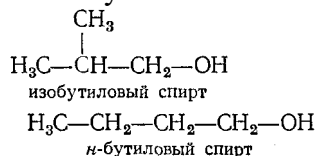
Взаимосвязь химического строения с фармакологическим действием

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.

Наркотические свойства спиртов связаны с растворимостью.

Химические свойства.

ONTUSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		044-55/ 54 стр. из 48

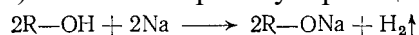
1. Спирты – очень слабые кислоты, образуют алкоголяты с щелочными Ме.

2. Вступают в реакции этерификации с образованием сложных эфиров.

3. Окисляются до альдегидов, кислот и кетонов.

С химической точки зрения спирты характеризуются следующими данными:

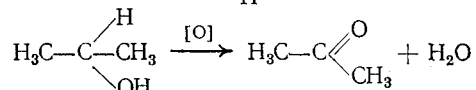
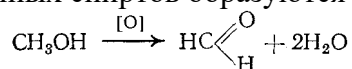
1) имеют нейтральную реакцию, реагируют с металлами с выделением водорода:



2) образуют с кислотами сложные эфиры:



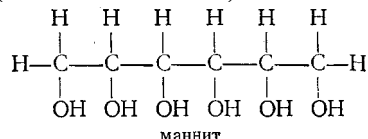
3) первичные и вторичные спирты легко окисляются, причем при окислении первичных спиртов образуются альдегиды, при окислении вторичных - кетоны:



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.

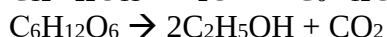
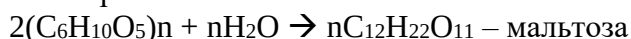
$pK_a H_2O = 15,7$; $CH_3OH = 16,0$; $C_2H_5OH = 18,0$

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

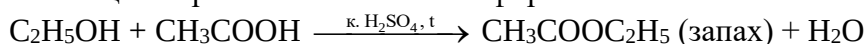


Описание: прозрачная бесцветная летучая жидкость с характерным запахом и жгучим вкусом. Легко воспламеняется и горит синеватым бездымным пламенем

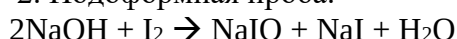
Растворимость: во всех соотношениях с водой, эфиром, хлороформом, ацетоном, глицерином.

Подлинность:

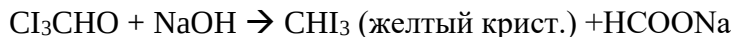
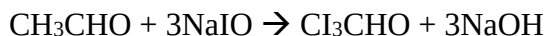
1. Реакция образования сложного эфира:



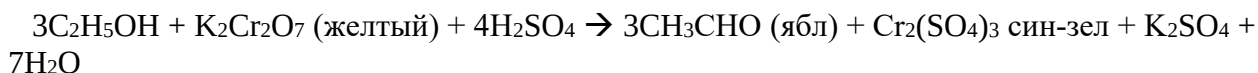
2. Йодоформная проба.



QAZAQSTAN QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		
044-55/		
55 стр. из 48		

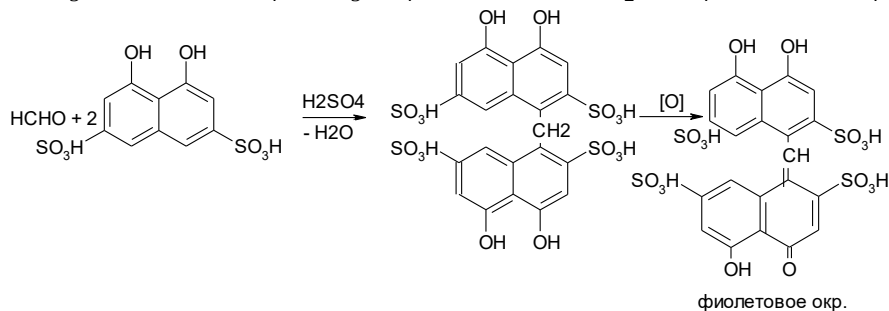


3.



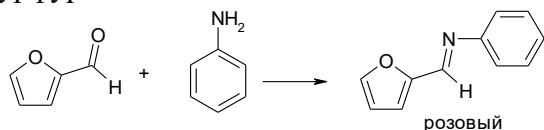
Примеси:

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. HOCH₂-CH(OH)-CH₂OH.

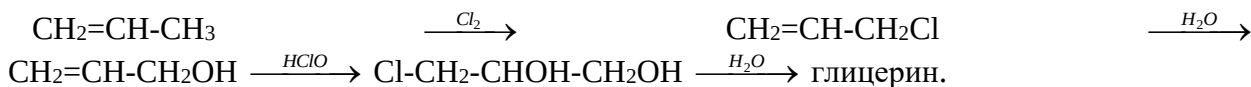
Описание: Прозрачная, бесцветная, сиропообразная жидкость без запаха сладкого вкуса, pH нейтральная.

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

Получение:

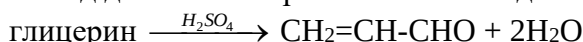
1. Гидролизом сложных эфиров глицерина

2.

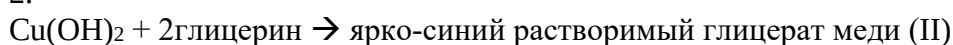


Подлинность:

1. Под действием серной кислоты выделяется неприятный запах акролеина.



2.



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

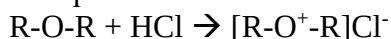


ONTUSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		56 стр. из 48

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

Препараты простых эфиров

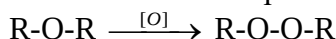
1. образование оксониевых солей с концентрированными минеральными кислотами:



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:

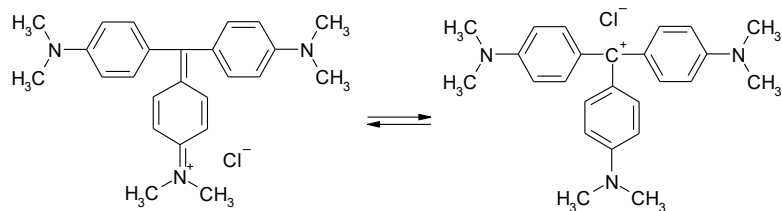
1. Необходимо тщательно обезвоживать все растворы, титранты.

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.

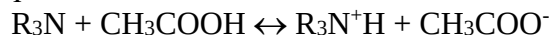


1. Растворение титранта. Образуется положительно заряженный ион "лиония" – ацетоний = ацелоний.



QONTÜSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		044-55/ 57 стр. из 48

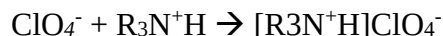
2. Растворение слабого основания в неводном растворителе. Образуется отрицательно заряженный ион "лиат" – ацетат.



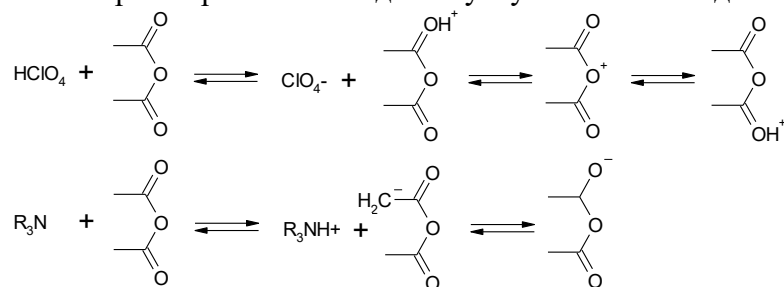
3. Нейтрализация лиония и лиата. Суть процесса, единственная необратимая реакция.



4.



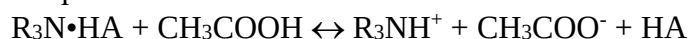
Часто при титровании в ледяной уксусной кислоте добавляют уксусный ангидрид:



Роль уксусного ангидрида:

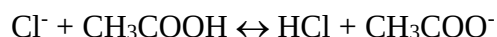
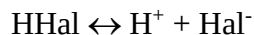
1. Связывает воду
2. Усиливает основные свойства слабых оснований (в большей мере, чем уксусная кислота). Смотри кофеин.
3. Ацилирует amino-, гидразино-группы, защищая их при титровании. Смотри изониазид.
4. Способен связывать галогенид-ионы при титровании солей оснований в неводных средах.

Титрование солей:

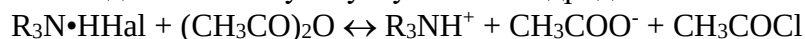


Для солей серной, фосфорной, азотной кислот никаких особенностей больше нет. Они титруются по первой ступени, фактор равен единице.

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:

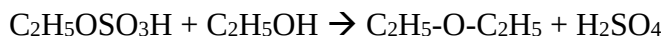
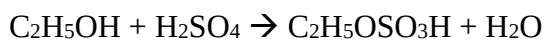
Aether medicinalis. Эфир медицинский. C₂H₅-O-C₂H₅

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

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

Получение:

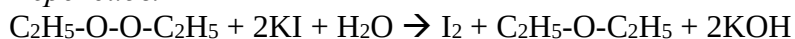
ONTUSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине		58 стр. из 48
«Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		



Подлинность: Ткип и плотность

Примеси:

Пероксиды



Альдегиды (темно-бурый осадок).



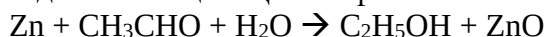
Применение: растворитель для настоек, экстрактов, в фармацевтическом анализе.

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: $\text{Zn} + \text{C}_2\text{H}_5\text{OOC}_2\text{H}_5 \rightarrow \text{C}_2\text{H}_5\text{OC}_2\text{H}_5 + \text{ZnO}$



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.

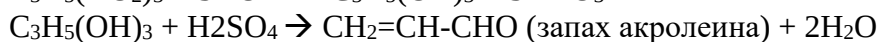
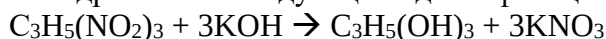
Получение: пропусканием глицерина через нитрующую ($\text{HNO}_3\text{к} + \text{H}_2\text{SO}_4\text{к}$) смесь при 12°C .

Лекарственные формы:

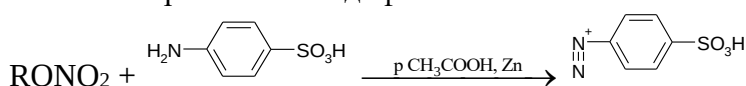
1. Concentratum Nitroglycerini 1% pro infusionibus
2. Tabulettae Nitroglycerini 0,0005
3. Solutio Nitroglycerini 1% oleosa in capsullis 0,0005 et 0,001
4. Инъекционные формы: Perlinganit, Nitro-pol, Nitro-mak.
5. Мази, пленки
6. Аэрозоли – Nitrolingual spray
8. Полимерные таблетки из микрокапсул – Sustac,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

Подлинность:

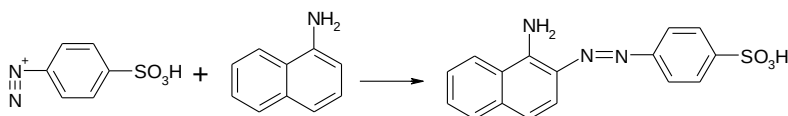
1. Гидролиз с последующей идентификацией глицерина



2. Синее окрашивание с дифениламином



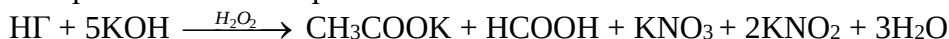
ONTUSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине		59 стр. из 48
«Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		



Примеси: частные специфические – этиленгликоля динитрат (ТСХ)

Количественное определение:

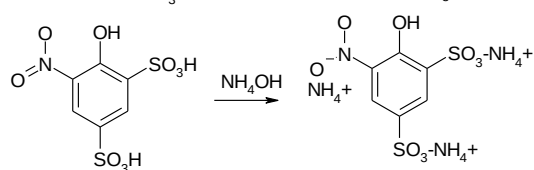
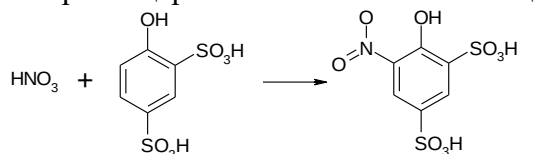
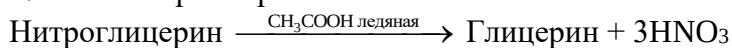
1. Обратная алкалиметрия:



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

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

2. Фотоколориметрия:

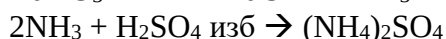
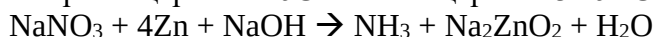
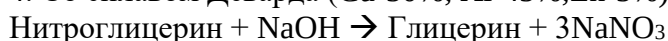


желтая окраска

Измеряют D при 408-410 нм, результаты сравнивают с KNO₃ по графику.

3. Спектрофотометрия

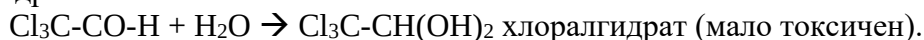
4. Со сплавом Декарда (Cu-50%, Al-45%, Zn-5%):



избыток H₂SO₄ 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.

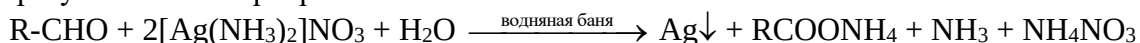


Химические свойства

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:

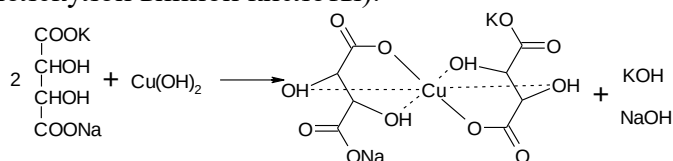
ONTÜSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 60 стр. из 48	
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		

К AgNO_3 прибавляют концентрированный NH_4OH до растворения осадка. При хранении может образовывать арсид серебра (взрывчатый).

б) с реактивом **Фелинга**

Реактив – смесь равных объемов раствора Фелинга 1 (CuSO_4 + следов. H_2SO_4 – 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 – 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.

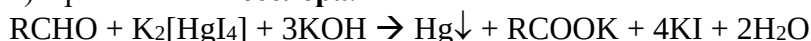
Альдегид + комплекс Фелинга + KOH + 3NaOH $\xrightarrow{t}$ CuOH + кислая Калиевая соль винной кислоты + кислая Натриевая соль винной кислоты + $2\text{H}_2\text{O}$



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

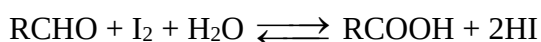
Реактив Фелинга не реагирует с ароматическими альдегидами, кроме 2,4 дигидроксibenзaля.

в) с реактивом **Несслера**.



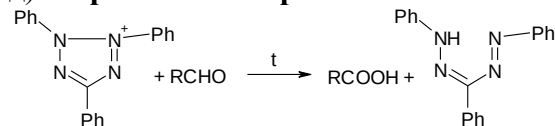
Реакция идет мгновенно с формальдегидом. Кетоны не реагируют. Реакция очень чувствительна, используется для обнаружения примеси альдегида в спиртах, эфирах и для к.о. альдегидов.

г) реакция обесцвечивания раствора йода.



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

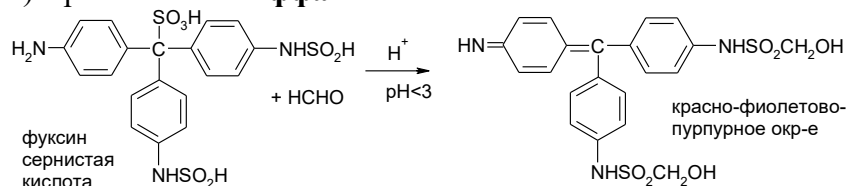
д) **тетразолиевая проба.**



Тетразолиевый синий

2. Реакции нуклеофильного присоединения.

а) с реактивом **Шиффа**

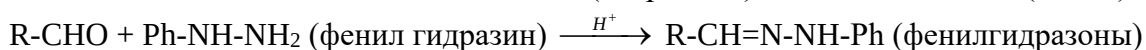
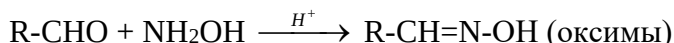
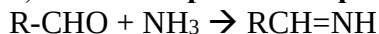


QNTÜSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/	
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		61 стр. из 48

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

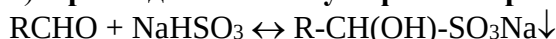
Используют для обнаружения примеси формальдегида и метанола после окисления его до формальдегида

б) с азотсодержащими реактивами:



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

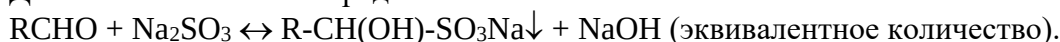
в) **Присоединение бисульфита натрия** (сульфита натрия).



При нагревании в кислой среде разрушаются с выделением NaCl, H₂O, SO₂

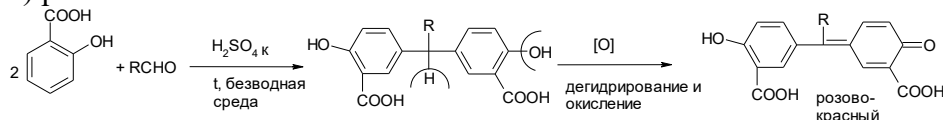
Использование: для очистки и разделения смеси альдегидов и метилкетонов.

Для количественного определения:



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

а) р. **Хичкока**.

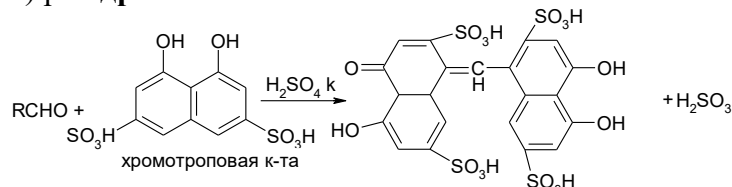


В результате реакции получается ауриновый краситель розово-красного цвета.

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-дигидрокси-нафталин, 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.

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

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине		62 стр. из 48
«Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		

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

ФХМА используются редко.

Методы к.о.

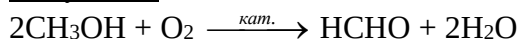
1. Окислительно-восстановительные (титриметрические).
2. Реакции конденсации (фотометрические методы), гравиметрические методы.

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:

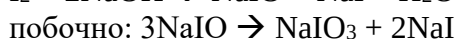
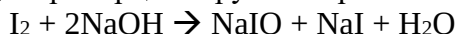
1. Реакция серебряного зеркала (см. химические свойства 1а).
2. С салициловой кислотой (см. химические свойства 3а).

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

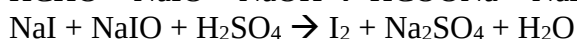
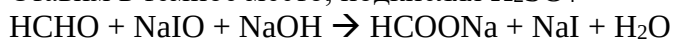
КО:

1) Обратная йодометрия в щелочной среде.

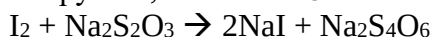
Аликвота + избыток титрованного раствора I_2 + щелочь. I_2 в щелочной среде диспропорционирует с образованием NaIO , который окисляет HCHO до HCOONa .



Ставим в темное место, подкисляя H_2SO_4



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



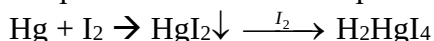
$$f(\text{HCHO}) = \frac{1}{2}$$

Параллельно ставим контрольный опыт.

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

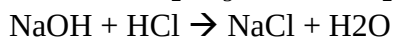
Нефармакопейные:

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 (K_2HgI_4) образуется свободная ртуть.



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

2) Бисульфитный метод.



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

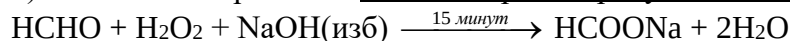
$$f=1$$

ONTUSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		
		044-55/ 63 стр. из 48

Параллельно контрольный опыт

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

3) Окисление перекиси – алкалиметрия в присутствии пергидроля.



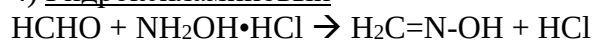
Избыток NaOH оттитровываем HCl.

Индикатор – ФФ или БТС

f=1

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

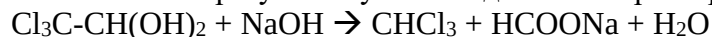
При вдыхании - отравление, слезоточивость, кашель. При употреблении внутрь – тошнота, понос.

Chlorali hydras – 2,2,2трихлорэтандиол 1,1. $Cl_3C-CH(OH)_2$

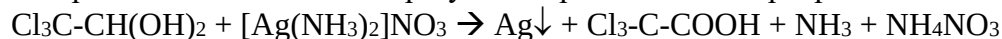
Описание: бесцветные прозрачные кристаллы с характерным запахом, на воздухе улетучивается, гигроскопичен, легко растворим в воде, спирте, эфире и $CHCl_3$

Подлинность:

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

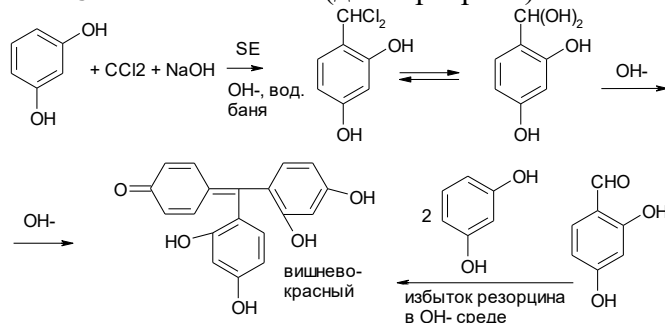
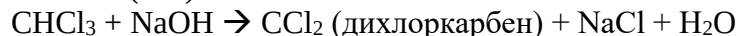
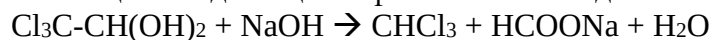


2. С реактивом Толленса. Образуется черный осадок серебра. Мгновенная реакция.



Нефармакопейные:

1. Реакция конденсации с фенольными соединениями в щелочной среде.



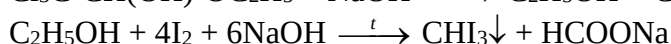
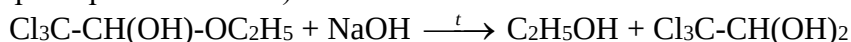
При нагревании с резорцином в щелочной среде. Аналогично - с фенолом и тимолом.

ONTUSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/	
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		64 стр. из 48

Чистота: прозрачность и цветность, кислотность (МО должен быть желтым), органические примеси (обнаруживают по реакции с концентрированной H₂SO₄).

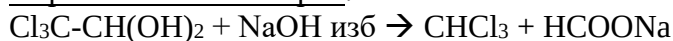
Общедопустимые примеси: хлориды и тяжелые металлы.

Специфические недопустимые: хлоралькоголят (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):



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 Na₂S₂O₃

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:

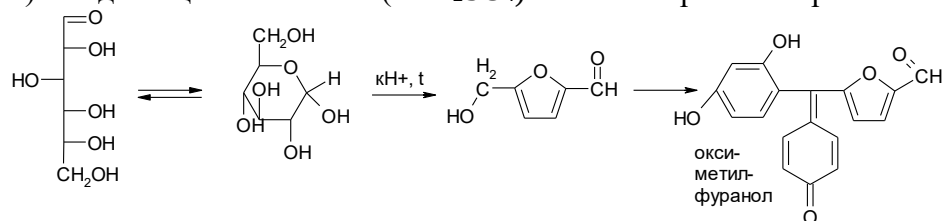


Glucosum

Подлинность: с реактивом Феллинга.

Не ГФ:

1) Конденсация с тимолом (с K₂SO₄) → темно-красное окрашивание.



2) С резорцином (+HCl / H₂SO₄) →(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

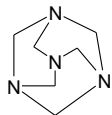
КО: не проводится. Для инъекций – рефрактометрия.

Не ГФ: метод Вильштеттера. Обратная йодометрия.

В щелочной или карбонатной среде. + избыток йода, окисляется до ... к-ты., Йод оттитровываем Na₂S₂O₃. Международный метод – Na₂CO₃ вместо щелочи

ОНТҮСТІК-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		65 стр. из 48

Hexamethylenetetraminum (CH₂)₆N₄ – 1,3,5,7 тетраазотрицикло[3,3,1,1^{3,7}]-декан



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

Подлинность:

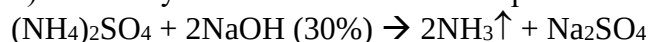
По новой статье: ИК спектр

По ГФ 10

1) Определяют по запаху



2) по запаху аммиака и посинению красной лакмусовой бумажки



НЕ ГФ

1. Обнаружение НСНО – реакция серебряного зеркала, реакция с ауриновым красителем (розовое окрашивание) и с хромотроповой кислотой (фиолетовое окрашивание)

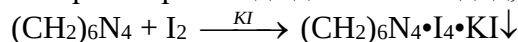
2. Реакция на третичный азот. С осадительными веществами:

с фосфорно-вольфрамовой кислотой → бел, амфотерный осадок

с фосфорно-молибденовой кислотой → желтый осадок

с пикриновой кислотой → желтый осадок

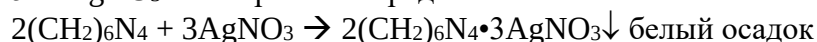
3. С раствором йода дает полийодид, осадок бурого цвета.



можно использовать эту реакцию для к.о.

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

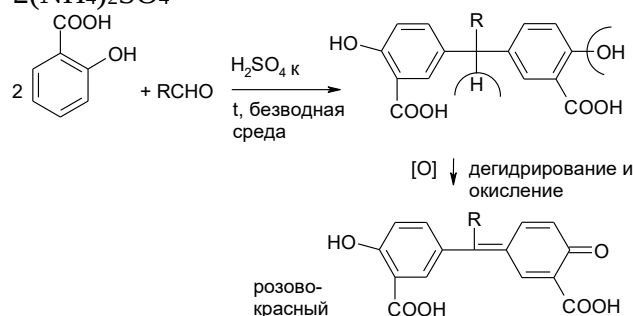
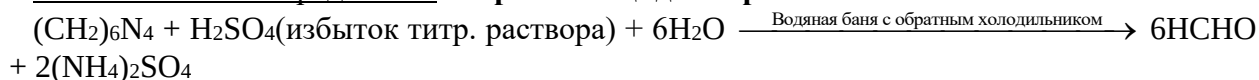
5. с AgNO₃ в нейтральной среде:



Чистота: прозрачность, цветность, щелочность, кислотность, рН, 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.



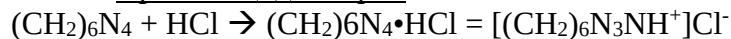
избыток H₂SO₄ титруем NaOH с индикатором метиленовым Красным.

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

ONTÜSTİK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ  SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 66 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»	

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. $f=1$

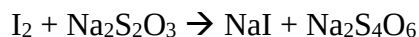
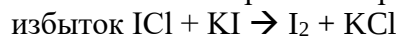
2) Йодометрия (используется редко, т.к. необходим специальный титрованный раствор йода).

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

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



$f=1/4$

4) Аргентометрия



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:

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

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		
		044-55/ 67 стр. из 48

103. Ордабаева С.К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений: учебное пособие.-Шымкент: «Әлем», 2012.-250 с.
104. Раменская Г.В. Фармацевтическая химия: учебник.-М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.-467 с.
105. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии под редакцией Г.В. Раменской.-М.: Пилот, 2016.-352 с.
106. Халиуллин, Ф. А. Инфракрасная спектроскопия в фармацевтическом анализе: учебное пособие / - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 160 с
107. Method validation in pharmaceutical analysis: a guide to best practice / editors dr. Joachim Ermer. - 2nd ed. - Germany: Wiley-VCH, 2015. - 418 p.
108. 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:

65. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық.т.1-Алматы: «Әверо», 2015.-592 б.
66. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық.т.2-Алматы: «Әверо», 2015.-602б.
67. Турсубекова, Б.И. Бейорганикалық дәрілік заттарды талдау: оқу құралы.- Алматы: «Әверо», 2016. - 120 бет. С
68. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2008.-1 Т.-592б.
69. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2009.-2 Т.-804б.
70. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2014.-3 Т.-709б.
71. 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
72. 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:

81. 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).
82. 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.
83. Ордабаева, С. К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений Шымкент: «Әлем», 2012. - 300 с.
84. Ордабаева С.К., Каракулова А.Ш. Фармацевтикалық химия. Ароматты қосылыстар. [Электронды ресурс]: Оқулық. / С. К. Ордабаева; А.Ш. Каракулова; ҚР денсаулық

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ  SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 68 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»	

сақтау министрлігі. ОҚМФА. - Электронды мәтінді мәлімет (12.5Мб). - Шымкент: ОҚМФА,- Шымкент, 2016.-296 б.

85. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: учебник / под ред. Т. В. Плетневой. - Электрон. текстовые дан. (50,6Мб). - М : ГЭОТАР-Медиа, 2017
86. The British Pharmacopoeia (BP 2016). – London The Stationery Office.-2016.
87. The European Pharmacopoeia 8.4.- EDQM.-2015.
88. The Japanese Pharmacopoeia, 16th edition.- 2013.
89. The International Pharmacopoeia, 5th ed. – Geneva: WHO.- 2015.
90. The United States Pharmacopoeia, 38 National Formulary 33.-2015.

дополнительная:

49. Арыстанова Т.А., Арыстанов Ж.М. Инновационные технологии в фармацевтическом образовании: обучение и контроль. Учебно-методическое пособие. – Шымкент, 2012.- 175с.
50. Краснов Е.А. Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учебное пособие. - М.: "Литтерра", 2016. - 352 с.
51. Ордабаева С.К., Надирова С.Н. Унифицированные методики хроматографического анализа лекарственных форм метронидазола: научно-методические рекомендации.-Шымкент: «Әлем», 2015. – 84 с.
52. English for the pharmaceutical industry: textbook / M. Bucheler [and etc.]. - New York: Oxford University Press, 2014. - 96 p. +эл. опт. диск (CD-ROM).
53. Cairns, D. Essentials of pharmaceutical chemistry: textbook / D. Cairns. - 4th ed. - London: [s. n.], 2013. - 308 p
54. 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?
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

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ  SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 69 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»	

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 №10

1. Тема: Альдегиды и их производные как лекарственные средства.

2. Цель: формирование у обучающихся знаний об альдегидах 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.

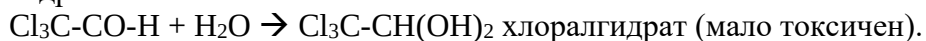
3. Тезисы лекции

План:

- Классификация и номенклатура органических лекарственных средств.
- Особенности анализа альдегидов.
- Функциональный анализ. Получение, физические, химические, фармакологические свойства лекарственных средств альдегидов и их производных.
- Требования к качеству и методы анализа.

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.



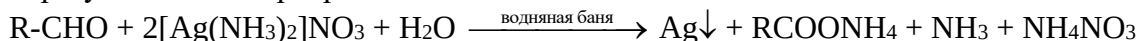
Химические свойства

1. Окислительно-восстановительные свойства

ONTUSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		
044-55/		
70 стр. из 48		

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 $AgNO_3$ прибавляют концентрированный NH_4OH до растворения осадка. При хранении может образовывать аред серебра (взрывчатый).

б) с реактивом **Фелинга**

Реактив – смесь равных объемов раствора Фелинга 1 ($CuSO_4$ + следов. H_2SO_4 – прозрачная жидкость голубоватого цвета) и раствора Фелинга 2 (сеньетова соль – тартрат калия натрия в растворе щелочи).

Реактив Фелинга – прозрачная жидкость ярко-синего цвета.

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

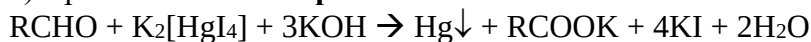
Альдегид + комплекс Фелинга + KOH + $3NaOH \xrightarrow{t} CuOH$ + кислая Калиевая соль винной кислоты + кислая Натриевая соль винной кислоты + $2H_2O$



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

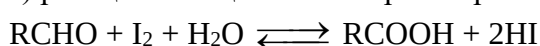
Реактив Фелинга не реагирует с ароматическими альдегидами, кроме 2,4 дигидроксibenзaля.

в) с реактивом **Несслера**.



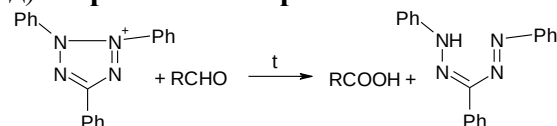
Реакция идет мгновенно с формальдегидом. Кетоны не реагируют. Реакция очень чувствительна, используется для обнаружения примеси альдегида в спиртах, эфирах и для к.о. альдегидов.

г) реакция обесцвечивания раствора йода.



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

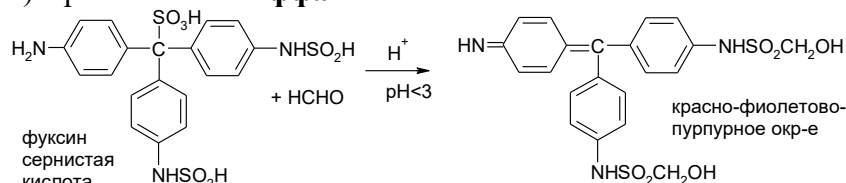
д) **тетразолиевая проба**.



Тетразолиевый синий

2. Реакции нуклеофильного присоединения.

а) с реактивом **Шиффа**

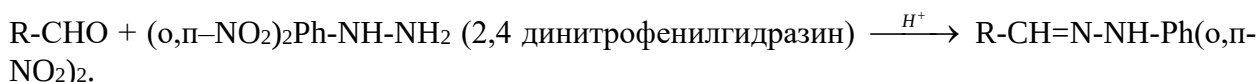
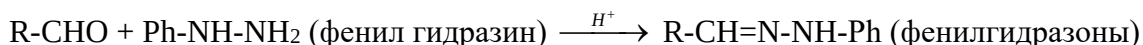
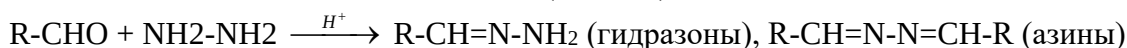
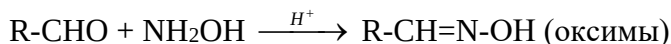
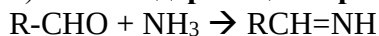


В эту реакцию вступают почти все алифатические альдегиды (кроме хлоралгидрата), некоторые кетоны, ароматические альдегиды. При $pH < 1$ эта реакция специфична для формальдегида.

QAZAQSTAN QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/	
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		71 стр. из 48

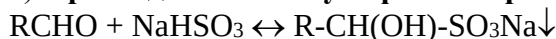
Используют для обнаружения примеси формальдегида и метанола после окисления его до формальдегида

б) с азотсодержащими реактивами:



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

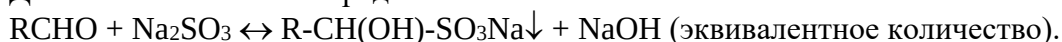
в) **Присоединение бисульфита натрия** (сульфита натрия).



При нагревании в кислой среде разрушаются с выделением NaCl, H₂O, SO₂

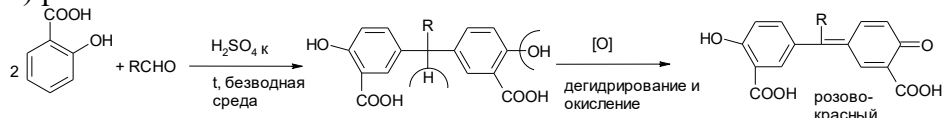
Использование: для очистки и разделения смеси альдегидов и метилкетонов.

Для количественного определения:



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

а) **р. Хичкока.**

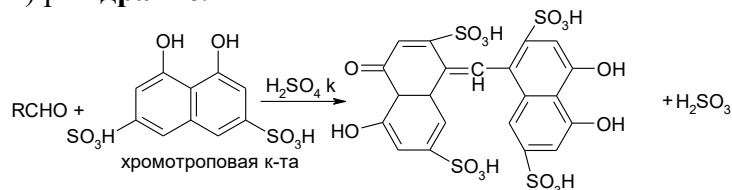


В результате реакции получается ауриновый краситель розово-красного цвета.

В случае формальдегида возможно образование триспроизводных трифенилметанового ядра.

Реактив Марки – это раствор формаль в концентрированной серной кислоте.

б) **р. Идрейве.**

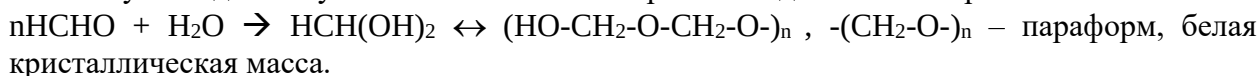


Хромотроповая кислота, она же 1,8-дигидроксинафталин, 3,6-дисульфокислота или ее динатриевая соль.

Получается фиолетовое вещество, в случае формаль – пурпурное.

4. Реакция линейной и циклической полимеризации.

Используются для получения гексаметилентетрамина и длительном хранении.



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

ФХМА используются редко.

ONTÜSTİK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ  SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 72 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»	

Методы к.о.

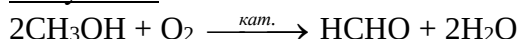
1. Окислительно-восстановительные (титриметрические).
2. Реакции конденсации (фотометрические методы), гравиметрические методы.

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:

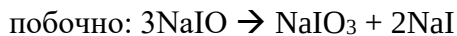
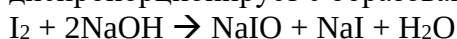
1. Реакция серебряного зеркала (см. химические свойства 1а).
2. С салициловой кислотой (см. химические свойства 3а).

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

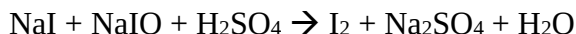
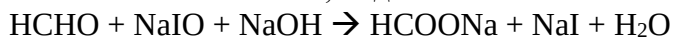
КО:

- 1) Обратная йодометрия в щелочной среде.

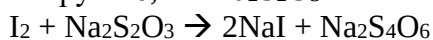
Аликвота + избыток титрованного раствора I_2 + щелочь. I_2 в щелочной среде диспропорционирует с образованием NaIO , который окисляет HCHO до HCOONa .



Ставим в темное место, подкисляя H_2SO_4



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



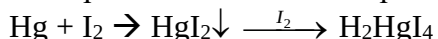
$$f(\text{HCHO}) = \frac{1}{2}$$

Параллельно ставим контрольный опыт.

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

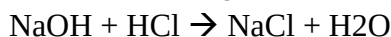
Нефармакопейные:

- 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 (K_2HgI_4) образуется свободная ртуть.



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

- 2) Бисульфитный метод.



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

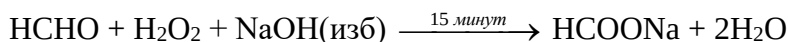
$$f=1$$

Параллельно контрольный опыт

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

- 3) Окисление перекиси – алкалиметрия в присутствии пергидроля.

QONTUSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/	
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		73 стр. из 48



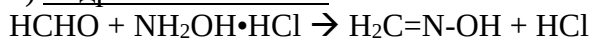
Избыток NaOH оттитровываем HCl.

Индикатор – ФФ или БТС

f=1

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

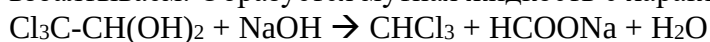
При вдыхании - отравление, слезоточивость, кашель. При употреблении внутрь – тошнота, понос.

Chlorali 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 CHCl_3

Подлинность:

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

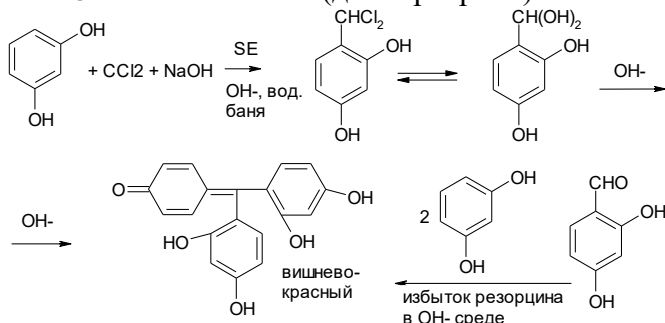
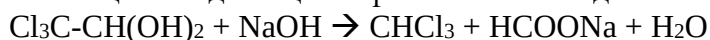


2. С реактивом Толленса. Образуется черный осадок серебра. Мгновенная реакция.



Нефармакопейные:

1. Реакция конденсации с фенольными соединениями в щелочной среде.



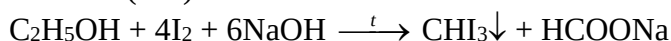
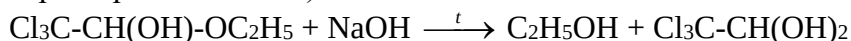
При нагревании с резорцином в щелочной среде. Аналогично - с фенолом и тимолом.

Чистота: прозрачность и цветность, кислотность (МО должен быть желтым), органические примеси (обнаруживают по реакции с концентрированной H_2SO_4).

Общедопустимые примеси: хлориды и тяжелые металлы.

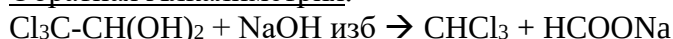
ONTUSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/	
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»	74 стр. из 48	

Специфические недопустимые: хлоральбальголят (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):



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:

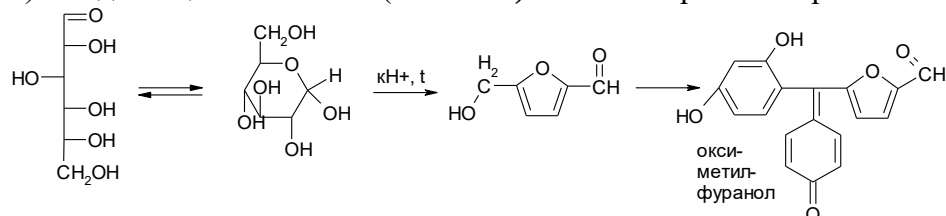


Glucosum

Подлинность: с реактивом Феллинга.

Не ГФ:

1) Конденсация с тимолом (с H_2SO_4) $\rightarrow$ темно-красное окрашивание.



2) С резорцином (+HCl / H_2SO_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

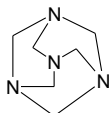
Недопустимые: барий, декстран

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 – Na_2CO_3 вместо щелочи

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



QONTÜSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		044-55/ 75 стр. из 48

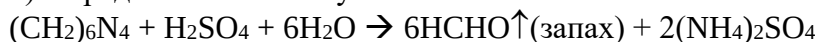
Описание: белый кристаллический порошок без запаха, возгоняем, вкус жгуче сладкий, легко растворим в воде, спирте, растворим в хлороформе, мало растворим в эфире.

Подлинность:

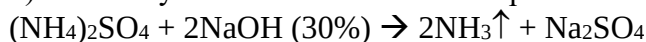
По новой статье: ИК спектр

По ГФ 10

1) Определяют по запаху



2) по запаху аммиака и посинению красной лакмусовой бумажки



Не ГФ

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

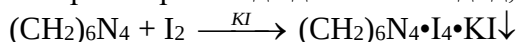
2. Реакция на третичный азот. С осадительными веществами:

с фосфорно-вольфрамовой кислотой → бел, амфотерный осадок

с фосфорно-молибденовой кислотой → желтый осадок

с пикриновой кислотой → желтый осадок

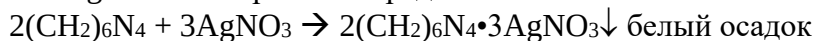
3. С раствором йода дает полийодид, осадок бурого цвета.



можно использовать эту реакцию для к.о.

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

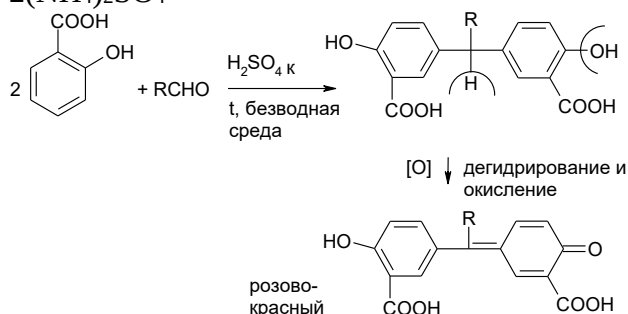
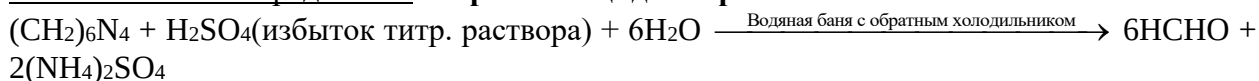
5. с AgNO₃ в нейтральной среде:



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.

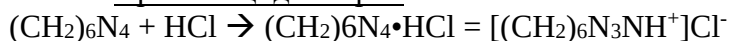


избыток H₂SO₄ титруем NaOH с индикатором метиленовым Красным.

$$f = 1/4 \% = T(NaOH/(CH_2)_6N_4) * (V_{\text{контр}}(NaOH) - V_{\text{опыт}}(NaOH)) * 100 / a$$

Нельзя использовать серную кислоту, т.к. хлорид аммония возгоняется, нельзя использовать ФФ, чтобы не оттитровать (NH₄)₂SO₄

Не ГФ. **Прямая ацидиметрия**



ONTÜSTİK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ  SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 76 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»	

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).

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

$(\text{CH}_2)_6\text{N}_4 \text{ ICl}$ (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:

109. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, учебник, том I: - Алматы: «Эверо», 2015.- 572 с.
110. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, учебник, том II:- Алматы: «Эверо», 2015.- 640с.
111. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы:«Жибек жолы», 2008.- Том 1.- 592с.
112. Государственная фармакопея Республики Казахстан.- Алматы:«Жибек жолы», 2009.- Том 2.- 804с.
113. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы:«Жибек жолы», 2014.- Том 3.-729с.
114. Контроль качества и стандартизация лекарственных средств: методическое пособие / под ред. Раменской Г. В., Ордабаевой С. К.-М: I МГМУ; - Шымкент: ЮКГФА, 2015. - 285 с.
115. Ордабаева С.К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений: учебное пособие.-Шымкент: «Әлем», 2012.-250 с.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		

116. Раменская Г.В. Фармацевтическая химия: учебник.-М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.-467 с.
117. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии под редакцией Г.В. Раменской.-М.: Пилот, 2016.-352 с.
118. Халиуллин, Ф. А. Инфракрасная спектроскопия в фармацевтическом анализе: учебное пособие / - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 160 с
119. Method validation in pharmaceutical analysis: a guide to best practice / editors dr. Joachim Ermer. - 2nd ed. - Germany: Wiley-VCH, 2015. - 418 p.
120. Watson, David G. Pharmaceutical analysis: a textbook for pharmacy students and pharmaceutical chemists / David G. Watson. - 4th ed. - Philadelphia: Elsevier, 2017. - 459 p.

на казахском языке:

73. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық.т.1-Алматы: «Әверо», 2015.-592 б.
74. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық.т.2-Алматы: «Әверо», 2015.-602б.
75. Турсубекова, Б.И. Бейорганикалық дәрілік заттарды талдау: оқу құралы.- Алматы: «Әверо», 2016. - 120 бет. С
76. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2008.-1 Т.-592б.
77. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2009.-2 Т.-804б.
78. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2014.-3 Т.-709б.
79. 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
80. 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:

91. 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).
92. 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.
93. Ордабаева, С. К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений Шымкент: «Әлем», 2012. - 300 с.
94. 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.

ONTÜSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ  SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 78 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»	

95. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: учебник / под ред. Т. В. Плетневой. - Электрон. текстовые дан. (50,6Мб). - М : ГЭОТАР-Медиа, 2017
96. The British Pharmacopoeia (BP 2016). – London The Stationery Office.-2016.
97. The European Pharmacopoeia 8.4.- EDQM.-2015.
98. The Japanese Pharmacopoeia, 16th edition.- 2013.
99. The International Pharmacopoeia, 5th ed. – Geneva: WHO.- 2015.
- 100.The United States Pharmacopoeia, 38 National Formulary 33.-2015.

дополнительная:

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

ЛЕКЦИЯ №10

1. Тема: Карбоновые кислоты как лекарственные средства. Производные ненасыщенных поли-γ-лактонов: кислота аскорбиновая

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.

ONTÜSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ  SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 79 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»	

3. Тезисы лекции

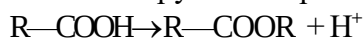
План:

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 углеводам, 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

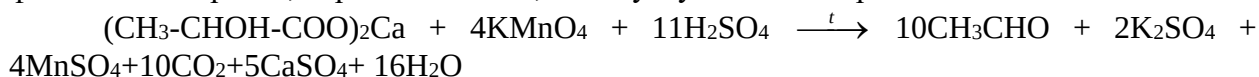
Растворимость: медленно растворим в воде, легко растворим в горячей воде, практически нерастворим в 95% спирте.

Получение: окисление глюкозы в присутствии солей кальция.

ONTUSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине		80 стр. из 48
«Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		

Подлинность: ИК-спектроскопия – характерные пики на группы COO^- и OH . Реакция А на ион кальция.

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 ($\text{ФФ} + \text{NaOH}$).

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

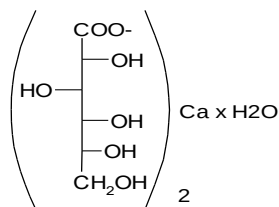
общие – Cl^- , SO_4^{2-} ; частные – Ba, Mg, щелочные Me; микробиологическая чистота; потеря в массе при высушивании 20-30%

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

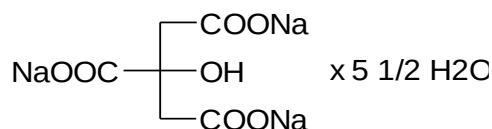
Количественное определение: прямая комплексонометрия. Расчет на кристаллогидрат.

Хранение: сухое место

Применение: источник кальция, антиаллергическое средство.

Natrii citras pro injectionibus. Натрия цитрат для инъекций

ONȚUSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		
		044-55/
		81 стр. из 48

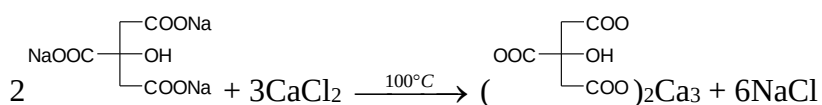


Описание: белые кристаллы или кристаллический порошок без запаха, выветривающиеся на воздухе

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):



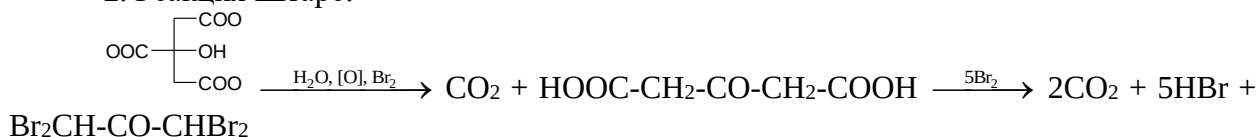
Осадок растворим в HCl.

Реакции на Na.

Нефармакопейные:

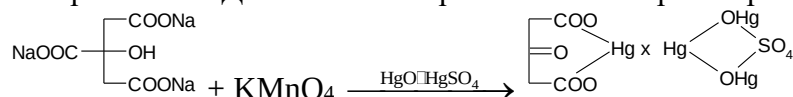
1. Реакция Б на цитраты: при нагревании цитрата с уксусным ангидридом через 20-40 секунд развивается карминово-красное окрашивание

2. Реакция Штаре:



Выпадает белый кристаллический осадок.

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



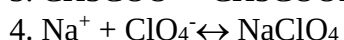
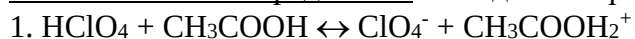
Чистота: раствор должен быть прозрачным и бесцветным; pH 7,8-8,3; недопустимы As (III), допустимы общие.

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

Оксалаты: навеску растворяют в воде, прибавляют HCl, спирт и CaCl₂, оставляют на час, раствор должен остаться прозрачным.

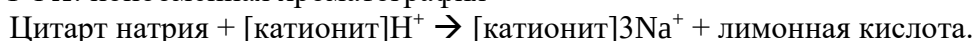
Потеря в массе при высушивании – 25-28%, микробиологическая чистота

Количественное определение: неводное титрование



$$f=1/3$$

ГФХ: ионообменная хроматография



Титруют NaOH с фенолфталеином. f=1/3.

Нефармакопейные:

ONTUSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		044-55/ 82 стр. из 48

1. Прямая ацидиметрия:

натрия цитрат + 3HCl $\xrightarrow{\text{МО+эфир}}$ 3 NaCl + лимонная кислота.
 $f=1/3$

2. Обратная аргентометрия:

натрия цитрат + 3AgNO₃ $\xrightarrow{\text{спирт}}$ цитрат серебра↓ + 3NaOH
 Избыток нитрата серебра оттитровывают роданометрически (NH₄SCN). $f=1/3$

3. Образование комплекса с медью – прямая куприметрия (CuSO₄) с мурексидом.

Хранение: сухое прохладное место

Применение: консервант препаратов крови.

Natrii oxybutyras. Натрия оксибутират. HO-CH₂-CH₂-CH₂-COONa

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

Получение: из γ-бутиролактона (специфическая примесь)

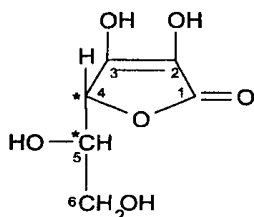
Подлинность: ИКС, Б – на Na; лактона – гидроксамовая проба

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%).

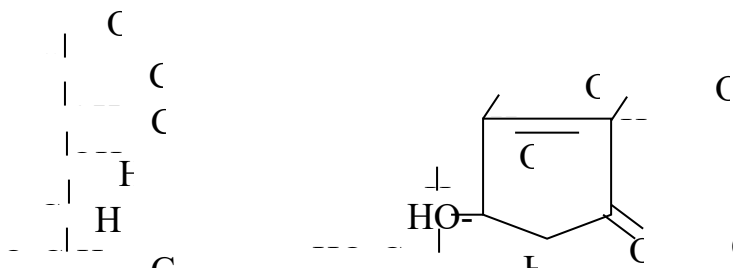
Лактоны полиоксикарбоновых кислот



Acidum ascorbinicum V(C) γ-лактон 2,3 дегидро -α-гулоновой кислоты

По химическому строению аскорбиновая кислота – производное ненасыщенных полиокси-γ лактонов.

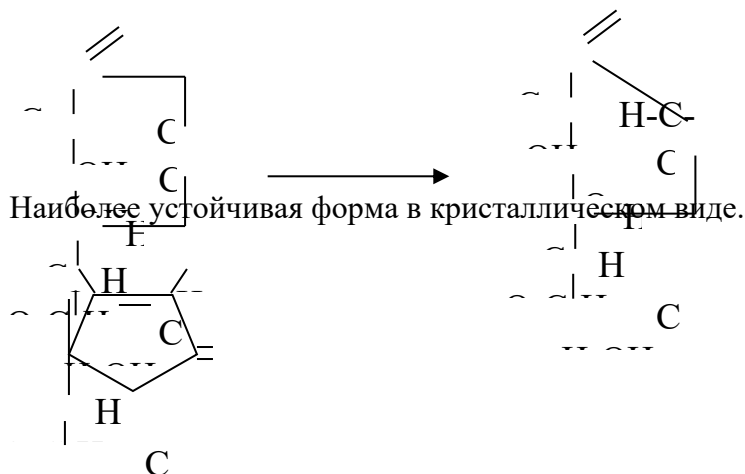
Наличие 2-х ассиметрических углеродов в положениях 4 и 5 (хиральные центры) определяет возможность существования 4 изомеров и 2 рацематов.



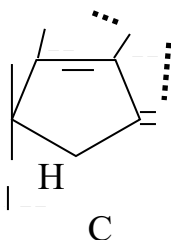
Водород в пятом положении углерода должен располагаться справа – это альфа форма. Наиболее устойчивая и активная форма. Для аскорбиновой кислоты характерна

ОНТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		
		044-55/ 83 стр. из 48

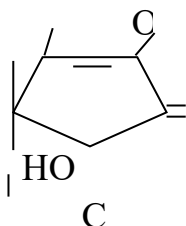
таутометрия. В растворе аскорбиновая кислота образует пятичленные циклы, за счет пятичленных циклов стабилизируется молекула.



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

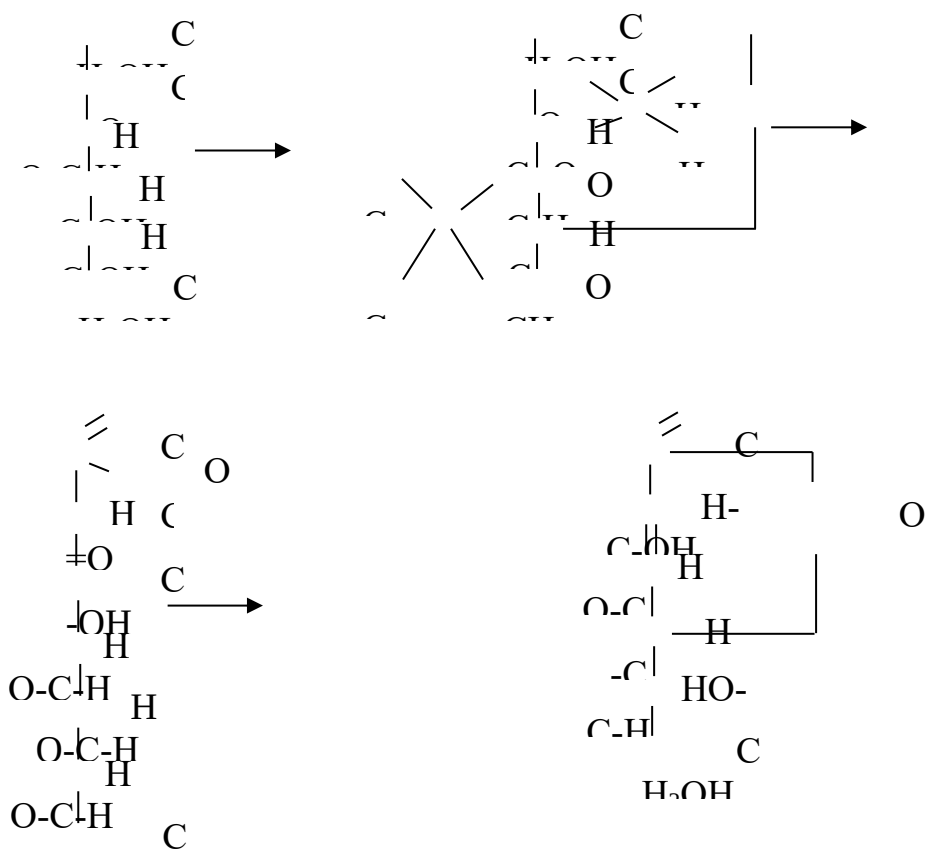


Устойчивая форма аскорбиновой кислоты при pH 5-7, где существует в виде аниона, на ее основе получают аскорбинаты, например натриевая соль используется для приготовления раствора аскорбиновой кислоты 5% в ампулах.



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.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине		84 стр. из 48
«Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		

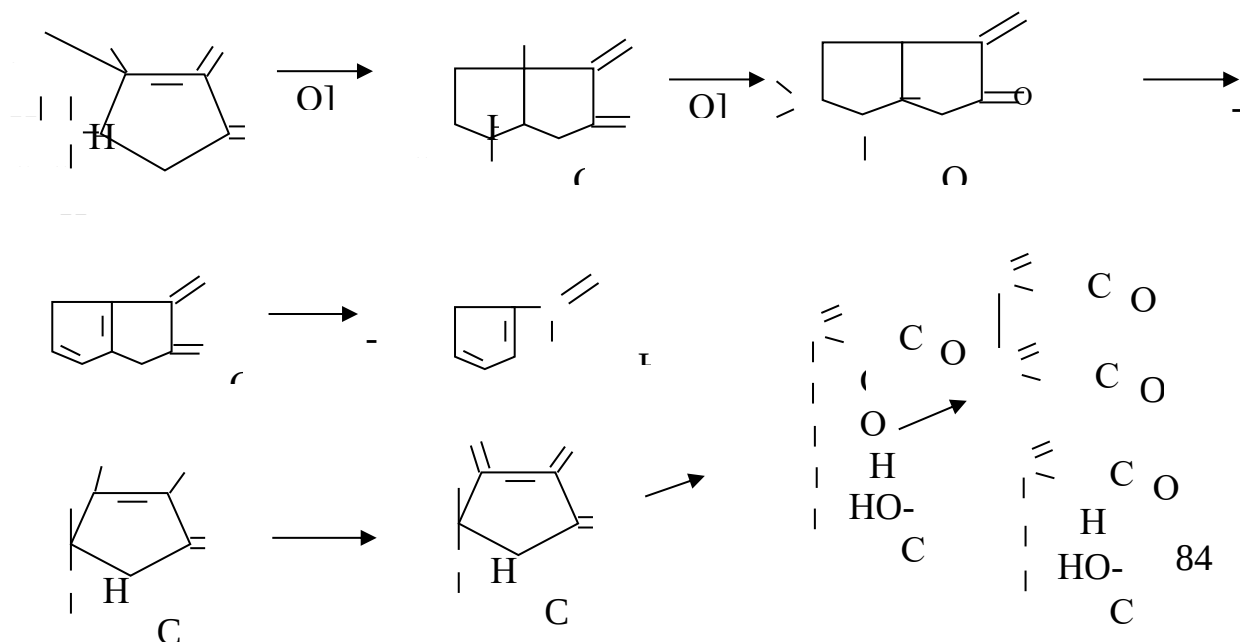


Примеси. 1) Органические примеси определяют после добавления к препарату концентрированной серной кислоты: окраска раствора через 30 мин не должна превышать окраску эталонного раствора, разведенного в соотношении 1:2 (ГФ X).

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).

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



ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ  SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 85 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»	

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:

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

где С — концентрация раствора;

1 — 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 ендиольной 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 γ-лактоном, содержащим 2 спиртовых гидроксидов в 5-м и 6-м положениях и 2 енольных гидроксидов во 2-м и 3-м положении. Енольные гидроксиды обладают кислотными свойствами, дают кислую реакцию на лакмус, взаимодействуют с NaOH и NaHCO₃. Кислотные свойства более выражены у гидроксидов в 3-м положении.

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

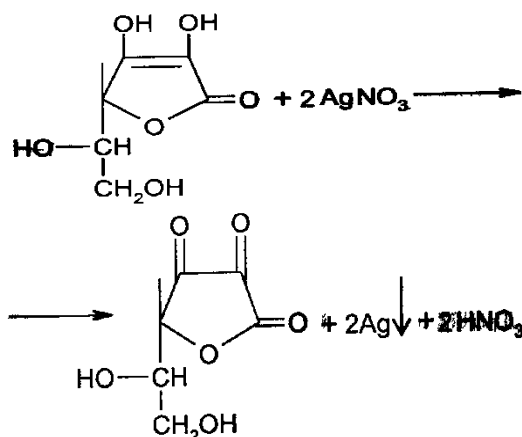
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		
		044-55/
		87 стр. из 48

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

Восстановительные свойства

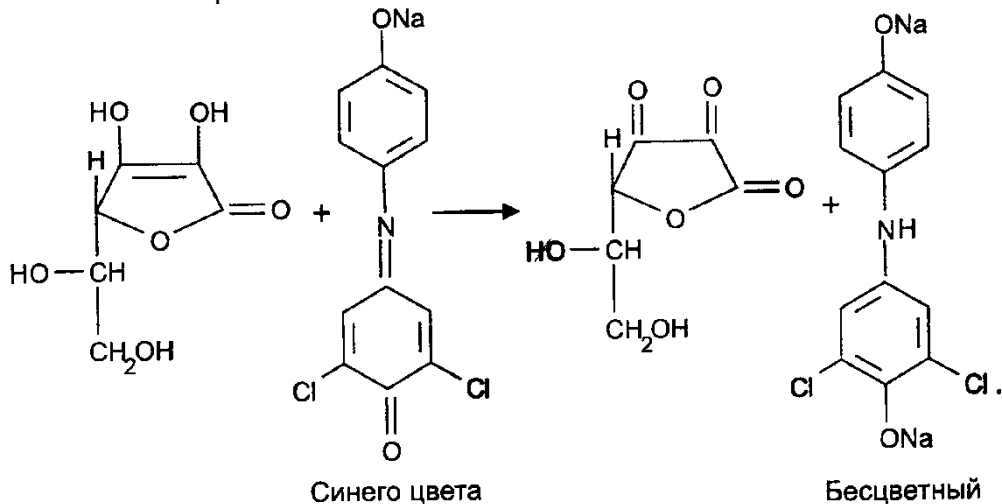
Подвижность водорода эндиольной группировки обуславливает окислительно-восстановительные превращения (восстановительная способность). Процесс обратимый, на этом свойстве основано применение в медицине. Окислители (AgNO_3 , KMnO_4 , J_2 , FeCl_3 , реактив Фелинга и др) окисляют кислоту аскорбиновую до кислоты дикетоаскорбиновой.

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



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

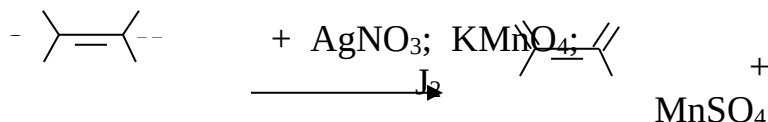
Синее окрашивание 2,6-дихлорфенолиндофенолята натрия исчезает от действия на реактив кислотой аскорбиновой:



ОНТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		
		044-55/
		88 стр. из 48

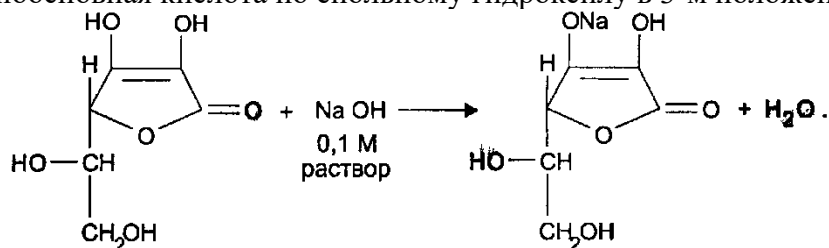
Окислительно-восстановительные свойства используются для идентификации и количественного определения.

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



Количественное определение.

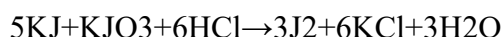
Кислота аскорбиновая титруется стандартным 0,1 М раствором натрия гидроксида как одноосновная кислота по енольному гидроксилу в 3-м положении:



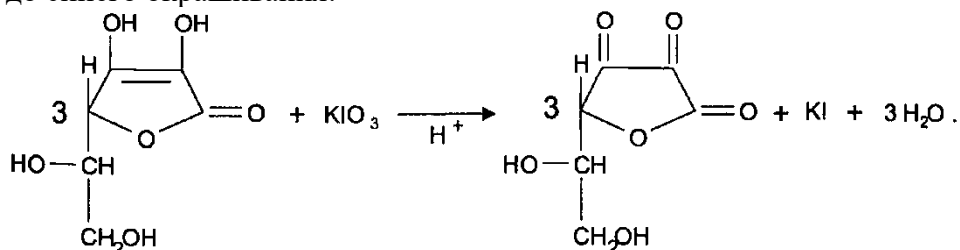
Выраженные восстановительные свойства кислоты аскорбиновой лежат в основе нескольких методик количественного определения данного лекарственного вещества (йодатометрия, йодометрия, йодхлорметрия).

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.



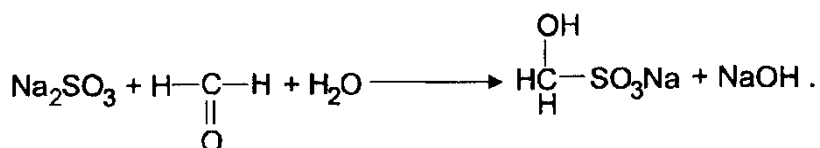
Кислоту аскорбиновую титруют в присутствии калия йодида, небольшого количества кислоты хлороводородной и крахмала 0,1 н. стандартным раствором калия йодата до синего окрашивания:



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 — KIO_3 . Поэтому вначале к раствору добавляют раствор формальдегида, связывающий антиоксиданты:

ONTUSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине		89 стр. из 48
«Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		



Затем кислоту аскорбиновую титруют стандартным раствором калия йодата

Иодометрия. 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.

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 pH 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.

4. Иллюстративный материал:

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

5. Литература

основная:

на русском языке:

121. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, учебник, том I: - Алматы: «Эверо», 2015.- 572 с.
122. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, учебник, том II:- Алматы: «Эверо», 2015.- 640с.
123. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы:«Жибек жолы», 2008.- Том 1.- 592с.
124. Государственная фармакопея Республики Казахстан.- Алматы:«Жибек жолы», 2009.- Том 2.- 804с.

QNTÜSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		044-55/ 90 стр. из 48

125. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы:«Жібек жолы», 2014.- Том 3.-729с.
- 126.Контроль качества и стандартизация лекарственных средств: методическое пособие / под ред. Раменской Г. В., Ордабаевой С. К.-М: I МГМУ; - Шымкент: ЮКГФА, 2015. - 285 с.
- 127.Ордабаева С.К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений: учебное пособие.-Шымкент: «Әлем», 2012.-250 с.
- 128.Раменская Г.В. Фармацевтическая химия: учебник.-М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.-467 с.
- 129.Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии под редакцией Г.В. Раменской.-М.: Пилот, 2016.-352 с.
- 130.Халиуллин, Ф. А. Инфракрасная спектроскопия в фармацевтическом анализе: учебное пособие / - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 160 с
- 131.Method validation in pharmaceutical analysis: a guide to best practice / editors dr. Joachim Ermer. - 2nd ed. - Germany: Wiley-VCH, 2015. - 418 p.
- 132.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:

81. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық.т.1-Алматы: «Әверо», 2015.-592 б.
82. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық.т.2-Алматы: «Әверо», 2015.-602б.
83. Турсубекова, Б.И. Бейорганикалық дәрілік заттарды талдау: оқу құралы.- Алматы: «Әверо», 2016. - 120 бет. С
84. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2008.-1 Т.-592б.
85. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2009.-2 Т.-804б.
86. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2014.-3 Т.-709б.
87. 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
88. 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:

- 101.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).

ONTÜSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		91 стр. из 48

102. 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.
103. Ордабаева, С. К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений Шымкент: «Әлем», 2012. - 300 с.
104. 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.
105. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: учебник / под ред. Т. В. Плетневой. - Электрон. текстовые дан. (50,6Мб). - М : ГЭОТАР-Медиа, 2017
106. The British Pharmacopoeia (BP 2016). – London The Stationery Office.-2016.
107. The European Pharmacopoeia 8.4.- EDQM.-2015.
108. The Japanese Pharmacopoeia, 16th edition.- 2013.
109. The International Pharmacopoeia, 5th ed. – Geneva: WHO.- 2015.
110. The United States Pharmacopoeia, 38 National Formulary 33.-2015.

дополнительная:

61. Арыстанова Т.А., Арыстанов Ж.М. Инновационные технологии в фармацевтическом образовании: обучение и контроль. Учебно-методическое пособие. – Шымкент, 2012.- 175с.
62. Краснов Е.А. Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учебное пособие. - М.: "Литтерра", 2016. - 352 с.
63. Ордабаева С.К., Надирова С.Н. Унифицированные методики хроматографического анализа лекарственных форм метронидазола: научно-методические рекомендации.-Шымкент: «Әлем», 2015. – 84 с.
64. English for the pharmaceutical industry: textbook / M. Bucheler [and etc.]. - New York: Oxford University Press, 2014. - 96 p. +эл. опт. диск (CD-ROM).
65. Cairns, D. Essentials of pharmaceutical chemistry: textbook / D. Cairns. - 4th ed. - London: [s. n.], 2013. - 308 p
66. 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

2. Чем обусловлены основные химические свойства аскорбиновой кислоты и как они используются в анализе?
3. Стабильность и устойчивость аскорбиновой кислоты и ее лекарственных форм. Что необходимо учесть в процессе приготовления и хранения лекарственных форм?
4. Кислотные свойства аскорбиновой кислоты. Почему ее называют "кислотой" и как это

ONTÜSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ  SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 92 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»	

свойство используется в анализе?

5. Причины нестойкости аскорбиновой кислоты и возможные продукты превращения.
6. Какие процессы происходят при хранении аскорбиновой кислоты в анаэробных условиях?
7. Химические основы стабилизации аскорбиновой кислоты в лекарственных формах.
8. Какие препараты карбоновых кислот применяются в медицине