

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		1 стр. из 48
«Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		



Кафедра фармацевтической и токсикологической химии
Лекционный комплекс
«Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»
Ускоренная образовательная программа «БВ10106 - «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.

OŇTÜSTIK-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/ 3 стр. из 48

Тема: ГОСУДАРСТВЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ И ПОЛОЖЕНИЯ, РЕГЛАМЕНТИРУЮЩИЕ КАЧЕСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Цель: формирование у обучающихся знаний о государственной системе стандартизации и сертификации лекарственных средств и их использования для проведения фармацевтического анализа лекарственных средств на этапах разработки, получения, хранения и применения.

Тезисы лекции

План:

- Нормативно-правовые акты в области сертификации и стандартизации лекарственных средств
- Система стандартизации в здравоохранении РК и стандартизация лекарственных средств
- Правила составления нормативно-технических документов по контролю за качеством и безопасностью лекарственных средств
- Государственная фармакопея РК
- Система сертификации лекарственных средств
- Государственное регулирование в области сертификации, виды сертификации
- Порядок организации и проведения сертификации лекарственных средств
- Обеспечение качества лекарственных средств

Среди задач фармацевтической химии особое место занимает анализ качества лекарств. В каждой стране существует законодательство о фармацевтических препаратах, которое предусматривает стандарты и нормы показателей качества для лекарственных средств.

Нормативно-правовые акты в области сертификации и стандартизации лекарственных средств

Качество лекарственных средств в Республике Казахстан, регламентируется следующими нормативно-правовыми актами в области сертификации и стандартизации лекарственных средств:

- Законом РК от 13 января 2004 г №522 «О лекарственных средствах»;
- Законом РК от 09.11.2004г. № 603 –П «О техническом регулировании»;
- Законом РК от 07.06.2000г. №53-11 «Об обеспечении единства измерений»;
- Стандартом РК СТ РК 3.4-2003 «Государственная система сертификации РК. Порядок проведения подтверждения соответствия продукции. Общие требования»;
- Стандартом РК СТ РК 3.17-2000 «ГСС РК. Порядок сертификации лекарственных средств».

Закон РК от 13 января 2004 г №522 «О лекарственных средствах»

Правовые и организационные основы обеспечения населения РК безопасными, эффективными ЛС определены Законом «О лекарственных средствах». Закон регулирует отношения в сфере обращения ЛС, начиная от их создания до потребления, включающие этапы поиска, разработки, проведения доклинических и клинических испытаний, контроля

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/ 4 стр. из 48

производства, контроля их качества, эффективности и безопасности, стандартизации, сертификации, государственной регистрации и реализации. Закон изложен в шести главах.

Закон РК от 09.11.2004г. № 603 –II «О техническом регулировании» устанавливает правовые основы государственной системы технического регулирования, направленного на обеспечение безопасности продукции, процессов в РК. С введением этого закона утратили силу законы РК от 16 июля 1999г. «О стандартизации» и «О сертификации».

Закон Республики Казахстан от 7 июня 2000 года № 53-II

«Об обеспечении единства измерений»

Закон устанавливает правовые, экономические и организационные основы обеспечения единства измерений в Республике Казахстан, регулирует отношения между государственными органами управления, физическими и юридическими лицами в сфере метрологической деятельности и направлен на защиту прав и законных интересов граждан и экономики Республики Казахстан от последствий недостоверных результатов измерений.

Система стандартизации в здравоохранении Республике Казахстан

Нормативно-правовые документы, регламентирующие деятельность в сфере здравоохранения, разрабатываются в соответствии с Законом РК от 4 июня 2003 г «О системе здравоохранения». В целях реализации этого Закона постановлением Правительства РК от 16 февраля 2004 г. утверждены «Правила стандартизации в области здравоохранения».

Целью стандартизации в здравоохранении является повышение качества медицинских и фармацевтических услуг, направленных на улучшение здоровья населения.

Основные направления стандартизации в области здравоохранения: стандартизация медицинских и фармацевтических услуг, стандартизация технологий, используемых в процессе осуществления медицинской и фармацевтической деятельности, стандартизация лекарственного обеспечения, стандартизация профессиональной деятельности (квалификация медицинских и фармацевтических работников), стандартизация организационных (информационных) технологий.

Важнейшим объектом стандартизации в здравоохранении являются ЛС, их производство, качество (безопасность, эффективность), условия реализации, без которых невозможно оказание качественных медицинских услуг.

Стандартизация лекарственных средств

Стандартизация ЛС – процесс установления единой системы показателей качества ЛС, методов, средств ее испытания и контроля, обеспечивающий безопасность и эффективность ЛС.

Стандартизация ЛС проводится в соответствии с нормативно-технической документацией, регламентирующей их качество.

В целях обеспечения контроля за качеством и безопасностью ЛС, а также стандартизации нормативных документов, регламентирующих качество ЛС введен в действие приказ №159 от 28.03.2008 года «Об утверждении Правил составления нормативно-технических документов по контролю за качеством и безопасностью ЛС». Правила устанавливают единые требования к составлению и разработке нормативно-технических документов по контролю за качеством и безопасностью лекарственных средств, устанавливает процедуру внесения изменений в них, детализирует порядок их оформления и утверждения и распространяются на аналитический нормативный документ и временный аналитический нормативный документ.

Нормативно-технический документ по контролю за качеством и безопасностью ЛС – документ, устанавливающий комплекс норм качества ЛС, методик его определения,

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		5 стр. из 48
«Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		

обеспечивающих одинаковую безопасность и эффективность ЛС независимо от серии, а также постоянство и единообразие его производства, утвержденный организацией-производителем с номером, присвоенным Комитетом фармацевтического контроля МЗ РК при государственной регистрации, перерегистрации, внесении изменений в регистрационное досье ЛС. К нему относятся: Фармакопейная статья Республики Казахстан, аналитический нормативный документ, временный аналитический нормативный документ.

Фармакопейная статья (ФС) - нормативный документ ЛС, определяющий комплекс норм качества и методов их определения. Пересматриваются через каждые 5 лет.

Аналитический нормативный документ (АНД) – нормативно-технический документ, устанавливающий обязательные требования к качеству лекарственного средства конкретного предприятия-производителя, обеспечивающий одинаковую его эффективность и безопасность независимо от серии, а также постоянство и единообразие его производства.

Временный аналитический нормативный документ (ВАНД) - аналитический нормативный документ, разрабатываемый на первые промышленные (установочные) серии новых лекарственных средств.

АНД (ВАНД) содержит перечень показателей качества и методики испытаний контроля качества лекарственного средства и разрабатывается в соответствии с требованиями: Государственной Фармакопеи Республики Казахстан; зарубежных фармакопей, признанных действующими на территории Республики Казахстан; государственных стандартов и других нормативных документов, регламентирующих показатели качества, методики испытаний, а также упаковку, маркировку и транспортирование лекарственных средств.

Показатели качества, включенные в АНД (ВАНД), не должны быть ниже требований ГФ РК. АНД (ВАНД) должен обеспечивать производство качественного, эффективного и безопасного лекарственного средства.

Срок действия АНД устанавливается в зависимости от технологического уровня конкретного производства, но не более чем на 5 лет.

Срок действия ВАНД устанавливается в зависимости от степени отработки технологического процесса производства, но не более чем на 3 года.

Правила составления нормативно-технических документов по контролю за качеством и безопасностью лекарственных средств

Порядок составления, разработки и оформления АНД (ВАНД) на лекарственную субстанцию

АНД на лекарственную субстанцию и новые лекарственные препараты, содержащие ее, разрабатываются одновременно.

Спецификация качества лекарственной субстанции определяется ее физико-химическими свойствами и природой.

Наименование субстанции пишется на латинском, государственном и русском языках, а международное непатентованное наименование (при наличии) на английском или русском языке.

Химическое название и структурная формула пишется в соответствии с правилами Международного союза по теоретической и прикладной химии (ИЮПАК).

В разделе «Описание» устанавливаются показатели внешнего вида (физическое состояние, цвет, запах), возможные изменения при хранении на воздухе, на свету (указание на гигроскопичность, отношение к действию света и воздуха) и тому подобное.

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»	6 стр. из 48

В разделе «Растворимость» указывают показатели растворимости лекарственной субстанции в различных по полярности растворителях.

В разделе «Идентификация» указывают характеристики ультрафиолетового и инфракрасного спектров поглощения, при необходимости приводят 2 – 3 качественные реакции наиболее специфичные для активного вещества.

Температура кипения или температурный предел перегонки, температура плавления, затвердевания, относительная плотность, удельное оптическое вращение, удельный показатель поглощения, показатель преломления и другие физические константы приводятся в виде отдельных разделов, в которых указываются верхний и нижний пределы отклонения показателей в соответствующих единицах измерения.

В разделах «Прозрачность» и «Цветность» показатели указывают для определенной концентрации растворов.

В разделе «Кислотность или щелочность» нормирование показателя осуществляется с помощью растворов кислот или щелочей с концентрацией от 0,01М до 0,1М в присутствии индикаторов. В разделе рН определение водного показателя проводится потенциометрическим методом.

В разделе «Механические включения» приводится описание методики и допустимые нормы механических включений. Раздел вводится для стерильных субстанций, используемых для приготовления парентеральных и глазных лекарственных препаратов.

В разделе «Родственные примеси» приводится методика определения и допустимые нормы содержания примесей технологического характера или примесей, образующихся в процессе хранения.

Раздел «Остаточные органические растворители» вводится в случае использования токсичных растворителей на последней стадии производства лекарственной субстанции.

В разделах «Хлориды», «Сульфаты» указываются допустимые пределы, содержание хлоридов и сульфатов, связанных с технологией производства, или требования к их отсутствию.

В разделе «Сульфатная зола и тяжелые металлы» указывается навеска лекарственной субстанции и допустимые пределы примесей сульфатной золы и тяжелых металлов.

В разделе «Мышьяк» указываются допустимые пределы содержания примесей мышьяка или требования к его отсутствию.

В разделах «Потеря в массе при высушивании» и «Вода» указываются навеска лекарственной субстанции, ссылка на методику определения конца титрования по Карлу Фишеру, условия сушки и нормы потери в массе при высушивании или содержание влаги.

Раздел «Микробиологическая чистота» вводится для нестерильных лекарственных субстанций. В разделе указывается метод определения микроорганизмов и допустимые пределы их содержания. Если в методику введены изменения, в этом случае описание приводится полностью.

В разделах «Пирогены», «Аномальная токсичность», «Содержание веществ гистаминоподобного действия» указываются тест-дозы, виды животных, способ введения и срок наблюдения.

Раздел «Бактериальные эндотоксины» может вводиться вместо или параллельно с разделом «Пирогены».

Раздел «Стерильность» вводится для субстанций, используемых в производстве стерильных лекарственных препаратов, не подвергающихся процедуре стерилизации.

В разделе «Количественное определение» приводится описание методики количественного определения действующего вещества, содержащегося в лекарственной субстанции.

OŇTÜSTIK-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		7 стр. из 48
«Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		

В разделе «Упаковка» указывают:

- способы упаковки в зависимости от количества продукции в единице упаковки (первичная, вторичная, транспортная);
- способы укупорки (виды и способы укупорки, герметизации);
- требования к первичной, вторичной и транспортной упаковке и материалы, применяемые для упаковки;
- вид тары (стеклянная, картонно-бумажная, пластмассовая, металлическая и другое);
- марка, сорт упаковочного материала со ссылкой на нормативный документ Республики Казахстан;
- способы нанесения надписей (самоклеящиеся этикетки, краской и прочее);
- перечень документов, вкладываемых в упаковку.

В разделе «Маркировка» указываются:

- место нанесения маркировки (на бирках, таре, этикетках, пачках и тому подобное);
- содержание маркировки в соответствии с требованиями ГФ РК и других нормативных документов Республики Казахстан;
- специальные требования безопасности (огне- и взрывоопасности и другое) и меры предосторожности при транспортировании, хранении и применении в случае необходимости (предупредительные надписи «Яд», «Огнеопасно», «Не бросать» «Замораживание не допускается» и тому подобное).

В разделе «Транспортирование» приводится ссылка на действующий государственный стандарт или указываются иные условия транспортирования и, в случае необходимости, требования к особенностям погрузки и выгрузки, а также к обращению с продукцией после транспортирования (например, выдерживании при комнатной температуре в течение определенного времени после транспортирования при отрицательных температурах) и тому подобное.

В разделе «Хранение» указываются условия хранения продукции, обеспечивающие сохранность ее качества и товарного вида, при необходимости место хранения, требования по защите от влияния внешней среды (влаги, солнечного света, воздуха, повышенной или низкой температуры и другое).

Данный раздел излагается в следующей последовательности: место хранения, условия хранения, специальные требования к хранению отдельных групп лекарственных средств при необходимости.

В разделе «Срок хранения/Период переконтроля» указывается период времени до даты следующего контроля, в течение которого лекарственная субстанция при надлежащих условиях хранения соответствует требованиям АНД (ВАНД).

В разделе «Фармакологическое действие» приводится основное фармакологическое действие лекарственной субстанции, при этом название раздела не называется.

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		8 стр. из 48
«Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		

Порядок представления проектов АНД (ВАНД) на экспертизу и утверждение

Проект АНД (ВАНД), подписанный заявителем представляется в регистрационном досье в соответствии с правилами государственной регистрации, перерегистрации лекарственных средств в Республике Казахстан, утвержденными Министерством здравоохранения Республики Казахстан.

Проект АНД (ВАНД) сопровождается пояснительной запиской. Пояснительная записка должна содержать:

- 1) название предприятия-производителя и разработчика (при необходимости) лекарственного средства;
- 2) наименование и состав лекарственного средства;
- 3) структурную и эмпирическую формулу действующего(их) вещества(в) и его (их) относительную молекулярную массу;
- 4) краткое описание синтеза и технологии получения лекарственного средства, контроль в процессе производства;
- 5) подробное обоснование приведенных в проекте методик испытания, показателей качества и норм их отклонения;
- 6) сведения о количестве образцов и технологической документации, используемых для проекта;
- 7) обоснование отклонений от общих требований ГФ РК (при наличии);
- 8) указание о новизне или оригинальности разрабатываемого лекарственного средства; в случае его отсутствия сравнения по качеству с аналогами на основании соответствующих монографий ведущих фармакопей;
- 9) обоснование срока и условий хранения лекарственного средства в данной упаковке, с представлением отчета об испытаниях стабильности;
- 10) результаты валидации методик испытаний;
- 11) перечень использованной литературы.

Пояснительная записка подписывается заявителем лекарственного средства и заверяется печатью.

Экспертиза проекта АНД (ВАНД) проводится организацией, определенной Министерством здравоохранения Республики Казахстан. По результатам проведенной экспертизы проект АНД (ВАНД) может быть возвращен на доработку.

При экспертизе проекта АНД (ВАНД) проводится оценка его научно-технического уровня и соответствия современным требованиям, предъявляемым к качеству лекарственного средства

QO'NTUSTIK-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»		9 стр. из 48

После проведения экспертизы проект АНД (ВАНД) передается на утверждение в Комитет фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

АНД (ВАНД) утверждается приказом Комитета фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан, регистрируется и вносится в Реестр нормативно-технической документации в порядке последовательной нумерации на электронных (бумажных) носителях.

2.4. Государственная фармакопея РК

Государственная фармакопея РК – сборник общих и частных фармакопейных статей ЛС, имеющий законодательный характер. Изложенные стандарты и нормативы применяются при анализе и хранении лекарственных средств являются обязательными для провизора, врача, а также всех организаций и учреждений, которые изучают, хранят, контролируют и применяют лекарственные средства.

Структура ФС (ГФ XI)

1. Латинское название.
2. Русское название.
3. Синонимы.
4. Развернутая структурная формула.
5. Брутто-формула.
6. Молекулярный вес.
7. Описание внешнего вида.
8. Растворимость.
9. Подлинность (требования – специфичность, чувствительность, доступность, воспроизводимость, наличие видимого эффекта).
10. Температура плавления для твердых веществ.
11. Доброкачественность (примеси).
12. Количественное определение.
13. Хранение.
14. Применение.

Система сертификации лекарственных средств

Сертификация - письменное подтверждение органом, не зависимым от изготовителя (продавца, исполнителя) и потребителя (покупателя), соответствия продукции, процесса, работы, услуги требованиям, установленным в нормативных документах.

Сертификат соответствия - документ, выданный в соответствии с требованиями нормативных документов, указывающий, что обеспечивается необходимая уверенность в том, что должным образом идентифицированная продукция, процесс, работа, услуга соответствуют

OŇTÜSTIK-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

требованиям технических регламентов, стандартов или иных нормативных документов; Уполномоченный орган по стандартизации, метрологии и сертификации - государственный орган, осуществляющий управление работами по стандартизации, метрологии, сертификации и аккредитации;

Эксперт-аудитор по сертификации - специалист, аттестованный в установленном порядке для проведения работ по сертификации или аккредитации в определенной сфере деятельности.

Государственное регулирование в области сертификации

Государственная система сертификации - совокупность органов государственного управления, физических и юридических лиц, осуществляющих работы в области сертификации в пределах их компетенции, и нормативных документов, устанавливающих порядок проведения работ по сертификации и аккредитации в Республике Казахстан.

Организационную структуру государственной системы сертификации образуют:

- уполномоченный орган по стандартизации, метрологии и сертификации;
- аккредитованные органы по сертификации продукции, процессов, работ, услуг;
- аккредитованные испытательные лаборатории (центры);
- аккредитованные организации по оказанию консалтинговых услуг в области аккредитации;
- эксперты-аудиторы по сертификации.

Государственная система сертификации обеспечивает проведение единой политики в области сертификации и устанавливает основные правила и процедуры сертификации, требования к органам по сертификации, испытательным лабораториям (центрам) и процедуры их аккредитации, процедуры подготовки и аттестации экспертов-аудиторов по сертификации и т.д.

Виды сертификации

Обязательная сертификация - сертификация продукции, работ, услуг, включенных в перечень продукции, работ, услуг, подлежащих обязательной сертификации на соответствие обязательным требованиям стандарта или иного нормативного документа, обеспечивающим их безопасность для жизни, здоровья людей, имущества граждан и окружающей среды.

Добровольная сертификация проводится по инициативе заявителей (изготовителей, продавцов, исполнителей) в целях подтверждения соответствия продукции, процессов, работ, услуг требованиям нормативных документов, определяемых заявителем. Добровольная сертификация не заменяет обязательную.

Лекарственные средства в соответствии с Законом Республики Казахстан «О лекарственных средствах», «О сертификации» являются продукцией, подлежащей обязательной сертификации в Республике Казахстан. Перечень лекарственных средств, подлежащих обязательной сертификации, установлен Постановлением Правительства Республики Казахстан.

Порядок организации и проведения сертификации лекарственных средств регламентирован Государственным стандартом Республики Казахстан СТ РК 3.17 – 2000 «Порядок сертификации лекарственных средств».

Основными целями сертификации лекарственных средств являются: обеспечение безопасности лекарственных средств для жизни и здоровья людей, охраны имущества граждан и окружающей среды; защита интересов потребителей в вопросах качества лекарственных средств; устранение технических барьеров в реализации, обеспечение конкурентоспособности лекарственных средств на внутреннем и внешнем рынке; создание необходимых условий для деятельности физических и юридических лиц на едином товарном рынке Казахстана, а также для участия в международном экономическом, научно-техническом сотрудничестве и международной торговле.

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		11 стр. из 48
«Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		

Руководство работами по сертификации ЛС осуществляет Госстандарт.

Сертификацию ЛС организуют и проводят аккредитованные органы по сертификации.

Органами по сертификации ЛС в Казахстане являются Испытательный центр РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» и 13 аккредитованных испытательных лабораторий территориального филиала РГП по регионам Республики Казахстан.

Сертификацию ЛС проводят в соответствии с принятыми схемами по СТ РК 3.4-94 ГСС РК «Порядок проведения сертификации продукции».

Обязательному посерийному контролю по всем показателям подлежат: лекарственные вещества, используемые для производства ЛС; наркотические ЛС, прекурсоры, ядовитые ЛС (субстанции и готовые лекарственные формы); ЛС для наркоза, за исключением кислорода и закиси азота; лекарственные формы для детей; бария сульфат и сульфобар. Обязательному посерийному контролю по физико-химическим показателям подлежат ЛС для инъекций и глазные капли.

Порядок выдачи сертификата.

Решение о возможности (или невозможности) выдачи сертификата соответствия на сертифицируемую продукцию и разрешение на применение знака соответствия принимается органом по сертификации на основании анализа полученных результатов и документации.

Выданный сертификат действует без ограничений на всей территории Республики Казахстан.

Сертификаты получают юридическую силу после присвоения им регистрационного номера Реестра.

Иллюстративный материал:

- таблицы;
- презентация Microsoft Power Point.

Литература:

1. А.П.Арзамасцев. Фармацевтическая химия: учебное пособие, 3-е изд., испр.- М.:ГЭОТАР-Медиа, 2006.-640 с.
2. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2-х ч: учебное пособие, 4-е изд., перераб. и доп.-М.: МЕДпресс-информ. 2007.-624с.
3. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Э.Н. Аксенова, О.П. Андрианова, А.П. Арзамасцев и др.- М.: Медицина, 2001.- 384 с.
4. Государственная фармакопея Республики Казахстан
 1. Арыстанова Т.А., Ордабаева С.К. Стандартизация лекарственных средств. Учебное пособие. – Алматы, 2002.- 98с.

На казахском языке*

1. Бейсенбеков А.С. Фармацевтикалық химия оқулығы. Алматы, 1999 ж.-440б.

Контрольные вопросы

1. Какие нормативно-правовые акты в области сертификации и стандартизации лекарственных средств вы знаете?
2. Что такое стандартизация 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 Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		044-55/ 12 стр. из 48

3. Что такое стандарт качества лекарственных средств?
4. Правила составления нормативно-технических документов по контролю за качеством и безопасностью лекарственных средств
5. Что такое Государственная фармакопея РК?
6. Что понимать под системой сертификации лекарственных средств?
7. Государственное регулирование в области сертификации, виды сертификации
8. Порядок организации и проведения сертификации лекарственных средств?
9. Как проводится обеспечение качества лекарственных средств?

Тема: Общие фармакопейные методы исследования лекарственных средств

Цель: Формирование знаний об общих фармакопейных методах и приемах исследования лекарственных средств при проведении фармацевтического анализа

План:

- введение;
- классификация методов исследования лекарственных средств;
- установление подлинности лекарственных средств на основе физических свойств;
- установление подлинности лекарственных средств на основе химических свойств ЛС;
- определение чистоты лекарственных средств по физическим свойствам ЛС;
- общие фармакопейные методы количественного анализа лекарственных средств;

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 используется 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 Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		044-55/ 13 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 (левомицетин, нитразепам). Отсутствие цвета (бесцветные или белые) позволяет исключить возможность присутствия хромоформных групп, а также других групп, претерпевающих при окислении.

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

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

OŇTÜSTIK-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/ 14 стр. из 48

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.

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

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

(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».

Определение чистоты лекарственных средств

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

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

Общетехнологические примеси характерны для всех препаратов. Источником их попадания является аппаратура, реактивы растворители, используемые в процессе производства. Определению общетехнологических примесей посвящена общая унифицированная фармакопейная статья «Испытания на чистоту и допустимые пределы примесей» (Cl⁻, SO₄⁻², Zn⁺², NH₄⁺, 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-химическим методами. Наиболее распространенный способ определения родственных примесей - это хроматографический метод (ТСХ, ВЭТХС) 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		16 стр. из 48
«Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		

использованием стандартного образца вещества свидетеля (СОВС). Для обнаружения и количественной оценки родственных примесей применяют ВЭЖХ, ГЖХ и их сочетания с другими методами (спектральными и др.).

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

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

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

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

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

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

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

Безэталонный способ определения примесей

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

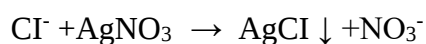
Эталонный способ определения примесей

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

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

Испытания на примесные ионы

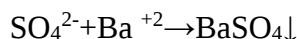
Хлориды. Для обнаружения примесей хлоридов используется реакция с нитратом серебра в среде азотной кислоты.



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/ 17 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		

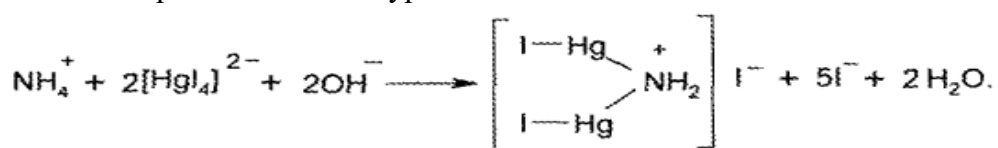
Появление белой мути или опалесценции (в зависимости от количества примеси), нерастворимой в азотной кислоте, говорит о наличии хлоридов.

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

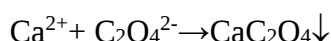


При наличии примеси сульфатов в испытуемом растворе появляется муть.

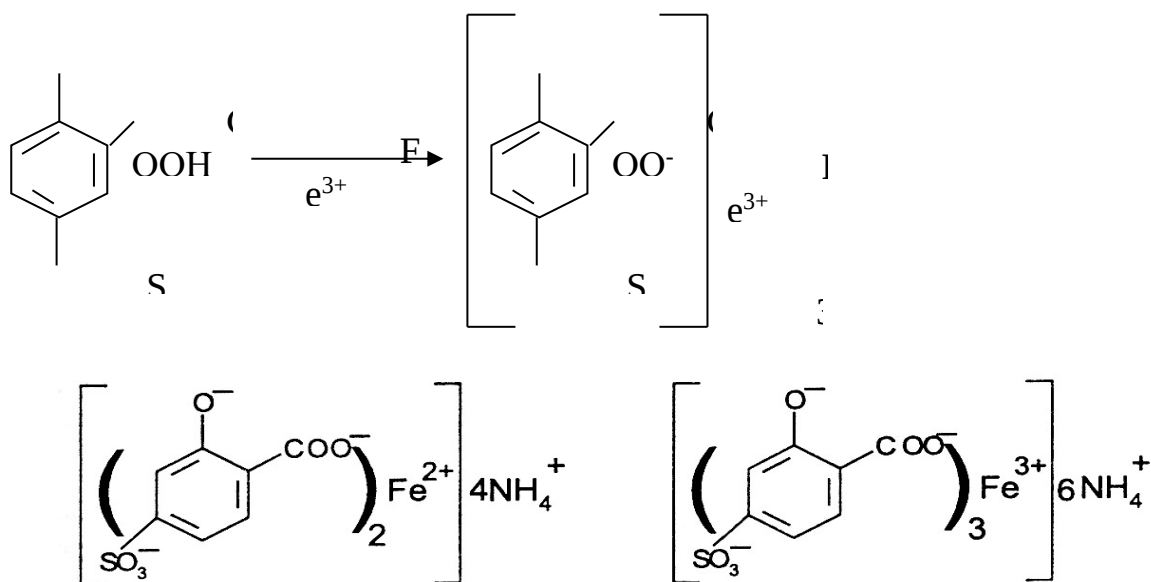
Соли аммония и аммиак. Примесь аммиака и солей аммония определяют реактивом Несслера, позволяющим определить следовые количества этой примеси вследствие высокой чувствительности реакции. Реактив Несслера (раствор K_2HgI_4 в KOH) с аммиаком и солями аммония дает желтое окрашивание или бурый осадок.



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



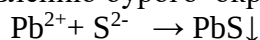
Соли железа. Примесь солей железа (II) и (III) определяется по образованию в аммиачной среде комплексов коричневатого-красного или желтого цвета в зависимости от количества примеси с кислотой сульфосалициловой.



Соли цинка. Примесь солей цинка определяется по образованию мути с $\text{K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6$

$$3\text{Zn}^{+2} + \text{K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6 \rightarrow \text{K}_2\text{Zn}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]_2 \downarrow$$

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



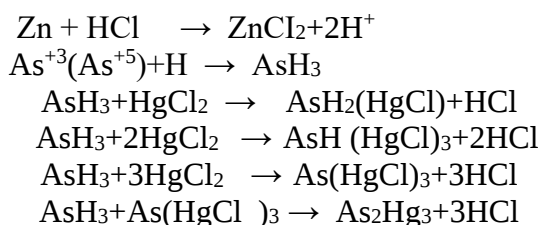
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине		18 стр. из 48
«Общие методы исследования и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

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 мышьяк 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.



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.

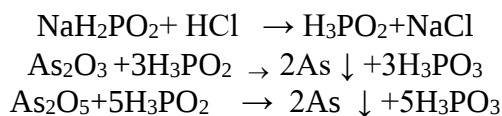
Бумага, пропитанная ртутным дихлоридом и окрашенная в желтый или оранжевый цвет (в зависимости от количества примеси мышьяка), после смачивания раствором калия йодида приобретает буровато-коричневый цвет.

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

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		19 стр. из 48
«Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		

в виде бурого осадка или окрашивания. Если к реакционной смеси после охлаждения добавить эфир и взболтать, то мышьяк собирается на границе жидкостей в виде бурой пленки. Кислота фосфорноватистая в процессе реакции из гипофосфита натрия в соляно-кислой среде.



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

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 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).

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/ 20 стр. из 48

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, безцветный раствор кислоты аскорбиновой при хранении на свету желтеет вследствие окисления эндиольной группы, безцветный раствор резорцина на свету розовеет за счет окисления фенольных гидроксильных групп, п-аминосалицилат, содержащий в структуре фенольный гидроксил и первичную ароматическую аминогруппу, под действием света может окислиться, образуя окрашенные токсичные соединения.

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

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

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

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

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

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

Определение летучих веществ и воды

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

Общие фармакопейные методы количественного анализа лекарственных средств

В фармакопейном анализе ЛС используются титриметрические методы: кислотно-основные, окислительно-восстановительные, осадительные, комплексонометрия, нитритометрия.

ОҢТҰСТІК-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		21 стр. из 48
«Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		

Иллюстративный материал:

- таблицы;
- презентация Microsoft Power Point.

Литература:

- 1.Арзамасцев А.П.. Фармацевтическая химия: учебное пособие, 3-е изд., испр.-М.:ГЭОТАР-Медиа.-2006.-640с.
2. Арыстанова Т.А. Общая фармацевтическая химия/Учебное пособие.-Алматы: Эверо.-2013.-238с.
- 3.Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, том I/: - Алматы, изд. «Эверо».-2015.-238с.
- 4.Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, том II/: - Алматы, изд. «Эверо».-2015.-640с.
- 5.Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2-х ч: учебное пособие, 4-е изд., перераб. и доп.-М.: МЕДпресс-информ.-2007.- 624с.
- 6.Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2008.-Том 1.- 592с.
- 7.Государственная фармакопея Республики Казахстан.- Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2009.-Том 2.- 804с.
- 8.Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2014.-Том 3.-729с.
- 9.Ордабаева С.К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений.-2012.-770 с.
10. Раменская Г.В. Фармацевтическая химия: учебник – М.:БИНОМ. Лаборатория знаний,2015.-467с.
11. British Pharmacopoeia (BP 2016).-London The Stationery Office,2016.
12. European Pharmacopoeia 8.4.EDQM.2015.
13. Japanese Pharmacopoeia, 16th edition, 2013 г.
14. International Pharmacopoeia. 5th ed. – Geneva: WHO, 2015.
15. The United States Pharmacopeia 38 – National Formulary 33, Reissue 2015.

На казахском языке*

2. Арыстанова Т.А. Жалпы фармацевтикалық химия. Оқу құралы.-Алматы: Эверо.-2013.-286 б.
3. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық.т.1-Алматы, ЖШС: «Эверо», 2015.-592 б.
4. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық.т.2-Алматы, ЖШС: «Эверо», 2015.-602б.
5. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі.-2008.-1 Т.-592б.

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		22 стр. из 48
«Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		

6. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі.- 2009.-2 Т.-804б.
7. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі.- 2014.-3 Т.-709б.

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?
4. Как по физическим свойствам определить чистоту лекарственных средств ?
5. Какие общие фармакопейные методы количественного анализа лекарственных средств Вы знаете?

Тема: Неорганические лекарственные средства. Лекарственные средства, производные элементов VIII–VII групп периодической системы Д.И.Менделеева

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

План:

- Особенности анализа неорганических лекарственных средств.
- Лекарственные средства – производные элементов VIII группы периодической системы: соединения железа; соединения платины; комплексные соединения гадолиния.
- Лекарственные средства – производные элементов VII группы периодической системы для коррекции ионного равновесия. Лекарственные средства – производные фтора, хлора, брома, йода.

Лекарственные вещества неорганической природы занимают 20% от общего арсенала лекарственных средств. По своей природе неорганические лекарственные вещества отличаются от органических веществ, они: 1) не горят; 2) не обугливаются; 3) могут претерпеть различные изменения: а) менять внешний вид, изменять цвет ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ – голубая, при потере кристаллизационной воды обесцвечивается, ZnO при нагревании желтеет за счет изменения кристаллической решетки, а при охлаждении вновь приобретает белый цвет и т. д.).

Идентификация неорганических лекарственных веществ является наиболее изученной областью фармацевтического анализа.

При анализе мы имеем дело с водными растворами электролитов. Анализ сводится не к определению растворенного вещества в целом, а определению катиона и аниона.

Лекарственные средства p- элементов VII группы

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/ 23 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»	

Все *p*-элементы VII группы (галогены), за исключением искусственно полученного радиоактивного астата, физиологически активны и жизненно необходимы.

По содержанию в организме человека хлор относится к макроэлементам, а остальные – к микроэлементам (менее 10⁻⁵ %).

В организме все галогены находятся в устойчивой форме – в виде галогенид - ионов или связаны ковалентно с атомами углерода.

Фторид –ионы концентрируются в костной ткани, зубах (преимущественно в зубной эмали), ногтях, коже. Хлорид – ионы, подобно F⁻, участвуют в активировании некоторых ферментов. Ионы Cl⁻ поддерживают осмотическое равновесие внутри клетки. Сведения о накоплении бромид –ионов в гипофизе противоречивы. Бромид – ионы обнаружены в желудочном соке, слизистой желудка, плазме крови, щитовидной железе, почках, печени, селезенке. Около половины йода, содержащегося в организме (20-30 мг), находятся в щитовидной железе, где образуются йодсодержащие гормоны тироксин и трийодтиронин.

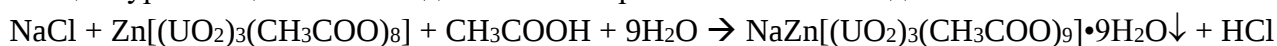
Галогены в молекулярной форме как сильные окислители используются в медицине в качестве дезинфицирующих и антисептических средств. К фармакопейным препаратам галогенидов относятся кислота хлороводородная, натрия, калия хлорид, натрия бромид, калия бромид, натрия иодид и калия иодид.

Галогены и их соединения с щелочными металлами

Качественные реакции на катионы щелочных металлов

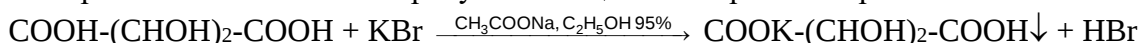
Na⁺

1. Соль натрия, внесенная в пламя, окрашивает его в желтый цвет
2. С цинкуранилацетатом выпадает желтый кристаллический осадок.

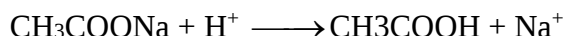


K⁺

1. Окрашивает пламя в фиолетовый цвет.
2. С раствором винной кислоты в присутствии ацетата натрия и спирта.

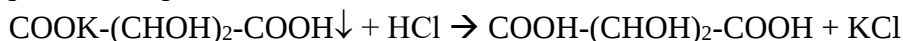


Ацетат натрия добавляют для связывания минеральных кислот.



Этиловый спирт добавляют для уменьшения растворимости осадка. Но если спирта много, то в осадок выпадает винная кислота.

Осадок растворим в минеральных кислотах:



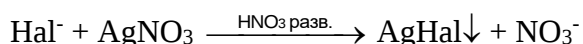
В щелочах (образуется синьетова соль):



3. С раствором кобальтонитрита натрия, он же гексанитрокобальтат натрия выпадет желтый кристаллический осадок.



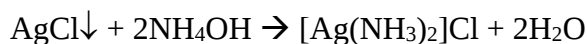
Качественные реакции на анионы-галогениды



Все другие соли серебра, кроме галогенидов растворяются в азотной кислоте.

AgCl↓ – белый творожистый осадок, легко растворим в растворе аммиака (10%).

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/ 24 стр. из 48

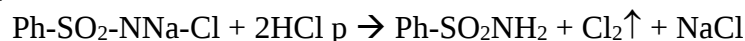


$\text{AgBr} \downarrow$ - светло-желтый, творожистый, трудно растворим в растворе аммиака (10%).

$\text{AgI} \downarrow$ - желтый творожистый осадок, нерастворим в растворе аммиака (10%)

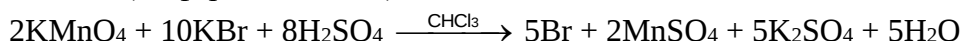
Br⁻

1. С раствором хлорамина Б.



цвет хлороформного слоя – желто-бурый, желто-оранжевый

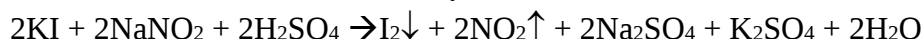
2. Реакция с KMnO_4 (не фармакопейная).



хлороформ окрашивается в желто-бурый цвет.

I⁻

1. Он более сильный восстановитель, используют слабые окислители.



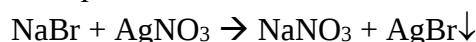
2. I⁻ при нагревании с серной кислотой образуется йод, который обнаруживают по образованию фиолетовых паров.



Количественное определение галогенидов

Метод Мора - NaCl, KCl, NaBr, KBr - ГФХ

Точную навеску препарата растворяют в воде и титруют 0,1М AgNO_3 с индикатором K_2CrO_4 при pH=6-8 до оранжево-желтого окрашивания.



конечная точка титрования: $\text{K}_2\text{CrO}_4 + 2\text{AgNO}_3 \rightarrow \text{KNO}_3 + \text{Ag}_2\text{CrO}_4 \downarrow$ кирпично-красный.

Ограничения: в кислой среде $\text{CrO}_4^{2-} \rightarrow \text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ и обр. осадок $\text{Ag}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \downarrow$ другого цвета. Метод пригоден только для бесцветных растворов. Метод не используется для I⁻, т.к. $\text{AgI} \downarrow$ образует коллоидный раствор, затрудняющий осаждение в точке эквивалентности, мешают SO_4^{2-} , S^{2-} , PO_4^{3-} , AsO_4^{3-} , VO_3^{3-} , взаимодействующие с Ag^+ с образованием осадков. Мешают также Hg^{2+} , Pb^{2+} , Ba^{2+} , из-за образования осадков с индикатором.

Среда для титрования нейтральная или слабощелочная, т.к. в сильнощелочной среде выпадает черный осадок:

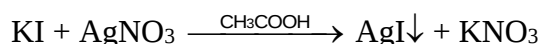
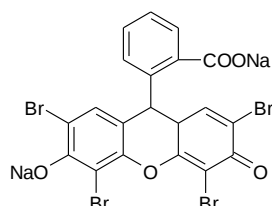


$$\text{г.экв. (NaBr)}=1; \% = \frac{T(\text{AgNO}_3/\text{NaBr}) \cdot V(\text{AgNO}_3) \cdot 100\%}{a}$$

Метод Фаянса – KI, NaI (ГФХ)

Точную навеску препарата предварительно высушивают при 110 С, растворяют в 30 мл воды, прибавляют 1,5 мл. CH_3COOH , 5 капель раствора эозината натрия и титруют 0,1М AgNO_3 до перехода окраски от желтой до розовой. pH – слабокислая (CH_3COOH). Индикатор – адсорбционный (эозинат натрия – рис, $[\text{Ind}^{2-}](\text{Na}^+)_2$)

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/ 25 стр. из 48



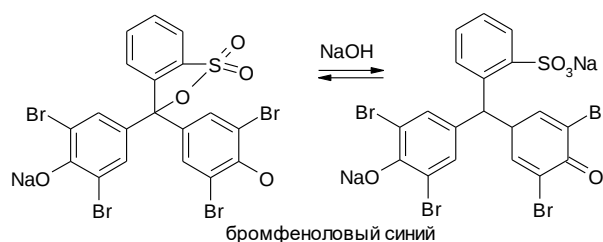
Избыток Ag: $\text{AgI} \xrightarrow{\text{Ag}^+} [\text{AgI} \cdot \text{Ag}]^+ \xrightarrow{\text{Ind}^{2-}} \text{перезарядка } [\text{AgI} \cdot \text{Ag}]_2 \text{Ind} \downarrow$ розовое окрашивание
 Частица индикатора связывает 2 коллоидные частицы $[\text{AgI} \cdot \text{Ag}]^+$, происходит коагуляция.

$$\text{г.экв (KI)}=1; \% = \frac{T(\text{AgNO}_3/\text{KI}) \cdot V(\text{AgNO}_3)}{a} 100\%$$

Индикатор – соль органической кислоты, диссоциирует в растворе. В присутствии минеральных кислот диссоциации и окрашивания нет.

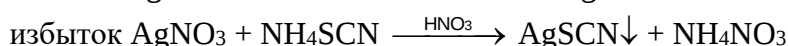
Можно также определять Cl, Br (НЕ ГФ)

Навеску растворяют + бромфеноловый синий + CH_3COOH до зеленоватого цвета, титруют до фиолетового окрашивания.



Метод Фольгарда – Br, I, (Cl)

Обратное титрование. Титрант – 0,1М AgNO_3 , Ind – $\text{FeNH}_4(\text{SO}_4)_2$ (железоаммонийные квасцы); pH=3 (HNO_3). Избыток AgNO_3 оттитровывают NH_4SCN .



конечная точка титрования: $3\text{NH}_4\text{SCN} + \text{FeNH}_4(\text{SO}_4)_2 \xrightarrow{\text{HNO}_3} \text{Fe}(\text{SCN})_3 \downarrow + 2(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (бурое окрашивание)

Преимущества: можно титровать в кислой среде, не мешают ионы.

Недостатки: меньше точности, для Cl – очень осторожно, т.к. $\text{PP}(\text{AgCl}) > \text{PP}(\text{AgSCN})$, AgCl будет растворяться и превращаться в AgSCN . Добавляют органический растворитель, экранирующий AgCl .

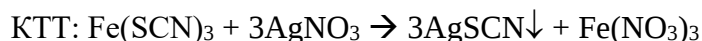
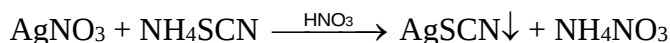
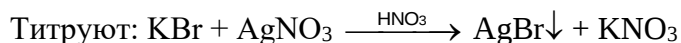
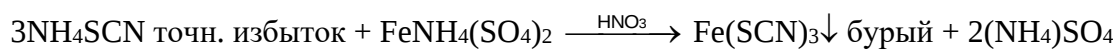
При определении I, Fe^{3+} индикатора – окислитель. $\text{I}^- \rightarrow \text{I}_2$, поэтому индикатор добавляют в последний момент.

$$\text{г.экв. (KBr)}=1; \% = \frac{T(\text{AgNO}_3/\text{KBr}) \cdot [V(\text{AgNO}_3) - V(\text{NH}_4\text{SCN})]}{a} 100\%$$

Метод Кальтгоффа-Стенгера – Br⁻

Титранты – 0,1М AgNO_3 ; 0,1М NH_4SCN , обратное титрование. Титруют до розового окрашивания. Отличает от метода Фольгарда в порядке добавления титрантов. Индикатор – железоаммонийные квасцы $\text{FeNH}_4(\text{SO}_4)_2$

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/ 26 стр. из 48



$$f(\text{KBr})=1; \% = \frac{T(\text{AgNO}_3/\text{KBr}) \cdot V(\text{AgNO}_3) \cdot 100\%}{a}$$

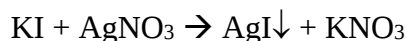
Преимущества: мало расходуется нитрат серебра. Используют для определения бромкамфоры после минерализации.

Метод Кальтгоффа – I в присутствии Cl, Br – йодкрахмальный метод

Раствор препарата + 1 капля KIO_3 + раствор крахмала и H_2SO_4 разв. до появления синего окрашивания.



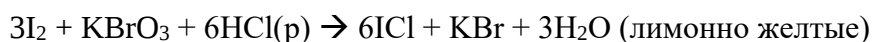
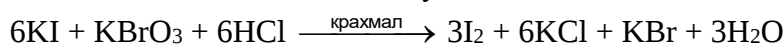
Титруют AgNO_3 до исчезновения синего окрашивания.



$$f(\text{KI})=1; \% = \frac{T(\text{AgNO}_3/\text{KI}) \cdot V(\text{AgNO}_3) \cdot 100\%}{a}$$

Окислительное титрование

Прямые бромато-, йодато-, перманганатометрии. Навеску растворяют в воде, прибавляют KCl разведенный и крахмал. Титруют 0,1М KBrO_3 до перехода окраски из бурой через синюю до снова бурой, и, в конечном счете, в лимонно-желтую.



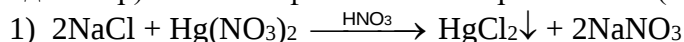
$$f(\text{KI})=1/2; \% = \frac{T(\text{KBrO}_3/\text{KI}) \cdot V(\text{KBrO}_3) \cdot 100\%}{a}$$

Меркуриметрия: - прямое осадительное титрование

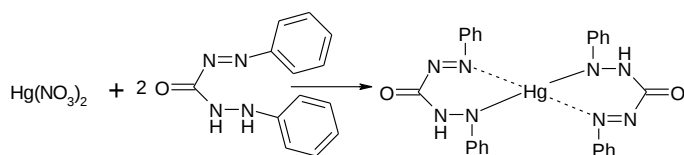
Титрант: 0,1М $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$, реже $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$; pH=2-3 (HNO_3)

Индикатор: раствор нитропруссиды Na: $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]$, дифенилкарбазон: $\text{Ph-N=N-CO-NH-NH-Ph}$

Навеску растворяют в воде и титруют до образования не исчезающей белой опалесценции (1^{ый} индикатор) или сине-фиолетового окрашивания (2^{ой} индикатор)



2)



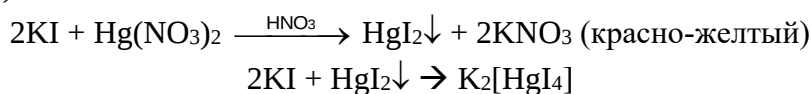
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине		27 стр. из 48
«Общие методы исследования и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

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

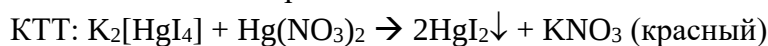
В случае с I⁻ необходимо добавить спирт по 10 мл на 10 мг йодида. В КТТ спирта должно быть 50-60%. HgI₂ может образовывать [HgI₄]²⁻ и растворяться. HgI₂ со спиртом образуют более прочный комплекс.

Безиндикаторная меркуриметрия для I⁻

Титрант: Hg(NO₃)₂



Титруют до появления не исчезающего розового осадка.



$$f(\text{KI}) = 2; \% = \frac{T(\text{Hg}(\text{NO}_3)_2/\text{KI}) \cdot V(\text{Hg}(\text{NO}_3)_2)}{a} \cdot 100\%$$

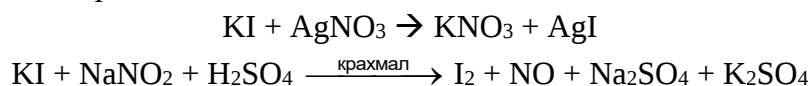
Преимущества: точность, экономичность, можно титровать при сильноокислом pH.

Недостатки: ядовитые соли ртути.

Аргентометрия с внешним индикатором

Индикатор – нитрит-крахмальная бумага. Титруют AgNO₃ в присутствии H₂SO₄.

Рассчитывают теоретический объем титранта (AgNO₃) и около точки эквивалентности каждый раз при добавлении титранта переносят каплю раствора на индикатор. Если нет синего окрашивания – конец титрования.

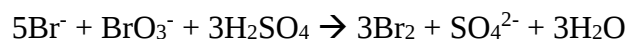


$$f=1; \% = \frac{T(\text{AgNO}_3/\text{NaBr}) \cdot V(\text{AgNO}_3)}{a} \cdot 100\%$$

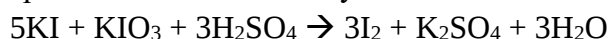
Недостатки: потери при выносе капли, приблизительные расчеты объема титранта.

Примеси в препаратах галогенидов

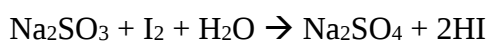
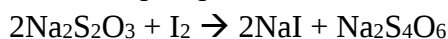
Барий, кальций и броматы определяют за одно испытание, прибавляя 1 мл H₂SO₄, раствор должен быть прозрачным и не должен окрашиваться в желтый цвет в течении 5 минут.



Примесь *йодатов, тиосульфатов и сульфитов*. Приб. несколько капель крахмала и разв. H₂SO₄. Жидкость не должна приобретать в течение 30 секунд заметного синего окрашивания.

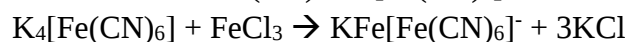
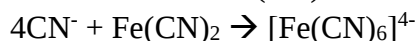
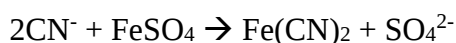


Синее окрашивание должно появиться при прибавлении не более одной капли 0,1 М I₂.

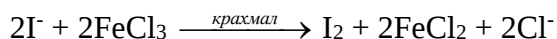


Примесь *цианидов* определяют, добавляя FeSO₄, FeCl₃. Подщелачивают, слегка нагревают, после подкисления раствор не должен окрашиваться в синий цвет (берлинская лазурь).

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/ 28 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»	



Примесь *йодидов* определяют, добавляя 3 капли FeCl_3 и несколько капель крахмала. В течение 10 мин. не должно быть синего окрашивания.



Примесь *нитратов* определяют, добавляя NaOH и цинковые или железные опилки. Нагревают. Влажная красная лакмусовая бумажка в парах жидкости не должна синеть.



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. Препарат легко растворим в воде. ГФ 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).

Иллюстративный материал:

- таблицы;
- презентация Microsoft Power Point.

Литература:

16. Арзамасцев А.П.. Фармацевтическая химия: учебное пособие, 3-е изд., испр.-М.:ГЭОТАР-Медиа.-2006.-640с.
17. Арыстанова Т.А. Общая фармацевтическая химия/Учебное пособие.-Алматы: Эверо.-2013.-238с.
18. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, том I/: - Алматы, изд. «Эверо».-2015.-238с.
19. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, том II/: - Алматы, изд. «Эверо».-2015.-640с.
20. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2-х ч: учебное пособие, 4-е изд., перераб. и доп.-М.: МЕДпресс-информ.-2007.- 624с.
21. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2008.-Том 1.- 592с.

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»		

22. Государственная фармакопея Республики Казахстан.- Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2009.-Том 2.- 804с.
23. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2014.-Том 3.-729с.
24. Ордабаева С.К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений.-2012.-770 с.
25. Раменская Г.В. Фармацевтическая химия: учебник – М.:БИНОМ. Лаборатория знаний,2015.-467с.
26. British Pharmacopoeia (BP 2016).-London The Stationery Office,2016.
27. European Pharmacopoeia 8.4.EDQM.2015.
28. Japanese Pharmacopoeia, 16th edition, 2013 г.
29. International Pharmacopoeia. 5th ed. – Geneva: WHO, 2015.
30. The United States Pharmacopeia 38 – National Formulary 33, Reissue 2015.

на казахском языке*

1. Арыстанова Т.А. Жалпы фармацевтикалық химия. Оқу құралы.-Алматы: Эверо.-2013.-286 б.
2. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық.т.1-Алматы, ЖШС: «Эверо», 2015.-592 б.
3. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық.т.2-Алматы, ЖШС: «Эверо», 2015.-602б.
4. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі.-2008.-1 Т.-592б.
5. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі.-2009.-2 Т.-804б.
6. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі.-2014.-3 Т.-709б.
7. Ордабаева С.К., Каракулова А.Ш. Глицеризин қышқылы тундыларының дәрілік препараттарының бірыңғайланған сапасын бақылау әдістемелерін жасау (Ғылыми-әдістемелік нұсқау)

Контрольные вопросы

1. Назовите медицинское значение препаратов перекиси водорода и ее соединений.
2. Назовите недопустимые и допустимые примеси в воде дистиллированной.
3. В чем отличие фармакопейного анализа воды дистиллированной от воды для инъекций?
4. Назовите источники попадания примесей в воду дистиллированную.
- 5.Как определяют наличие пирогенных веществ в воде для инъекций.
- 6.Причины возникновения примеси восстанавливающих веществ в воде дистиллированной.

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/ 30 стр. из 48

7. Свойства перекисей, определяющие нестойкость препаратов. Факторы, способствующие разложению перекисей.

8. Какой стабилизатор используют при приготовлении раствора перекиси водорода. С помощью какой реакции можно доказать присутствие стабилизатора.

9. Какой специфической реакцией определяют подлинность перекиси водорода.

10. Приведите уравнения реакций, доказывающие окислительно-восстановительные свойства перекиси водорода.

11. На каких свойствах основано количественное определение перекиси водорода?

12. В чем преимущество твердых препаратов перекиси в сравнении с 3% раствором?

Тема: Неорганические лекарственные средства. Лекарственные средства, производные элементов VI–V групп периодической системы Д.И. Менделеева

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

План:

- Особенности анализа неорганических лекарственных средств.
- Лекарственные средства – производные элементов VI группы периодической системы: вода, кислород, перекись водорода и ее соединения; сера и ее соединения; соединения селена.
- Лекарственные средства – производные элементов V группы периодической системы: лекарственные средства – доноры NO; соединения висмута.

Лекарственные вещества неорганической природы занимают 20% от общего арсенала лекарственных средств. По своей природе неорганические лекарственные вещества отличаются от органических веществ, они: 1) не горят; 2) не обугливаются; 3) могут претерпеть различные изменения: а) менять внешний вид, изменять цвет ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ – голубая, при потере кристаллизационной воды обесцвечивается, ZnO при нагревании желтеет за счет изменения кристаллической решетки, а при охлаждении вновь приобретает белый цвет и т. д.).

Идентификация неорганических лекарственных веществ является наиболее изученной областью фармацевтического анализа.

При анализе мы имеем дело с водными растворами электролитов. Анализ сводится не к определению растворенного вещества в целом, а определению катиона и аниона.

Aqua purificata

Вода очищенная, H_2O

Описание Бесцветная прозрачная жидкость без вкуса и запаха. pH от 5 до 7.

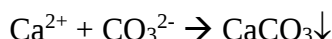
Недопустимые примеси:

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/ 31 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		

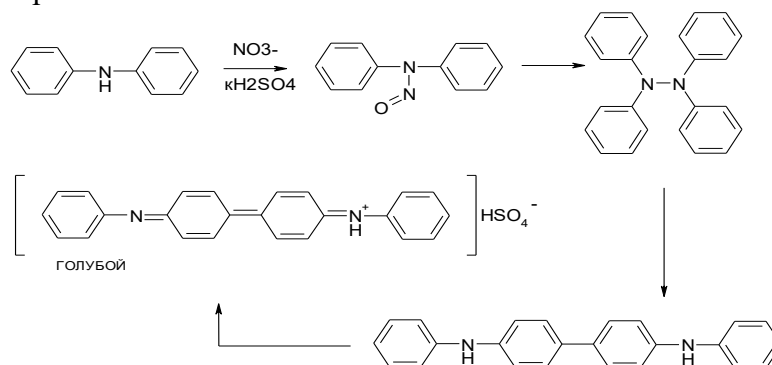
Восстанавливающие в-ва: 100 мл доводят до кипения, прибавляют 1 мл KMnO_4 и 2 мл H_2SO_4 разведённой, кипятят 10 минут. Розовая окраска должна сохраняться.



Диоксид углерода: При взбалтывании с раствором известковой воды в течении 1ч. не должно быть помутнения. Известковая вода – это кальция гидроксидный раствор, который готовят из жженой извести, настаивая её в воде.



Нитраты и нитриты: к 5 мл. воды прибавляют 1 мл. раствора дифениламина: не должно появиться голубого окрашивания.



Хлориды, кальций, тяжёлые металлы, сульфаты. Допустимые примеси: Аммиак.

В соответствии с требованиями НД вода для инъекции должна выдерживать все испытания для воды дистиллированной и должна быть апиrogenной. Пирогенность определяют биологическим методом (на кроликах). Воду для инъекции считают апиrogenной, если после введения её трём кроликам в ушную вену ни у одного из них не повышается t^0 более чем на $0,6^0$ по сравнению с исходной.

Вода является наиболее широко используемой субстанцией, применяется для изготовления 90% ЛС. Воду очищенную (стерильную и апиrogenную) применяют для приготовления неинъекционных лекарственных средств.

Воду очищенную простерилизованную (в течение 8 мин при 120^0 C) используют для приготовления микстур и растворов для внутреннего употребления, глазных капель и офтальмологических растворов, капель для носа, некоторых растворов для наружного применения и полуфабрикатов.

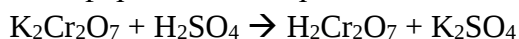
Для инъекционных лекарственных форм, изготавливаемых в асептических условиях и не подвергаемых последующей стерилизации, применяют стерильную воду для инъекций. Хранение: используют свежеприготовленную или хранят в закрытых емкостях, изготовленных из материалов, не изменяющих свойств воды и защищающих от инородных частиц и микро - биологических загрязнений. Срок годности 3 суток при 25^0 C . Воду для инъекций используют свежеприготовленную или хранят при температуре от 5 до 10^0 C в закрытых емкостях, но не более 24 ч. Вода для инъекций в ампулах имеет срок годности четыре года.

Solutio Hydrogenii peroxydi diluta

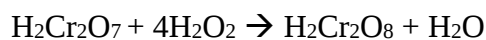
Состав: Пергидроля – 10г, антифебрин – 0,5%, воды до 100 мл

Описание: Бесцветная прозрачная жидкость без запаха

Подлинность: к 1 мл препарата прибавляют 0,2 мл H_2SO_4 разведенной, 2 мл эфира, 0,2 мл раствора $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ и взбалтывают, эфирный слой окрашивается в синий цвет



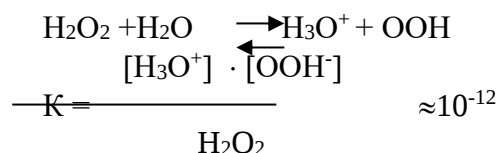
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине		32 стр. из 48
«Общие методы исследования и анализ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



Химические свойства

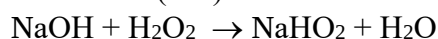
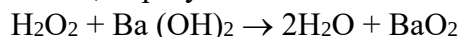
Кисотно-основные свойства

H_2O_2 – обладает слабовыраженными кислотными свойствами. В водном растворе она диссоциирует



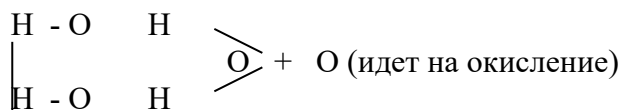
при $\text{pH} = 12,0$ концентрация недиссоциированных молекул H_2O_2 и ионов OOH^- – примерно одинакова.

Кислотный характер подтверждается при взаимодействии ее с гидроксидами металлов $\text{Ba}(\text{OH})_2$, NaOH , образуя соли.

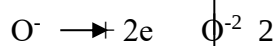
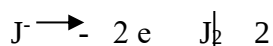


Окислительные свойства

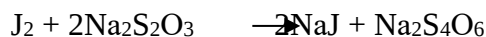
Выражены сильнее, чем восстановительные (идет на окисление)



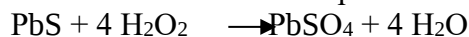
Кислая среда более благоприятна этому распаду.



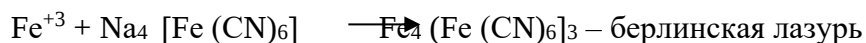
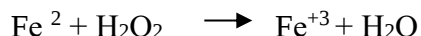
Данная реакция лежит в основе количественного определения перекиси водорода йодометрическим методом.



H_2O_2 окисляет многие органические вещества (волосы, текстильные волокна и др.).

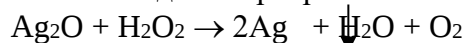


чёрный белый

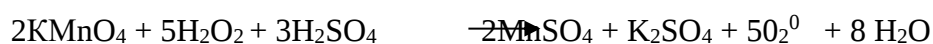


Восстановительные свойства

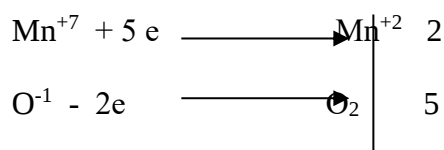
При действии H_2O_2 на окись серебра, осажденную из AgNO_3 раствором аммиака, выделяется свободное серебро.



Подкисленный серной кислотой раствор KMnO_4 при добавлении H_2O_2 обесцвечивается и выделяет кислород.

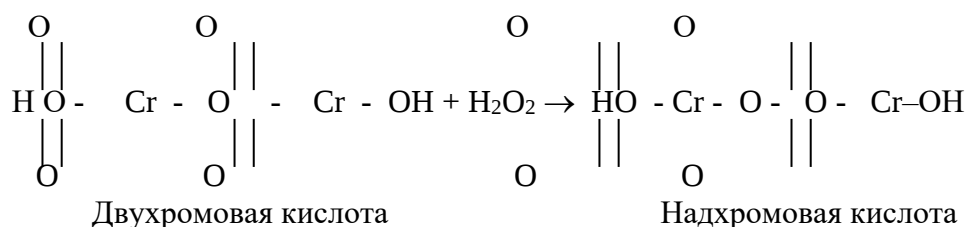
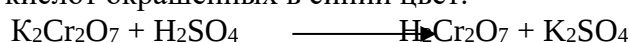


ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»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



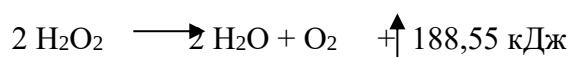
Эти реакции используются для подтверждения подлинности, количественного содержания перекиси водорода перманганатометрическим методом $\Gamma / \text{экв} = \underline{\text{м. м.}}$ – Безиндикаторный метод.

Также на окислительных способностях H_2O_2 проводят реакции образования надхромовых кислот окрашенных в синий цвет.



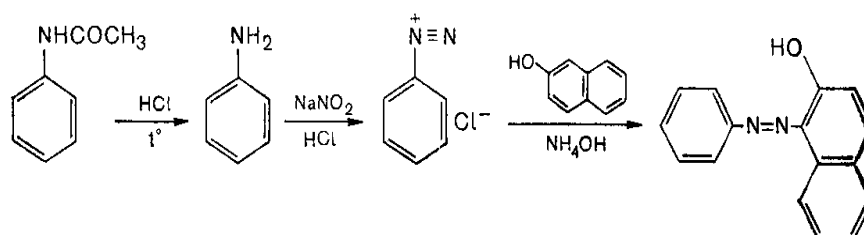
Хранят препараты перекиси водорода в склянках из оранжевого стекла, имеющего отрицательную реакцию на щелочность. Склянки должны быть закупорены парафинированными пробками в прохладном от света месте. Шероховатая поверхность может ускорить разложение H_2O_2 за счёт окислительно-восстановительных свойств.

Растворы высокой концентрации взрывоопасны.



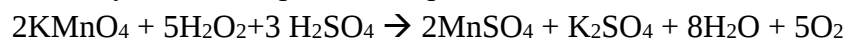
Для стабилизации перекиси водорода используют антифебрин (ацетанилид).

Наличие ацетанилида в H_2O_2 (стабилизатор) определяют по реакции образования азокрасителя.



Количественное определение:

1. Безиндикаторная перманганометрия: 10мл раствора помещают в мерную колбу на 100 мл и доводят водой до метки, к 10 мл полученного раствора прибавляют 5мл H_2SO_4 разведенной и титруют 0,1М KMnO_4 до устойчивой розовой окраски:



$$f(\text{H}_2\text{O}_2) = \frac{1}{2} ; \% \text{H}_2\text{O}_2 = \frac{T(\text{KMnO}_4/\text{H}_2\text{O}_2) \cdot V(\text{KMnO}_4) \cdot 100\%}{a}$$

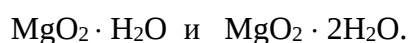
2. Косвенная йодометрия:

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/ 35 стр. из 48

Количественное определение магния перекиси и водорода перекиси в гидроперите проводят прямым перманганатометрическим титрованием. Они должны соответственно содержать 25% магнии перекиси и 35% водорода перекиси в гидроперите.

Твёрдые препараты перекиси водорода являются антисептиками и дезинфицирующими средствами. Применяют в качестве антисептического дезинфицирующего, гемостатического, дезодорирующего и депигментирующего средства. Назначают для промываний, полосканий, предварительно разбавляя 3% раствор перекиси водорода водой до 0,25%.

Твердые перекисные препараты хранят в сухом защищенном от света месте, в хорошо укупленной таре при комнатной температуре. В присутствии влаги магния перекись образует гидраты:



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. 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.

Иллюстративный материал:

- таблицы;
- презентация Microsoft Power Point.

Литература:

31. Арзамасцев А.П.. Фармацевтическая химия: учебное пособие, 3-е изд., испр.-М.:ГЭОТАР-Медиа.-2006.-640с.
32. Арыстанова Т.А. Общая фармацевтическая химия/Учебное пособие.-Алматы: Эверо.-2013.-238с.
33. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, том I/: - Алматы, изд. «Эверо».-2015.-238с.
34. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, том II/: - Алматы, изд. «Эверо».-2015.-640с.
35. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2-х ч: учебное пособие, 4-е изд., перераб. и доп.-М.: МЕДпресс-информ.-2007.- 624с.

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

36. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2008.-Том 1.- 592с.
37. Государственная фармакопея Республики Казахстан.- Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2009.-Том 2.- 804с.
38. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2014.-Том 3.-729с.
39. Ордабаева С.К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений.-2012.-770 с.
40. Раменская Г.В. Фармацевтическая химия: учебник – М.:БИНОМ. Лаборатория знаний,2015.-467с.
41. British Pharmacopoeia (BP 2016).-London The Stationery Office,2016.
42. European Pharmacopoeia 8.4.EDQM.2015.
43. Japanese Pharmacopoeia, 16th edition, 2013 г.
44. International Pharmacopoeia. 5th ed. – Geneva: WHO, 2015.
45. The United States Pharmacopeia 38 – National Formulary 33, Reissue 2015.

на казахском языке*

8. Арыстанова Т.А. Жалпы фармацевтикалық химия. Оқу құралы.-Алматы: Эверо.-2013.-286 б.
9. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық.т.1-Алматы, ЖШС: «Эверо», 2015.-592 б.
10. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық.т.2-Алматы, ЖШС: «Эверо», 2015.-602б.
11. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі.-2008.-1 Т.-592б.
12. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі.-2009.-2 Т.-804б.
13. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі.-2014.-3 Т.-709б.
14. Ордабаева С.К., Каракулова А.Ш. Глицирризин қышқылы тундыларының дәрілік препараттарының бірыңғайланған сапасын бақылау әдістемелерін жасау (Ғылыми-әдістемелік нұсқау)

Контрольные вопросы

1. Назовите медицинское значение препаратов перекиси водорода и ее соединений.
2. Назовите недопустимые и допустимые примеси в воде дистиллированной.
3. В чем отличие фармакопейного анализа воды дистиллированной от воды для инъекций?
4. Назовите источники попадания примесей в воду дистиллированную.
- 5.Как определяют наличие пирогенных веществ в воде для инъекций.

OŇTÜSTIK-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/ 37 стр. из 48

6. Причины возникновения примеси восстанавливающих веществ в воде дистиллированной.
7. Свойства перекисей, определяющие нестойкость препаратов. Факторы, способствующие разложению перекисей.
8. Какой стабилизатор используют при приготовлении раствора перекиси водорода. С помощью какой реакции можно доказать присутствие стабилизатора.
9. Какой специфической реакцией определяют подлинность перекиси водорода.
10. Приведите уравнения реакций, доказывающие окислительно-восстановительные свойства перекиси водорода.
11. На каких свойствах основано количественное определение перекиси водорода?
12. В чем преимущество твердых препаратов перекиси в сравнении с 3% раствором?

Тема: Лекарственные средства, производные элементов IV–III групп периодической системы Д.И. Менделеева

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

Тезисы лекции

План:

- Лекарственные средства – производные элементов IV группы периодической системы: активированный уголь, карбонаты и гидрокарбонаты.
- Лекарственные средства – производные элементов III группы периодической системы: соединения бора, соединения алюминия.

IV группа периодической системы р-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 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 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 необуглившихся веществ: растворимых в воде - не более 1%, растворимых в разведенной соляной 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

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/ 38 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»	

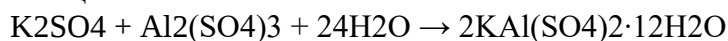
более 4%). Качество угля активированного обусловлено его адсорбционной способностью, которую по ГФ устанавливают с помощью метиленового синего.

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 ($Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$). 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 соляной 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 - $KAl(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$) - смешанная соль алюминия, калия и серной кислоты. Образуют кристаллогидрат - алюмокалиевые квасцы. Получают смешением горячих эквимоллярных 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.

Иллюстративный материал:

- таблицы;
- презентация Microsoft Power Point.

Литература:

46. Арзамасцев А.П.. Фармацевтическая химия: учебное пособие, 3-е изд., испр.-М.:ГЭОТАР-Медиа.-2006.-640с.
47. Арыстанова Т.А. Общая фармацевтическая химия/Учебное пособие.-Алматы: Эверо.-2013.-238с.
48. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, том I/: - Алматы, изд. «Эверо».-2015.-238с.
49. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, том II/: - Алматы, изд. «Эверо».-2015.-640с.
50. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2-х ч: учебное пособие, 4-е изд., перераб. и доп.-М.: МЕДпресс-информ.-2007.- 624с.

ОҢТҮСТІК-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/ 39 стр. из 48

51. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жібек жолы».-2008.-Том 1.- 592с.
52. Государственная фармакопея Республики Казахстан.- Алматы: Издательский дом «Жібек жолы».-2009.-Том 2.- 804с.
53. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жібек жолы».-2014.-Том 3.-729с.
54. Ордабаева С.К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений.-2012.-770 с.
55. Раменская Г.В. Фармацевтическая химия: учебник – М.:БИНОМ. Лаборатория знаний,2015.-467с.
56. British Pharmacopoeia (BP 2016).-London The Stationery Office,2016.
57. European Pharmacopoeia 8.4.EDQM.2015.
58. Japanese Pharmacopoeia, 16th edition, 2013 г.
59. International Pharmacopoeia. 5th ed. – Geneva: WHO, 2015.
60. The United States Pharmacopeia 38 – National Formulary 33, Reissue 2015.

на казахском языке*

15. Арыстанова Т.А. Жалпы фармацевтикалық химия. Оқу құралы.-Алматы: Эверо.-2013.-286 б.
16. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық.т.1-Алматы, ЖШС: «Эверо», 2015.-592 б.
17. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық.т.2-Алматы, ЖШС: «Эверо», 2015.-602б.
18. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі.-2008.-1 Т.-592б.
19. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі.-2009.-2 Т.-804б.
20. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі.-2014.-3 Т.-709б.
21. Ордабаева С.К., Каракулова А.Ш. Глицирризин қышқылы тундыларының дәрілік препараттарының бірыңғайланған сапасын бақылау әдістемелерін жасау (Ғылыми-әдістемелік нұсқау)

Контрольные вопросы

1. Назовите фармакопейные препараты
2. Какими характерными реакциями можно определить подлинность препаратов
3. Какие дополнительные испытания на чистоту проводятся в препаратах?

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/ 40 стр. из 48

4. Какие допустимые и недопустимые примеси.
5. Какой фармакопейный метод количественного определения препаратов, какие условия выполнения этого метода?
6. Допустимые и не допустимые примеси.
7. Какие особенности определения подлинности.
8. Какие индикаторы применяют в титровании?
9. Какие условия необходимо соблюдать при хранении кристаллогидратов. Как может повлиять на результаты количественного определения неправильное хранение препаратов.

Тема: Лекарственные средства, производные элементов II–I групп периодической системы Д.И.Менделеева

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

Тезисы лекции

План:

- Лекарственные средства – производные элементов II группы периодической системы: соединения кальция, магния, бария, цинка.
- Лекарственные средства – производные элементов I группы периодической системы: соединения серебра и меди.

Элементы II группы содержат в наружном слое атома два электрона, удаленные на значительное расстояние друг от друга. Поэтому элементы данной группы легко отдают электроны, превращаясь в электроноположительные ионы.

Mg Ca Ba

Все элементы главной подгруппы обладают ярко выраженными металлическими свойствами. С увеличением атомной массы электроноположительность увеличивается, т.е. металлические и восстановительные свойства возрастают от магния к барию. В таком же порядке увеличивается основной характер данных элементов. Щелочноземельные элементы – кальций, магний, барий являются легкими металлами и отличаются высокой реакционной способностью.

Побочная подгруппа цинка II группы так же проявляют валентность +2, однако, есть различия с главной подгруппой - металлические свойства ослабевают от Hg к Zn, проявляя основные свойства, они реагируют с водой, образуя гидроксиды. Растворимость гидроксидов от Mg к Ba увеличивается.

Mg(OH)₂ Ca(OH)₂ Ba(OH)₂

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		41 стр. из 48
«Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		

Растворимость увеличивается, т.к. усиливаются основные свойства, что связано со значительной разницей в радиусе ядра, чем дальше от ядра, тем легче отдает электроны. На различных способностях растворения гидроокисей основано определение этих катионов, как примесей в их лекарственных препаратах.

$\text{Ba}(\text{OH})_2$, $\text{Ca}(\text{OH})_2$ - растворимые основания, $\text{Mg}(\text{OH})_2$ - нерастворим в избытке $\text{Na}(\text{OH})$. $\text{Mg}(\text{OH})_2$ в отличие от $\text{Ca}(\text{OH})_2$ осаждается под действием $\text{NH}_4 \text{OH}$, а $\text{Ca}(\text{OH})_2$ невозможно осадить $\text{NH}_4 \text{OH}$.

При добавлении $\text{Mg}(\text{OH})_2$ к растворам солей других катионов их гидроокиси выпадают в осадок т.к. Пр $\text{Mg}(\text{OH})_2$ самое высокое, таким образом, можно осадить Zn, Mn, Fe, Al и др. $\text{Mg}(\text{OH})_2$ растворим в NH_4Cl за счет способности NH_4 связывать OH - в малодиссоциированные соединения $\text{NH}_4\text{H}_2\text{O}$ - это свойство используют для определения Mg как примеси в соединениях кальция.

Ca^{+2} и Mg^{+2} осаждаются одними и теми же реактивами SO_4^{-2} , Na_2HPO_4 .

Поэтому Mg отделяют от Ca путем осаждения Ca в виде CaCO_3 , а Mg остается в фильтрате, который выпаривают и определяют сухой остаток, не должен превышать 0,5%.

Групповым реагентом для этой группы обычно используют H_2SO_4 , MgSO_4 , CaSO_4 , BaSO_4 , обратите внимание на их растворимость, все эти соли используются в медицинской практике: MgSO_4 - растворимая соль, CaSO_4 и BaSO_4 - осадки, BaSO_4 - не растворим ни в чем.

MgSO_4 , CaSO_4 , BaSO_4

— _____ растворимость увеличивается

Пр $\text{CaSO}_4 = 2,5 \times 10$

Пр $\text{BaSO}_4 = 1,1 \times 10$

Пример: чем меньше значение Пр, тем раньше выпадает осадок. Осадки с высоким значением Пр осаждают из растворов в виде осадков других элементов с меньшим значением Пр.

Например: Ag_2SO_3 — CaSO_4 — Hg_2SO_4 , — SrSO_4 — PbSO_4 — BaSO_4

$1,6 \times 10^{-5}$ $9,1 \times 10^{-6}$ $6,8 \times 10^{-7}$ $3,2 \times 10^{-8}$ $1,6 \times 10^{-8}$ $1,1 \times 10^{-10}$

SrSO_4 осадит из раствора PbSO_4 и BaSO_4

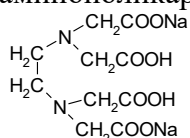
BaSO_4 выпадает раньше, чем CaSO_4

В медицинской практике применяют соединения Mg, Ca, Ba, Zn, Hg из II группы периодической системы Д.И. Менделеева.

Соединения Mg играют важную роль в деятельности ЦНС, уменьшает возбудимость нейронов, снижает нервно-мышечную проводимость, участвует в ферментативных реакциях, в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы. По физиологическому действию являются антагонистом Ca, распространен в природе. В земной коре содержание достигает 2%. Химически активен и встречается в виде соединений. Mg входит в состав многих минералов, силикатов, входит в состав зеленого растительного пигмента – хлорофилла, участвующего в процессе фотосинтеза.

Комплексонометрия

Комплексонометрия – химический, титриметрический метод анализа, основанный на образовании устойчивых бесцветных комплексов металла с комплексоном (аминополикарбоновые кислоты и их соли).



Трилон Б

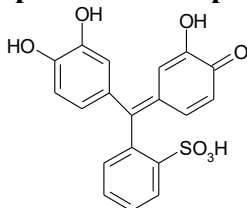
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»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

Главный комплексон – динатриевая соль этилендиаминотетрауксусной кислоты (ЭДТА) – трилон Б. Его титр определяют по точной навеске $MgSO_4$, $CaCO_3$ или $ZnSO_4$.

Для определения точки эквивалентности используют индикаторы.

Индикаторы:

Производные трифенилметанового ряда

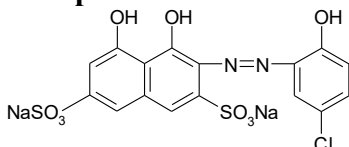


пирокатехиновый фиолетовый

Пирокатехиновый фиолетовый –

В свободном виде желтый (pH=2-3), в комплексе с Bi синий (титруют от синего до желтого). Используют в смеси с кристаллической солью $NaCl$ (1:100).

Азокрасители

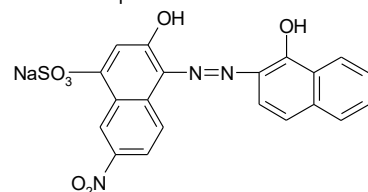


кислотный хромовый темно-синий

Кислотный хромовый темно-синий –
pH – 9,5-10 синий с легк. фиол. оттенком.

Ca , Mg , Zn – комплекс красного цвета.

Используют в смеси с $NaCl$ 1:100



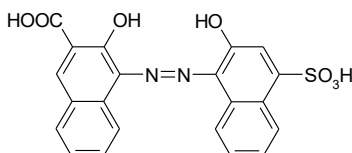
эриохром черный
(кислотный хром черный специальный)

Кислотный хром черный специальный (эриохром черный) –

pH – 9,5-10 синее окрашивание

Используют для титрования Mg , Zn , Ca – красно-фиолетовое окрашивание.

Используют в смеси с $NaCl$ 1:100, но бывает и спиртовой раствор.

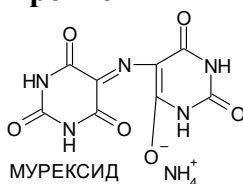


Калькарбоновая кислота

Калькарбоновая кислота –

pH>12, с металлами комплекс красно-сиреневый. Для определения кальция и пр.

Прочие



МУРЕКСИД

Мурексид –

pH – 11 фиол. окраска

Комплекс с Ca оранжевый

Используют в смеси с $NaCl$ 1:100

Принцип работы индикатора

До начала титрования индикатор образует характерно окрашенный комплекс с катионом металла.

По мере титрования свободные катионы металла связываются уже с титрантом – трилоном Б. Причем комплекс металла с трилоном Б более прочный, чем с индикатором, поэтому когда мы связываем все свободные катионы, начинает разрушаться первоначальный комплекс, окраска меняется на свойственную свободному индикатору.

Трилон Б связывается с катионами металла, имеющими заряд от 2 до 4, и в любом случае фактор равен единице (при необходимости распадается ионная связь с атомами натрия).

OŇTÜSTIK-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		43 стр. из 48
«Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		

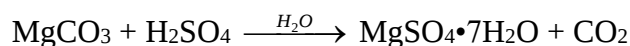
Кальция сульфат жженный- Dried Calcium Sulphate- Calcii sulfas ustus $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$ 145,15 РЛС,ГФ,USP,ЕФ,БФ.	Жженный гипс употребляется в медицине для наложения гипсовых повязок. Смешанный с небольшим количеством воды до кашицеобразной массы, он снова присоединяет воду, превращаясь в дигидрат и в таком виде быстро застывает. Гипс применяется также в стоматологической практике для снятия слепков с челюстей. Хранение: в хорошо укупоренной банке в сухом прохладном месте.	Сухой мелкий аморфный порошок белого или слегка сероватого цвета. Плохо растворим в воде. Водный раствор имеет нейтральную реакцию.
Бария сульфат для рентгеноскопии-Barium Sulphate for Suspension- Barii sulfas pro roentgeno BaSO_4 233,40 РЛС, ГФ,USP,ЕФ,БФ.	Рентгеноконтрастное средство. Применяют его в дозах 50-100 г в виде водной суспензии- «бариевой кашицы». Суспензия 4,6% для приема внутрь. Через 12-14 ч полностью выводится из организма. Хранение: в заводской двойной упаковке с указанием завода-изготовителя, даты выпуска, массы, номера серии и результатов контроля качества ЛС.	Белый рыхлый тяжелый порошок без запаха и вкуса. Практически не растворим в воде, разведенных кислотах и щелочах, органических растворителях. Поглощает рентгеновские лучи. Обвалакивает поверхность слизистой (адгезия). При добавлении цитрата или сорбита адгезия возрастает, что позволяет изучать мелкие изменения микрорельефа слизистой оболочки ЖКТ.

Препараты:

Magnesii sulfas - магнезия сульфат – $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$

Получение:

1) Из магнезита:

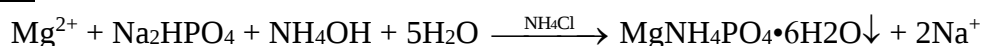


2) Из даламита ($\text{MgCO}_3 \cdot \text{CaCO}_3$), амарита.

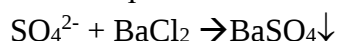
Описание: Бесцветные, прозрачные кристаллы, выветривающиеся на воздухе.

Растворимость: растворим в 1 части воды, 0,3 ч кипящей воды, практически не растворим в 95% спирте.

Подлинность:



Белый крист., растворим в уксусной и минеральных кислотах

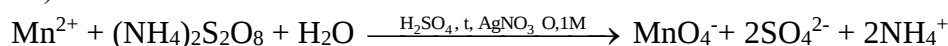


ONTUSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		
Лекционный комплекс по дисциплине		
«Общие методы исследования и анализ лекарственных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

Осадок нерастворим в минеральных кислотах.

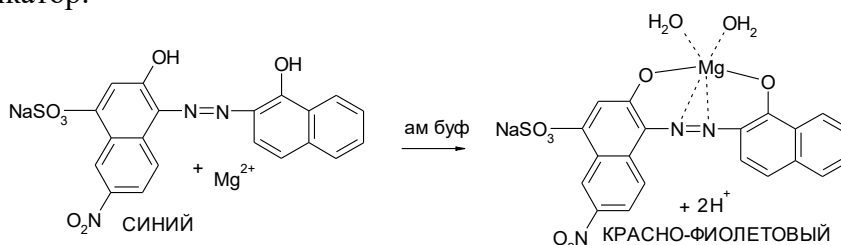
Допустимые примеси: хлориды, тяжелые металлы, железо, мышьяк.

Марганец: препарат растворяют в воде, прибавляют к. H_2SO_4 , небольшое количество 0,1 М раствора AgNO_3 , греют до закипания, прибавляют персульфат аммония, еще раз греют до закипания. Параллельно проводим контрольный опыт (бесцветный) и титруем его раствором перманганата калия до уравнивания окрасок, рассчитываем содержание марганца (не более 0,004%). Препарат, применяемый для инъекций не должен содержать марганца (не должно быть розовой окраски).

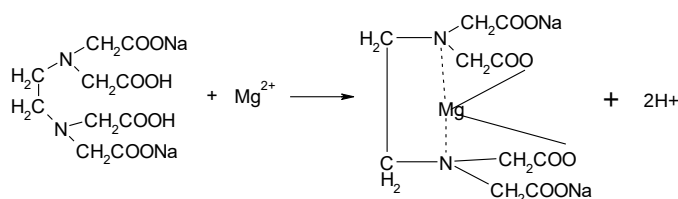


Количественное определение: Прямая комплексонометрия в среде аммиачного буфера с pH 9,5-10,0. Индикатор эриохром черный Т. Титруют раствором трилона Б (0,05 моль/л) до синего окрашивания.

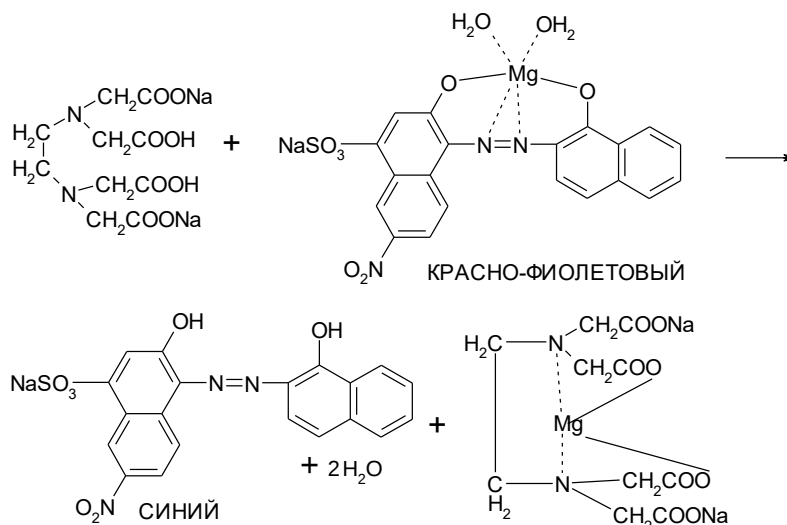
Добавляем индикатор:



Титруем трилоном Б:



КТТ:



Вещества в препарате должно быть не менее 99,0% и не более 102,0%.

Хранение: в хорошо упакованной таре во избежание потери кристаллизационной воды

Применение: успокаивающее, спазмолитическое, слабительное, желчегонное.

Макроэлемент. Слабительное средство. Антиаритмическое средство. Спазмолитик миотропный. Оказывает седативное, снотворное, обще-анестезирующее, противосудорожное, гипотензивное,

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/ 45 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»	

слабительное, желчегонное действие. Физиологический антагонист кальция. Выпускается в порошке и ампулах, содержащих по 2, 5, 10 и 20 мл. 25% раствора.

Magnesii oxydum (magnesia usta) – магнезия окись (магнезия жженая) - MgO

Описание: белый мелкий легкий порошок без запаха

Растворимость: практически нерастворим в воде, свободной от CO₂, и в спирте. Растворим в разведенной HCl, H₂SO₄ и уксусной.

Подлинность: -

Допустимые примеси: хлориды, сульфаты, кальций, тяжелые металлы, мышьяк, карбонаты щелочных металлов, растворимые соли.

Количественное определение: растворяют в HCl, нейтрализуют NH₄OH, далее как MgSO₄.

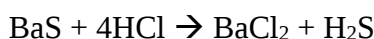
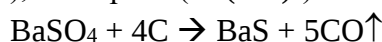
Хранение: в хорошо упакованной таре.

Применение: Антацид и адсорбент.

Противоязвенное, стимулирующее перистальтику кишечника противовоспалительное средство. Применяется в малых дозах при изжоге, вызванной повышением кислотности (0,25-1,0). В больших дозах применяется как слабительное средство (3-5г) при отравлении кислотами. Является составной частью противоядия при отравлении мышьяком. Легкое слабительное. Выпускается в форме таблеток, капсул. Составная часть препаратов «Алмагель», «Гастал».

Barii sulfas pro roentgeno – бария сульфат для рентгеноскопии – BaSO₄

Получение: Руды "барит" (BaSO₄), "витерит" (Ba(OH)₂). Их надо очистить:

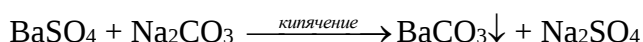


Получается растворимая соль бария, ее, соответственно, растворяют, фильтруют, добавляют сульфат в избытке, - выпадает BaSO₄↓.

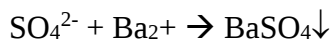
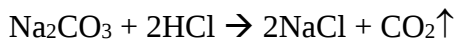
Описание: белый, тонкий рыхлый порошок без запаха.

Растворимость: НР в воде, в растворах кислот и щелочей, органических растворителях.

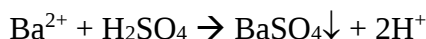
Подлинность:



Осадок фильтруют, в фильтрате после удаления CO₂ доказывают наличие сульфат-ионов.



Осадок на фильтре обрабатывают HCl.



Доброкачественность:

Недопустимые примеси. Сульфиды. Добавляют HCl, кипятят, над колбой бумажка с ацетатом свинца. Не должно быть потемнения бумажки.

Растворимые соли бария. Кипятят в присутствии ледяной уксусной кислоты, фильтруют, растворяют в воде. К прозрачному фильтрату добавляют 3-4 капли р. H₂SO₄. В течении часа не должно быть помутнения. Реакции водной вытяжки должна быть нейтральной.

Восстанавливающие вещества. Добавляют р. H₂SO₄, KMnO₄ – не должно быть обесцвечивания.



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/ 46 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»	

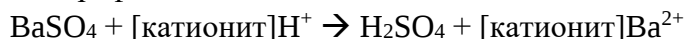
Хлориды, сульфаты, фосфаты.

Допустимые примеси: железо, мышьяк.

Определение степени дисперсности: готовят суспензию в воде определенного объема, взбалтывают, оставляют стоять. Смотрят границу выпадения осадка; эта граница не должна опускаться ниже определенного предела.

Количественное определение: в ФС нет.

Катион-обменная хроматография:



Полученный раствор титруют NaOH в присутствии фенолфталеина.

Хранение: в хорошо укупоренной таре в заводской упаковке. Пакеты – двойные, бумажные, внутренний из пергамента, эти пакеты не должны храниться вблизи CO_3^{2-} .

Применение: рентгеноскопия ЖКТ в виде водной суспензии.

Calcii chloridum – кальция хлорид – $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

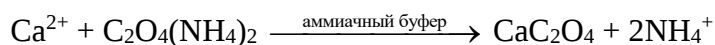
Получение: из мела, мрамора, известняка, предварительно очищенных от железа и магния:



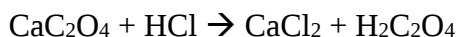
Описание: бесцветные кристаллы без запаха. Очень гигроскопичны, на воздухе расплывается.

Растворимость: очень легко растворим в воде, вызывает при этом сильное охлаждение раствора, легко растворим в 95% спирте.

Подлинность: Кальций.

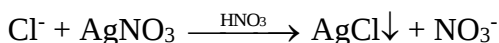


Осадок растворим в минеральных кислотах, нерастворим в аммиаке и уксусе.

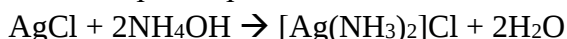


Ca^{2+} Окрашивает пламя в кирпично-красный.

Хлор:



Выпадает белый аморфный осадок, растворим в аммиаке

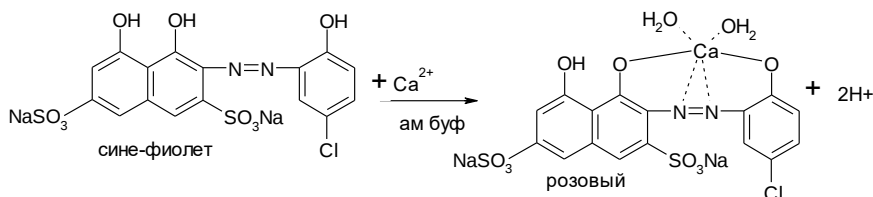


Допустимые примеси: сульфаты, тяжелые металлы, железо, мышьяк, магний, щелочные металлы.

Недопустимые примеси: барий, алюминий, фосфаты, цинк.

Количественное определение: Прибавляют 10 мл буферного раствора с pH 9,5-10,0; индикаторной смеси или 7 капель раствора индикатора хромового темно - синего и титруют раствором трилона Б (0,05 моль/л) до сине - фиолетового окрашивания

Первая стадия:



Вторая и третья стадии аналогично Магния Сульфату.

Хранение: в небольших хорошо упакованы стеклянных банках с пробками, залитыми парафином в сухом месте (высокая гигроскопичность)

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/ 47 стр. из 48

Применение: Макроэлемент. Противоаллергическое, Противовоспалительное, гемостатическое, дезинтоксикационное действие. Восполняет дефицит ионов кальция, необходимых для передачи нервных импульсов, сокращения скелетных и гладких мышц, деятельности сердца, формирования Костной ткани, свертывания крови.

Препарат назначают внутрь, после еды, в виде 5-10% растворов 2-3 раза в сутки. Внутривенно медленно (6 капель в минуту) по 5-15 мл 10% раствора, разбавляя перед введением в 100-200 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы.

Calcii sulfas ustus

CaSO₄ x 1/2 H₂O Кальция сульфат жженный

Кальция сульфат широко распространен в природе в виде дигидрата – гипса CaSO₄ · H₂O. Чистый гипс бесцветен, различные примеси иногда сообщают ему серую, желтоватую окраску. При нагревании гипса до 130-150 °С он теряет часть своей кристаллизационной воды и превращается в полугидрат.

CaSO₄ x 2 H₂O - природный гипс $\xrightarrow{130-150^{\circ}\text{C}}$ CaSO₄ x 1/2 H₂O -

При смешивании с H₂O до кашицеобразной массы он превращается снова в CaSO₄ x 2H₂O и затвердевает. Пережженный гипс, который потерял всю воду CaSO₄ не может использоваться в медицине, т.к. теряет способность присоединять H₂O.

Медицинский гипс - сухой, мелкий, аморфный порошок, белого или со слегка серым оттенком.

Подлинность: определяют по реакции на ионы Ca⁺² и SO⁻²₄

Вместо количественного определения, гипс испытывают на затвердевание путем смешивания 10 частей гипса с 5 частями H₂O, смесь должна затвердеть не ранее чем через 4 минуты и не позднее, чем через 10 минут.

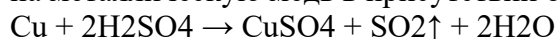
Применение. Жженный гипс употребляется в медицине для наложения гипсовых повязок. Смешанный с небольшим количеством воды до кашицеобразной массы, он снова присоединяет воду, превращаясь в дигидрат и в таком виде быстро застывает. Гипс применяется также в стоматологической практике для снятия слепков с челюстей.

Хранение: в хорошо закупоренной банке в сухом прохладном месте.

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 золото).

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



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.

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/ 48 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»	

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).

Иллюстративный материал:

- таблицы;
- презентация Microsoft Power Point.

Литература:

61. Арзамасцев А.П.. Фармацевтическая химия: учебное пособие, 3-е изд., испр.-М.:ГЭОТАР-Медиа.-2006.-640с.
62. Арыстанова Т.А. Общая фармацевтическая химия/Учебное пособие.-Алматы: Эверо.-2013.-238с.
63. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, том I/: - Алматы, изд. «Эверо».-2015.-238с.
64. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, том II/: - Алматы, изд. «Эверо».-2015.-640с.
65. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2-х ч: учебное пособие, 4-е изд., перераб. и доп.-М.: МЕДпресс-информ.-2007.- 624с.
66. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2008.-Том 1.- 592с.
67. Государственная фармакопея Республики Казахстан.- Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2009.-Том 2.- 804с.
68. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2014.-Том 3.-729с.
69. Ордабаева С.К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений.-2012.-770 с.
70. Раменская Г.В. Фармацевтическая химия: учебник – М.:БИНОМ. Лаборатория знаний,2015.-467с.
71. British Pharmacopoeia (BP 2016).-London The Stationery Office,2016.
72. European Pharmacopoeia 8.4.EDQM.2015.
73. Japanese Pharmacopoeia, 16th edition, 2013 г.
74. International Pharmacopoeia. 5th ed. – Geneva: WHO, 2015.
75. The United States Pharmacopeia 38 – National Formulary 33, Reissue 2015.

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

на казахском языке*

22. Арыстанова Т.А. Жалпы фармацевтикалық химия. Оқу құралы.-Алматы: Эверо.-2013.-286 б.
23. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық.т.1-Алматы, ЖШС: «Эверо», 2015.-592 б.
24. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық.т.2-Алматы, ЖШС: «Эверо», 2015.-602б.
25. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі.-2008.-1 Т.-592б.
26. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі.-2009.-2 Т.-804б.
27. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі.-2014.-3 Т.-709б.
28. Ордабаева С.К., Каракулова А.Ш. Глицирризин қышқылы тундыларының дәрілік препараттарының бірыңғайланған сапасын бақылау әдістемелерін жасау (Ғылыми-әдістемелік нұсқау)

Контрольные вопросы

10. Назовите фармакопейные препараты кальция, магния, бария
11. Какими характерными реакциями можно определить подлинность препаратов кальция, магния. бария
12. Почему прозрачность и цветность растворов магния сульфата определяют после 5-ти минутного кипячения.
13. Какие дополнительные испытания на чистоту проводятся в препаратах магния, исходя из способов получения?
14. Какое отличие в требовании на чистоту магния сульфата и магния сульфата для инъекций?
15. Какие допустимые и недопустимые примеси кальция хлориде.
16. Почему примесь железа в кальция хлориде одновременно регламентируется как допустимая и недопустимая?
17. Какой фармакопейный метод количественного определения препаратов магния и кальция. Какие условия выполнения этого метода?
18. Допустимые и не допустимые примеси в бария сульфате для рентгеноскопии.
19. Для чего проводят солянокислые, азотнокислые и водные вытяжки из бария сульфата.
20. Какие особенности определения подлинности бария сульфата.

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		50 стр. из 48
«Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		

21. Проводят ли количественное определение бария сульфата, если нет, то почему?
22. Какие индикаторы применяют в комплексонометрическом титровании? Чем объяснить изменение окраски их растворов при титровании в эквивалентной точке?
23. Какие условия необходимо соблюдать при хранении кристаллогидратов. Как может повлиять на результаты количественного определения неправильное хранение препаратов.

Тема: Органические лекарственные средства. Галогенпроизводные ациклических алканов

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

Тезисы лекции

План:

- 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.

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		51 стр. из 48
«Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		

По строению:

алифатические
 циклические гетероциклические
 карбоциклические алициклические
 ароматические

Отличия анализа органических препаратов

1. Высокие молекулярные массы и сложное строение.
2. Термолабильность.
3. Способность гореть и обугливаться при прокаливании.
4. Неэлектролиты – неприменимы ионные реакции.
5. Реакции идут медленно, поэтапно и могут быть остановлены на 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.
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).

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		52 стр. из 48
«Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		

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

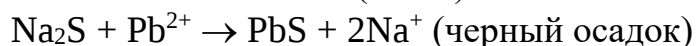
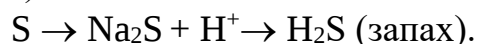
Производные предельных и непредельных УВ, в молекуле которых один или несколько атомов замещены на галоген. Наличие галогена определяет химические свойства вещества. Вещества различны по агрегатному состоянию. Введение галогена сообщает препарату наркотические свойства (от F к I уменьшающиеся), противомикробную, 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).

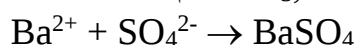
Методы минерализации

Для серосодержащих препаратов

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



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

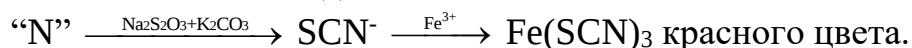


Для азотсодержащих препаратов

1. Спекание с K_2CO_3 , Na_2CO_3 или их смесью (безводные):

“N” $\rightarrow \text{CN}^- \xrightarrow{\text{FeSO}_4 + \text{OH}^-} [\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-} \xrightarrow{\text{Fe}^{3+} + \text{H}^+} \text{Fe}[\text{Fe}(\text{CN})_6]^-$ – берлинская лазурь.

2. Спекание с безводным $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и K_2CO_3 :



Для галогенсодержащих препаратов

Предварительная проба *Бельштейна*:

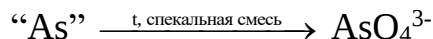
При нагревании галогенсодержащих препаратов в сухом виде на медной проволоке пламя окрашивается: для хлора – в желтый, для брома и йода – в синевато-зеленый цвет, т.к. при увеличении температуры образуются летучие галогениды меди. Не обнаруживается F⁻, т.к. его галогенид нелетуч. Пробой Бельштейна можно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

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		53 стр. из 48
«Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		

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.

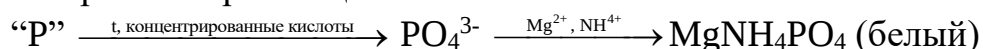


Далее с магниезиальной смесью дает белый осадок:



Для фосфорсодержащих препаратов

Мокрая минерализация:



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

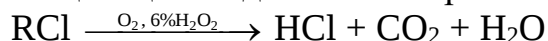
- Проба Бельштейна (см. выше).
- Сжигание в атмосфере кислорода.

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

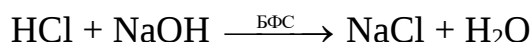
Суть метода: окислительное расщепление. Элемент переводится в неорганический ион. Используется для анализа плоскодонная коническая термостойкая колба со шлифом и пробкой. В колбу наливают поглощающую жидкость, точную навеску анализируемого вещества помещают в бумажный пакетик, который затем на нихромовом 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. $pT = 3 - 6$:



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

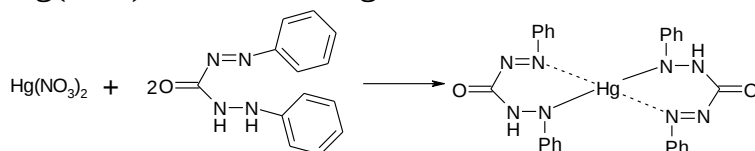
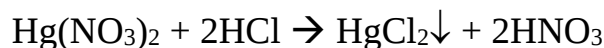


4. Проводят прямую меркуриметрию с дифенилкарбазоном. Титрант: 0,1M $Hg(NO_3)_2$; $pH=2-3$ (HNO_3).

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

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/		
54 стр. из 48		

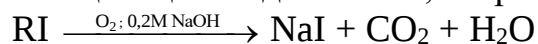
Навеску растворяют в воде и титруют до образования сине-фиолетового окрашивания.



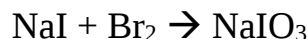
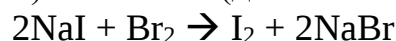
$$f(\text{NaCl})=1; \quad \% \text{NaCl} = \frac{T(\text{Hg}(\text{NO}_3)_2/\text{NaCl}) \cdot V(\text{Hg}(\text{NO}_3)_2) \cdot 100\%}{a}$$

Определение йода

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



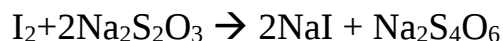
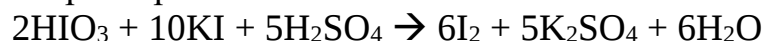
Чтобы доокислить ион йода добавляют ацетатный буфер и бромную воду (по каплям) в избытке (до желтого окрашивания):



2. Избыток брома удаляют с помощью HCOOH:



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

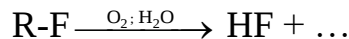


$$f(\text{J})=1/6; \quad \% \text{I} = \frac{T(\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3/\text{I}) \cdot V(\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3) \cdot 100\%}{a}$$

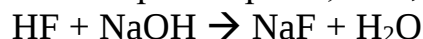
Определение фтора

1. Титриметрический метод:

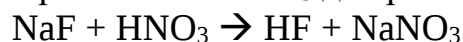
Поглощающая жидкость - H₂O:



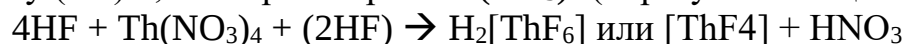
К раствору прибавляют индикатор ализариновый красный (1,2 – дигидрокси – антрохинон трисульфокислоты натриевая соль) и щелочь по каплям до красно-малиновой окраски. pT=4,6 – 6,0.



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

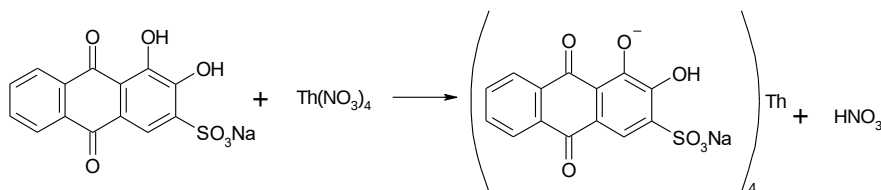


Прибавляют хлорацетатный буфер (pH=3-3,5) и титруют плавиковую кислоту (HF) 0,005М раствором Th(NO₃)₄ (образуется бесцветный комплекс).



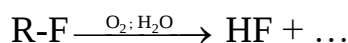
Избыточная капля титранта окрашивает индикатор в розовый цвет.

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/ 55 стр. из 48

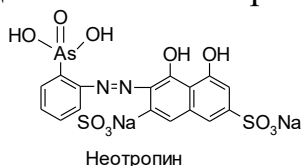


$$f(F)=1/4; \quad \%F = \frac{T(\text{Th}(\text{NO}_3)_4/F) \cdot V(\text{Th}(\text{NO}_3)_4)}{a} \cdot 100\%$$

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.

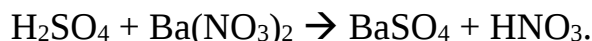


2-[(1,8-дигидрокси-3,6-дисульфо)-нафтил-2-азо]-фениларсоновая кислота

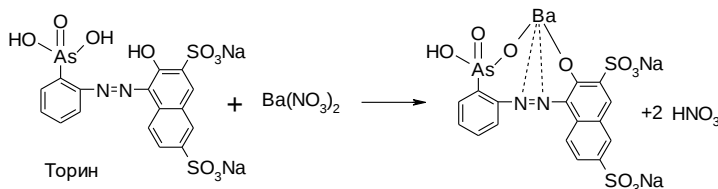
Определение серы

Поглощающая жидкость – 6% H₂O₂. Титриметрический анализ. В растворе образуется H₂SO₄. Затем смесь нагревают до разложения избытка перекиси, прибавляют CH₃COONH₄, спирт и индикатор торин (2-[(2-гидрокси-3,6-дисульфо)-нафтил-1-азо]-фениларсоновая к-та).

Титруют 0,01M Ba(NO₃)₂ с метиленовой синью от желто-зеленой до розовой окраски:



Лишняя капля Ba(NO₃)₂ дает розовое окрашивание индикатора из-за образования комплекса.



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

Определение фосфора.



Добавляем воду, нагреваем до удаления H₂SO₄ и добавляем нас. раствор Na₂CO₃ по ФФ до розового окрашивания (среда щелочная) и реактив Фриде (молибдат аммония – (NH₄)₆Mo₇O₂₄·4H₂O). Фосфаты образуют с реактивом Фриде

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»	56 стр. из 48

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).

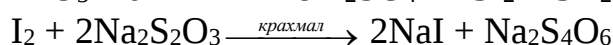
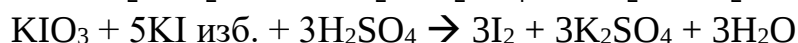
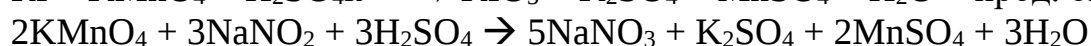
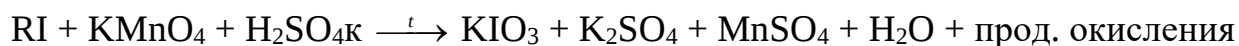
IV. Пиролиз – только для J – нагр. в сухой пробирке (напр. йодоформ).

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

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

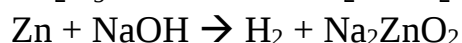
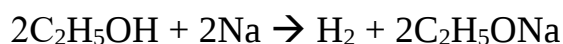
VII. Окисление при температуре с водорастворимым AgNO_3 (J, напр. йодоформ).

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



$f(\text{RI}_n) = 1/6n$, 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.

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		57 стр. из 48
«Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		

Подлинность:



Чистота: Ткип = 12-13°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.

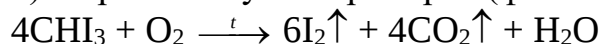
Iodoformium. CHI₃ – йодоформ

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

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

Подлинность:

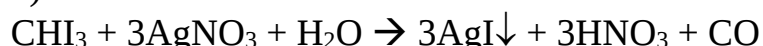
1) Пиролиз в сухой пробирке (фиолетовые пары йода).



2) Мокрая минерализация



3)

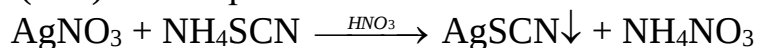


Чистота: Контролируется Тпл, примесь красящих веществ, кислотность и щелочность. Общие: Cl⁻, SO₄²⁻.

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



Охлаждают, избыток AgNO₃ оттитровывают NH₄SCN с индикатором FeNH₄(SO₄)₂ + контрольный опыт.



КТТ: (бурое окрашивание) $3\text{NH}_4\text{SCN} + \text{FeNH}_4(\text{SO}_4)_2 \xrightarrow{\text{HNO}_3} \text{Fe}(\text{SCN})_3\downarrow + 2(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$

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

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

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»	58 стр. из 48

Применение: Антисептик, присыпка, мазь, стоматологическая паста.

Phthorothanum seu Halotanium. F₃C-CHClBr – Фторотан (1,1,1-трифтор-2-хлор-2-бром-этан)

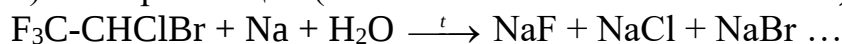
Описание: прозрачная, бесцветная, подвижная, летучая ж. с характерным запахом. Не воспламеняется.

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

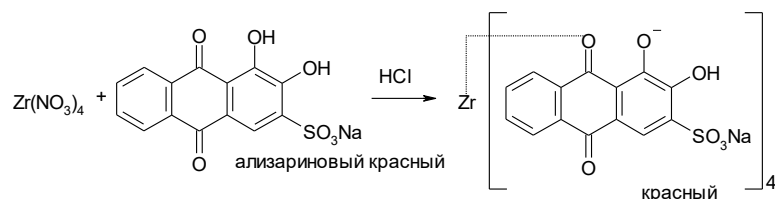
Чистота: Контролируется плотность, Ткип, кислотность, щелочность, хлориды, бромиды, содержание тимолола не должно превышать норму. Не должно быть свободного хлора и брома - с KI при добавлении крахмала не должно быть синего окрашивания.

Подлинность:

1) Минерализация (сплавление с металлическим Na)



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



2) ИК- спектр.

3) Для подтверждения плотности (>1,8) добавляют H₂SO₄к и фторотан опускается на дно.

Количественное определение: ИК

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

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

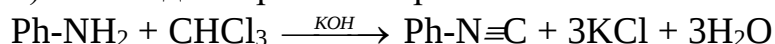
Chloroformium. CHCl₃ – хлороформ

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)

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		59 стр. из 48
«Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		



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

Применение: средство для наркоза, токсичен, растворитель.

Иллюстративный материал:

- таблицы;
- презентация Microsoft Power Point.

Литература:

5. А.П.Арзамасцев. Фармацевтическая химия: учебное пособие, 3-е изд., испр.-М.:ГЭОТАР-Медиа, 2006.-640 с.
6. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2-х ч: учебное пособие, 4-е изд., перераб. и доп.-М.: МЕДпресс-информ. 2007.-624с.
7. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Э.Н. Аксенова, О.П. Андрианова, А.П. Арзамасцев и др.- М.: Медицина, 2001.- 384 с.
8. Государственная фармакопея Республики Казахстан
2. Арыстанова Т.А., Ордабаева С.К. Стандартизация лекарственных средств. Учебное пособие. – Алматы, 2002.- 98с.

На казахском языке*

24. Бейсенбеков А.С. Фармацевтикалық химия оқулығы. Алматы, 1999 ж.-440б.

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?

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		60 стр. из 48
«Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		

Тема: Спирты и их эфиры. Альдегиды и их производные

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

Тезисы лекции

План:

- общая характеристика препаратов спиртов, взаимосвязь химического строения с фармакологическим действием
- анализ препаратов спиртов и их эфиров: спирта этилового, диэтилового эфира, глицерина, нитроглицерина
- общая характеристика препаратов альдегидов, химические свойства
- анализ препаратов альдегидов и их производных: раствора формальдегида, гексаметилентетрамина, хлоралгидрата

Препараты алифатических спиртов

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

Взаимосвязь химического строения с фармакологическим действием

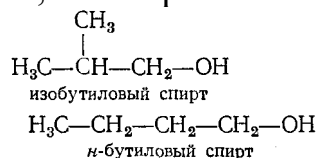
Введение одного гидроксила в молекулу углеводорода значительно повышает его физиологическую активность (в данном случае наркотические свойства вещества), но увеличение гидроксильных групп ведет к уменьшению активности. Так, например, в отличие от этилового спирта гликоль, глицерин, маннит практически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

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/ 61 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		

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



3. Положение гидроксила 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.

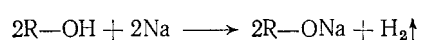
1. Спирты – очень слабые кислоты, образуют алкоголяты с щелочными Ме.

2. Вступают в реакции этерификации с образованием сложных эфиров.

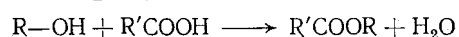
3. Окисляются до альдегидов, кислот и кетонов.

С химической точки зрения спирты характеризуются следующими данными:

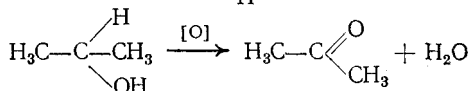
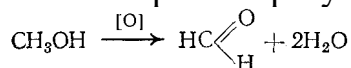
1) имеют нейтральную реакцию, реагируют с металлами с выделением водорода:



2) образуют с кислотами сложные эфиры:



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

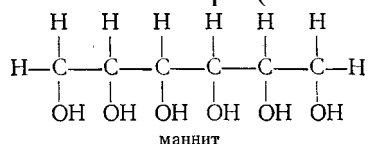


Третичные спирты окисляются с большим трудом.

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 $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ не имеет сладкого вкуса, а трехатомный:

OŇTÜSTIK-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/ 62 стр. из 48

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.

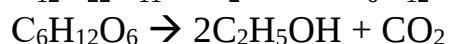
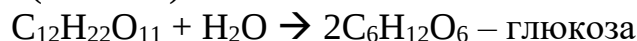
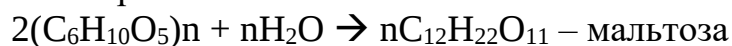
$pK_a \text{ H}_2\text{O} = 15,7$; $\text{CH}_3\text{OH} = 16,0$; $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} = 18,0$

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

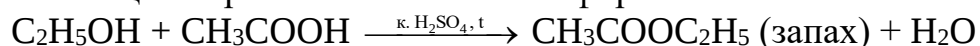


Описание: прозрачная бесцветная летучая жидкость с характерным запахом и жгучим вкусом. Легко воспламеняется и горит синеватым бездымным пламенем

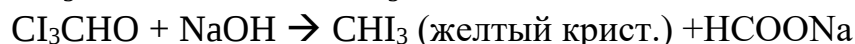
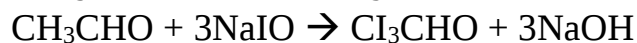
Растворимость: во всех соотношениях с водой, эфиром, хлороформом, ацетоном, глицерином.

Подлинность:

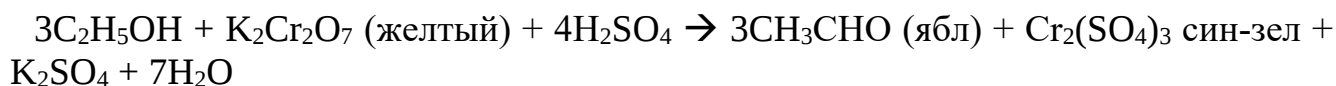
1. Реакция образования сложного эфира:



2. Йодоформная проба.



3.

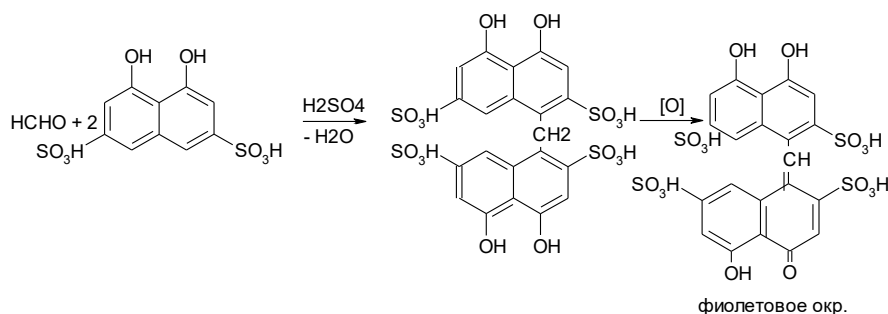


Примеси:

1. Определение примеси метанола:

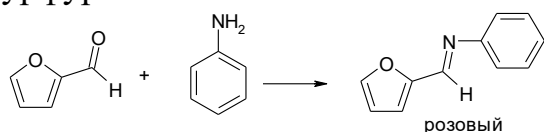


ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»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



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.

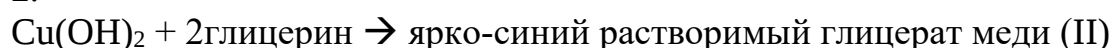


Подлинность:

1. Под действием серной кислоты выделяется неприятный запах акролеина.



2.



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

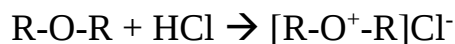


Применение: смягчающее действие при наружном применении, основа для приготовления мазей, мыл и др

Препараты простых эфиров

1. образование оксониевых солей с концентрированными минеральными кислотами:

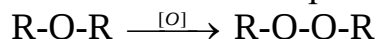
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044-55/ 64 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ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



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 определяют индикатором, потенциметрически, кондуктометрически.

5. Можно титровать смеси без разделения.

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

Недостатки:

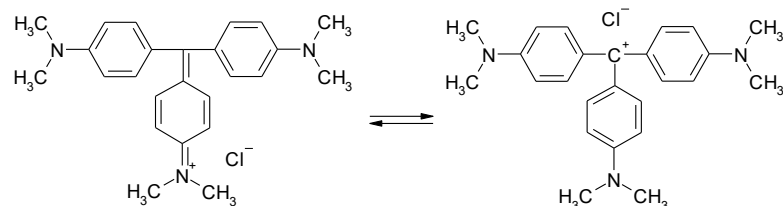
1. Необходимо тщательно обезвоживать все растворы, титранты.

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.

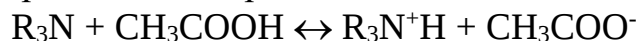


1. Растворение титранта. Образуется положительно заряженный ион "лиония" – ацетоний = ацелоний.

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/		
65 стр. из 48		



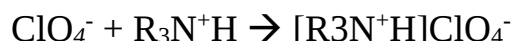
2. Растворение слабого основания в неводном растворителе. Образуется отрицательно заряженный ион "лиат" – ацетат.



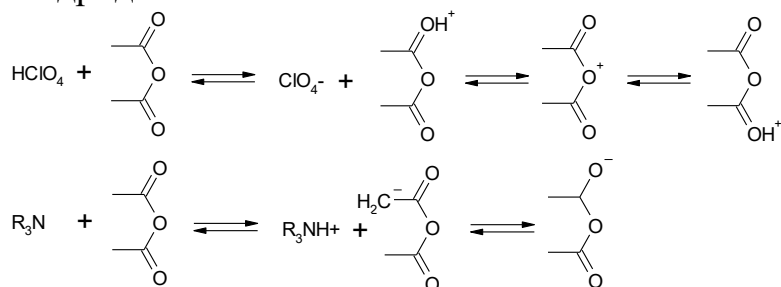
3. Нейтрализация лиония и лиата. Суть процесса, единственная необратимая реакция.



4.



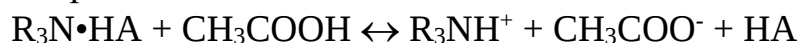
Часто при титровании в ледяной уксусной кислоте добавляют уксусный ангидрид:



Роль уксусного ангидрида:

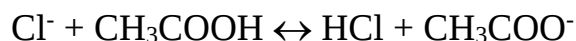
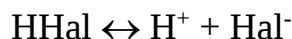
1. Связывает воду
2. Усиливает основные свойства слабых оснований (в большей мере, чем уксусная кислота). Смотри кофеин.
3. Ацилирует amino-, гидразино-группы, защищая их при титровании. Смотри изониазид.
4. Способен связывать галогенид-ионы при титровании солей оснований в неводных средах.

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:

ОҢТҰСТІК-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		66 стр. из 48
«Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		



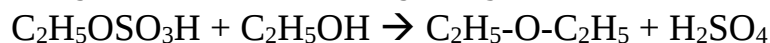
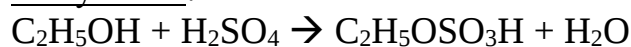
Препараты:

Aether medicinalis. Эфир медицинский. C₂H₅-O-C₂H₅

Описание: бесцветная прозрачная подвижная летучая легковоспламеняющаяся жидкость со своеобразным запахом.

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

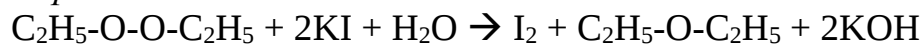
Получение:



Подлинность: Ткип и плотность

Примеси:

Пероксиды



Альдегиды (темно-бурый осадок).



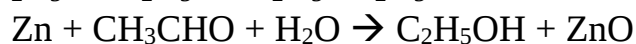
Применение: растворитель для настоек, экстрактов, в фармацевтическом анализе.

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

Aether medicinalis pro narcosi

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

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



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 (HNO₃ + H₂SO₄) смесь при 12°C.

ОНТҮСТІК-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»		

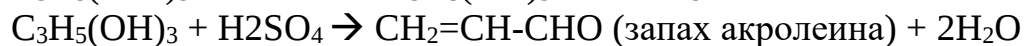
044-55/
67 стр. из 48

Лекарственные формы:

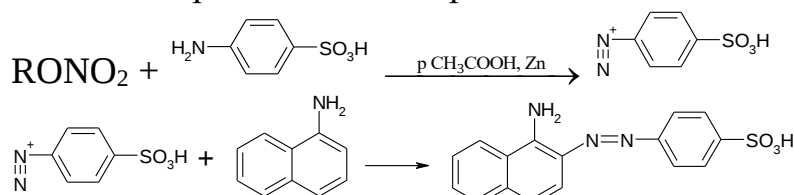
1. Concentratum Nitroglycerini 1% pro infusionibus
2. Tabulettae Nitroglycerini 0,0005
3. Solutio Nitroglycerini 1% oleosa in capsullis 0,0005 et 0,001
4. Инъекционные формы: Perlinganit, Nitro-pol, Nitro-mak.
5. Мази, пленки
6. Аэрозоли – Nitrolingual spray
8. Полимерные таблетки из микрокапсул – Sustac,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

Подлинность:

1. Гидролиз с последующей идентификацией глицерина



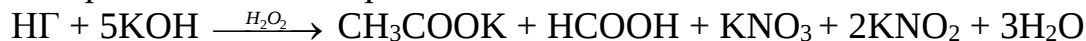
2. Синее окрашивание с дифениламином



Примеси: частные специфические – этиленгликоля динитрат (ТСХ)

Количественное определение:

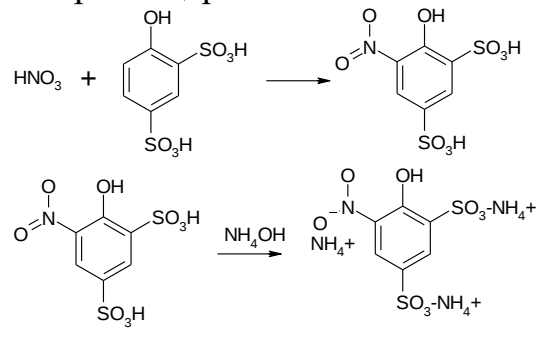
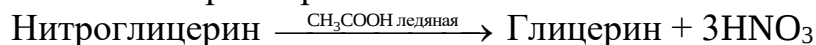
1. Обратная алкалиметрия:



Избыток КОН оттитровывают НСl с индикатором крезоловым красным или бромкрезоловым пурпурным.

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

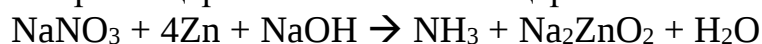
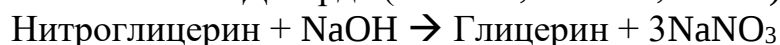
2. Фотоколориметрия:



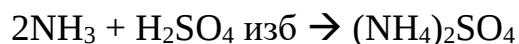
Измеряют D при 408-410 нм, результаты сравнивают с KNO₃ по графику.

3. Спектрофотометрия

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



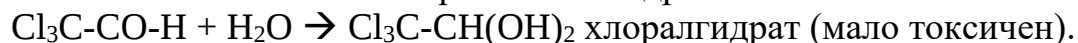
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных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



избыток H_2SO_4 оттитровываем щелочью с метиленовым красным. $f=1/3$.
Контроль.

Препараты альдегидов и их производных.

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

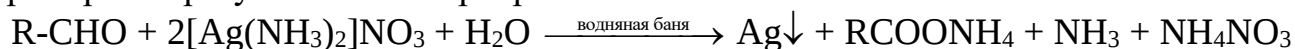


Химические свойства

1. Окислительно-восстановительные свойства

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

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



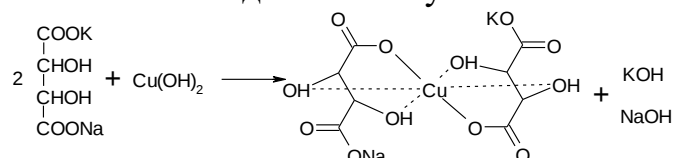
Реактив готовят:

К AgNO_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).

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 + $2\text{H}_2\text{O}$

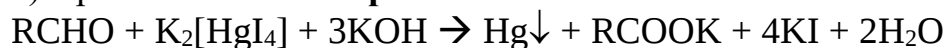


ONȚUSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»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

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

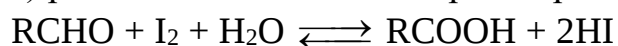
Реактив Фелинга не реагирует с ароматическими альдегидами, кроме 2,4-дигидроксibenзaля.

в) с реактивом **Несслера**.



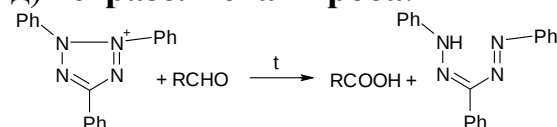
Реакция идет мгновенно с формальдегидом. Кетоны не реагируют. Реакция очень чувствительна, используется для обнаружения примеси альдегида в спиртах, эфирах и для к.о. альдегидов.

г) реакция обесцвечивания раствора йода.



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

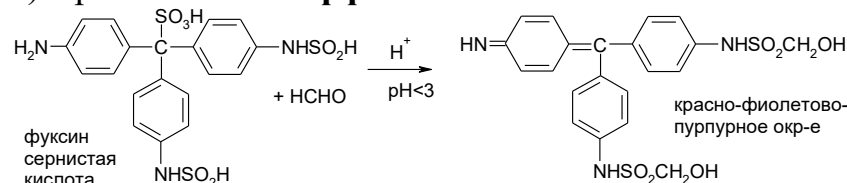
д) **тетразолиевая проба**.



Тетразолиевый синий

2. Реакции нуклеофильного присоединения.

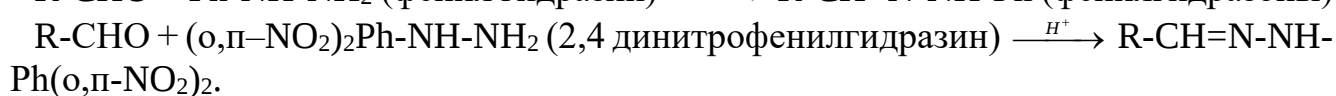
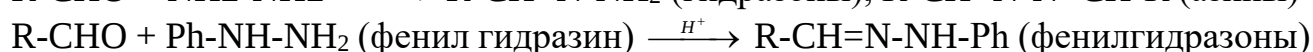
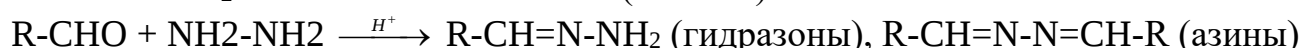
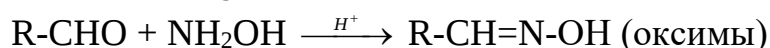
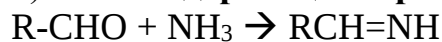
а) с реактивом **Шиффа**



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

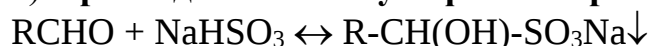
Используют для обнаружения примеси формальдегида и метанола после окисления его до формальдегида

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).

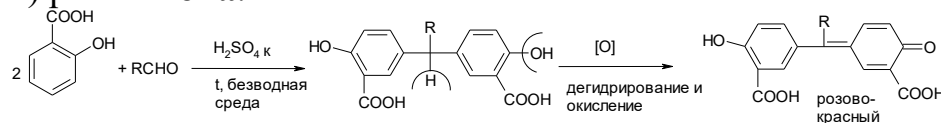


ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		
Лекционный комплекс по дисциплине		
«Общие методы исследования и анализ лекарственных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

При нагревании в кислой среде разрушаются с выделением NaCl , H_2O , SO_2
Использование: для очистки и разделения смеси альдегидов и метилкетонов.
 Для количественного определения:
 $\text{RCHO} + \text{Na}_2\text{SO}_3 \leftrightarrow \text{R-CH(OH)-SO}_3\text{Na} \downarrow + \text{NaOH}$ (эквивалентное количество).

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

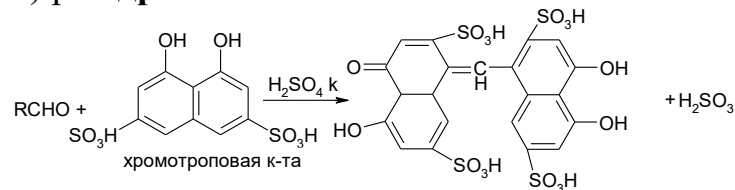
а) р. Хичкока.



В результате реакции получается ауриновый краситель розово-красного цвета.
 В случае формальдегида возможно образование триспроизводных трифенилметанового ядра.

Реактив Марки – это раствор формалина в концентрированной серной кислоте.

б) р. Идрайве.



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

Получается фиолетовое вещество, в случае формалина – пурпурное.

4. Реакция линейной и циклической полимеризации.

Используются для получения гексаметилентетрамина и длительном хранении.
 $n\text{HCHO} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{HCH(OH)}_2 \leftrightarrow (\text{HO-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-O})_n$, $-(\text{CH}_2\text{-O})_n$ – параформ,
 белая кристаллическая масса.

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

ФХМА используются редко.

Методы к.о.

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

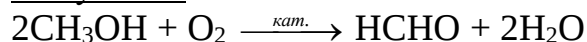
Препараты:

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.

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/ 71 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»	

Получение:



Подлинность:

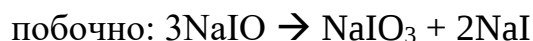
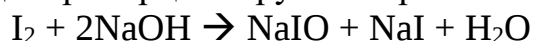
1. Реакция серебрянного зеркала (см. химические свойства 1а).
2. С салициловой кислотой (см. химические свойства 3а).

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

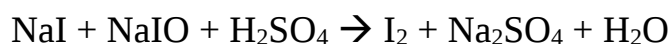
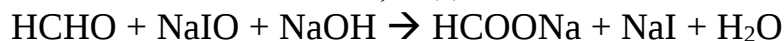
КО:

- 1) Обратная йодометрия в щелочной среде.

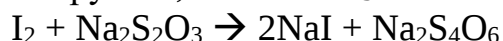
Аликвота + избыток титрованного раствора I_2 + щелочь. I_2 в щелочной среде диспропорционирует с образованием NaIO , который окисляет HCHO до HCOONa .



Ставим в темное место, подкисляя H_2SO_4



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



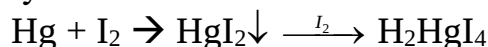
$$f(\text{HCHO}) = \frac{1}{2}$$

Параллельно ставим контрольный опыт.

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

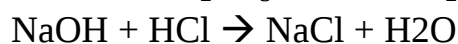
Нефармакопейные:

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.



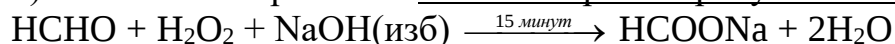
Титруют раствором хлороводорода $0,1\text{M}$. Индикатор – ФФ, до исчезновения розовой окраски.

$$f = 1$$

Параллельно контрольный опыт

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

- 3) Окисление перекиси – алкалиметрия в присутствии пергидроля.



Избыток NaOH оттитровываем HCl .

QOŇTÜSTIK-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/ 72 стр. из 48

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

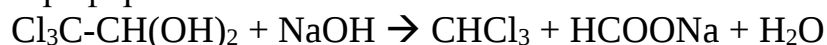
При вдыхании - отравление, слезоточивость, кашель. При употреблении внутрь – тошнота, понос.

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.

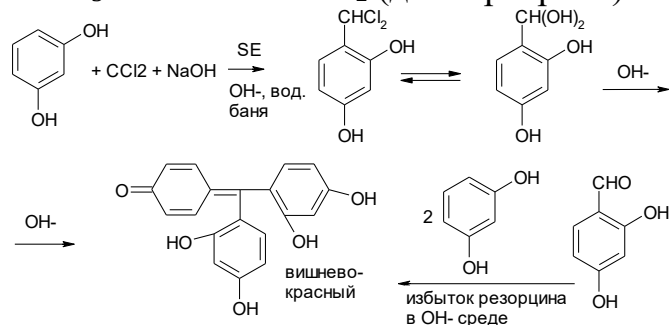
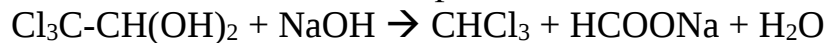


2. С реактивом Толленса. Образуется черный осадок серебра. Мгновенная реакция.



Нефармакопейные:

1. Реакция конденсации с фенольными соединениями в щелочной среде.



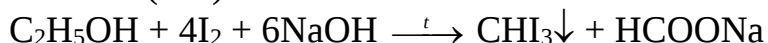
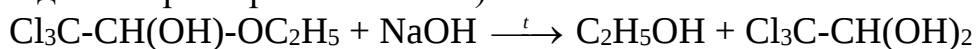
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»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

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).

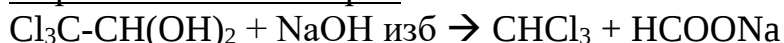
Общедопустимые примеси: хлориды и тяжелые металлы.

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 $Na_2S_2O_3$

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:

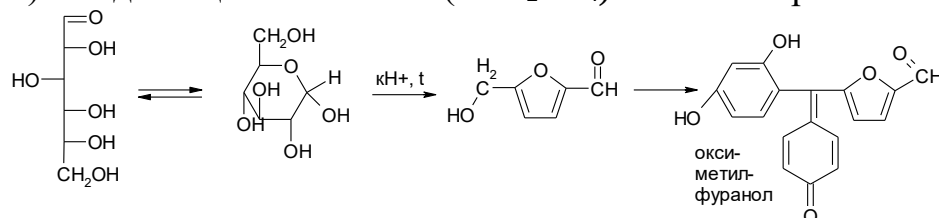


Glucosum

Подлинность: с реактивом Феллинга.

Не ГФ:

1) Конденсация с тимолом (с $K_2H_2SO_4$) $\rightarrow$ 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

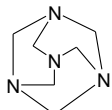
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044-55/ 74 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ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

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



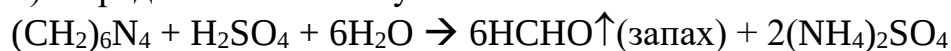
Описание: белый кристаллический порошок без запаха, возгоняем, вкус жгуче сладкий, легко растворим в воде, спирте, растворим в хлороформе, мало растворим в эфире.

Подлинность:

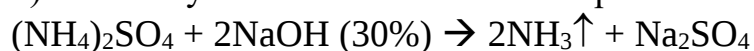
По новой статье: ИК спектр

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)

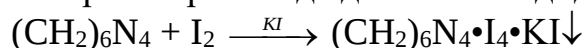
2. Реакция на третичный азот. С осадительными веществами:

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

с фосфорно-молибденовой кислотой $\rightarrow$ желтый осадок

с пикриновой кислотой $\rightarrow$ желтый осадок

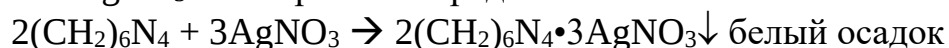
3. С раствором йода дает полийодид, осадок бурого цвета.



можно использовать эту реакцию для к.о.

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

5. с AgNO_3 в нейтральной среде:

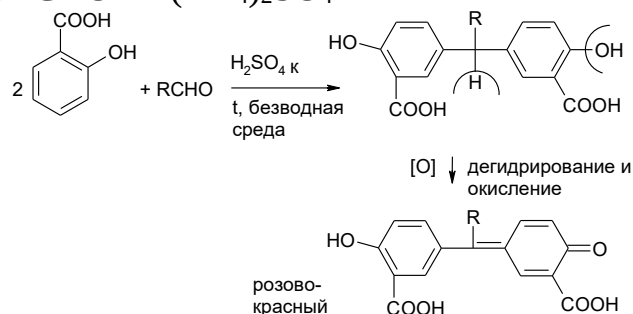
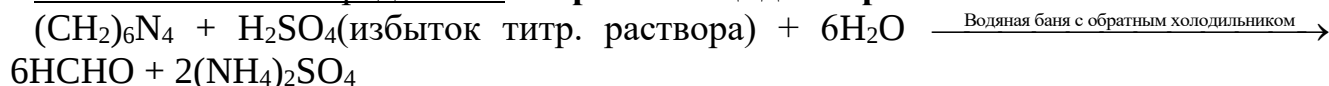


Чистота: прозрачность, цветность, щелочность, кислотность, pH, органические примеси, общие допустимые (хлориды, сульфаты), недопустимые примеси – соли аммония и параформ (с раствором Несслера не должно быть окрашивания и помутнения раствора).

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

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/ 75 стр. из 48

Количественное определение: Обратная ацидиметрия.

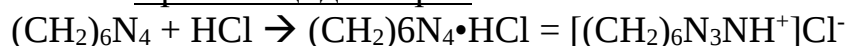


избыток H_2SO_4 титруем $NaOH$ с индикатором метиленовым Красным.

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

Нельзя использовать серную кислоту, т.к. хлорид аммония возгоняется, нельзя использовать ФФ, чтобы не оттитровать $(NH_4)_2SO_4$

Не ГФ. Прямая ацидиметрия



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

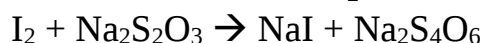
2) Йодометрия (используется редко, т.к. необходим специальный титрованный раствор йода).

В результате реакции с йодом образуются перйодиды, 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

$(CH_2)_6N_4 \cdot ICl$ (изб. титров. раствора) $\rightarrow (CH_2)_6N_4 \cdot 2ICl \downarrow$ 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

Иллюстративный материал:

-таблицы;

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		76 стр. из 48
«Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		

- презентация Microsoft Power Point.

Литература:

9. А.П.Арзамасцев. Фармацевтическая химия: учебное пособие, 3-е изд., испр.- М.:ГЭОТАР-Медиа, 2006.-640 с.
10. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2-х ч: учебное пособие, 4-е изд., перераб. и доп.-М.: МЕДпресс-информ. 2007.-624с.
11. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Э.Н. Аксенова, О.П. Андрианова, А.П. Арзамасцев и др.- М.: Медицина, 2001.- 384 с.
12. Государственная фармакопея Республики Казахстан
3. Арыстанова Т.А., Ордабаева С.К. Стандартизация лекарственных средств. Учебное пособие. – Алматы, 2002.- 98с.

На казахском языке*

25. Бейсенбеков А.С. Фармацевтикалық химия оқулығы. Алматы, 1999 ж.-440б.

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 основана эта реакция?
8. Как используется реакция окисления спиртов в фармацевтическом анализе?

OŇTÝSTIK-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/ 77 стр. из 48

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?

Тема: Карбоновые кислоты и их производные. Кислота аскорбиновая как лекарственное средство

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

Тезисы лекции

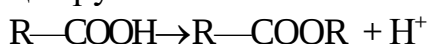
План:

1. введение, общая характеристика карбоновых кислот, физические, химические свойства;
2. анализ кальция лактата, натрия цитрата, кальция глюконата;
3. физические и химические свойства кислоты аскорбиновой, анализ препарата

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.

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/ 78 стр. из 48

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

Физические свойства: от подвижной жидкости через вязкие до твердых веществ

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

Химические свойства:

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

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

3. Вступают в реакции этерификации

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

Препараты:

Calcii lactas. Кальция пропионат-2-ол пентагидрат. $(CH_3-CHON-CH_2COO)_2Ca \cdot 5H_2O$

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

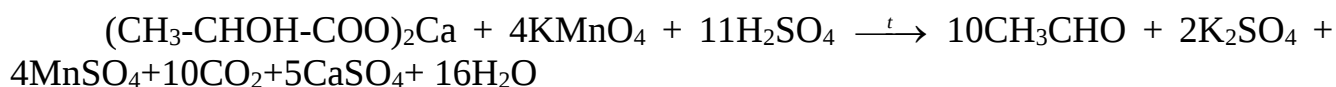
Растворимость: медленно растворим в воде, легко растворим в горячей воде, практически нерастворим в 95% спирте.

Получение: окисление глюкозы в присутствии солей кальция.

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

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

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		79 стр. из 48
«Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		



Нефармакопейные:

Ацетальдегид в прис. нитропруссиды Na дает синюю окраску.

С реактивом Несслера – темно-бурый осадок.

Йодоформная проба

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

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

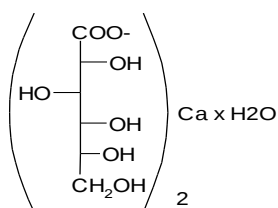
общие – Cl^- , SO_4^{2-} ; частные – Ba, Mg, щелочные Me; микробиологическая чистота; потеря в массе при высушивании 20-30%

Количественное определение: прямая комплексометрия 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

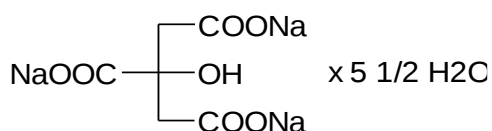
Количественное определение: прямая комплексометрия. Расчет на кристаллогидрат.

Хранение: сухое место

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/ 80 стр. из 48

Применение: источник кальция, антиаллергическое средство.

Natrii citras pro injectionibus. Натрия цитрат для инъекций

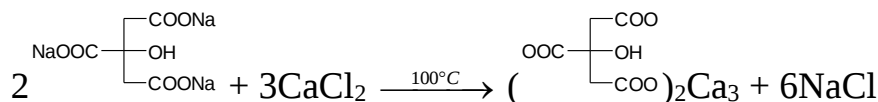


Описание: белые кристаллы или кристаллический порошок без запаха, выветривающиеся на воздухе

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):



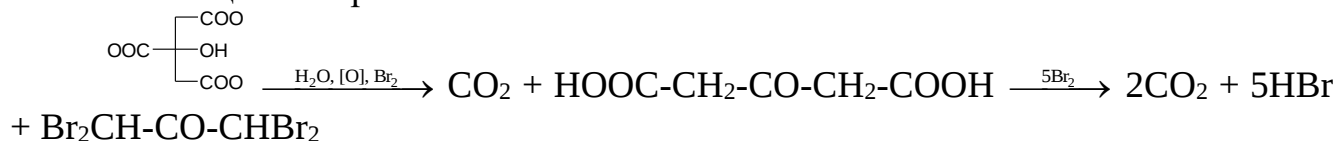
Осадок растворим в HCl.

Реакции на Na.

Нефармакопейные:

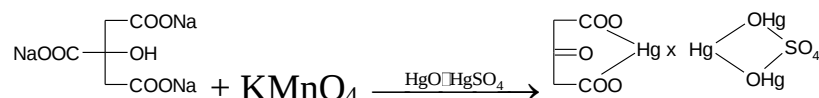
1. Реакция Б на цитраты: при нагревании цитрата с уксусным ангидридом через 20-40 секунд развивается карминово-красное окрашивание

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.

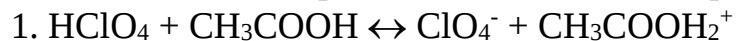
Специфические: *тартраты* – насыщенный раствор + ацетатный буфер – раствор должен быть прозрачен.

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

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/ 81 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»	

Количественное определение: неводное титрование



$$f=1/3$$

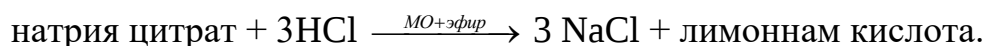
ГФХ: ионообменная хроматография



Титруют NaOH с фенолфталеином. $f=1/3$.

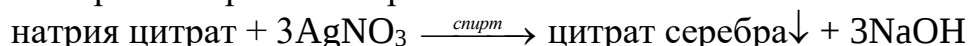
Нефармакопейные:

1. Прямая ацидиметрия:



$$f=1/3$$

2. Обратная аргентометрия:



Избыток нитрата серебра оттитровывают роданометрически (NH_4SCN). $f=1/3$

3. Образование комплекса с медью – прямая куприметрия (CuSO_4) с мурексидом.

Хранение: сухое прохладное место

Применение: консервант препаратов крови.

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

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

Получение: из γ -бутиролактона (специфическая примесь)

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

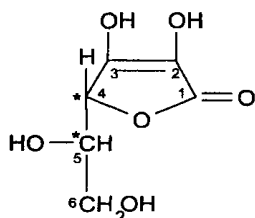
Количественное определение: неводное титрование $f=1$; прямая ацидиметрия $f=1$.

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

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

Лактоны полиоксикарбоновых кислот

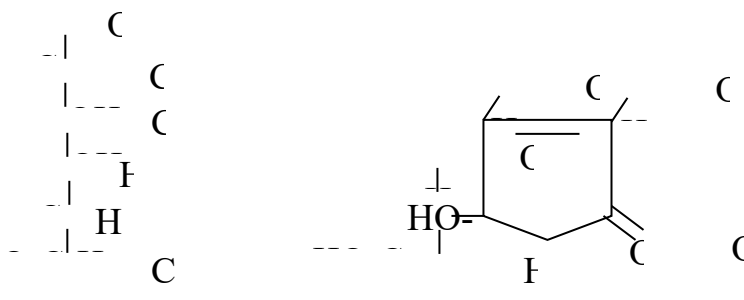
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»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



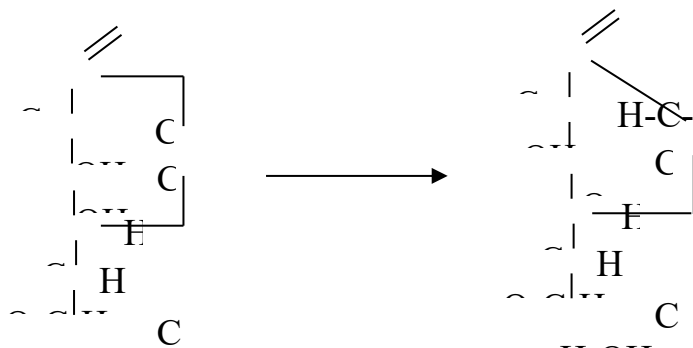
Acidum ascorbinicum V(C) γ -лактон 2,3 дегидро - α -гулоновой кислоты

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

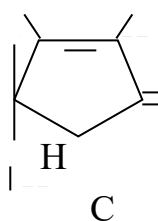
Наличие 2-х ассиметрических углеродов в положениях 4 и 5 (хиральные центры) определяет возможность существования 4 изомеров и 2 рацематов.



Водород в пятом положении углерода должен располагаться справа – это альфа форма. Наиболее устойчивая и активная форма. Для аскорбиновой кислоты характерна таутометрия. В растворе аскорбиновая кислота образует пятичленные циклы, за счет пятичленных циклов стабилизируется молекула.

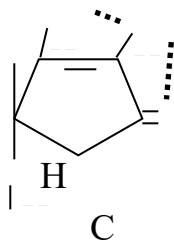


Наиболее устойчивая форма в кристаллическом виде.

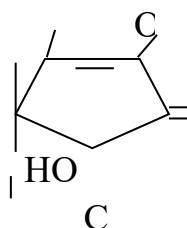


ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044-55/ 83 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ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

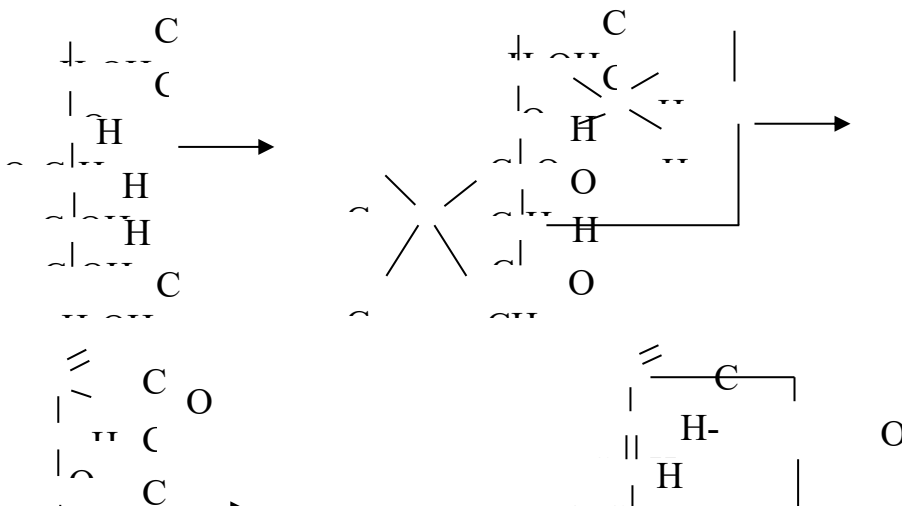
Кислые свойства обусловлены за счет гидроксильной группы у третьего углерода. Она сильнее чем уксусная кислота $pK_a=4,2$.



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 гидроксила, и полученную диацетон L –сорбозу окисляют до диацетонкетогулоновой кислоты, затем осуществляют процесс омыления и лактонизацию 2-кето – L – гулоновой кислоты до кислоты аскорбиновой.



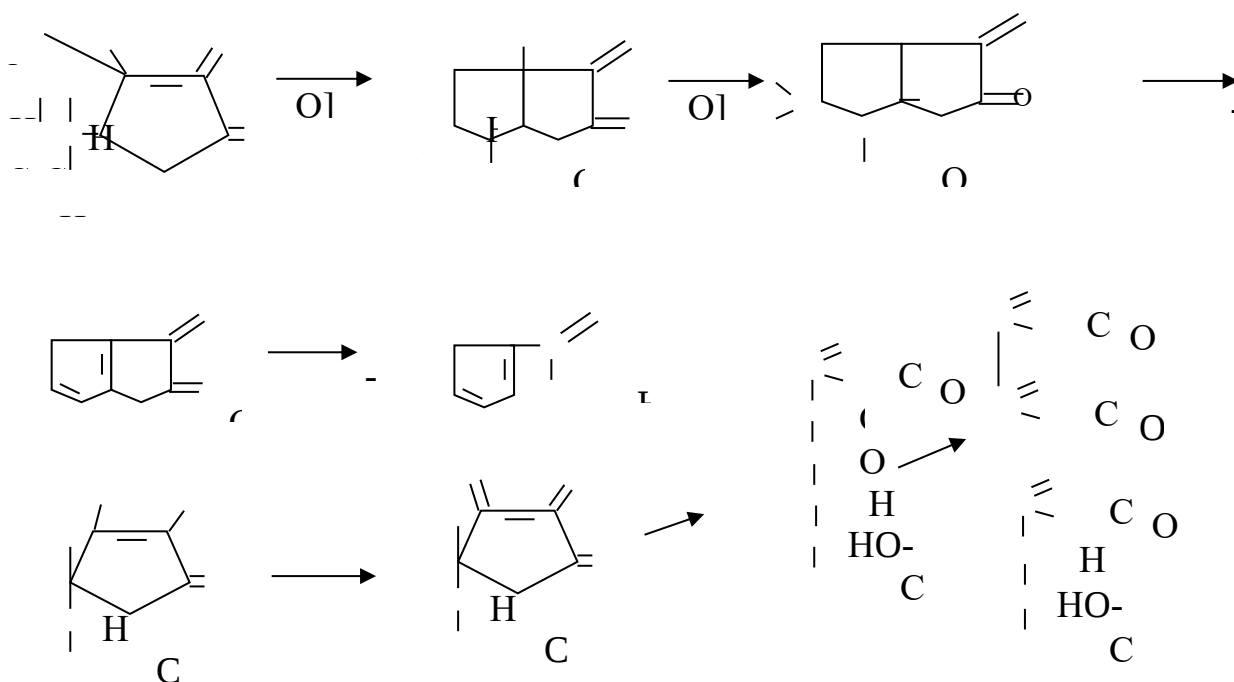
QOŇTÜSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/	
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных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

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

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

Обязателен тест на щавелевую кислоту (возможный продукт окисления).

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



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

ОҢТҰСТІК-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»	85 стр. из 48

при температуре 60 °С 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;

l — длина трубки поляриметра = 1 дм.

Препарат поглощает свет в УФ-области спектра, что также используется при анализе подлинности. Раствор кислоты аскорбиновой в буферном растворе имеет максимум поглощения при 265 нм.

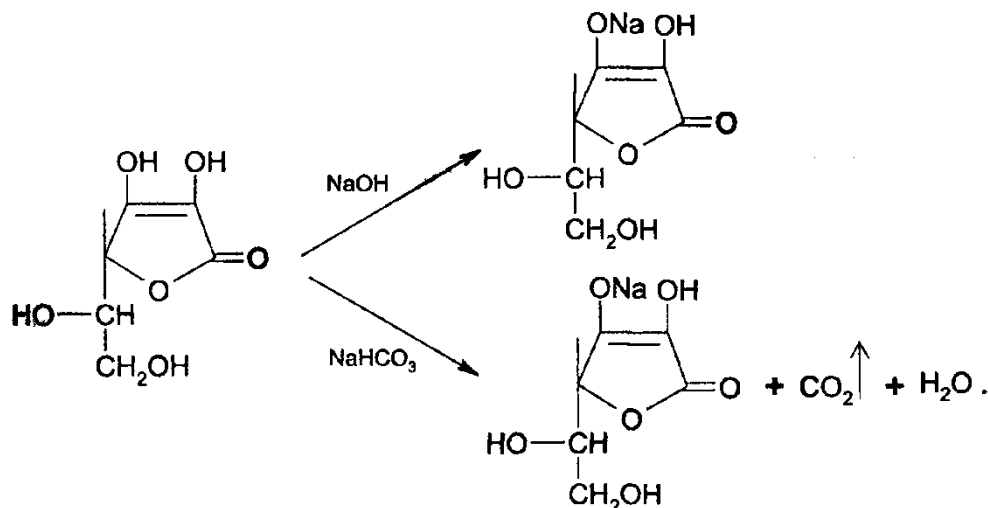
Она легко растворима в воде, медленно растворима в этаноле, практически нерастворима в эфире, бензоле, хлороформе.

Химические свойства обуславливается наличием лактонного кольца и 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 γ -лактоном, содержащим 2 спиртовых гидроксильных в 5-м и 6-м положениях и 2 енольных гидроксильных в 2-м и 3-м положениях. Енольные гидроксильные обладают кислотными свойствами, дают кислую реакцию на лакмус, взаимодействуют с NaOH и NaHCO₃. Кислотные свойства более выражены у гидроксильных в 3-м положении.

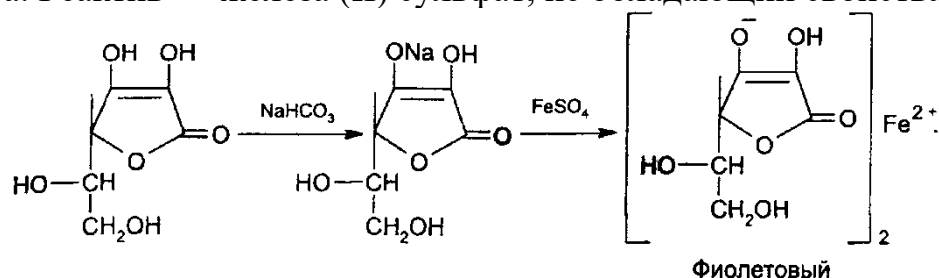
Кислота аскорбиновая растворяется в щелочах карбонатах и гидрокарбонатах щелочных металлов при этом она проявляет себя как одноосновная кислота.



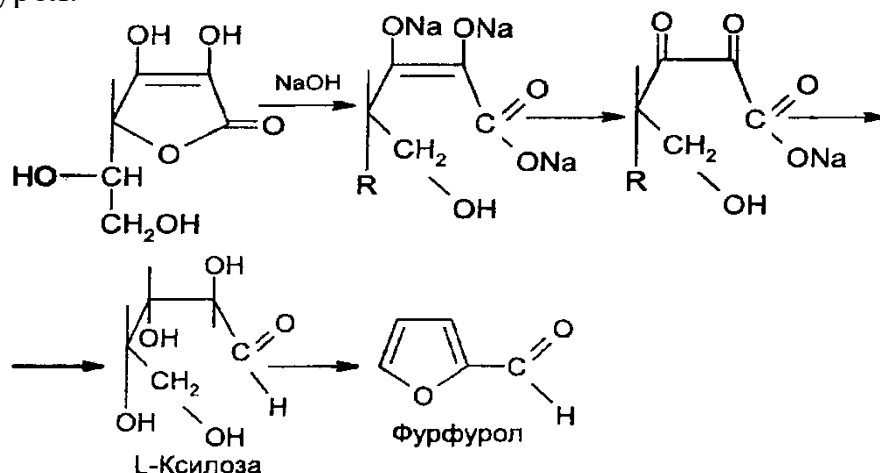
ONTÜSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ  SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»	86 стр. из 48

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

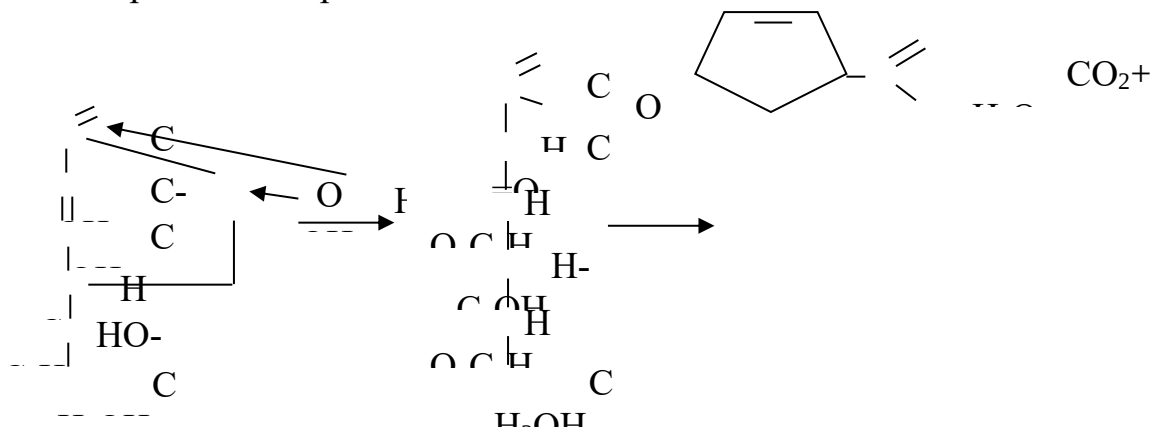
На наличии кислотных свойств основана реакция образования аскорбината железа. Реактив — железа (II) сульфат, не обладающий свойствами окислителя:



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



Этот процесс необратимый.



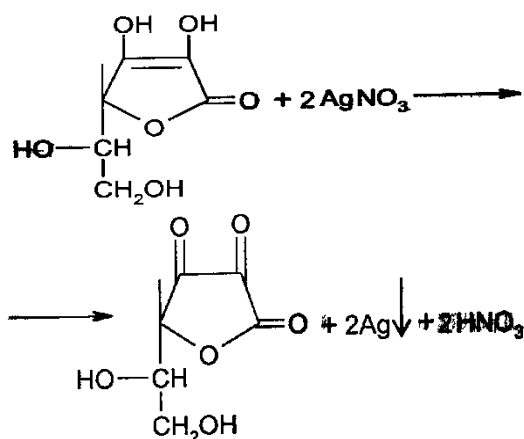
2. 2% водный раствор препарата окрашивает синюю лакмусовую бумажку в синий цвет.

Восстановительные свойства

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

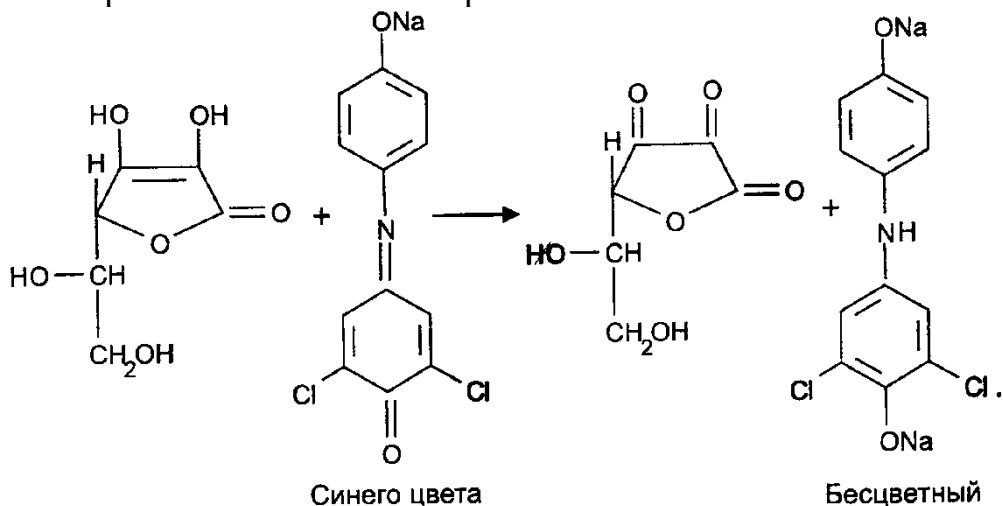
Подвижность водорода ендиольной группировки обуславливает окислительно-восстановительные превращения (восстановительная способность). Процесс обратимый, на этом свойстве основано применение в медицине. Окислители (AgNO_3 , KMnO_4 , J_2 , FeCl_3 , реактив Фелинга и др) окисляют кислоту аскорбиновую до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

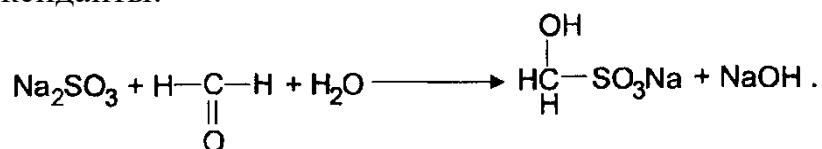


Окислительно-восстановительные свойства используются для идентификации и количественного определения.

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

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		89 стр. из 48
«Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		

Поэтому вначале к раствору добавляют раствор формальдегида, связывающий антиоксиданты:



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 рН 6,5-7,0; такой раствор не раздражает тканей, применяется и в таблетках по 0,025 с глюкозой.

Хранить аскорбиновую кислоту (в порошке) следует в хорошо укупореженных 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.

Иллюстративный материал:

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

Литература:

13. А.П.Арзамасцев. Фармацевтическая химия: учебное пособие, 3-е изд., испр.-М.:ГЭОТАР-Медиа, 2006.-640 с.

ОҢТҰСТІК-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		90 стр. из 48
«Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		

14. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2-х ч: учебное пособие, 4-е изд., перераб. и доп.-М.: МЕДпресс-информ. 2007.-624с.

15. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Э.Н. Аксенова, О.П. Андрианова, А.П. Арзамасцев и др.- М.: Медицина, 2001.- 384 с.

16. Государственная фармакопея Республики Казахстан

4. Арыстанова Т.А., Ордабаева С.К. Стандартизация лекарственных средств. Учебное пособие. – Алматы, 2002.- 98с.

На казахском языке*

1.Бейсенбеков А.С. Фармацевтикалық химия оқулығы. Алматы, 1999 ж.-440б.

Контрольные вопросы

26. Чем обусловлены основные химические свойства аскорбиновой кислоты и как они используются в анализе?

27. Стабильность и устойчивость аскорбиновой кислоты и ее лекарственных форм. Что необходимо учесть в процессе приготовления и хранения лекарственных форм?

28. Кислотные свойства аскорбиновой кислоты. Почему ее называют "кислотой" и как это свойство используется в анализе?

29. Причины нестойкости аскорбиновой кислоты и возможные продукты превращения.

30. Какие процессы происходят при хранении аскорбиновой кислоты в анаэробных условиях?

31. Химические основы стабилизации аскорбиновой кислоты в лекарственных формах.

32. Какие препараты карбоновых кислот применяются в медицине

Тема: Аминокислоты и их производные

ОҢТҰСТІК-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		91 стр. из 48
«Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		

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

Тезисы лекции

План:

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

Препараты алифатических аминокислот.

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

Источники:

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

Строение:

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

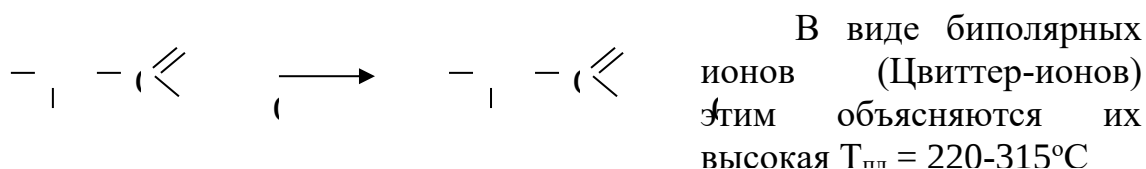
1. -COOH, -NH₂ придают свойства амфотерности. АК взаимодействуют и с кислотами и со щелочами, способны образовывать комплексы с медью, серой, цинком, свинцом и др.

2. COO⁻, NH₃⁺ (образование цветтер-иона).

3. Мало и медленно, но растворимы в воде, лучше в горячей, нерастворимы или плохо растворимы в органических растворителях

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/ 92 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		

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

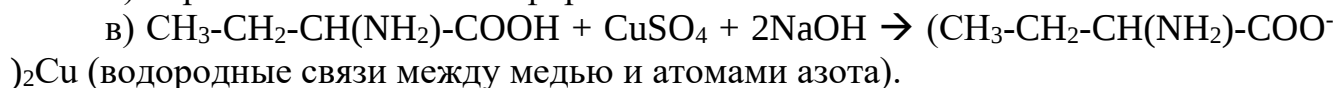


Химические свойства:

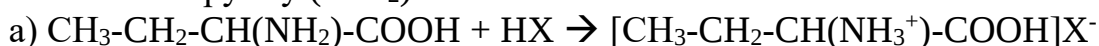
1. На карбоксильную группу (-COOH)



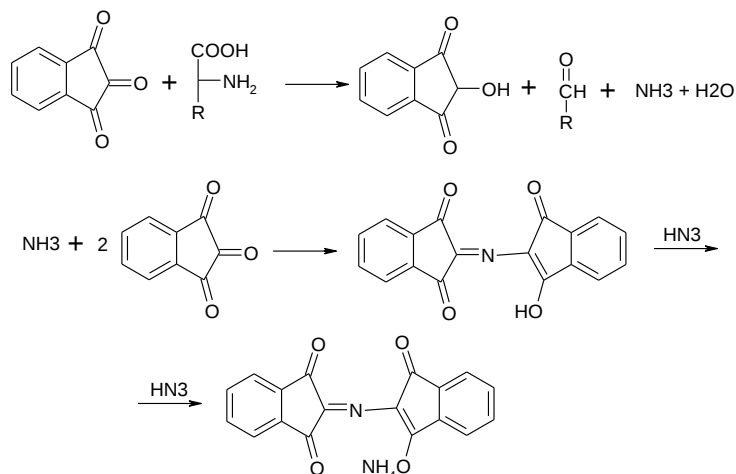
б) образование сложных эфиров.



2. На аминогруппу (-NH₂)

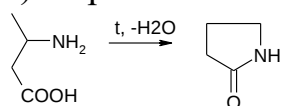


б) Нингидриновая проба: реакцию можно вести в пробирке и на хроматографической бумаге и ТСХ. Окраска переходит от меловой до сине-красной.



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

в) Образование лактамов:



Образуется неустойчивая соль, легко разрушающаяся в щелочной среде.

OŇTÝSTIK-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		93 стр. из 48
«Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		

Общие требования к чистоте:

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

Оптическая изомерия:

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

Угол вращения α – величина отклонения плоскости поляризации от начального положения, выражается в угловых градусах и зависит от:

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

Если это растворы, то величина α зависит также от:

1. Природы растворителя.
2. Концентрации вещества.

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

$$[\alpha] = \frac{\alpha \cdot 100\%}{l \cdot c}; [\alpha] = \alpha \rho$$

Используют для определения подлинности, чистоты, количественного определения.

Методы количественного определения аминокислот

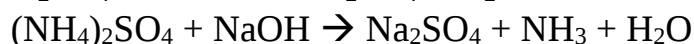
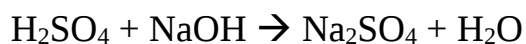
1. Метод Кьельдаля.

Точную навеску АК, смешивают с порошком K_2SO_4 , $CuSO_4$ (10:1). К полученной смеси прибавляют H_2SO_4 . Проводят реакцию в колбе Кьельдаля, соединенной с холодильником и специальным приемником. При нагреве идет минерализация:

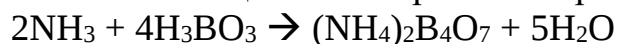


ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине		94 стр. из 48
«Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		

Нагревают до полного просветления раствора, затем колбу охлаждают, прибавляют NaOH. Идет процесс нейтрализации избытка H₂SO₄, разрушение аммониевой соли.



Аммиак в специальном приемнике реагирует с борной кислотой:



Титруют HCl в присутствии м/о + м/с. Разрушается тетраборат с образованием H₃BO₄ + NH₄Cl.

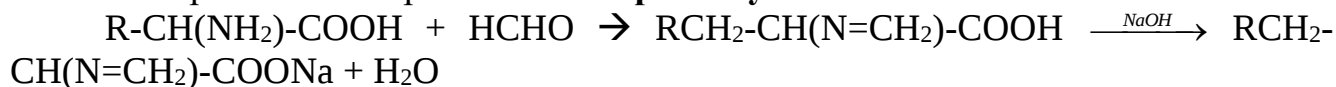
$$\%N = \frac{T_{\text{HCl/N}} \cdot (V_{\text{HCl}}^o - V_{\text{HCl}}^k) \cdot 100\%}{a}$$

2. Алкалиметрия.



Наличие группы -NH₂ затрудняет метод, ослабляя кислотные свойства аминокислоты.

3. Формольное титрование по Серенсену.



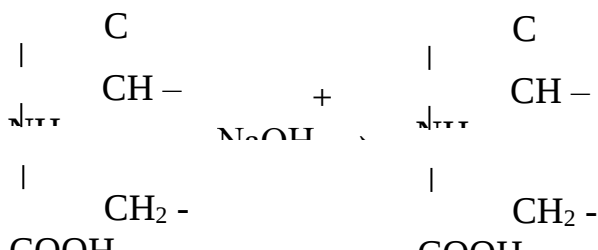
4. Неводное титрование (по -NH₂ группе).

Титруют в ледяной уксусной кислоте раствором HClO₄ как основание (по аминогруппе). Индикатор – кристаллический фиолетовый (смотри неводное титрование).

5. Газометрический метод Ван-Слейка.

При прибавлении к АК фиксированного количества NaNH₂ и HCl, происходит выделение N₂, который определяют газометрически (ГЖХ). По объему азота рассчитывают содержание аминокислот

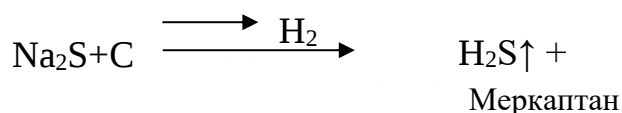
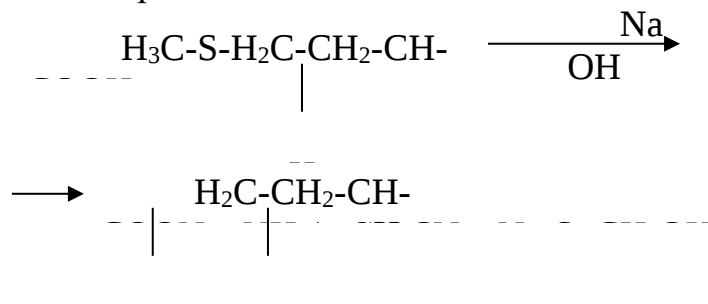
1. Для глутаминовой кислоты проводят нейтрализацию 0.1 н раствором NaOH с индикатором бромтимоловым синим [pH перехода 6.0-7.6]. Титрование ведут в щелочной среде, т.к. в кислой среде она ведет себя как одноосновная кислота.



OŇTÜSTIK-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		96 стр. из 48
«Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		

Метионин

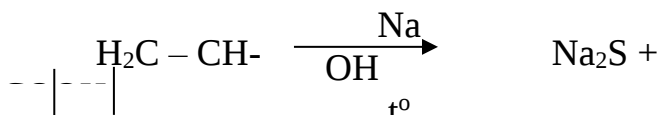
При сплавлении с 30% щелочью и последующем подкислении возникает резкий запах меркаптанов:



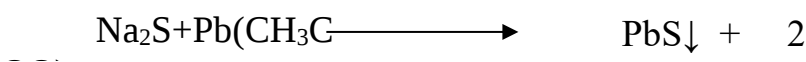
Восстановительные свойства метионина и продуктов его деструкции можно подтвердить и реакцией с натрия нитропруссидом. При нагревании лекарственного вещества с концентрированным раствором щелочи выделяется аммиак, пары которого окрашивают смоченную натрия нитропруссидом фильтрованную бумагу в красно-фиолетовый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

Цистеин

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

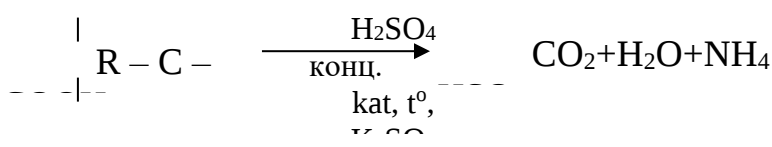


Методы количественного определения



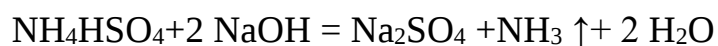
Определение содержания общего анализа (метод Кьельдаля)

Определение проводится в несколько стадий в приборе для определения азота. На 1-й стадии аминокислота минерализуется нагреванием с концентрированной H_2SO_4 в присутствии катализаторов (соли Cu^{2+} , Hg_2^{2+} , металлического Se) и калия сульфата (для увеличения температуры кипения):

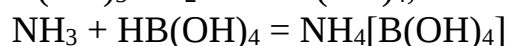
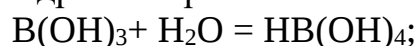


ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии		044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине		97 стр. из 48
«Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		

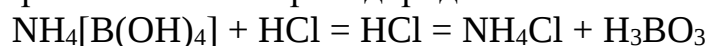
На 2-й стадии в реакционную среду добавляют избыток щелочи; и выделившийся аммиак отгоняют с водяным паром в приемник с кислотой борной:



Кислота борная улавливает аммиак с образованием аммония тетрагидроксбората:



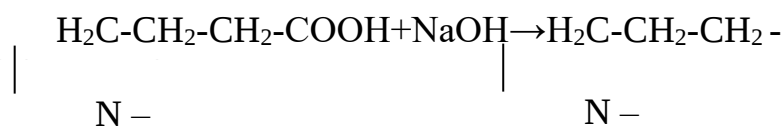
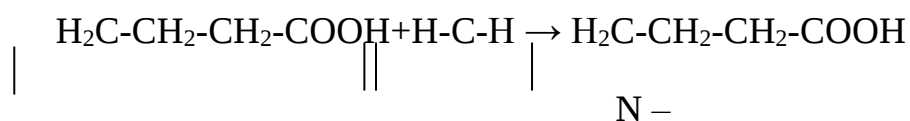
Третья стадия – титрование аммония тетрагидроксбората стандартным раствором кислоты хлороводородной:



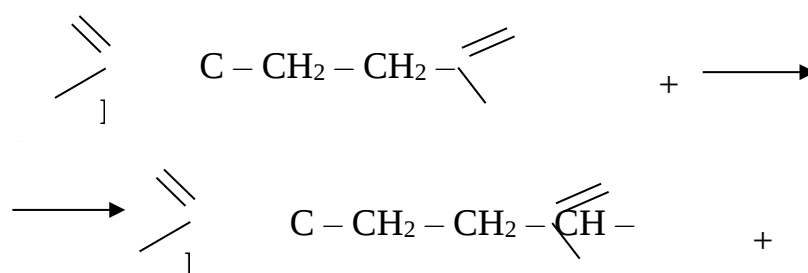
Параллельно проводят контрольный опыт.

Алкалиметрия

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



Кислоту глутаминовую можно определить по одной карбоксильной группе:



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»		98 стр. из 48

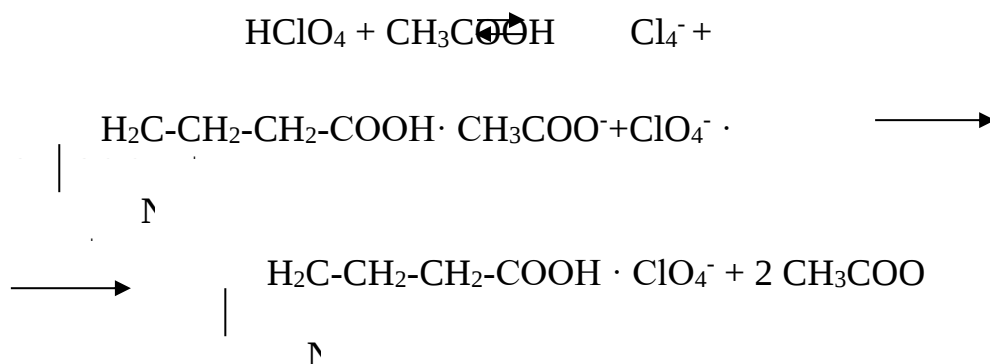
Если же применить формольное титрование, кислоту глутаминовую можно количественно определить по 2 карбоксигруппам.

Кисотно-основное титрование в неводных средах

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



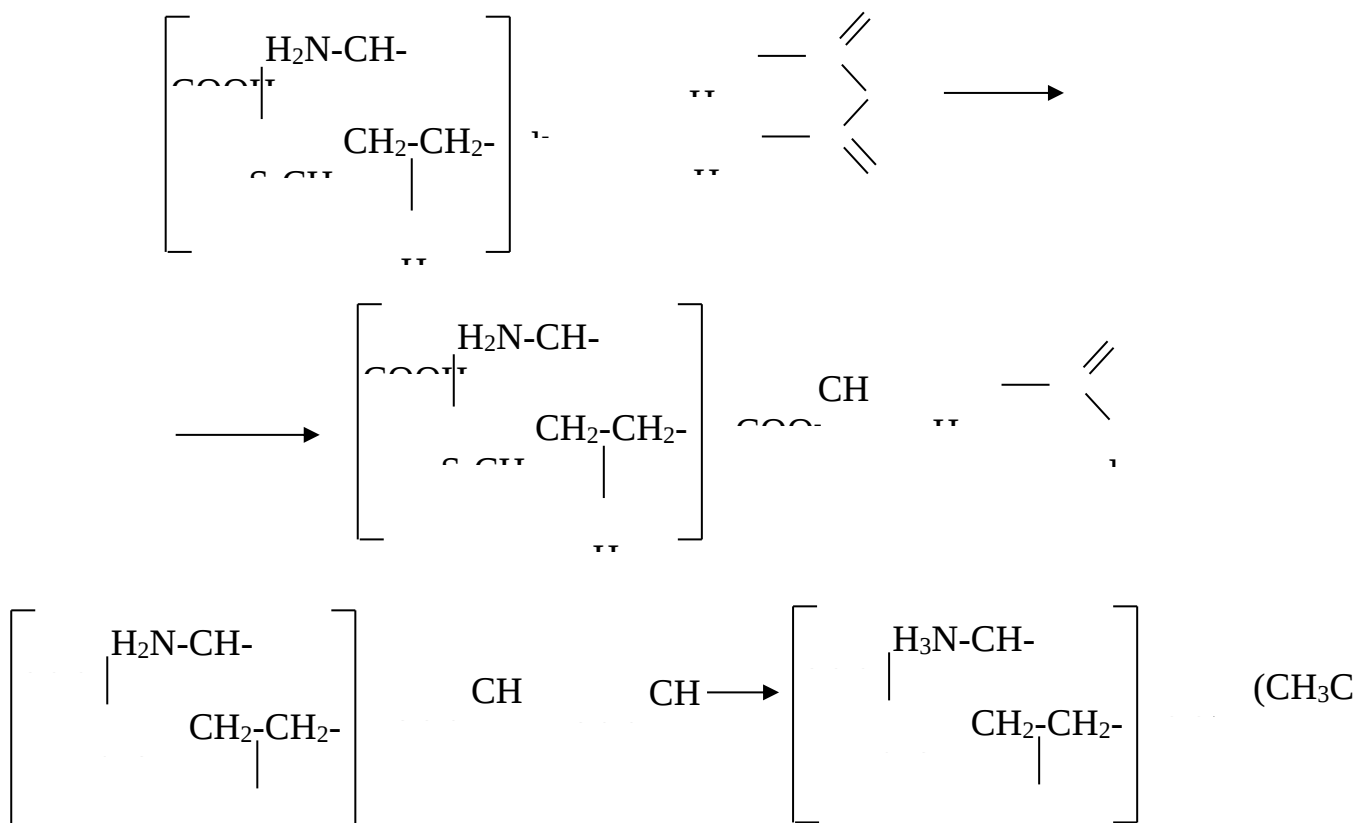
Титрант – 0,1 М раствор кислоты хлорной готовят на ледяной уксусной кислоте. Поэтому титрант представляет собой ионную пару из перхлорат-иона (сопряженного основания) и иона ацетония (сопряженной кислоты):



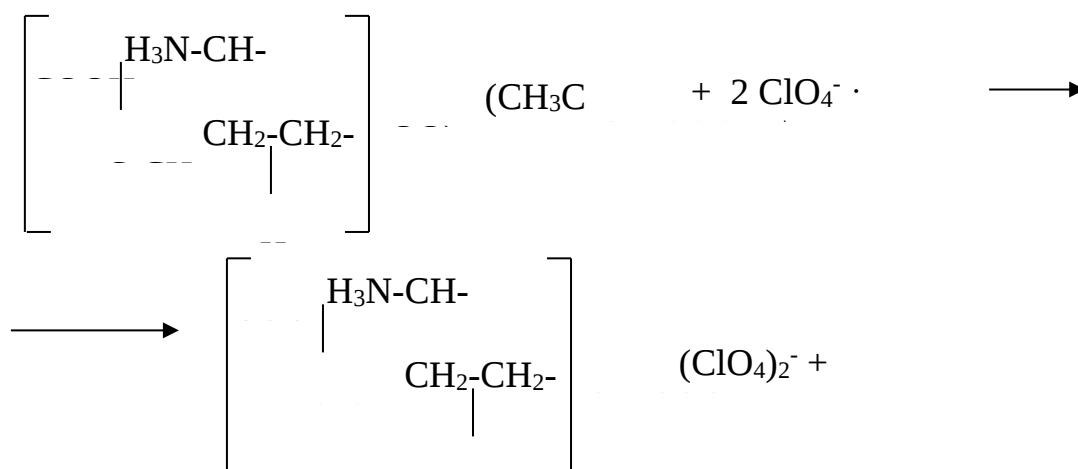
Индикатор – кристаллический фиолетовый.

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

QO'NTUSTIK-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/ 99 стр. из 48



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



Для содержащих аминокислот используют йодометрию, основанную на окислении серы.

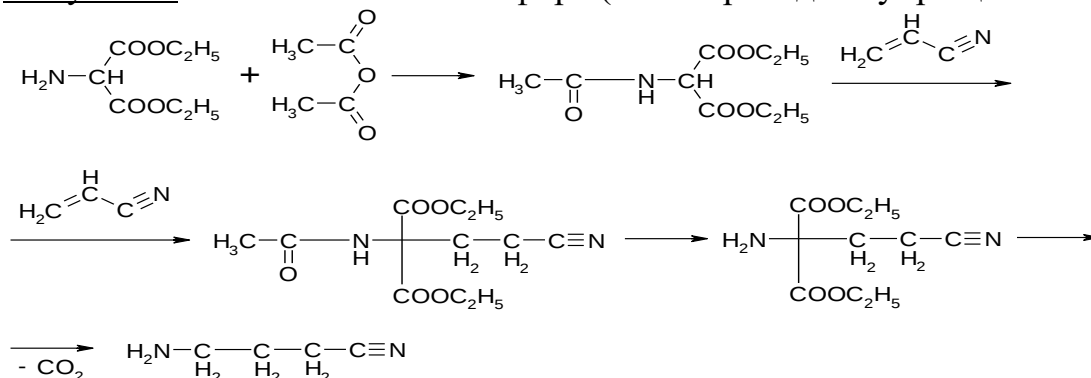
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		
		044-55/ 100 стр. из 48

Препараты:

Acidum glutaminicum - **α-аминоглутаровая кислота.**
HOOC-CH₂-CH₂-CH(NH₂)-COOH

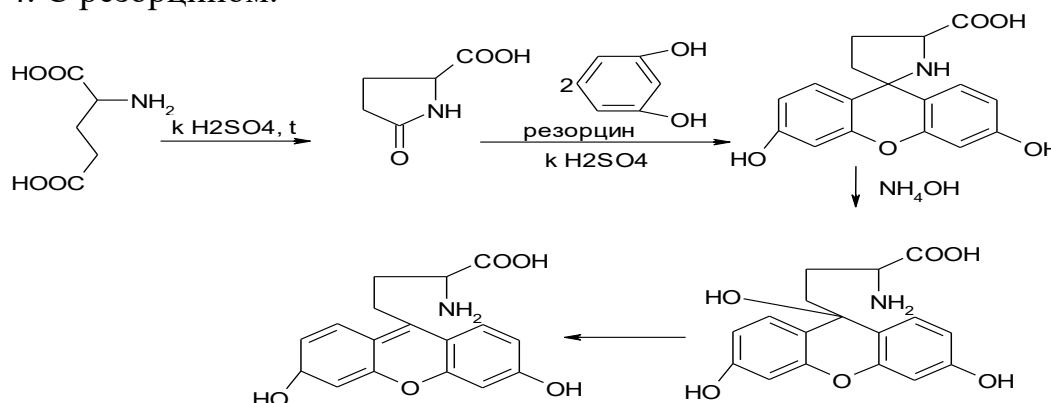
Описание: белый, кристаллический порошок, со слабым запахом, хорошо растворим в горячей воде.

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



Подлинность:

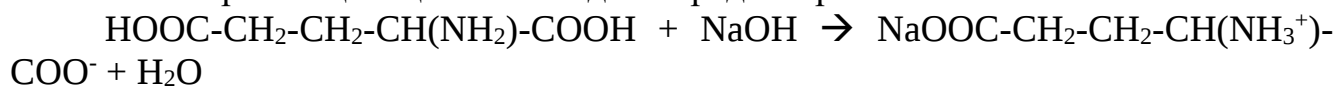
1. Удельный угол вращения α
2. Нингидриновая проба.
3. Образование медных солей в щелочной среде.
4. С резорцином.



Наблюдается зеленая флюоресценция. Эта реакция специфична для глутаминовой кислоты.

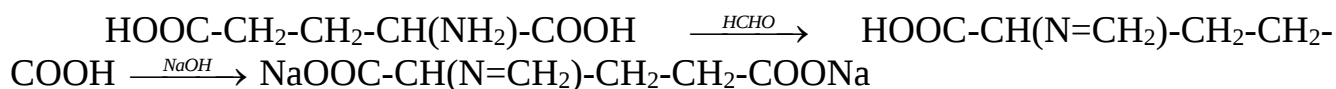
Количественное определение:

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



При использовании НСНО:

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		101 стр. из 48
«Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		



f=1/2

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

Применение: таблетки при заболеваниях ЦНС.

Хранение: в хорошо упакованной таре, недоступно для света.

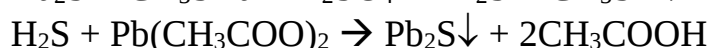
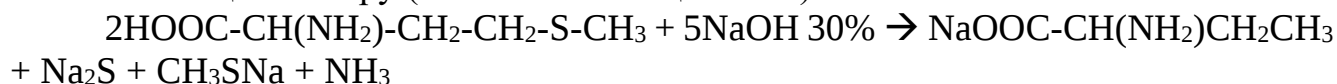
Methioninum. α-амино-γ-метилтиомаслянная кислота.
HOOC-CH(NH₂)-(CH₂)₂-S-CH₃

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

Получение: как у глютаминовой кислоты, но только вместо акрилонитрила, бета-метилтиоэтанол HO-CH₂CH₂-S-CH₃

Подлинность:

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

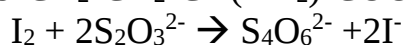
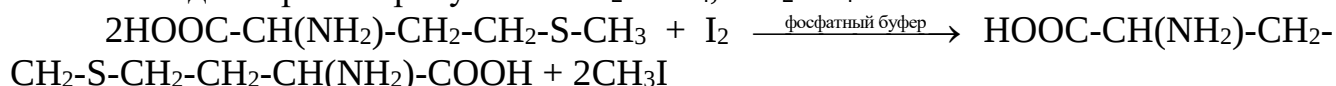


Выпадает черный осадок.

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

Количественное определение:

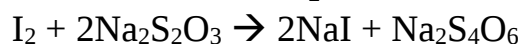
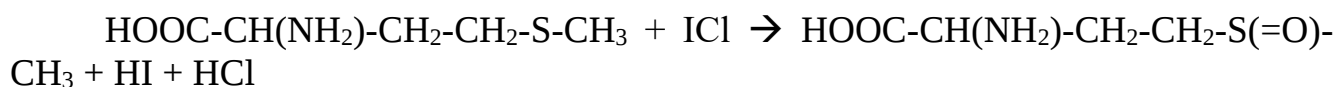
1. Метод Кьельдаля.
2. Йодометрия в присутствии K₂HPO₄, KH₂PO₄



$$\% = \frac{T_{\text{I}_2/\text{метионин}} \cdot (V_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}^{\text{к}} - V_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}^{\text{о}}) \cdot 100\%}{a}; f=1/2$$

3. Йодхлорметрия.

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		102 стр. из 48
«Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		



$$f=1/2$$

Конечная точка титрования определяется потенциометрически.

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

Aminalonium

$\text{HOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$ – гамма-аминомасляная кислота.

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

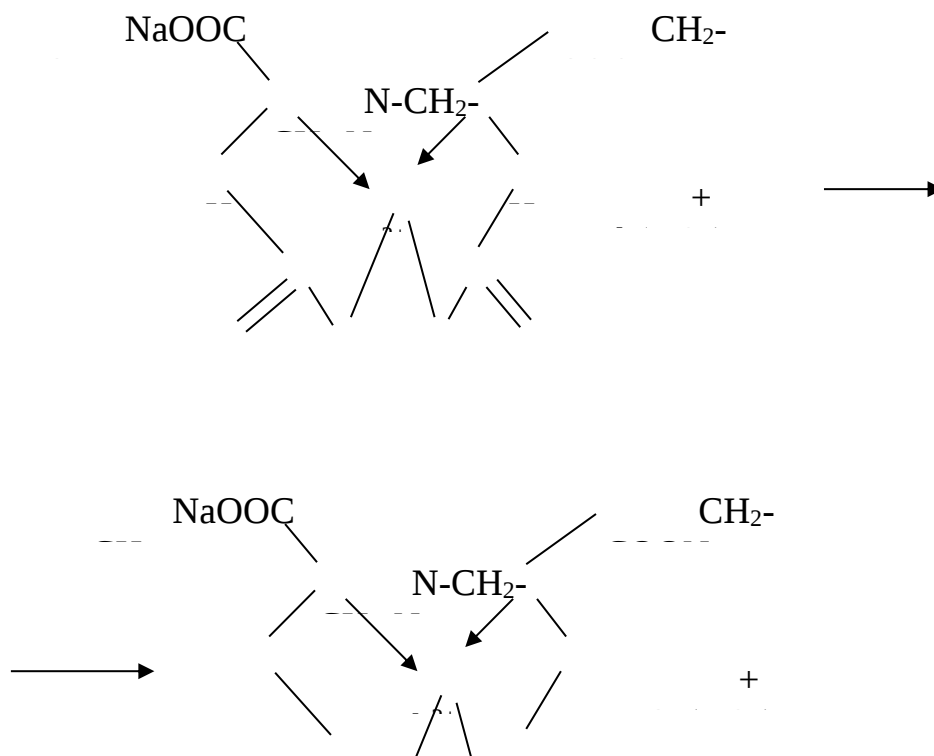
Cysteinym HS-CH₂-CH(NH₂)-COOH

Альфаамино-бетатиопропионовая кислота.

В офтальмологии при катаракте в виде глазных капель.

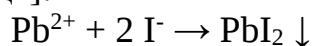
Раствор тетацина-кальция 10% для инъекций

Чтобы доказать наличие кальция, связанного с ЭДТА, его необходимо вытеснить из комплекса металлом, образующим более прочный комплекс. С этой целью используется $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$:



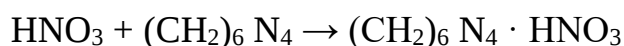
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/	
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		103 стр. из 48

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

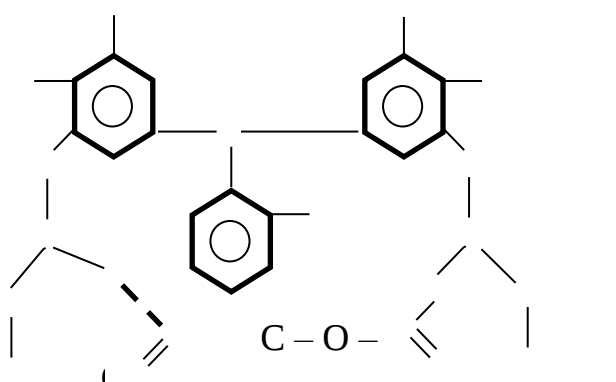


Далее открывают ион кальция реакцией с оксалатом аммония.

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



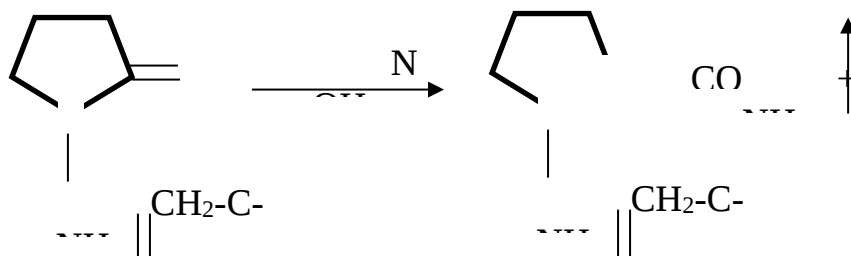
Индикатор – ксиленоловый оранжевый. Желтый цвет ксиленолового оранжевого переходит в красно-фиолетовый от избыточной капли титрованного раствора свинца нитрата, который образует с индикатором комплекс:



Красно-

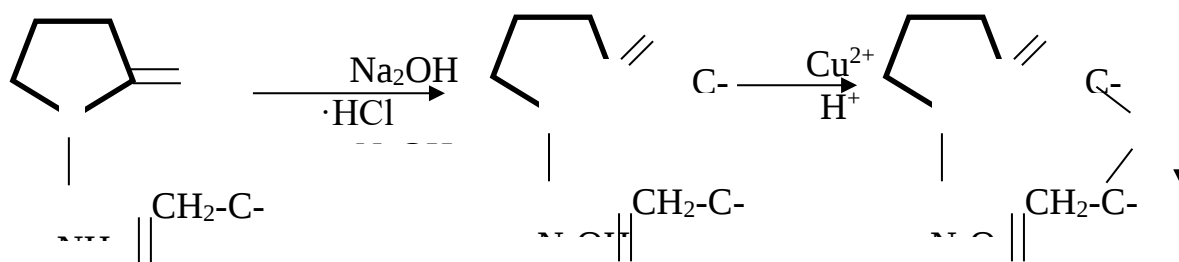
Пирацетам

По структуре пирацетам является лактамом и амидом, гидролизуется с выделением аммиака из амидной группы:



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/ 104 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		

Как лактам и амид лекарственное вещество вступает в гидроксамовую реакцию:



Зелен

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

Иллюстративный материал:

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

Литература:

17. А.П.Арзамасцев. Фармацевтическая химия: учебное пособие, 3-е изд., испр.- М.:ГЭОТАР-Медиа, 2006.-640 с.
18. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2-х ч: учебное пособие, 4-е изд., перераб. и доп.-М.: МЕДпресс-информ. 2007.-624с.
19. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Э.Н. Аксенова, О.П. Андрианова, А.П. Арзамасцев и др.- М.: Медицина, 2001.- 384 с.
20. Государственная фармакопея Республики Казахстан
 5. Арыстанова Т.А., Ордабаева С.К. Стандартизация лекарственных средств. Учебное пособие. – Алматы, 2002.- 98с.

На казахском языке*

- 1.Бейсенбеков А.С. Фармацевтикалық химия оқулығы. Алматы, 1999 ж.-440б.

Контрольные вопросы

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/ 105 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		

1. Что такое аминокислоты, особенности их строения
2. Химические свойства аминокислот
3. Какие требования к чистоте предъявляют к аминокислотам
4. Методы количественного определения
5. Какие общегрупповые специфические реакции используют для идентификации аминокислот
6. Какие препараты аминокислот применяют в медицине

Тема: Анализ лекарственных средств углеводов: глюкоза, левовист, лактоза, сахароза

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

Тезисы лекции

План:

- Общая характеристика углеводов, источники, особенности строения
- Химические свойства углеводов
- Общие требования к чистоте
- Методы количественного определения
- Анализ лекарственных средств углеводов: глюкоза, левовист, лактоза, сахароза

Классификация

Моносахариды

Дисахариды (олигосахариды)

Полисахариды

Источники получения

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/ 106 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»	

Растительное сырье:

Сахарозу получают из сахарной свеклы или сахарного тростника; Глюкоза находится в виноградном соке, в плодах и других органах различных растений; Основной источник получения глюкозы в промышленности – крахмал.

Получение глюкозы

Фотосинтез



2. В промышленности



Физиологическая роль галогенов

Молочный сахар (лактозу) получают из молочной сыворотки выпариванием с последующей перекристаллизацией из воды; D-галактозу — гидролизом лактозы.

Glucose – глюкоза. Белый мелкокристаллический порошок без запаха, сладкого вкуса. Удельное вращение от +52 до +53° (10%-ный водный раствор).

Galactose D - D-галактоза (Левовист) - Порошок или гранулы от белого до почти белого цвета. Т пл. 167С. Удельное вращение +78 — +81° (водный раствор).

Saccharum laclis — сахар молочный (Лактоза) - Белые кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, слабого сладкого вкуса. Удельное вращение от +52 до +53,5° (5%-ный водный раствор).

Удельное вращение раствора глюкозы. Мутаротация

Мутаротацию можно ускорить путем прибавления к раствору глюкозы раствора аммиака (не более 0,1%). Если определять угол вращения глюкозы сразу после ее растворения и без прибавления к раствору аммиака, то этот показатель составит +109,16° и конечного значения +52,3 достигнет только через несколько часов.

Химические свойства глюкозы

Свойства альдегида

1. Восстановление. Альдегидная группа глюкозы может восстанавливаться до спиртовой с образованием шестиатомного спирта сорбита.

2. Окисление

а) Глюкоза окисляется аммиачным раствором оксида серебра

б) Глюкоза окисляется раствором гидроксида меди (II).

Свойства спиртов

Образование сахаратов (с гидроксидом меди (II) без нагревания).

Применение

OŇTÜSTIK-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		107 стр. из 48
«Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»		

В медицине (консервирование крови, внутривенное вливание, для приготовления лечебных препаратов)

Кондитерское производство

Крашение и апперетирование тканей и кожи

Производство зеркал и игрушек

Идентификация

- Образование озонидов
- Реакция на спиртовый гидроксил - с гидроксидом меди
- Реакции на альдегидную группу - с реактивом Фелинга.

Количественное определение - йодометрический метод;

С реактивом Фелинга

Иллюстративный материал:

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

Литература:

21. А.П.Арзамасцев. Фармацевтическая химия: учебное пособие, 3-е изд., испр.-М.:ГЭОТАР-Медиа, 2006.-640 с.
22. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2-х ч: учебное пособие, 4-е изд., перераб. и доп.-М.: МЕДпресс-информ. 2007.-624с.
23. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Э.Н. Аксенова, О.П. Андрианова, А.П. Арзамасцев и др.- М.: Медицина, 2001.- 384 с.
24. Государственная фармакопея Республики Казахстан
6. Арыстанова Т.А., Ордабаева С.К. Стандартизация лекарственных средств. Учебное пособие. – Алматы, 2002.- 98с.

На казахском языке*

- 1.Бейсенбеков А.С. Фармацевтикалық химия оқулығы. Алматы, 1999 ж.-440б.

Контрольные вопросы

7. Что такое углеводы, особенности их строения
8. Химические свойства углеводов

ОҢТҮСТІК-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ  SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 108 стр. из 48
Лекционный комплекс по дисциплине «Общие методы исследования и анализ лекарственных средств»	

9. Какие требования к чистоте предъявляют к углеводам

10. Методы количественного определения

11. Какие общегрупповые специфические реакции используют для идентификации углеводов

12. Какие препараты углеводов применяют в медицине