

ФБГОУ ВО
«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

МЕТОДЫ ФАРМАКОПЕЙНОГО АНАЛИЗА

СОЛОДУНОВА Г.Н.
ЛЫСЕНКО К.Н.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ АЛИФАТИЧЕСКОГО РЯДА И ИХ СОЛЕЙ

VI семестр
Занятие 4

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ АЛИФАТИЧЕСКОГО РЯДА И ИХ СОЛЕЙ

VI семестр
ЗАНЯТИЕ № 4

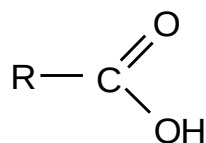
ВОПРОСЫ К ЗАНЯТИЮ

I Карбоновые кислоты алифатического ряда и их соли

1. Калия ацетат
2. Натрия вальпроат
3. Натрия цитрат
4. Кальция лактат
5. Кальция глюконат
6. Лабораторная работа №1:
Определение подлинности препаратов карбоно-вых
кислот и их солей
7. Тестовые задания

Карбоновые кислоты алифатического ряда характеризуются наличием карбоксильной группы, кислой реакцией на лакмус водных и водно-спиртовых растворов и способностью образовывать соли при взаимодействии с карбонатами, гидрокарбонатами и щелочами.

Общая формула:



Свободные карбоновые кислоты в медицинской практике применяются довольно редко. Это обусловлено тем, что кислоты, диссоциируя на ионы, отщепляют ионогенный водород. Он придает карбоновым кислотам раздражающее действие, и чем сильнее степень диссоциации кислоты, тем большее раздражающее и прижигающее действие она проявляет. Поэтому в медицине чаще применяют соли кислот или их эфиры.

Фармацевтическими препаратами являются **калия ацетат, натрия цитрат, кальция лактат и глюконат, натрия вальпро-ат**. Их физиологическое действие, в основном, обусловлено катионом. Так, калия ацетат применяется при отеках сердечного происхождения как солевое диуретическое средство. Натрия цитрат создает щелочной резерв крови, а глюконат и лактат кальция применяют подобно хлориду кальция.

Химические свойства во многом определяются свойствами карбоксильной группы. Для идентификации карбоновых кислот часто

используется способность кислот образовывать сложные эфиры, как правило, обладающие своеобразным запахом. С солями тяжелых металлов в нейтральной среде кислоты образуют окрашенные осадки. Подлинность солей органических кислот определяется по характеру катиона и аниона.

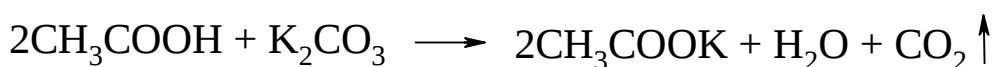
КАЛИЯ АЦЕТАТ

Kalii acetas



Получение

Калия ацетат получают нейтрализацией уксусной кислоты эквивалентным количеством карбоната калия:



Калия ацетат – белый кристаллический порошок со слабым запахом уксусной кислоты, солоноватого вкуса. Гигроскопичен, расплывается на воздухе. Легко растворим в воде; растворим в этаноле.

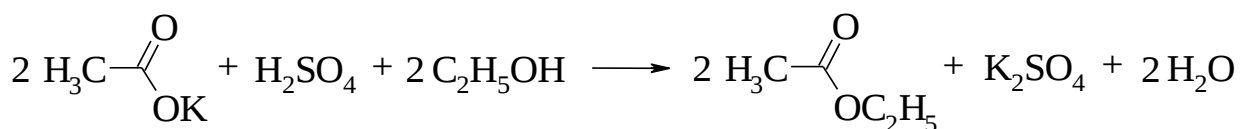
Подлинность

1. Инструментальные методы.

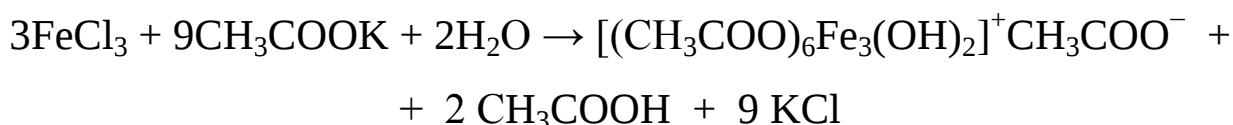
Для испытания подлинности калия ацетата рекомендуют использовать ИК-спектры, которые должны полностью совпадать с полосами поглощения прилагаемых к ФС рисунков спектров.

2. Реакции обнаружения ацетат-иона.

- ❖ При взаимодействии с этиловым спиртом в присутствии концентрированной серной кислоты остаток уксусной кислоты образует сложный эфир – этилацетат, имеющий характерный *фруктовый запах*.



- ❖ Реакция комплексообразования с хлоридом железа (III) при pH=7.



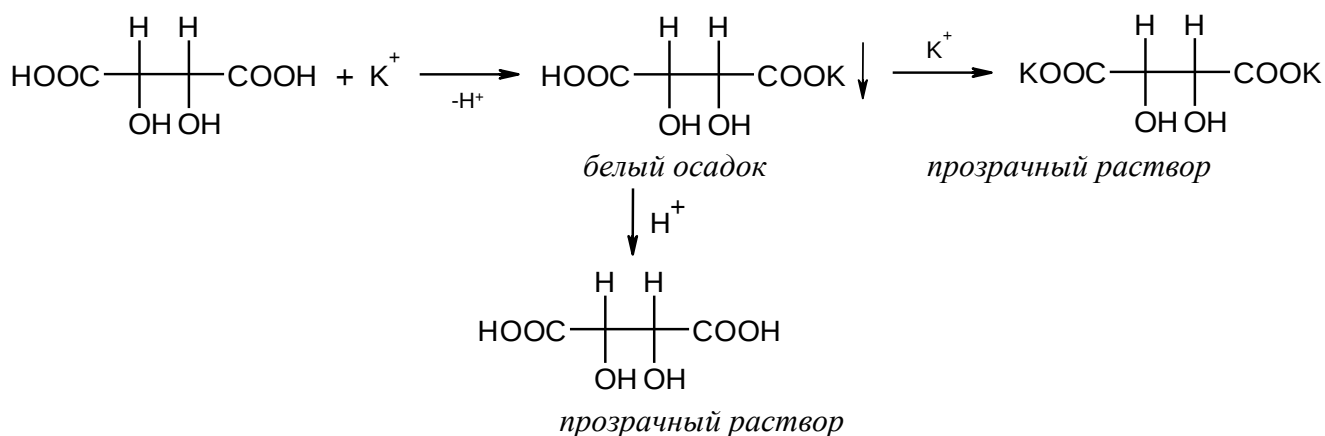
Аналитический эффект реакции – *интенсивно-красное или буро-красное окрашивание* раствора за счет образования комплекса.

3. Реакции обнаружения иона калия.

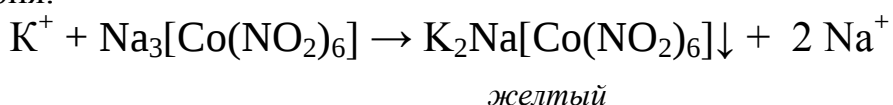
❖ Окрашивание бесцветного пламени горелки в **фиолетовый** цвет или при рассматривании через синее стекло – **пурпурно-красный**.

❖ Осаждение ионов калия винной кислотой.

Выпадает **белый кристаллический** осадок, растворимый в разведенных кислотах и щелочах:



❖ Гексанитрокобальтат (III) натрия осаждает ионы калия в виде **желтого кристаллического осадка** соли гексанитрокобальтата (III) калия-натрия:



Доброкачество

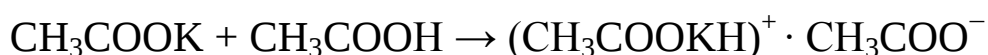
Учитывая, что способ получения калия ацетата (также, как и других солей карбоновых кислот) основан на взаимодействии кислоты с карбонатом, устанавливают пределы кислотности и щелочности. Препарат не должен содержать примесей восстанавливающих веществ.

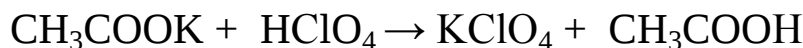
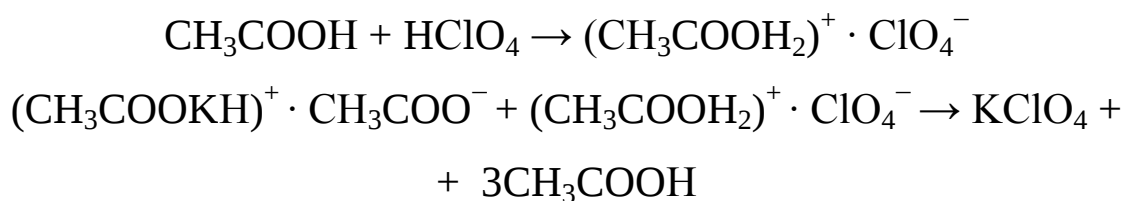
Количественное определение

1. Кисотно-основное титрование.

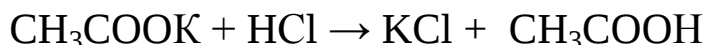
Калия ацетат представляет собой соль сильного основания и слабой кислоты, его растворы имеют щелочную реакцию, в связи с этим для его количественного определения используют ацидиметрическое титрование.

❖ Ацидиметрия в неводной среде (по ФС): Среда – ледяная уксусная кислота; титрант – 0,1 М раствор хлорной кислоты; индикатор – кристаллический фиолетовый.





❖ Ацидиметрия в водной среде: Титрант – раствор хлороводородной кислоты; индикатор – тропеолин 00 (рН перехода 1,3 – 3,2).



Хранение

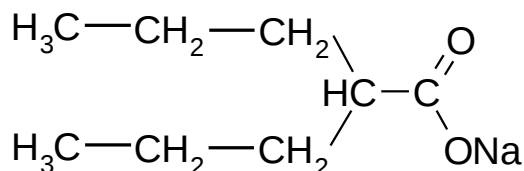
Калия ацетат хранят в сухом месте, в хорошо укупоренной таре, учитывая его гигроскопичность.

Применение

Калия ацетат оказывает диуретическое действие как осмотически активное вещество. Препарат иногда используют как мочегонное средство при отёках, связанных с нарушением кровообращения. Кроме того, калия ацетат может быть использован в качестве источника ионов калия (при гипокалиемии).

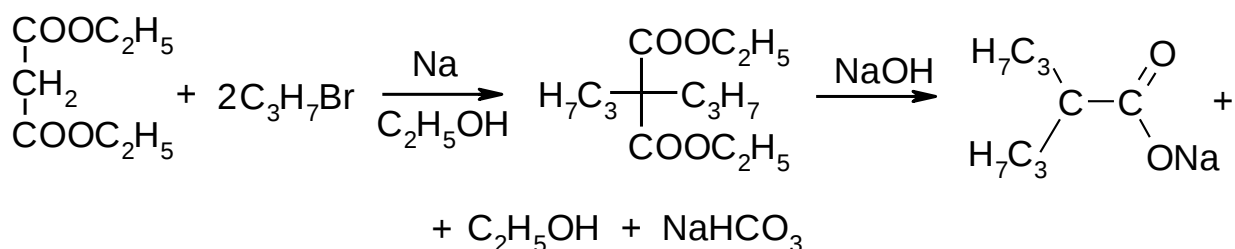
НАТРИЯ ВАЛЬПРОАТ АЦЕДИПРОЛ

Valproic Acid Sodium Salt
(Натриевая соль 2-пропил-
валериановой кислоты)



Получение

Одним из способов получения натрия вальпроата является синтез на основе малонового эфира

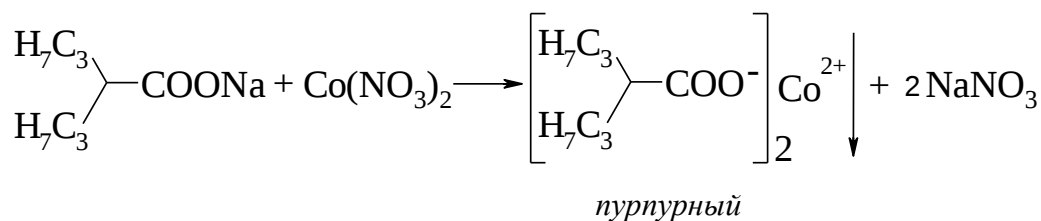


Белый или с небольшим оттенком кристаллический порошок без запаха или почти без запаха. Легко растворим в воде и этаноле.

Подлинность

1. Образование вальпроата кобальта.

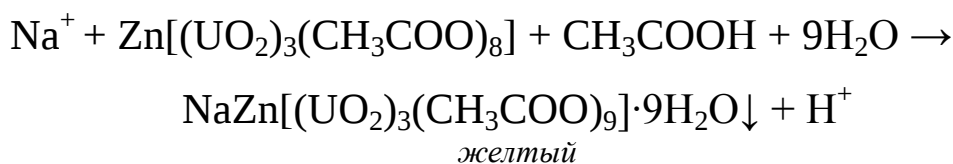
При действии нитрата кобальта на водный раствор препарата образуется *пурпурный осадок*



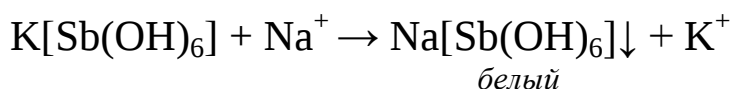
Осадок вальпроата кобальта растворим в тетрахлорметане (четырёххлористом углероде).

2. Обнаружение иона натрия.

- ❖ Цинкуранилацетат с ионами натрия дает *желтый кристаллический осадок*, растворимый в кислотах:



- ❖ В нейтральных растворах при взаимодействии ионов натрия с гексагидроксистибиатом (антимонатом) калия образуется *белый студенистый осадок* гексагидроксистибиата натрия:

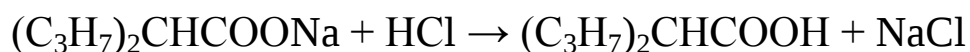


- ❖ При внесении в бесцветное пламя горелки медной проволоки, смоченной раствором соли натрия, пламя окрашивается в желтый цвет.

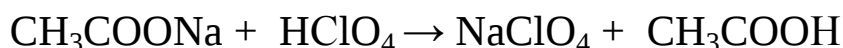
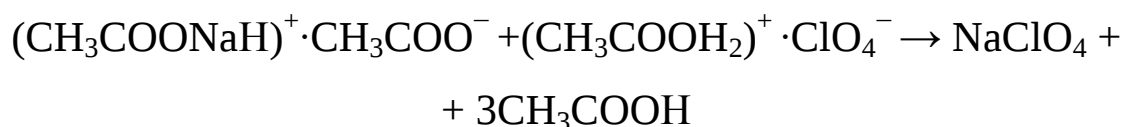
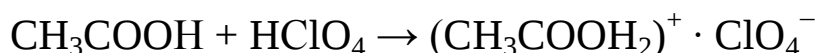
Количественное определение

1. Ацидиметрическое титрование (Метод нейтрализации):

- ❖ Титрование в водной среде; титрант – 0,5 М раствор хлористоводородной кислоты, индикатор – метиловый оранжевый.



- ❖ Ацидиметрия в неводной: Среда – ледяная уксусная кислота; титрант – 0,1 М раствор хлорной кислоты; индикатор – кристаллический фиолетовый.



Хранение

В сухом, прохладном, защищенном от света месте при температуре 25°C, в хорошо укупоренной таре, так как на воздухе препарат расплывается.

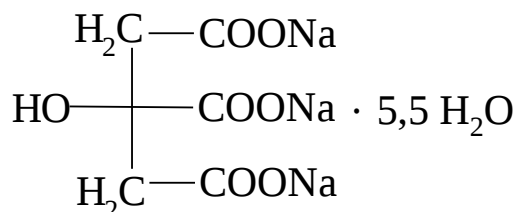
Применение

Вальпроевая кислота и её соли являются новой группой противоэпилептических средств широкого спектра действия. Натрия вальпроат применяют при различных видах эпилепсии: при различных формах генерализованных припадках – малых, больших и полиморфных.

НАТРИЯ ЦИТРАТ

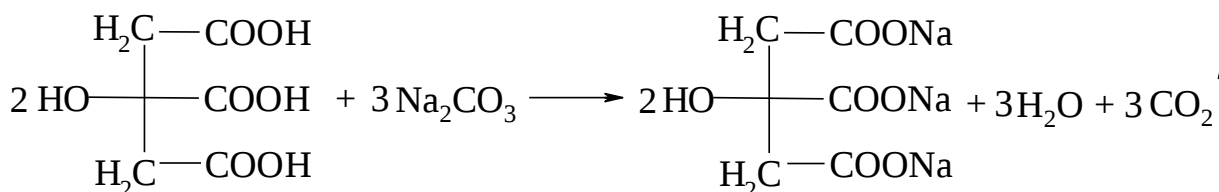
Natrii citras

(тринатриевая соль
лимонной кислоты)



Получение

Для получения натрия цитрата нейтрализуют (до слабощелочной реакции) раствор лимонной кислоты. Очистку от примесей производят перекристаллизацией соли из этанола.



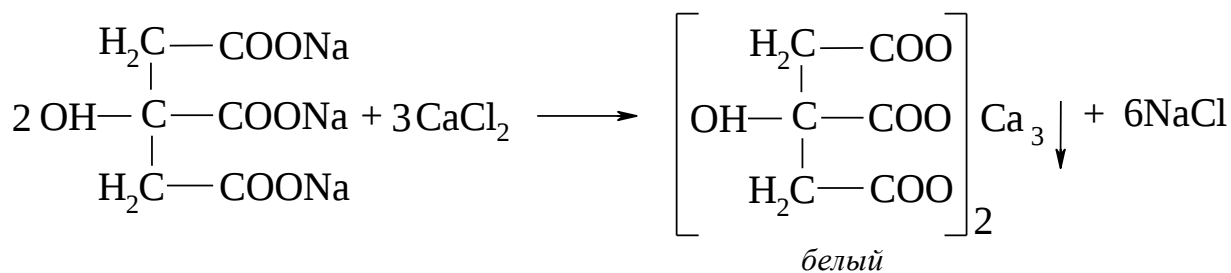
Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, выветривающийся на воздухе, солоноватого вкуса. Легко растворим в воде, в этаноле практически нерастворим.

В медицинской практике применяется раствор натрия цитрата для инъекций: Sodium Citrate (*Natrii Citras pro injectiōnibus*).

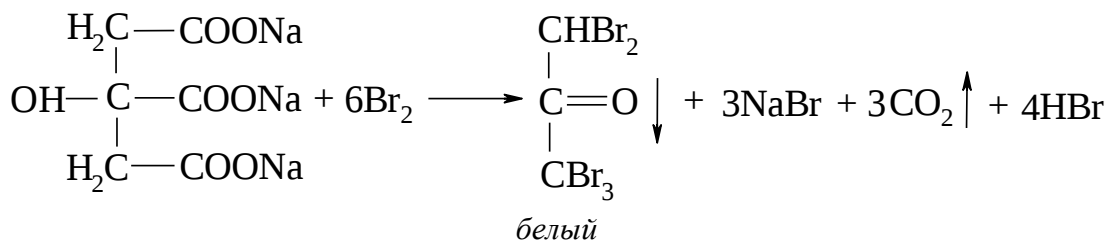
Подлинность

1. Определение цитрат-иона.

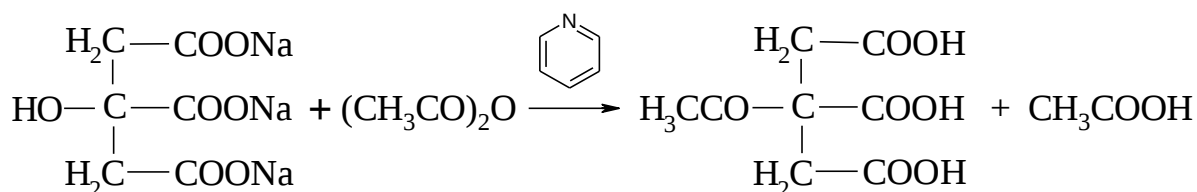
- ❖ Образование цитрата кальция, растворимость которого уменьшается при нагревании раствора. В связи с этим, после добавления хлорида кальция при комнатной температуре раствор остается прозрачным, а при последующем кипячении выпадает *белый осадок*, растворимый в хлороводородной кислоте.



- ❖ Взаимодействие с бромной водой в присутствии разведенной азотной кислоты. Аналитический эффект реакции – образование *белого осадка* пентабромацетона.



- ❖ Реакция ацилирования уксусным ангидридом в присутствии пиридина или никотиновой кислоты (*карминово-красное окрашивание*):



- ❖ После нагревания в течение 3 минут на водяной бане с раствором ванилина в концентрированной серной кислоте и последующего добавления воды возникает зеленое окрашивание.
- ❖ При сплавлении с мочевиной или резорцином образуются флуоресцирующие продукты.

2. Обнаружение иона натрия.

(См. натрия вальпроат)

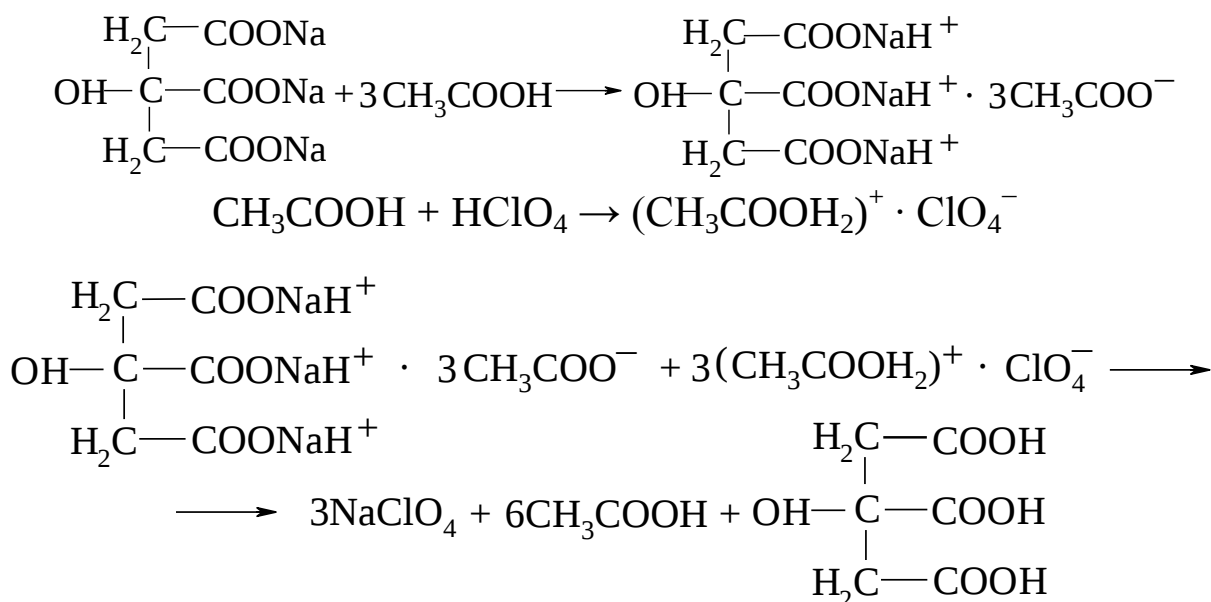
Доброкачественность

- ❖ Определение прозрачности и цветности, щелочности 10% раствора препарата.
- ❖ Хлориды, сульфаты, тяжелые металлы, железо, соли винной кислоты и другие обугливающиеся примеси, кальций – в пределах эталона.
- ❖ Препарат не должен содержать солей щавелевой кислоты, а 0,5 г препарата должен давать отрицательные реакции на мышьяк.

Количественное определение

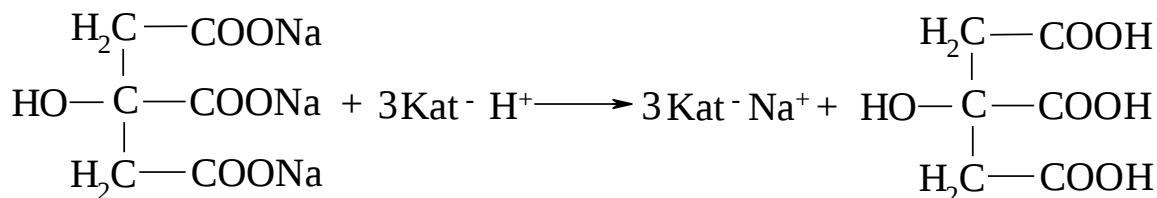
1. Кисотно-основное титрование в неводной среде.

Растворитель – ледяная уксусная кислота; титрант – 0,1 М раствор хлорной кислоты; индикатор – кристаллический фиолетовый.

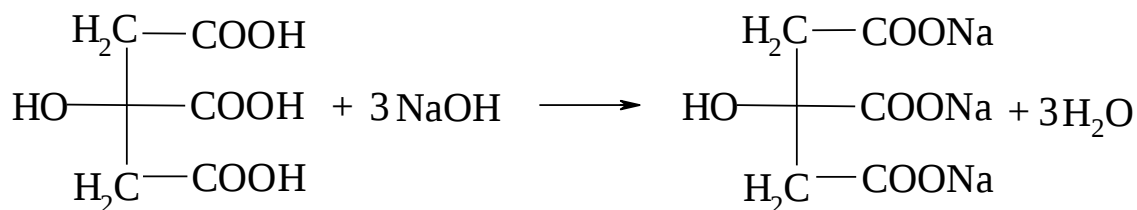


2. Ионообменная хроматография с алкалиметрическим окончанием.

Навеску с натрия цитратом растворяют и пропускают через колонку с катионитом КУ-2 в Н-форме, при этом происходит обмен ионов.

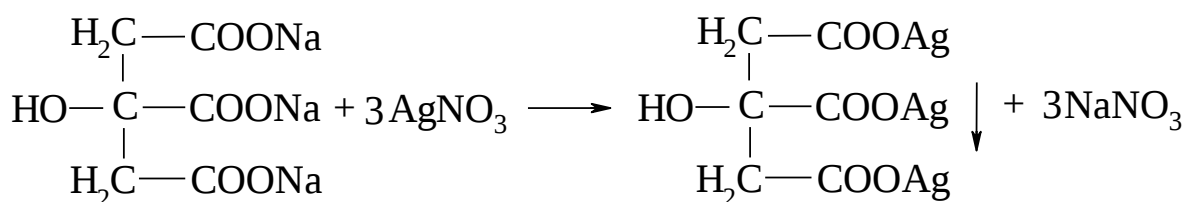


Затем колонку промывают и фильтрат с промывными водами, содержащими лимонную кислоту, титруют 0,05 М раствором щелочи.

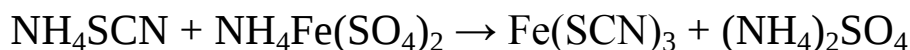
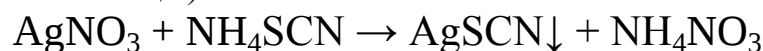


3. Обратное аргентометрическое титрование.

К навеске натрия цитрата прибавляют в мерной колбе двойной избыток 0,1 М раствора нитрата серебра.



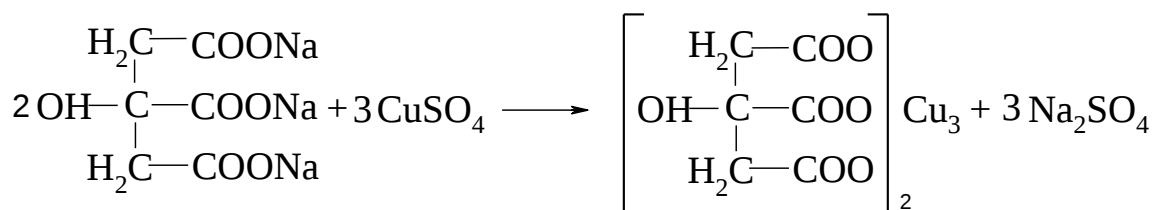
Образующаяся трехзамещенная соль цитрата серебра трудно растворима и выпадает в осадок. Для уменьшения растворимости соли серебра в реакционную смесь добавляют этанол. Осадок отфильтровывают, а избыток нитрата серебра титруют 0,1М раствором тиоцианата аммония (индикатор железоаммониевые квасцы).



В точке эквивалентности раствор приобретает кроваво-красное окрашивание.

4. Куприметрия.

Метод основан на образовании медно-цитратного комплексного соединения с сульфатом меди (II):



Титрант – 0,05М раствор сульфата меди, индикатор – мурексид. Анализ выполняют в слабощелочной среде, которую создают с помощью гидрокарбоната натрия или оксида магния. В точке эквивалентности фиолетовая окраска переходит в зеленую.

Хранение

Хранят в сухом месте в хорошо укупоренной таре. Список Б.

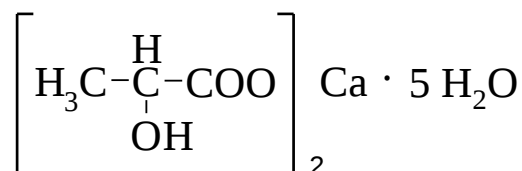
Применение

Препарат создаёт щелочной резерв крови. Его 10% растворы имеют pH 7,0–7,5. Но основное значение препарата натрия цитрат состоит в том, что он предохраняет кровь от свёртывания и потому применяется в виде 4-5% раствора для консервации крови при больших заготовках её в медицинских целях.

КАЛЬЦИЯ ЛАКТАТ

Calcium Lactate

(Кальциевая соль
молочной кислоты)

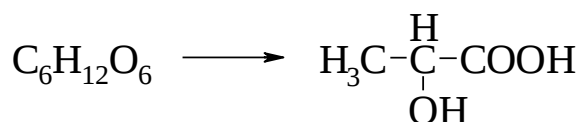


Получение

Кальция лактат получают в процессе промышленного производства молочной кислоты. Синтез протекает в две стадии.

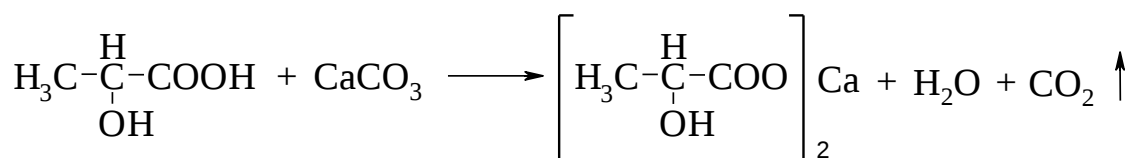
❖ Получение молочной кислоты.

Молочная кислота образуется в результате брожения глюкозы (или других сахаристых веществ). Процесс происходит под влиянием культур молочнокислых бактерий при 35-45°C.



❖ Получение лактата кальция.

Образовавшуюся кислоту нейтрализуют, добавляя карбонат кальция:

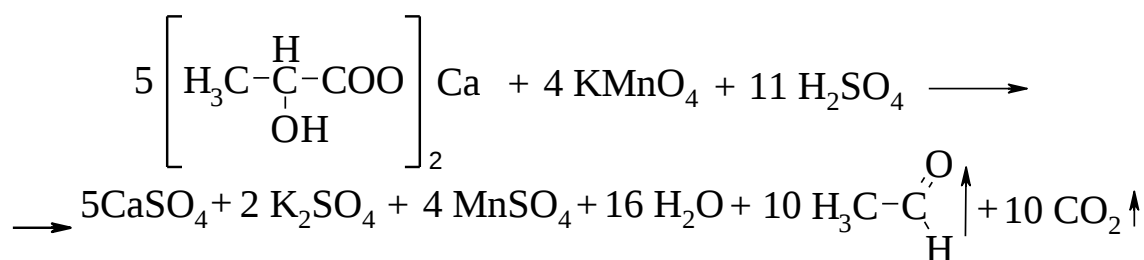


Кальция лактат – белый аморфный порошок почти без запаха, выветривающийся на воздухе. Медленно растворим в холодной воде с образованием мутных растворов, в кипящей воде растворимость значительно повышается. Очень мало растворим в спирте, эфире, хлороформе.

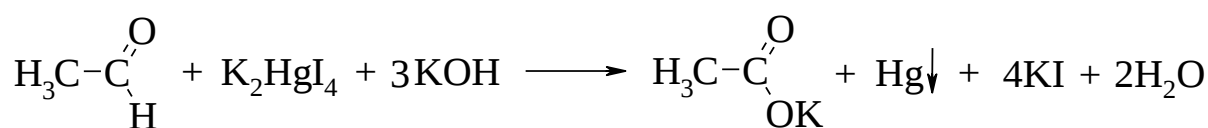
Подлинность

1. Обнаружение лактат-иона.

Под действием перманганата калия в кислой среде происходит разложение лактата кальция. При этом раствор обесцвечивается и образуется ацетальдегид, имеющий характерный запах:



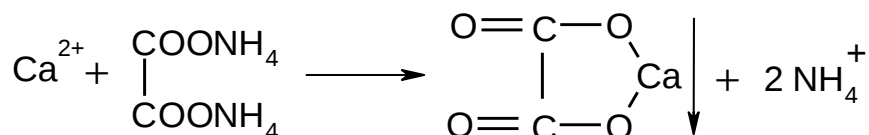
Кроме того, уксусный альдегид идентифицируют в парах по почернению полоски фильтровальной бумаги, смоченной реактивом Несслера:



или по образованию синего пятна на полоске бумаги, смоченной нитропруссидом натрия и пиперидина.

2. Реакции на ион кальция.

- ❖ Соль кальция, смоченная соляной кислотой и внесенная в бесцветное пламя, окрашивает пламя в *кирпично-красный* цвет.
- ❖ ион кальция обнаруживается по выпадению *белого осадка* оксалата аммония, растворимого в минеральных кислотах:



Доброкачественность

Для испытания на доброкачественность кальция лактата определяют кислотность и щелочность: к раствору 1 г препарата в 20 мл воды прибавляют 2 капли фенолфталеина – раствор должен оставаться бесцветным. Розовое окрашивание должно появиться от прибавления не более 0,6 мл 0,02 н раствора едкого натрия.

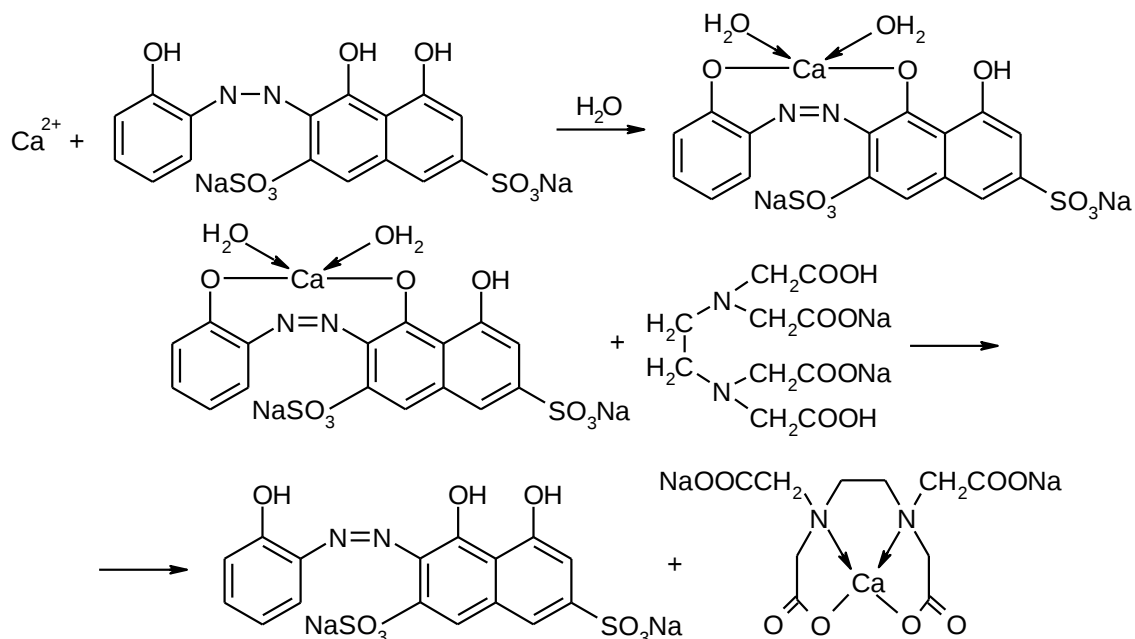
Содержание хлоридов, сульфатов, железа, тяжелых металлов, должно быть в пределах, указанных в ГФ Х. Также определяют содержание влаги и нерастворимых примесей.

Количественное определение

1. Комплексонометрическое титрование.

Титрант – 0.05М раствор трилона Б. Раствор препарата титруется рабочим раствором в присутствии аммиачного буферного раствора. Точку

эквивалентности определяют по изменению окраски индикатора кислотного хром темно-синего до сине-фиолетового. Титрование протекает по схеме:



Хранение

Применение

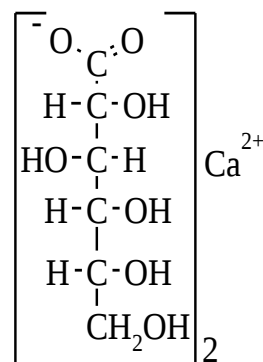
Хранят в сухом месте в хорошо закупоренной таре. Список Б.
Кальция лактат применяется:

- ❖ при недостаточной функции паращитовидных желёз, сопровождающейся спазмофилией;
- ❖ при усиленном выделении кальция из организма: препарат является источником ионов кальция;
- ❖ при аллергических заболеваниях (сывороточная болезнь, сенная лихорадка, крапивница и тд.);
- ❖ при кожных заболеваниях (зуд, экзема, псориаз и тд.)
- ❖ при токсических поражениях печени, нефрите.

КАЛЬЦИЯ ГЛЮКОНАТ

Calcii Gluconate

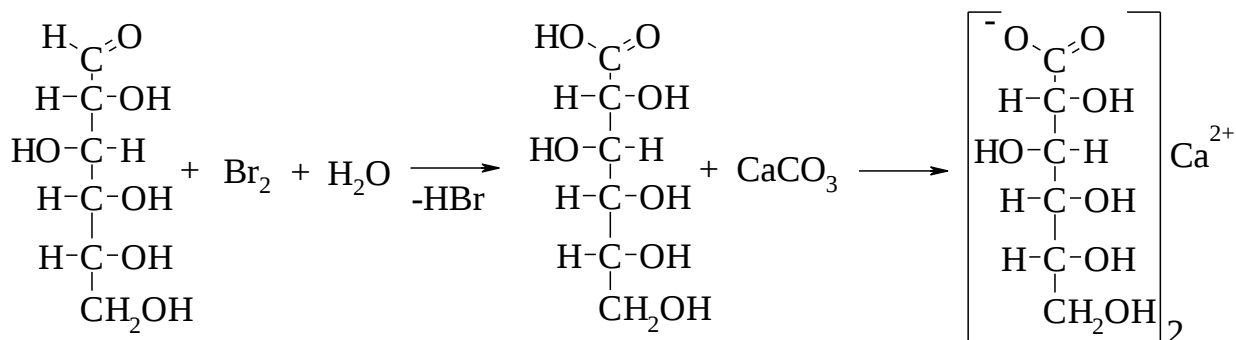
(кальциевая соль
глюконовой кислоты)



Получение

Препарат получают электрохимическим окислением глюкозы в присутствии бромида и карбоната кальция. При электролизе бромида кальция

на аноде выделяется свободный бром, окисляющий глюкозу до глюконовой кислоты. Глюконовая и бромоводородная кислоты нейтрализуются карбонатом кальция. Образующийся бромид кальция вновь подвергают электролизу. Общая схема синтеза:

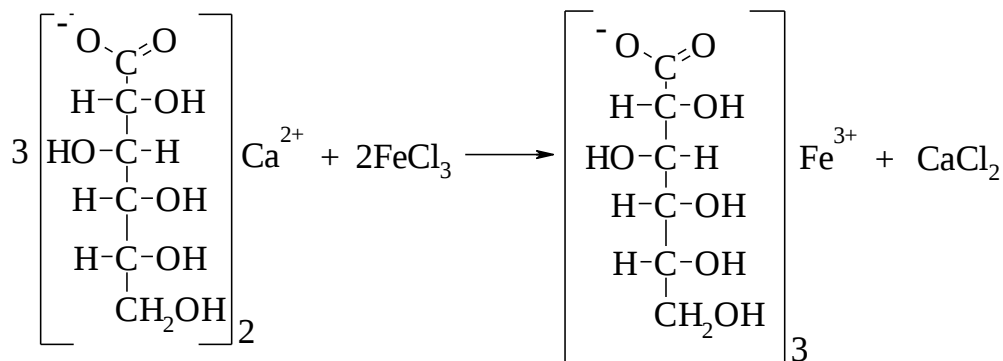


Кальция глюконат – белый зернистый или кристаллический порошок без запаха и вкуса. Медленно растворим в 50 ч. воды, растворим в 5 ч. кипящей воды, практически нерастворим в спирте и эфире.

Подлинность

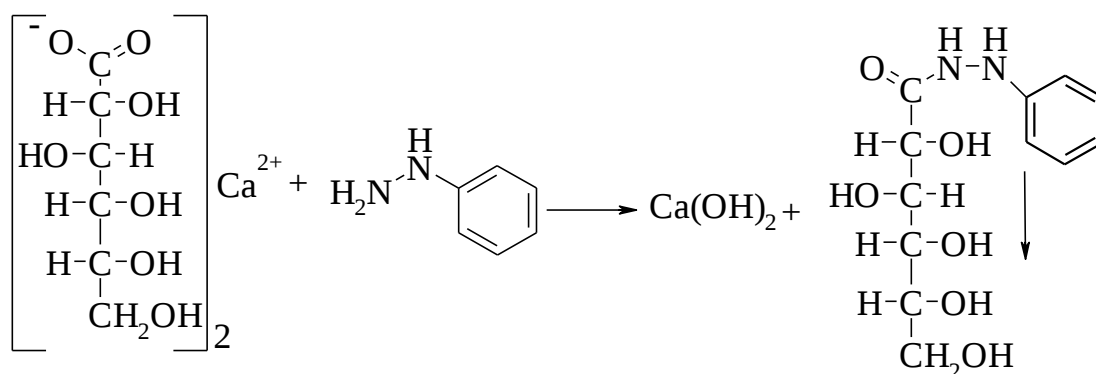
1. Реакции идентификации глюконат-иона.

- ❖ С хлоридом железа кальция глюконат в нейтральной среде дает *светло-зеленое окрашивание*:



- ❖ Образование фенилгидрида глюконовой кислоты.

Кальция глюконат нагревают на водяной бане в течение 30 минут со свежеперегнанным фенилгидразином и ледяной уксусной кислотой. Выпадает осадок фенилгидрида, который идентифицируют по температуре плавления около 200°C. Для более быстрой кристаллизации потирают стеклянной палочкой внутреннюю часть пробирки.



- ❖ Кальция глюконат восстанавливает нитрат серебра при нагревании в нейтральном растворе. В кислой среде и в присутствии аммиака восстановления не происходит.

2. Реакции на ион кальция.

Для обнаружения ионов кальция проводят испытания аналогично препарату кальция лактат.

Доброкачественность

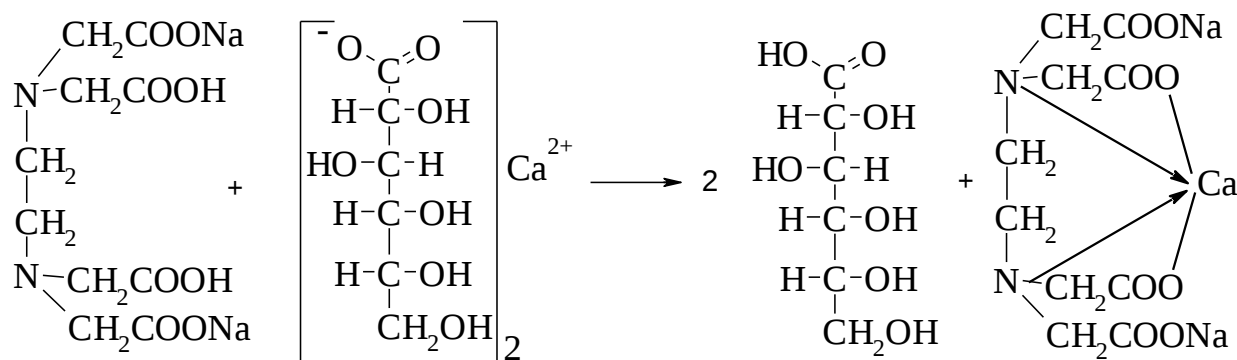
Кислотность или щелочность. 0,5 г препарата растворяют при подогревании в 25 мл свежепрокипяченной воды, раствор должен быть нейтральным (раствор лакмуса).

Сульфаты, хлориды, мышьяк, тяжелые металлы – в пределах нормы. Недопустимыми примесями являются декстрин и сахароза.

Количественное определение

2. Комплексонометрическое титрование.

Титрант – 0.05М раствор трилона Б, индикатор – кислотный хром темно-синий. Титрование протекает по схеме:



Хранение, применение

Хранят в сухом месте в хорошо укупоренной таре. Список Б.
Кальция глюконат применяется так же, как и кальция лактат:

- ❖ при недостаточной функции паращитовидных желёз, сопровождающейся спазмофилией;
- ❖ при усиленном выделении кальция из организма: препарат является источником ионов кальция;
- ❖ при аллергических заболеваниях (сывороточная болезнь, сенная лихорадка, крапивница и тд.);
- ❖ при кожных заболеваниях (зуд, экзема, псориаз и тд.)
- ❖ при токсических поражениях печени, нефрите.

ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА № 1

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ ПРЕПАРАТОВ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ СОЛЕЙ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ:

Привить навыки в проведении анализа на подлинность препаратов ряда карбоновых кислот и их солей.

КАЛИЯ АЦЕТАТ

1. Обнаружение ацетат-иона.

- ❖ Реакция с этиловым спиртом: 2 мл раствора калия ацетата нагревают с равным количеством концентрированной серной кислоты и 0,5 мл спирта. Ощущается запах этилацетата (схему реакции записать).
- ❖ Реакция с хлоридом железа (III) при pH=7: К 2 мл нейтрального раствора ацетата (0,02 – 0,06 г иона ацетата) прибавляют 0,5 мл раствора хлорида окисного железа (схему реакции записать).

2. Обнаружение иона калия.

- ❖ Осаждение ионов калия винной кислотой: К 2 мл раствора соли калия (0,01 – 0,02 г иона калия) прибавляют 1 мл раствора виннокаменной кислоты, 1 мл раствора ацетата натрия, охлаждают и встряхивают. Постепенно выпадает белый кристаллический осадок (схему реакции записать).
- ❖ Осаждение гексанитрокобальтатом (III) натрия: К 2 мл раствора соли калия (0,005 – 0,01 г иона калия), предварительно прокаленной для удаления солей аммония, прибавляют 0,5 мл уксусной кислоты и 0,5 мл раствора кобальтонитрита натрия. Образуется желтый кристаллический осадок (схему реакции записать).

НАТРИЯ ЦИТРАТ

1. Идентификация цитрат-иона.

- ❖ Реакция с хлоридом кальция: К 1 мл нейтрального раствора цитрата (0,002 – 0,01 г иона цитрата) прибавляют 1 мл раствора хлорида кальция. Раствор остается прозрачным, при кипячении появляется белый осадок (схему реакции записать).
- ❖ Взаимодействие с ванилином: После нагревания в течение 3 минут на водяной бане с раствором ванилина в концентрированной серной

кислоте и последующего добавления воды возникает зеленое окрашивание (схему реакции записать).

2. Обнаружение иона натрия.

- ❖ Реакция с цинкуранилацетатом: 1 мл раствора соли натрия (0,01-0,03 г иона натрия) подкисляют разведенной уксусной кислотой. Если необходимо, фильтруют, затем прибавляют 0,5 мл раствора цинкуранилацетата. Образуется желтый кристаллический осадок (схему реакции записать).
- ❖ Прокалённая на открытом пламени проволока, смоченная натрийсодержащей солью окрашивает пламя в жёлтый цвет.

КАЛЬЦИЯ ЛАКТАТ

1. Обнаружение лактат-иона.

- ❖ Взаимодействие с перманганатом калия: 0,25 г препарата растворяют в 5 мл воды, подкисляют разведенной серной кислотой, прибавляют раствор перманганата калия до красно-фиолетового окрашивания и нагревают. Обнаруживается запах ацетальдегида, раствор обесцвечивается (схему реакции записать).

2. Идентификация иона кальция.

- ❖ Взаимодействие с оксалатом аммония: К 1 мл раствора соли кальция (0,002-0,02 г иона кальция) прибавляют 1 мл раствора оксалата аммония. Образуется белый осадок, нерастворимый в уксусной кислоте и растворе аммиака, растворимый в разведенных минеральных кислотах (схему реакции записать).

КАЛЬЦИЯ ГЛЮКОНАТ

1. Идентификация глюконат-иона.

- ❖ Реакция с хлоридом железа (III): 5 мл раствора препарата (1:50) с 2 каплями раствора хлорида окисного железа дают светло-зеленое окрашивание (схему реакции записать).

2. Идентификация ионов кальция.

- ❖ Взаимодействие с оксалатом аммония: К 1 мл раствора соли кальция (0,002-0,02 г иона кальция) прибавляют 1 мл раствора оксалата аммония. Образуется белый осадок, нерастворимый в уксусной кислоте и растворе аммиака, растворимый в разведенных минеральных кислотах (схему реакции записать).

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

по теме: *Карбоновые кислоты алифатического ряда и их производные*

Выберите один правильный ответ:

01. Образование характерного фруктового запаха происходит при определении подлинности
- A. Натрия вальпроата
 - B. Натрия цитрата
 - C. Калия ацетата
 - D. Кальция глюконата
02. Соль гексанитрокобальтата осаждает в виде жёлтого кристаллического осадка ионы
- A. Калия
 - B. Натрия
 - C. Кальция
 - D. Ацетата
03. При окислении лактата кальция перманганатом калия в кислой среде образуется соединение, которое
- A. Выпадает в осадок чёрного цвета
 - B. Окрашивает лакмусовую бумагу в синий цвет
 - C. Имеет специфический запах
 - D. Окрашивает раствор в малиновый цвет
04. Соль кальция, смоченная соляной кислотой и внесённая в бесцветное пламя, окрашивает его в
- A. Жёлтый цвет
 - B. Красный цвет
 - C. Зелёный цвет
 - D. Синий цвет
05. ГФ Х рекомендует реакцию с оксалатом аммония для ионов
- A. Ацетата
 - B. Натрия
 - C. Калия
 - D. Кальция
06. Выпадает осадок фенилгидразида при нагревании с фенилгидразином и ледяной уксусной кислотой с препаратом
- A. Кальция лактата
 - B. Натрия вальпроата

- C. Кальция глюконата
- D. Натрия цитрата

07. При комплексометрическом определении лактата кальция применяется индикатор

- A. Фенолфталеин
- B. Кислотный хром-тёмносиний
- C. Тропеолин 00
- D. Кристаллический фиолетовый

08. ГФ рекомендует бразование осадка белого цвета при действии на K^+

- A. Щавелевой кислоты
- B. Винной кислоты
- C. Соляной кислоты
- D. Нитрата кобальта

09. При обратном аргентометрическом титровании точку эквивалентности определяют индикатором

- A. Хроматом калия
- B. Тиоцианатом аммония
- C. железоммонийными квасцами
- D. Роданидом аммония

10. Вальпроевая кислота имеет следующую химическую структуру:

