

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф.В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России
Фармацевтический колледж

Лекция № 2

**Тема: Контроль качества лекарственных
средств, производных карбоновых кислот,
аминокислот алифатического ряда**

Лектор: преподаватель высшей
квалификационной категории Ростовцева Л.В.

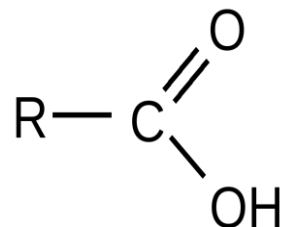
План лекции:

- 1) Общая характеристика группы карбоновых кислот и аминокислот
- 2) Натрия цитрат
- 3) Кальция глюконат
- 4) Кислота аскорбиновая
- 5) Кислота глутаминовая

1. Общая характеристика группы карбоновых кислот

Карбоновые кислоты характеризуются наличием в молекуле карбоксильной группы, связанной с углеводородным радикалом

Общая формула



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

Химические свойства карбоновых кислот в основном определяются свойствами карбоксильной группы.

1. Карбоновые кислоты реагируют с гидроксидами щелочных металлов и карбонатами с образованием солей.

2. С солями тяжелых металлов в нейтральной среде образуют осадки различного цвета.

3. Со спиртами органические кислоты образуют сложные эфиры, имеющие характерный запах.

Все эти свойства карбоновых кислот используются в фармацевтическом анализе лекарственных препаратов.

Наличие в молекуле разветвленного алифатического радикала, непредельных связей, введение галогенов повышает фармакологическую активность кислот. Однако большинство алифатических кислот фармакологически малоактивны, либо играют роль питательных веществ, либо их соли являются носителями фармакологически активных катионов (Ca, Fe).

Свободные карбоновые кислоты в медицинской практике применяются крайне редко.

Это объясняется тем, что кислоты, диссоциируя на ионы, отщепляют ионогенный водород, который придает карбоновым кислотам раздражающее действие, и чем больше сила кислоты, т. е. чем выше степень диссоциации ее, и тем больше они проявляют раздражающее, прижигающее действие.

Поэтому в медицине чаще применяются не сами кислоты, а их соли и эфиры, так как замещение водорода карбоксильной группы на металл или остаток спирта значительно уменьшает, или полностью снимает раздражающее действие.

Поскольку в медицине применяются в основном соли карбоновых кислот, подлинность их определяется по характеру катиона и аниона.

Лекарственными препаратами карбоновых кислот являются: калия ацетат, кальция лактат, натрия гидроцитрат, натрия цитрат дигидрат, кальция глюконат и др.

Физиологическое действие этих препаратов обусловлено в основном влиянием катиона:

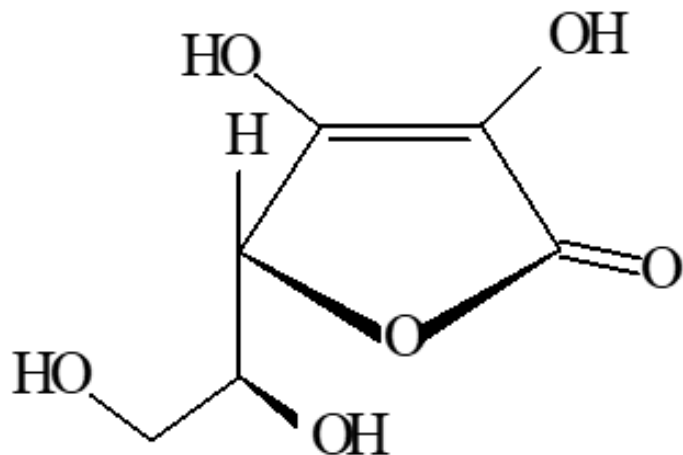
- калия ацетат применяется при отеках сердечного происхождения, как солевое диуретическое средство;
- кальция лактат и кальция глюконат обладают действием подобно кальция хлориду;
- натрия цитрат дигидрат создает щелочной резерв крови.

Понятие о производных ненасыщенных полиокси-γ-лактонов

Установлено, что **аскорбиновая кислота** способна образовывать тетраметиловый эфир, что говорит о наличии в ее молекуле **4 гидроксильных групп**.

При каталитическом гидрировании аскорбиновой кислоты поглощается 1 моль водорода, что подтверждает наличие в ее молекуле **одной двойной связи**.

Было установлено также, что молекула аскорбиновой кислоты имеет характер **лактонного кольца**.



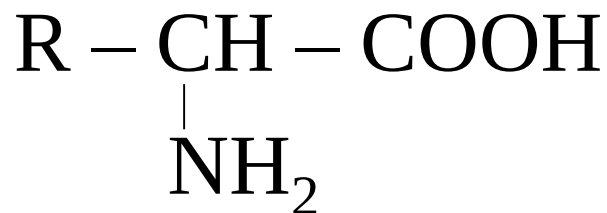
Кислота аскорбиновая

Все эти данные привели к выводу, что аскорбиновая кислота по своей структуре является **γ-лактоном-2,3-дегидро-L-гулоновой кислоты**.

Понятие об аминокислотах алифатического ряда

Аминокислоты - гетерофункциональные органические соединения, содержащие в молекуле одновременно с карбоксильную группу – COOH и аминогруппу – NH₂

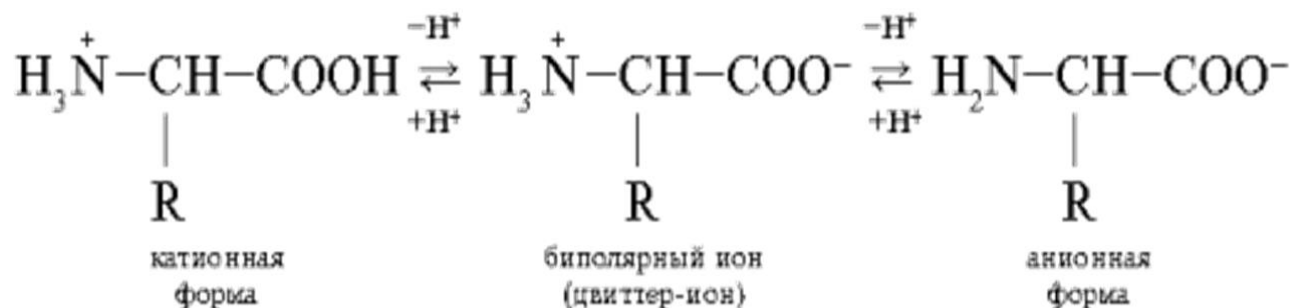
Общая формула



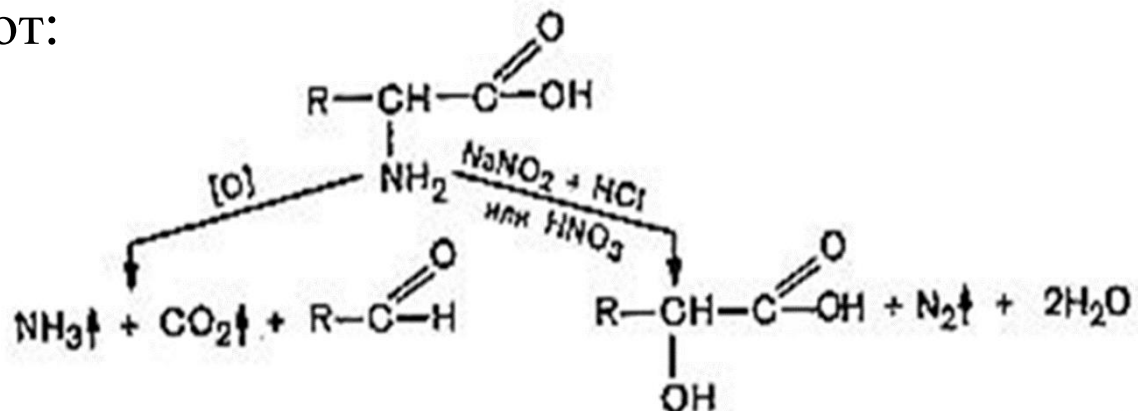
Аминокислоты алифатического ряда имеют **амфотерный характер** вследствие наличия в молекуле кислотной (- COOH) и основной (-NH₂) групп

Химические свойства аминокислот

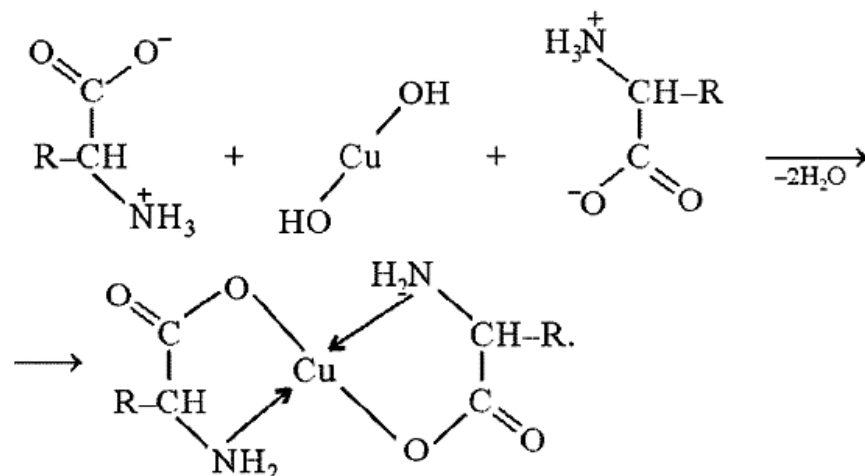
1. Являясь амфотерными электролитами, аминокислоты существуют в виде *биполярных ионов* как в водных растворах, так и в твердом состоянии:



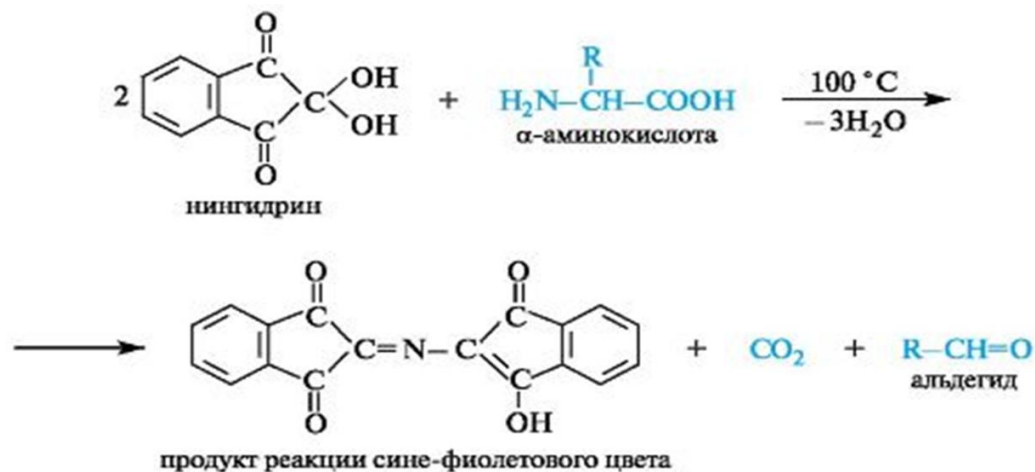
2. Аминокислоты *легко окисляются* до аммиака, диоксида углерода и альдегида, а в случае действия таких окислителей, как нитрит натрия в кислой среде, окисление идет до молекулярного азота, с выделением кислот:



3. Для аминокислот характерно образование *солей меди (II)* с образованием комплексного иона темно-синего цвета:



4. Все аминокислоты жирного ряда дают *реакцию с нингидрином*. Конечный продукт, этой реакции окрашен, что используется для целей идентификации:

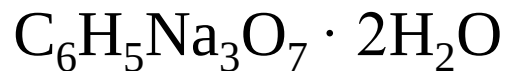
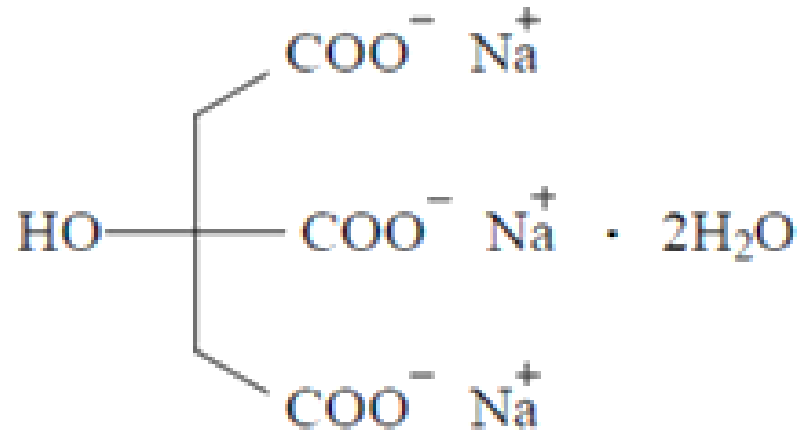


Натрия цитрат

Натрия цитрат дигидрат

Natrii citras dihydricus

2 -гидроксипропан-1,2,3-трикарбонат тринатрия дигидрат



М.м. 294,10

Описание

Белый или почти белый кристаллический порошок или белые или почти белые зернистые кристаллы, слегка расплывающиеся во влажном воздухе.

Растворимость. Легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96 %.

Реакции подлинности

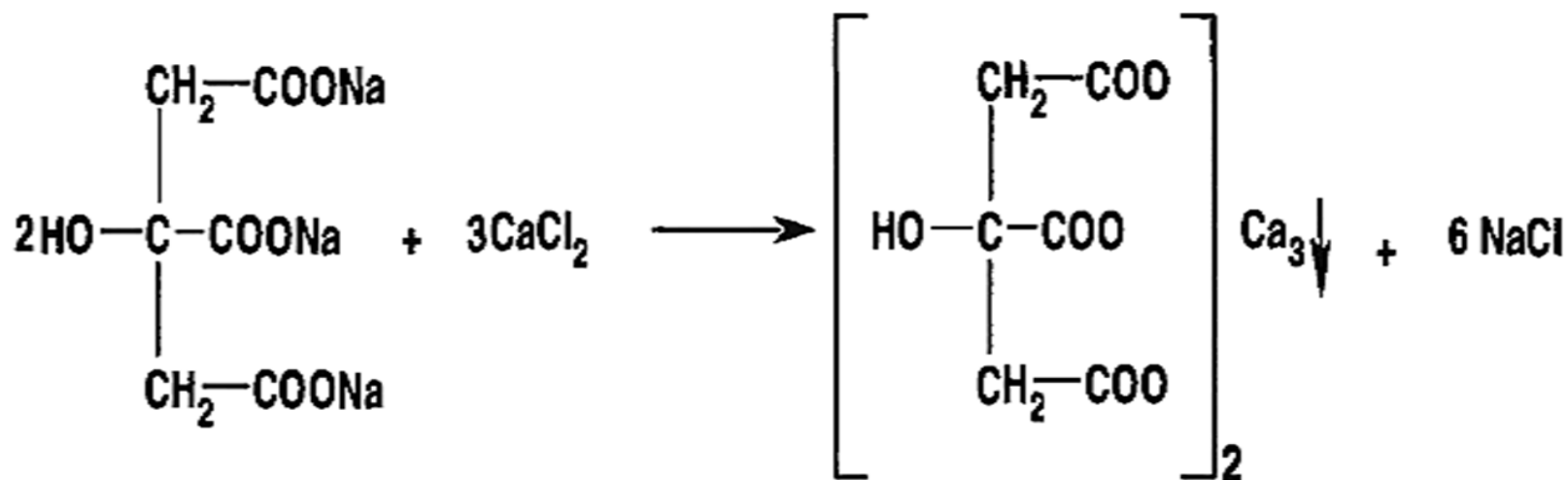
1. Катион натрия Na^+

Соль натрия, смоченная хлористоводородной кислотой 25 % и внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в желтый цвет (*фармакопейная*).

2. При добавлении к лекарственному средству **раствор уксусного ангидрида** через 20–40 секунд появляется красное окрашивание (*фармакопейная*).

3. Цитрат- ион

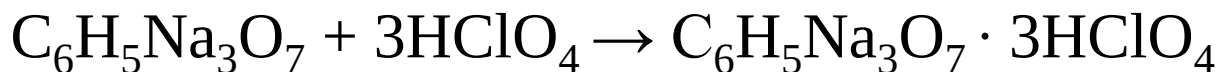
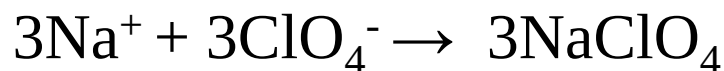
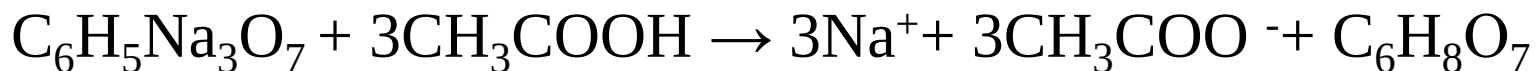
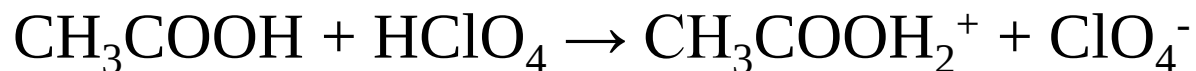
При добавлении к раствору натрия цитрата 20 % **раствора хлорида кальция** раствор остается прозрачным, при кипячении образуется белый осадок, растворимый в хлористоводородной кислоте разведенной 8,3 % (*фармакопейная*):



Количественное определение

1. Метод кислотно-основного титрования в неводных средах (*фармакопейный метод*):

- растворитель - уксусная кислота безводная
- титрант – раствор HClO_4 0,1 М
- индикатор - нафтолбензеин
- титруют до появления зеленого окрашивания:

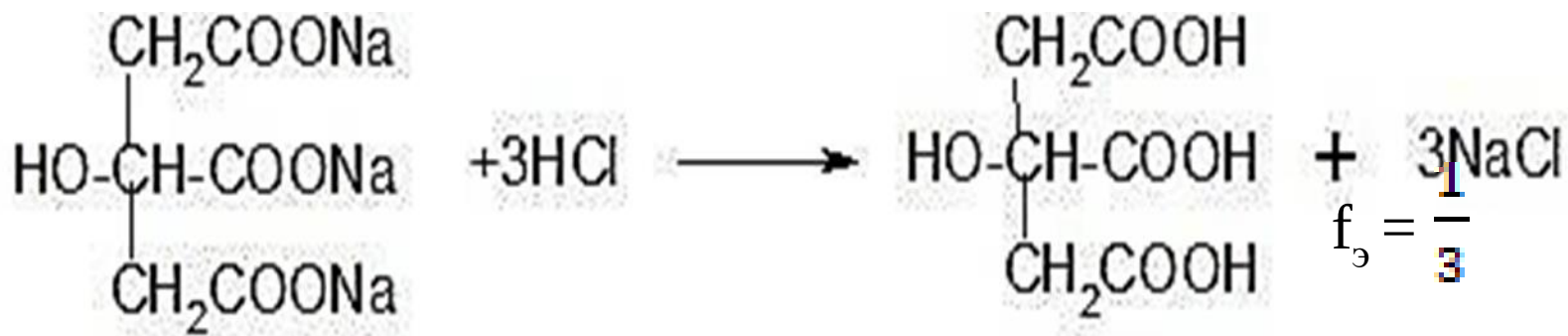


1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 8,602 мг безводного натрия цитрата $\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7$.

2. При внутриаптечном контроле

а) метод ацидиметрии

Непосредственное титрование натрия цитрата раствором 0,1 М НСІ с индикатором метиловым оранжевым в присутствии эфира, который извлекает выделяющуюся в процессе титрования лимонную кислоту:



б) метод рефрактометрии для 4-5 % растворов

Применение

Антикоагулянт, нормализует кислотно-щелочную среду. Применяется для предохранения крови от свертывания, в качестве консерванта крови при ее заготовках для медицинских целей.



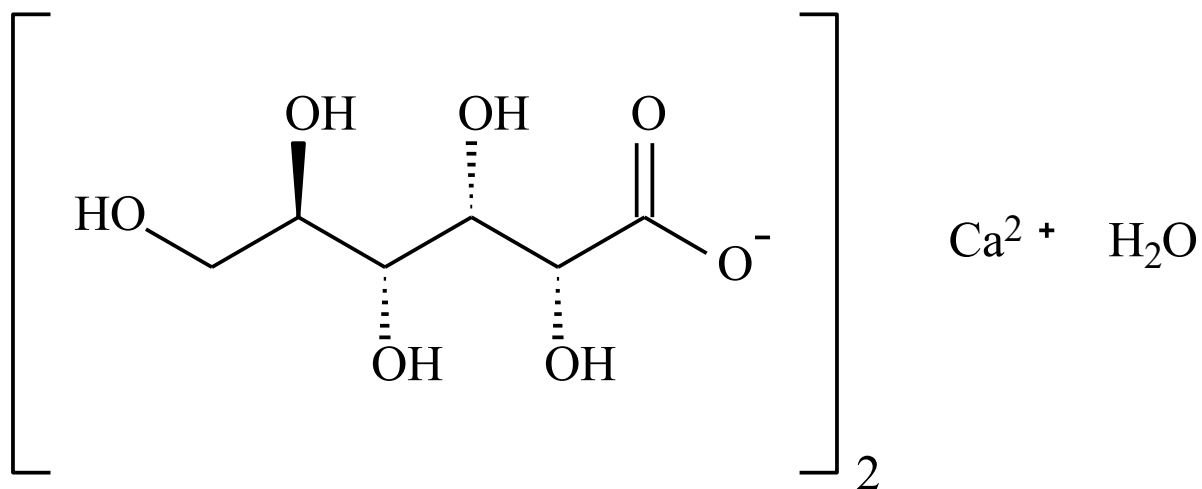
Хранение. В плотно закрытой упаковке.

Кальция глюконат

Calcii gluconas

Кальция бис[(2*R*, 3*S* , 4*R* , 5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексаноат]

моногидрат (моногидрат ди(D -глюконата) кальция)



М.м. 448,39

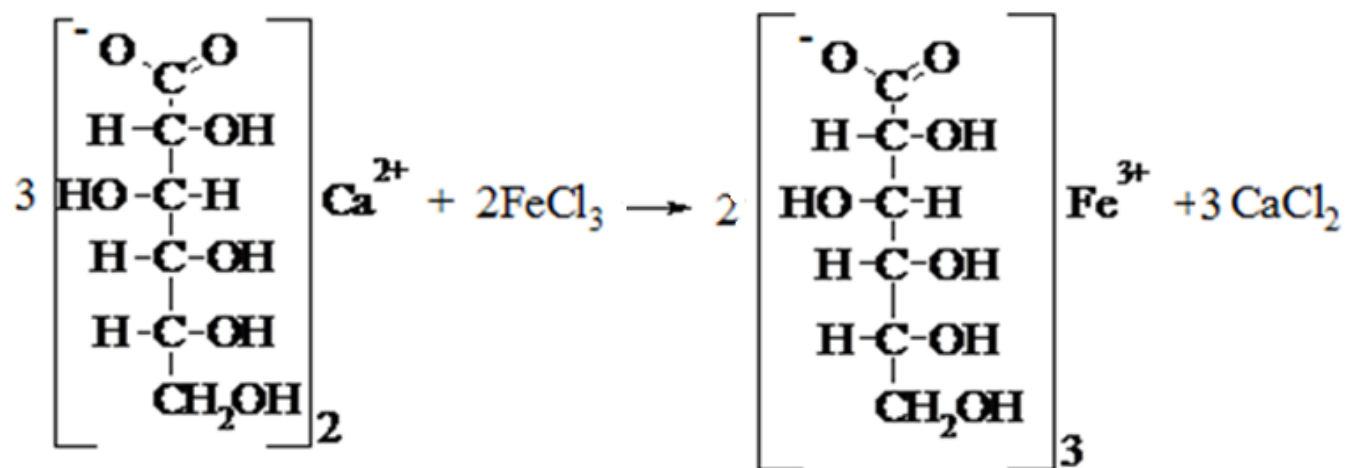
М.м. 430,4 (безводный)

Описание. Белый или почти белый зернистый или кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в кипящей воде, умеренно (медленно) растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96 %.

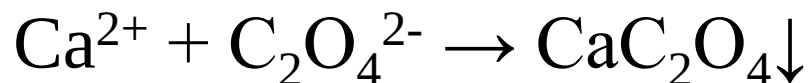
Реакции подлинности

1. На глюконат-ион реакция с раствором хлорида железа (III) FeCl_3 ; при этом образуется комплексное соединение светло - зеленого цвета (*фармакопейная*):



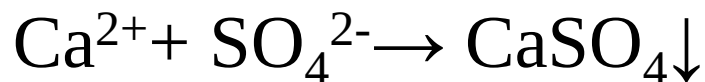
2. Катион Ca^{2+}

1. С раствором аммония оксалата выпадает белый осадок, нерастворимый в уксусной кислоте разведенной 30 % и аммиака растворе 10 %, растворимый в разведённых неорганических кислотах (*фармакопейная*):



2. Соль кальция, смоченная хлористоводородной кислотой 25%, и внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в кирпично-красный цвет (*фармакопейная*).

3. С раствором серной кислоты в присутствии спирта выпадает белый осадок:



Количественное определение

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Метод комплексонометрии.

Методика: растворяют 0,35 г (точная навеска) субстанции при нагревании в 20 мл воды. После охлаждения прибавляют 10 мл аммиачного буферного раствора, разбавляют водой до 300 мл и титруют натрия эдетата раствором 0,1 М до перехода окраски в сине-фиолетовый цвет (индикатор – 0,5 мл хромового тёмно-синего раствора).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия эдетата соответствует 44,84 мг кальция глюконата $C_{12}H_{22}CaO_{14} \cdot H_2O$.

Применение

Кальция глюконат применяют в качестве противоаллергического, гомеостатического средства. Как и все соли кальция он снижает проницаемость капилляров, восполняет дефицит кальция.

Ионы кальция участвуют в передаче нервных импульсов, в сокращении скелетной и гладкой мускулатуры, в образовании и сохранении целостности костной ткани.

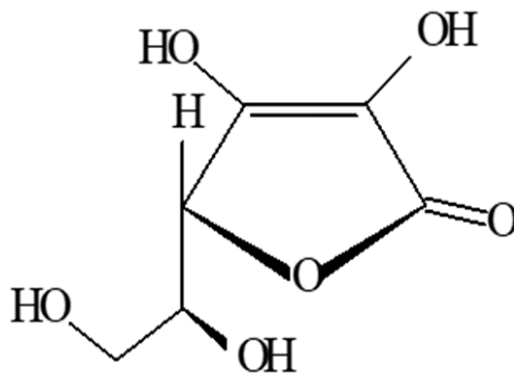
Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищённом от света месте.

Кислота аскорбиновая

Acidum ascorbinicum

(5R)-5-[(1S)-1,2-Дигидроксиэтил]-3,4-дигидроксифуран-2(5H)-он

γ – лактон - 2,3 - дегидро –L-гулоновой кислоты



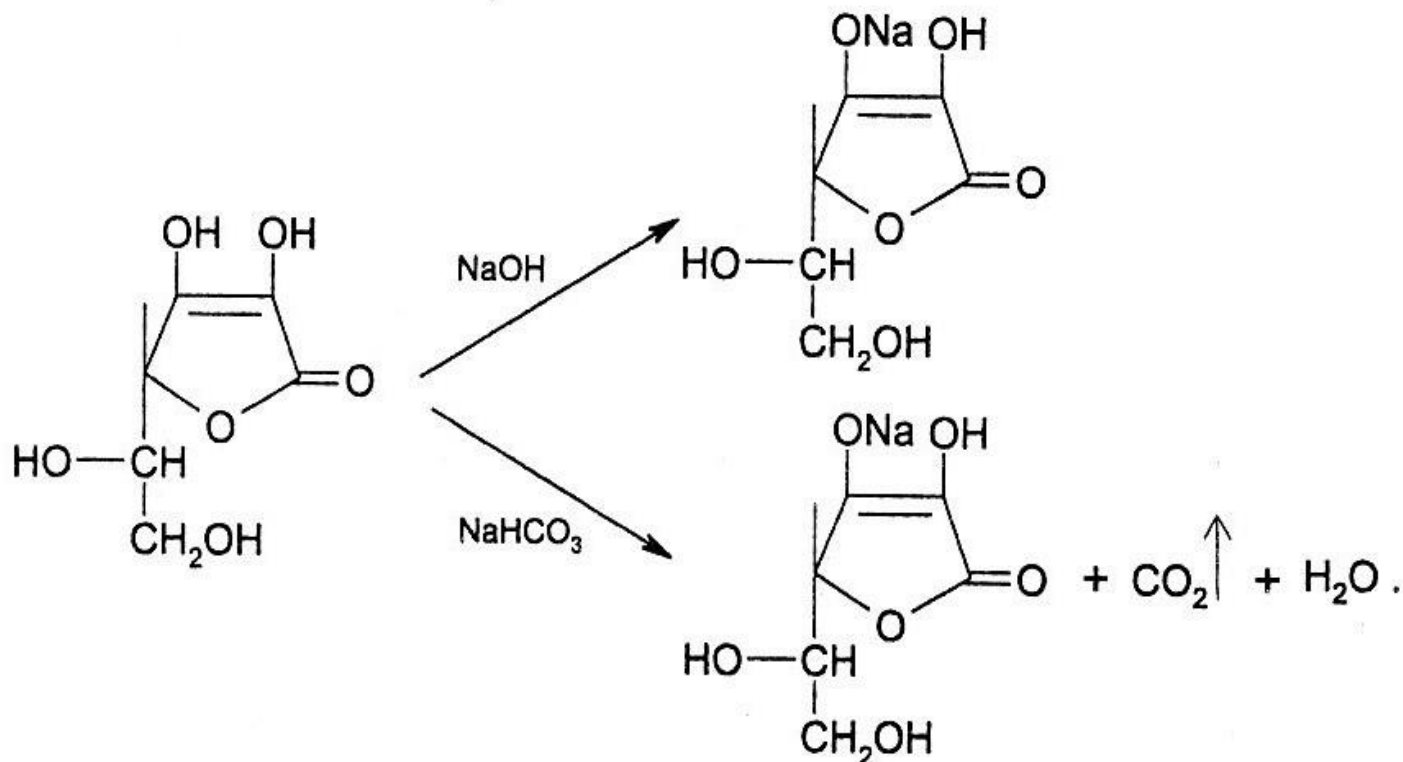
М. м. 176,13

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы, обесцвечивающиеся при воздействии воздуха и влаги.

Растворимость. Легко растворим в воде, умеренно растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в хлороформе.

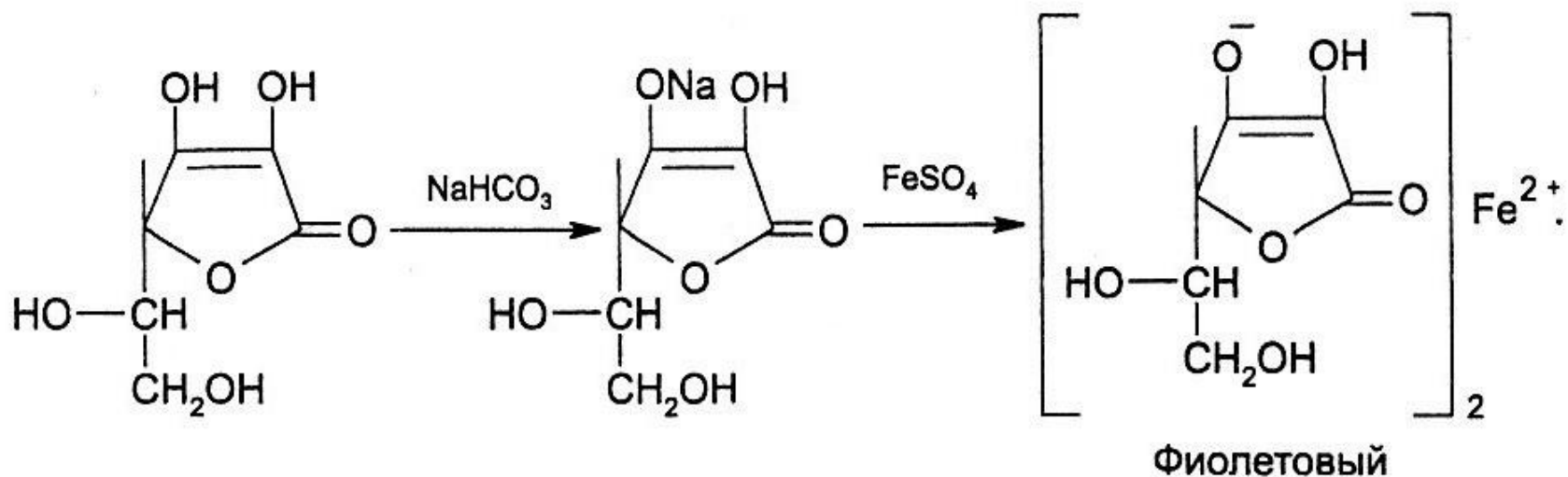
Кислотные свойства

1. Аскорбиновая кислота является γ -лактоном, содержащим 2 спиртовых гидроксильных групп в 5-м и 6-м положениях и 2 енольных гидроксильных группы в 2-м и 3-м положениях. Енольные гидроксильные группы обладают кислотными свойствами, дают кислую реакцию на лакмус, взаимодействуют с NaOH и NaHCO_3 и солями железа (II). Кислотные свойства более выражены у гидроксильной группы в 3-м положении.



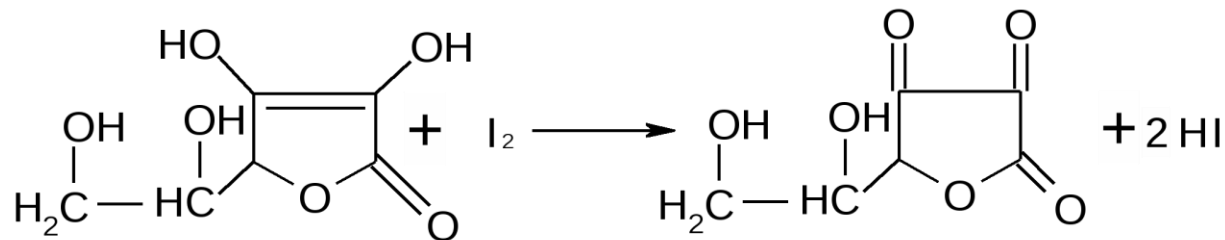
2. На наличии кислотных свойств основана реакция образования **аскорбината железа**.

Аскорбиновую кислоту переводят в натриевую соль добавлением NaHCO_3 , а затем при добавляють FeSO_4 появляется фиолетовое окрашивание:

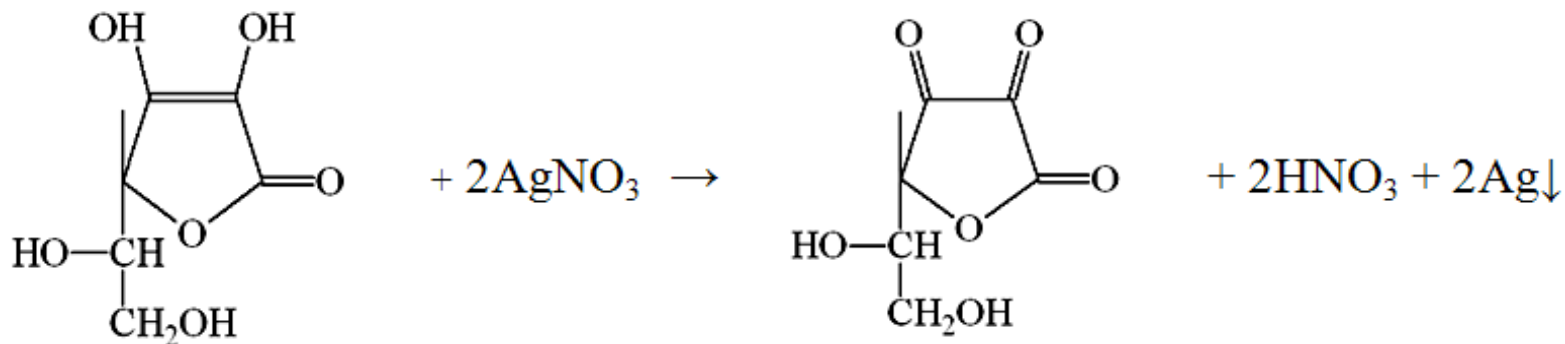


Восстановительные свойства

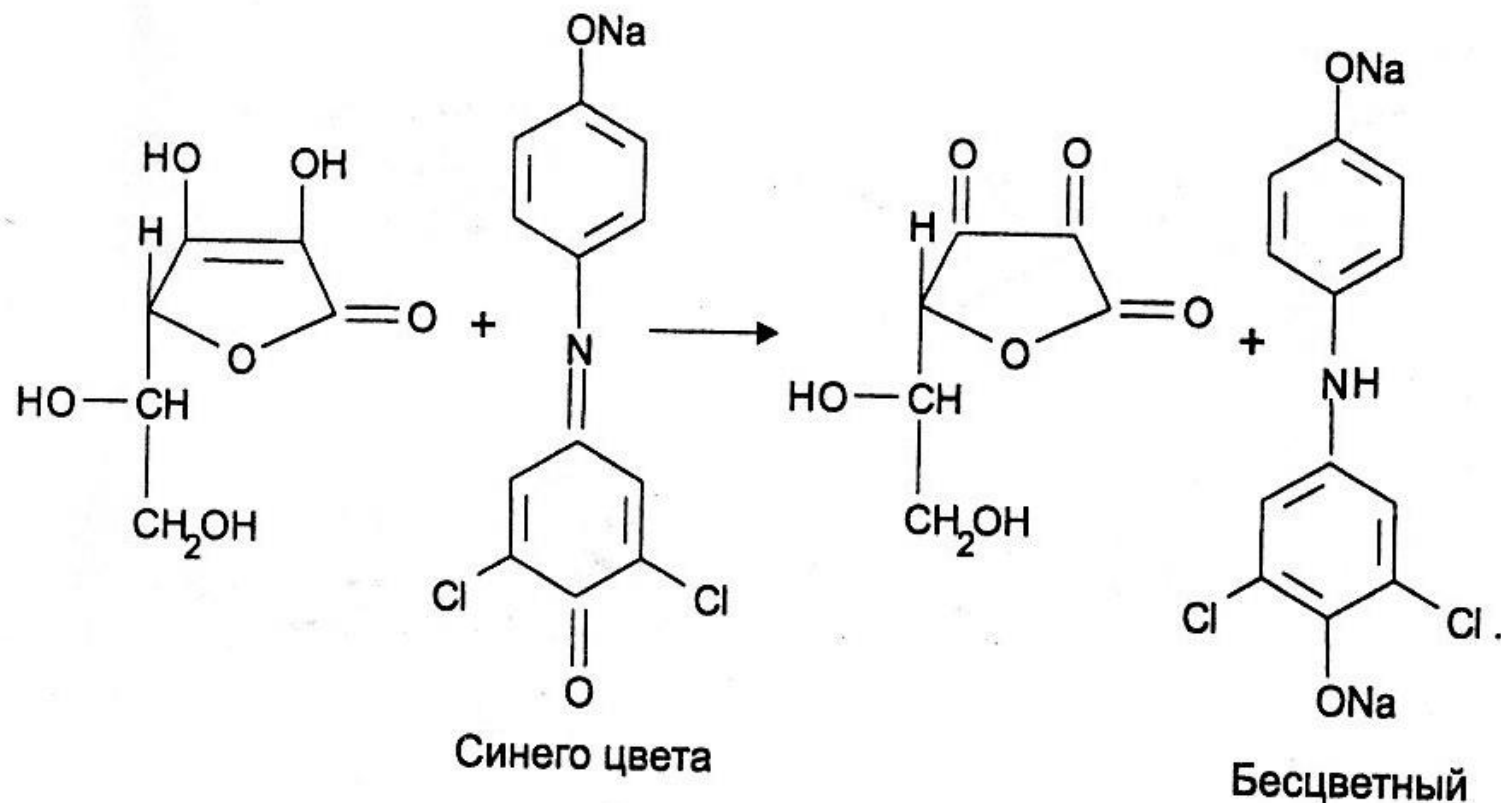
1. Реакция с раствором йода. При добавлении к раствору аскорбиновой кислоты 0,1 М раствор йода обесцвечивается:



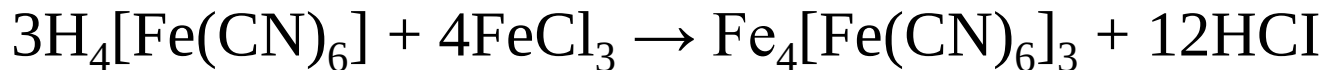
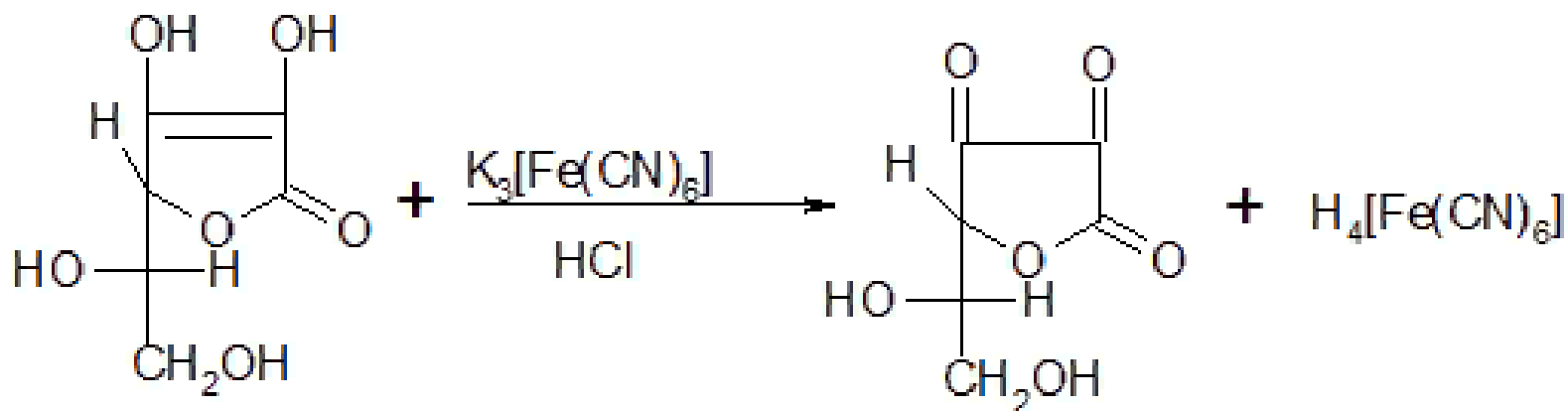
2. При действии на аскорбиновую кислоту раствором нитрата серебра и азотной кислоты разведённой происходит восстановление серебра (темный осадок); сама же аскорбиновая кислота окисляется и превращается в кетоформу (*фармакопейная*):



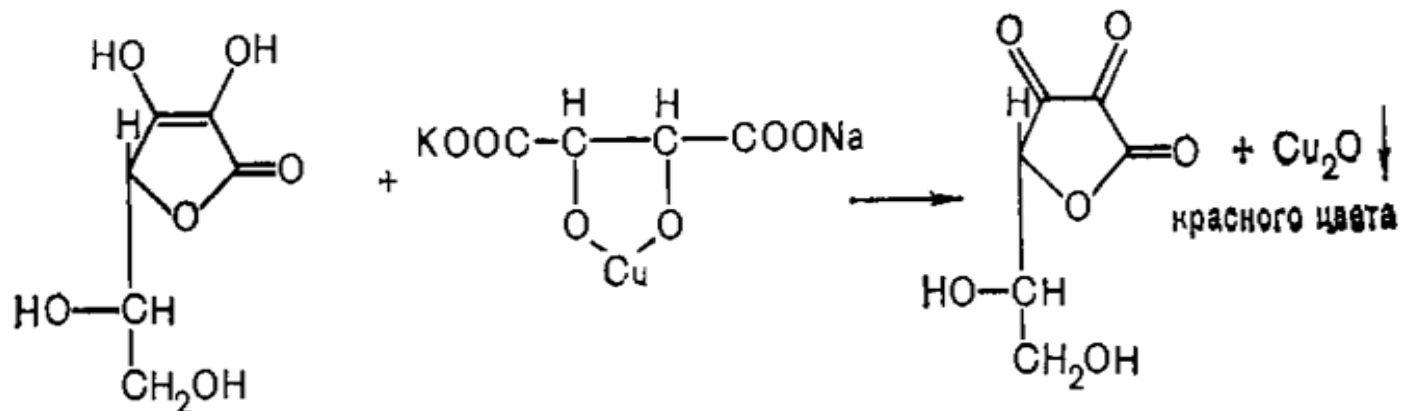
3. При действии на аскорбиновую кислоту раствором **2,6-дихлорфенолиндофенола**, окрашенного в синий цвет, последний восстанавливается, превращаясь в бесцветное лейкосоединение:



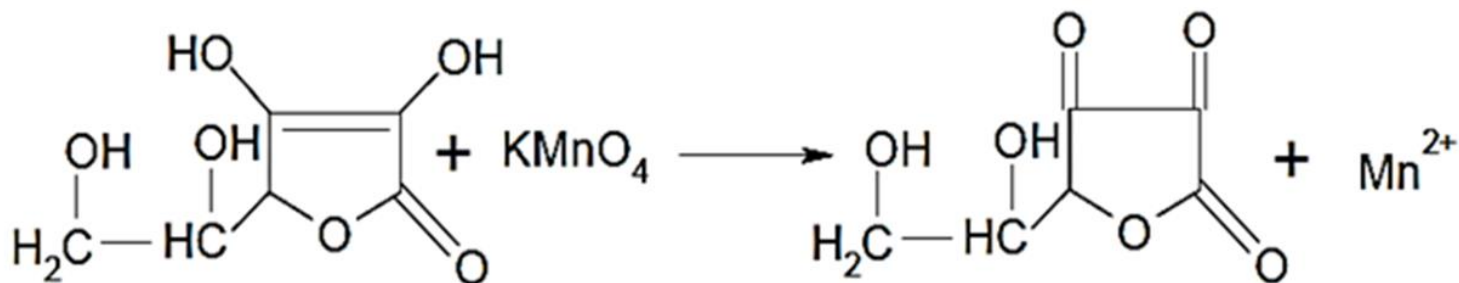
4. С раствором гексацианоферрата (III) калия в присутствии разведенной хлористоводородной кислоты, с последующим добавлением раствора хлорида железа (III) - **образуется берлинская лазурь - синего цвета:**



5. С реактивом Фелинга образуется осадок красного цвета Cu_2O .



6. С раствором перманганата калия происходит обесцвечивание раствора вследствие восстановления иона MnO_4^- до иона Mn^{2+} .



Количественное определение.

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Метод йодометрии

Методика: растворяют 0,15 г (точная навеска) субстанции в смеси 10 мл серной кислоты раствора 1 М и 80 мл воды и титруют 0,05 М раствором йода до появления устойчивого фиолетово-синего окрашивания (индикатор – 1 мл крахмала раствора 1 %, содержащего 0,01 % ртути(II) йодида).

Параллельно проводят контрольный опыт.

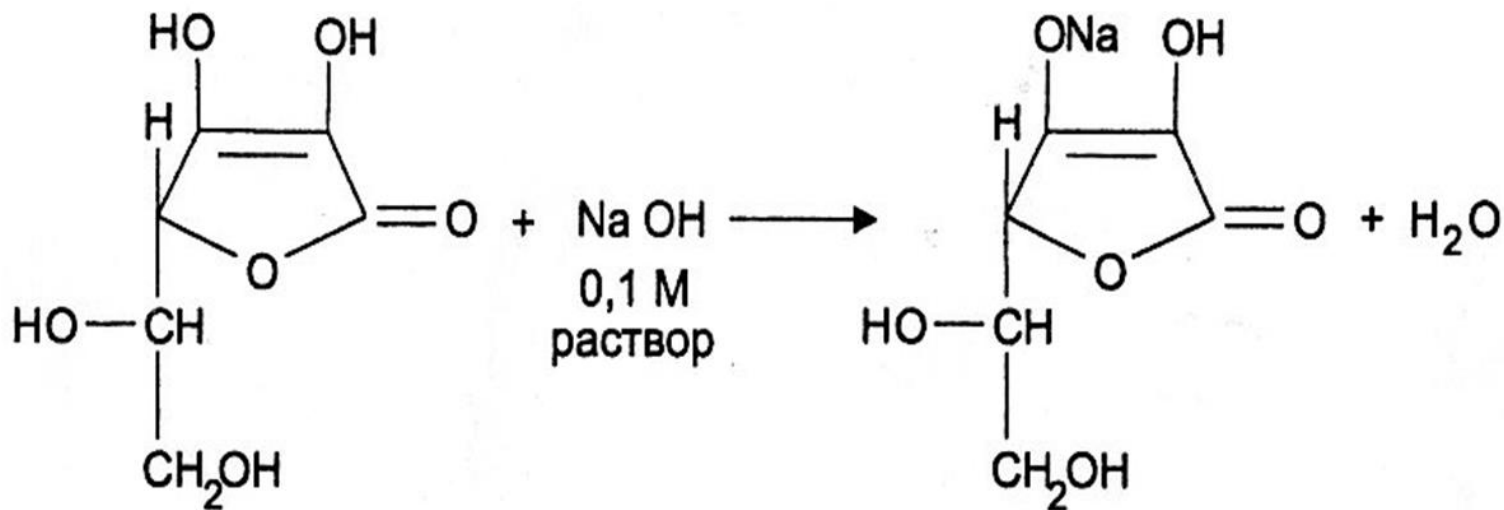
1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 8,806 мг аскорбиновой кислоты $C_6H_8O_6$.

При внутриаптечном контроле

а) алкалиметрия

Метод основан на кислотных свойствах кислоты аскорбиновой.

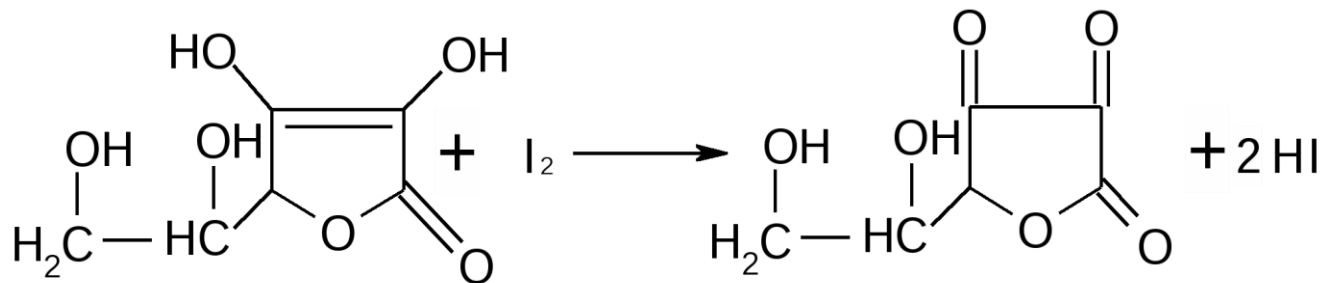
- титрант - 0,1 М раствор NaOH
- индикатор – фенолфталеин
- титрование ведут до появления розового окрашивания:



б) метод йодометрии

Метод основан на восстановительных свойствах аскорбиновой кислоты:

- титрант - 0,05 М раствор йода
- индикатор - 1 % раствор крахмал
- титрование ведут до синего окрашивание, без индикатора до слабого соломенно- желтого окрашивания



Применение

Кислота аскорбиновая (витамин С) содержится в свежих овощах, ягодах, фруктах, плодах шиповника и т. д.

Применяют в профилактических и лечебных целях при цинге, кровотечениях различной этиологии, инфекционных заболеваниях и интоксикациях, заболеваниях печени, почек и т.д.

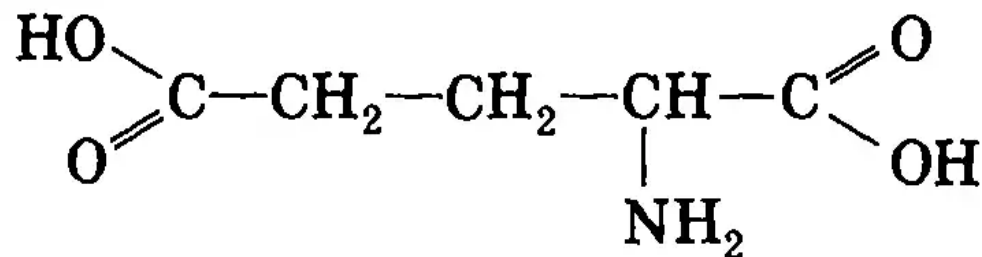


Хранение. В защищенном от света месте, в хорошо укупоренной неметаллической упаковке при температуре не выше 25 °С.

Кислота глутаминовая

Acidum glutaminicum

(2S)-2-Аминопентандиовая кислота
 α -Аминоглутаровая кислота



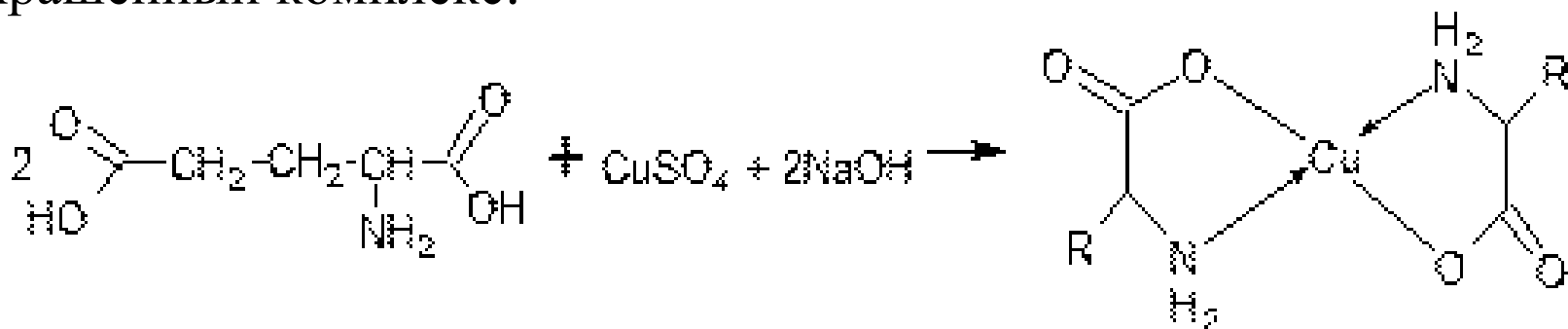
$\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_4$
М.м.147,13

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Легко растворим в кипящей воде, мало растворим в воде, практически нерастворим в ацетоне и в спирте 96 %.

Реакции подлинности

1. Глутаминовая кислота подобно другим аминокислотам при взаимодействии с **сульфатом меди (II) в щелочной среде** образует окрашенный комплекс:

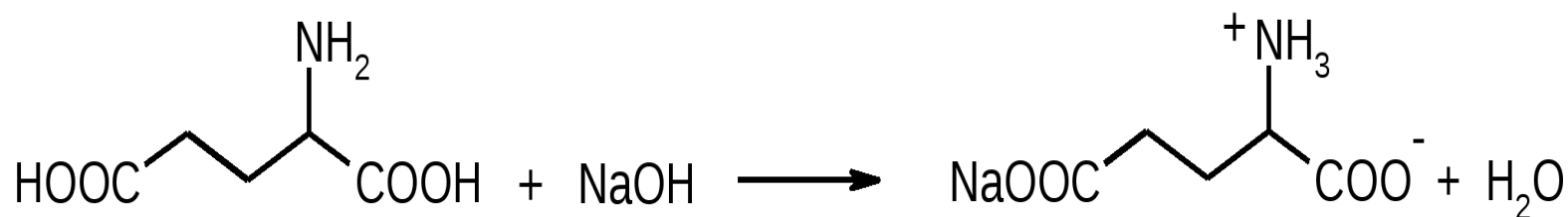


2. Общая на аминокислоты **с раствором нингидрина** - появляется сине-фиолетовое окрашивание (*фармакопейная*).

Количественное определение

1. Метод алкалиметрии

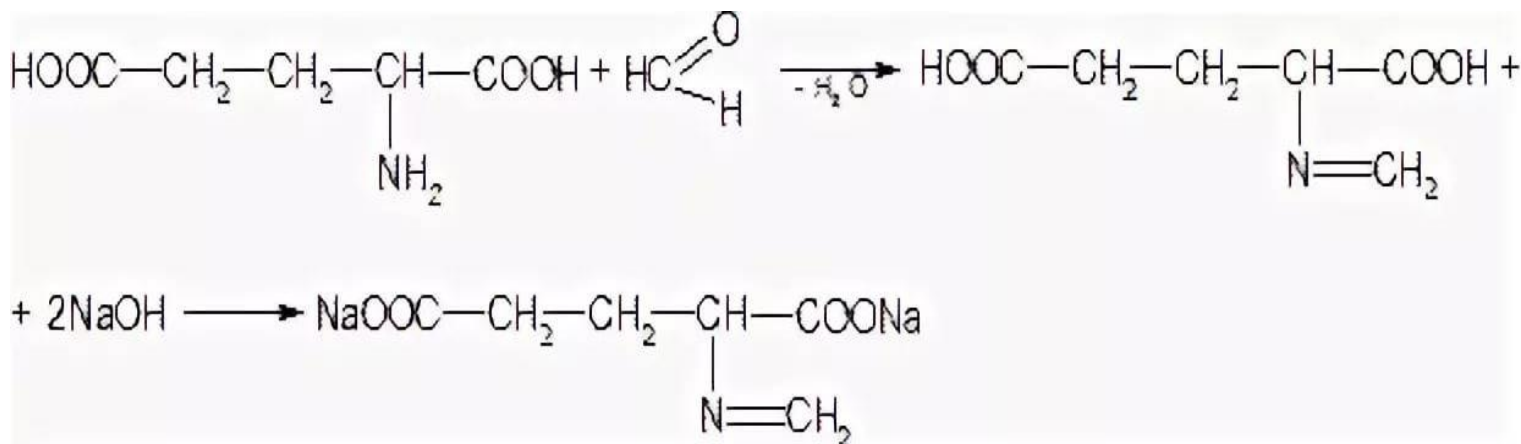
- титрант - 0,1 М раствор натрия гидроксида;
- индикатор – 0,05 % бромтимоловый синий;
- титрование ведут до перехода желтой окраски в голубовато-зеленую:



2. Формальный метод по Серенсену

Кислоту глутаминовую можно оттитровать раствором NaOH 0,1М по двум карбоксильным группам, если предварительно связать аминогруппу формальдегидом.

Образующееся N-метиленовое производное обладает сильными кислотными свойствами и может быть оттитровано стандартным раствором гидроксида натрия, индикатор фенолфталеин



Применение

Глутаминовая кислота участвует в процессе азотного обмена в организме, она связывает образующийся в процессе обмена веществ аммиак и тем самым способствует обезвреживанию его.

Кислота глутаминовая применяется в медицине при заболеваниях центральной нервной системы, главным образом при различных психических расстройствах.



Хранение. В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °C