

Лекарственные средства из группы карбоновых кислот и их производных

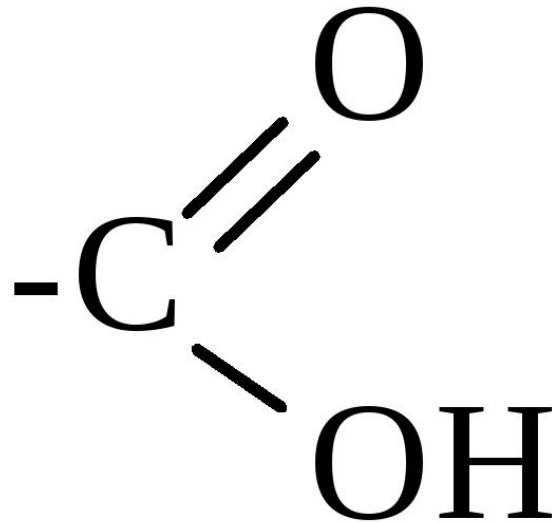
*калия ацетат, кальция лактат, натрия цитрат,
кальция глюконат, натрия вальпроат.*

производные дитиокарбаминовой кислоты.

Дисульфирам (Тетурам).

*Статины – Ловастатин (Мевакор), симвастатин
(Зокор),*

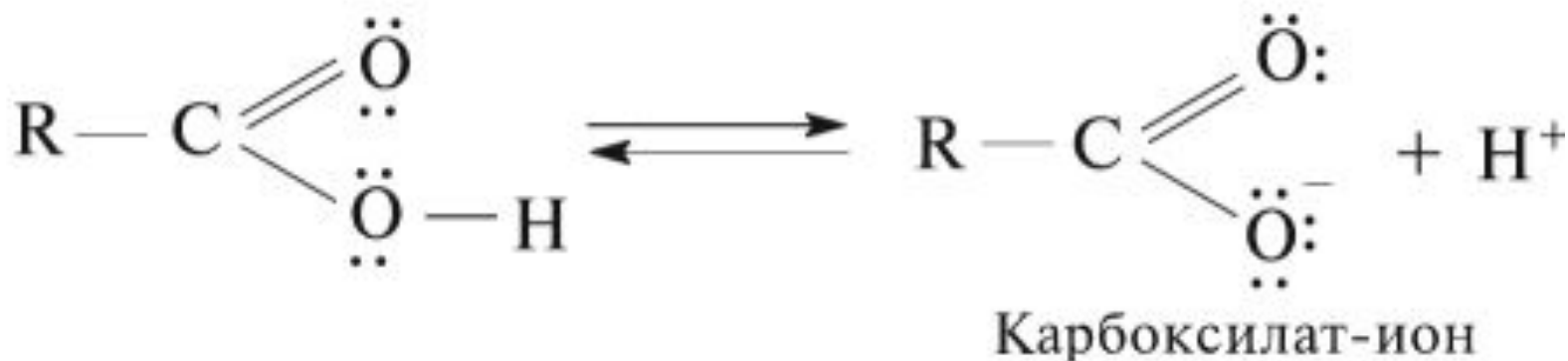
- **Карбоновые
КИСЛОТЫ** –
производные
углеводородов , один
из атомов водорода
замещен на
карбоксылную
группу



- Получение – химические и биотехнологические методы:
 - 1) Биотехнология
 - 2) Каталитическое окисление спиртов, углеводов;
 - 3) Гидратация галогенпроизводных.

- Физические свойства: от подвижной жидкости через вязкие соединения до твердых веществ.
- Растворимость: падает с увеличением молекулярной массы, хорошо растворимы в спиртах, соли лучше кислот растворимы в воде, в спиртах соли растворяются плохо.

- Химические свойства:
- 1. В водном растворе карбоновые кислоты диссоциируют на ионы (образуется катион водорода):
- $\text{RCOON} = \text{RCOO}^- + \text{H}^+$
- Кислотность: $K_a = 10^{-4} - 10^{-5}$. Слабые кислоты.
- С ↑ММ степень диссоциации ↓



- **Способны образовывать соли с металлами**
- А) Растворяются в растворах щелочей (образуют соли)
- Б) Взаимодействуют с оксидами металлов, гидроксидами и карбонатами металлов. Соли подвергаются гидролизу – $\text{pH} > 7$.
- 2. **Образуют окрашенные или нерастворимые комплексные соединения с солями тяжелых металлов – Fe(III), Cu(II).**
- 3. Вступают в реакции этерификации. Сложные эфиры имеют характерный запах

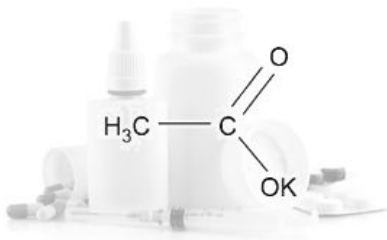
Карбоновые кислоты проявляют раздражающее действие,

Чем выше сила кислот, тем больше раздражающее, прижигающее действие в качестве лекарственных препаратов используются соли карбоновых кислот или сложные эфиры

Высшие карбоновые кислоты (ЖК) мало токсичны, распространены в природе

Калий ацетат. Kalii acetat

(Potassium acetate) CH_3COOK ,



(ФГ: карбоксильная группа, ион калия)

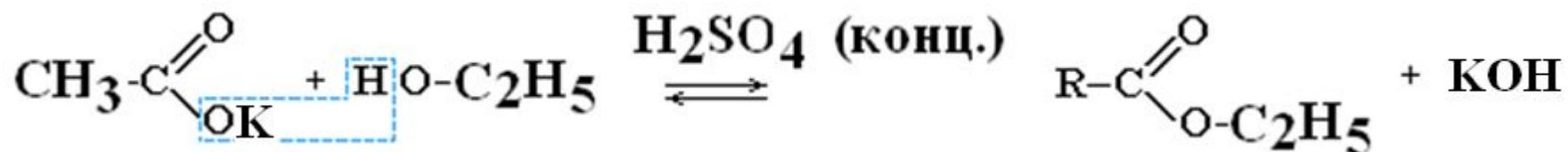
- Получение: при взаимодействии уксусной кислоты и гидрокарбоната калия,
- раствор выпаривают
- $\text{CH}_3\text{COOH} + \text{KHCO}_3 \rightarrow \text{CH}_3\text{COOK} + \text{CO}_2\uparrow + \text{H}_2\text{O}$
- Описание: белый кристаллический порошок со слабым запахом уксусной кислоты, гигроскопичен, солоноватого вкуса, на воздухе расплываются.
- Растворимость: очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте.

- Подлинность
- Субстанция дает реакцию
- 1) на ацетаты (А)
- 2) на калий (А)
- **На ион калия по ГФХ (ОФС) реакция с винной кислотой в присутствии натрия ацетата и этанола**
- – постепенно выпадает белый кристаллический осадок калия гидротартрата:



- 3) ГФХ. С раствором кобальтинитрита натрия в уксуснокислой среде образуется жёлтый кристаллический осадок.
- $\text{CH}_3\text{COOK} + \text{Na}_3[\text{Co}(\text{NO}_2)_6] =$
- $= \text{K}_3[\text{Co}(\text{NO}_2)_6] \downarrow + \text{CH}_3\text{COONa}$
- Осадок нерастворим в разб. минеральных кислотах, но растворим в конц.

- 4) Реакции на ацетаты. Этерификация, образование этилацетата:

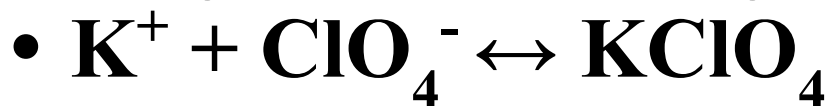
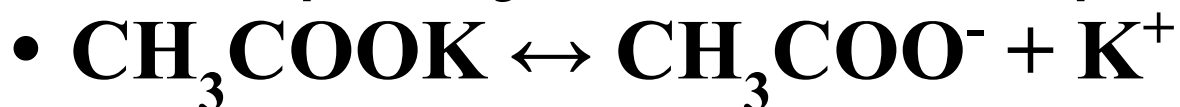
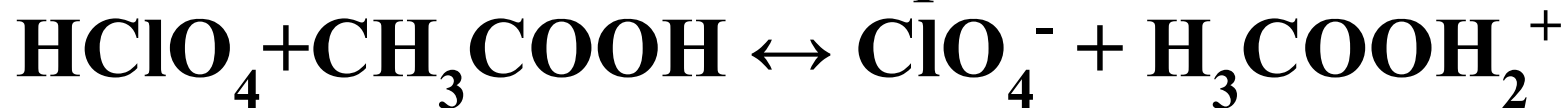


- С этанолом в присутствии серной кислоты конц.
- **Ощущается запах этилацетата**
- 5) Реакция соле-и комплексообразования с хлоридом железа (III)
- $3\text{CH}_3\text{COOK} + \text{FeCl}_3 \rightarrow (\text{CH}_3\text{COO})_3\text{Fe} + 3\text{KCl}$
- **Образуется основной ацетат железа (красно-бурое окрашивание)**

- Допустимые примеси: хлориды, сульфаты, кальций, железо, тяжёлые металлы.
- Недопустимые примеси:
восстанавливающие вещества; 1 мл раствора препарата нагревают с 1 мл разведённой серной кислоты и 0,15 мл перманганата калия; розовая окраска должна сохраняться в течение 1 минуты.
- Щелочность (по фенолфталеину)

- Количественное определение: по ГФХ
- 1. Ацидиметрический метод неводного титрования в среде протогенных растворителей (неводное титрование).
- Является фармакопейным методом для определения калиевых и натриевых солей карбоновых кислот.
- Растворитель - ледяная уксусная кислота значительно повышает основные свойства карбоксилат-ионов.

- Титрант – хлорная кислота HClO_4 ,
индикатор – кристаллический фиолетовый,
до зеленовато-жёлтой окраски:



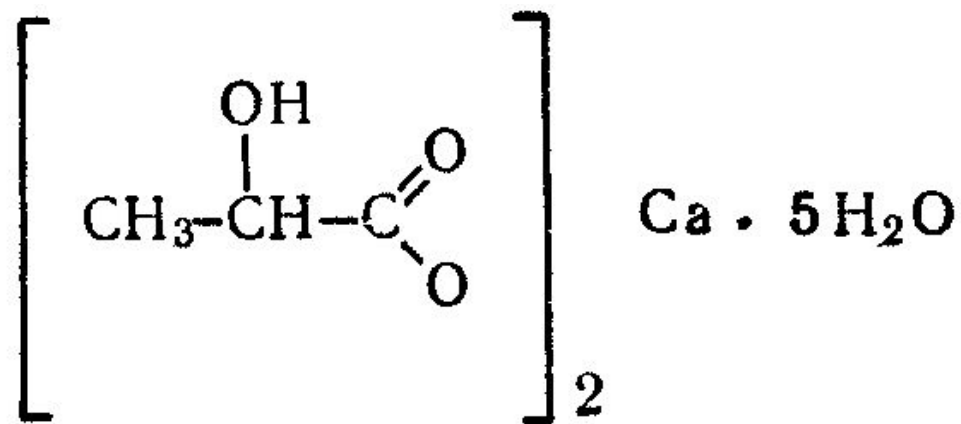
- Параллельно проводят контрольный опыт:
- $f = 1$

- 2) Ацидиметрический метод титрования в водной среде (вариант вытеснения)
- Применяется только для анализа экстенпоральных ЛП, т.к. метод не точный
- Титрант – HCl
- Индикатор – ГФ9. тропеолин 00 (pH 1,4-3,2),
- тимоловый синий (pH 1,2-2,8),
- диметиловый желтый (pH 2,9-4,0)
- $\text{CH}_3\text{COOK} + \text{HCl} \rightarrow \text{CH}_3\text{COOH} + \text{KCl}$
- Титрование проводят в присутствии эфира, который извлекает образующуюся орг. кислоту

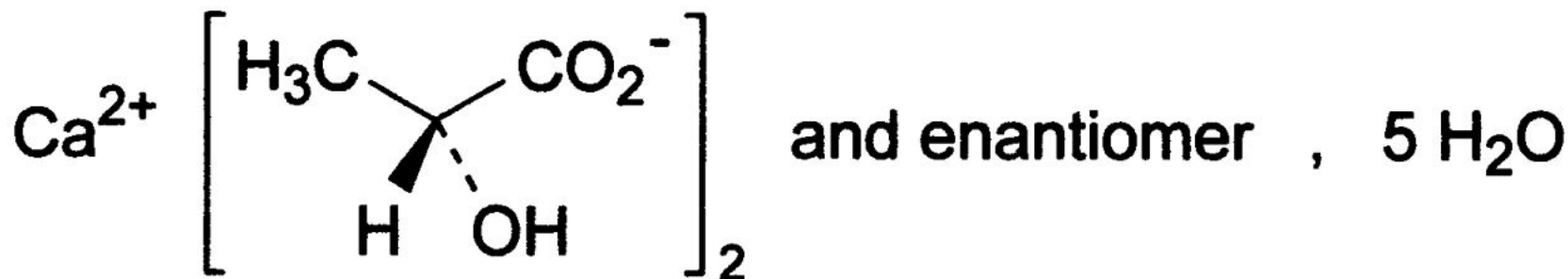
- 3. Ионообменная хроматография.
- Хранение: общий список; хорошо закупоренная тара, предохраняющая от попадания влаги.
- Применение: как диуретическое средство (отеки сердечного происхождения);
- при гипокалиемии как источник калия.

Calcii lactas (Calcium Lactate Pentahydrate) Кальция лактат

Кальция пропионат-2-ол пентагидрат.

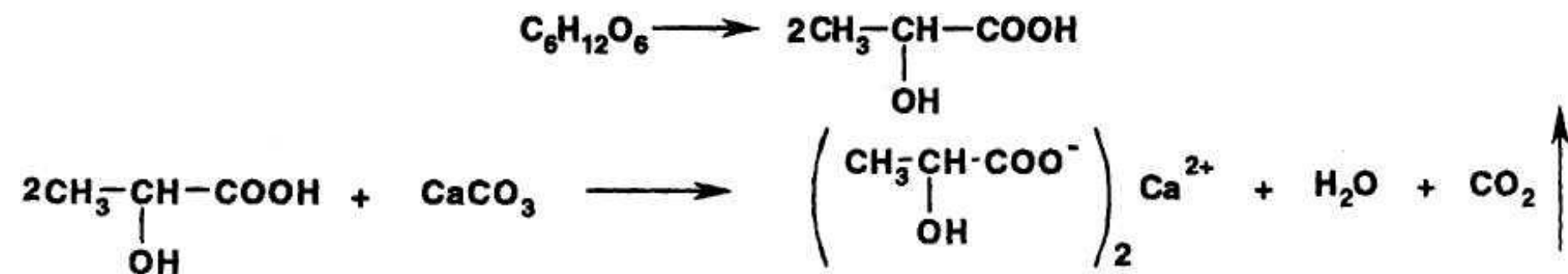


*ФГ - Карбоксильная группа,
спиртовой гидроксил вторичный,
ион кальция, оптически активный центр*

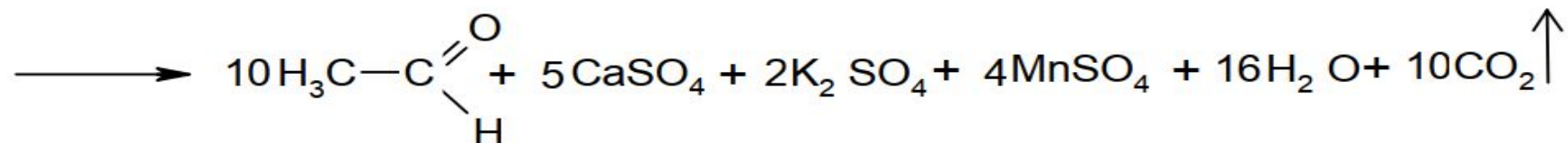
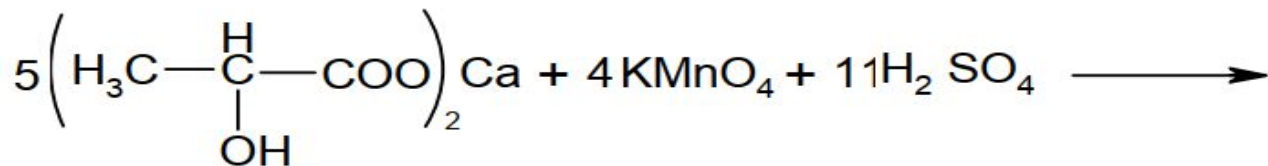


Получение: Биотехнологический процесс -
окисление глюкозы (молочно-кислое брожение)
в присутствии солей кальция.

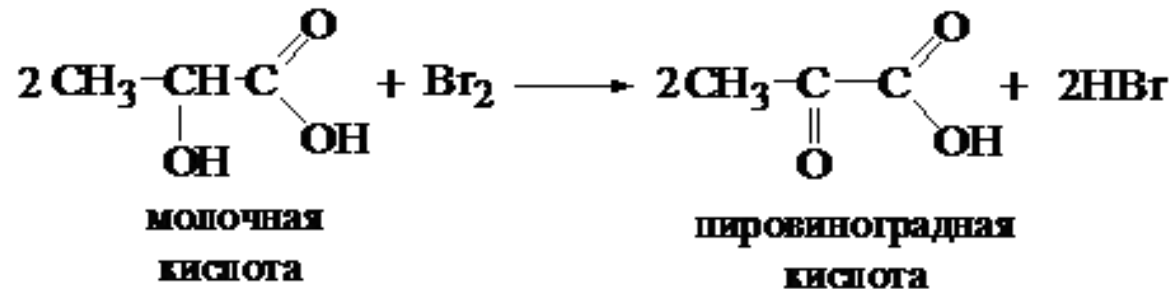
Молочная кислота в высоких конц. токсична для
бактерий. Для нейтрализации прибавляют
карбонат кальция



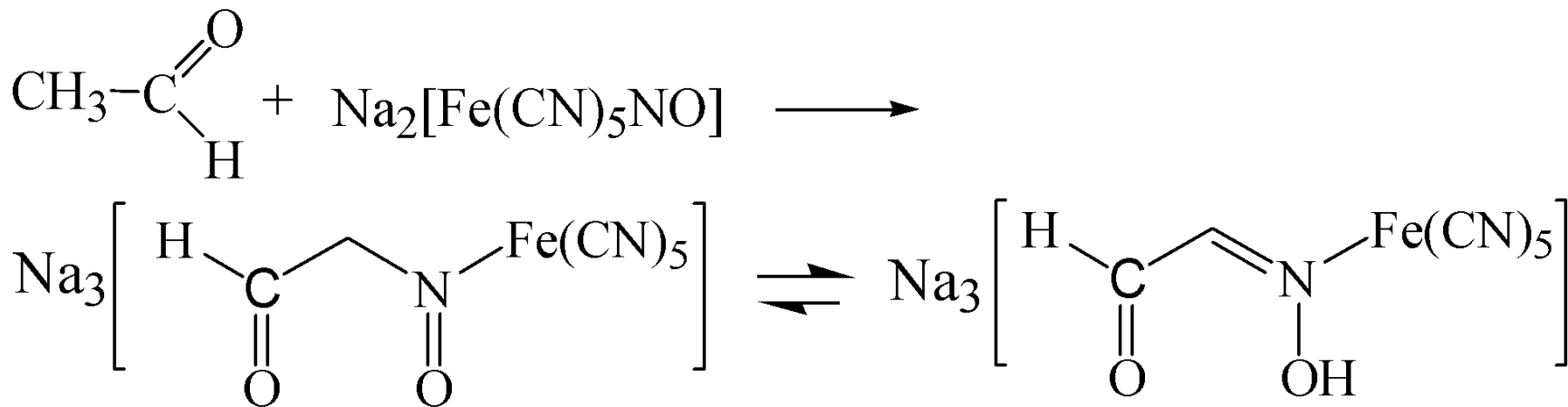
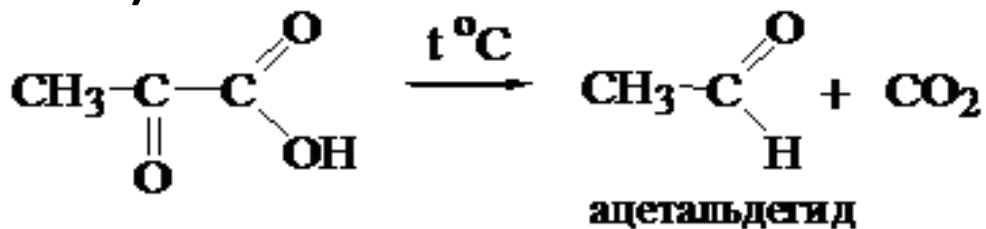
- Описание: белый аморфный порошок почти без запаха, на воздухе выветривается.
- Растворимость: медленно растворим в воде, легко растворим в горячей воде, практически нерастворим в 95% спирте.
- Подлинность: по **ФС - ИК-спектроскопия** – характерные пики на группы **COO⁻** и **ОН⁻**;
- по ГФХ – 1) на ион кальция реакция с оксалатом аммония;
- 2) на лактат-ион: гф10. Реакция окисления перманганатом калия в кислой среде
- появляется запах уксусного альдегида:



- На лактат ГФ14 и ВР
- В кислой среде лактаты гидролизуются до молочной кислоты, которая окисляется бромом до пировиноградной КИСЛОТЫ.



- Пировиноградная кислота при нагревании декарбоксилируется до ацетальдегида, который с натрия нитропруссидом образует окрашенное в зеленый цвет соединение (реакция Легалья).



- **Нефармакопейные реакции:**
- 1) С реактивом Несслера – темно-бурый осадок.
- 2) Йодоформная проба (как этанол).
-
- Чистота: определяется прозрачность и цветность в сравнении с эталонами, щелочность и кислотность (по ф/ф после прибавления гидроксида натрия); потеря в массе при высушивании не должна превышать 30%.
- Допустимые примеси: хлориды, сульфаты, железо, тяжёлые металлы, мышьяк.

- Количественное определение: по ГФХ - прямая комплексонометрия в аммиачном буферном растворе (по иону кальция) индикатор – кислотный хром темно-синий, $f=1$,
- расчет производится на безводный препарат, которого должно быть не менее 98%.
- Хранение: общий список; хорошо укупоренная тара.
- Применение: источник кальция, антиаллергическое средство.

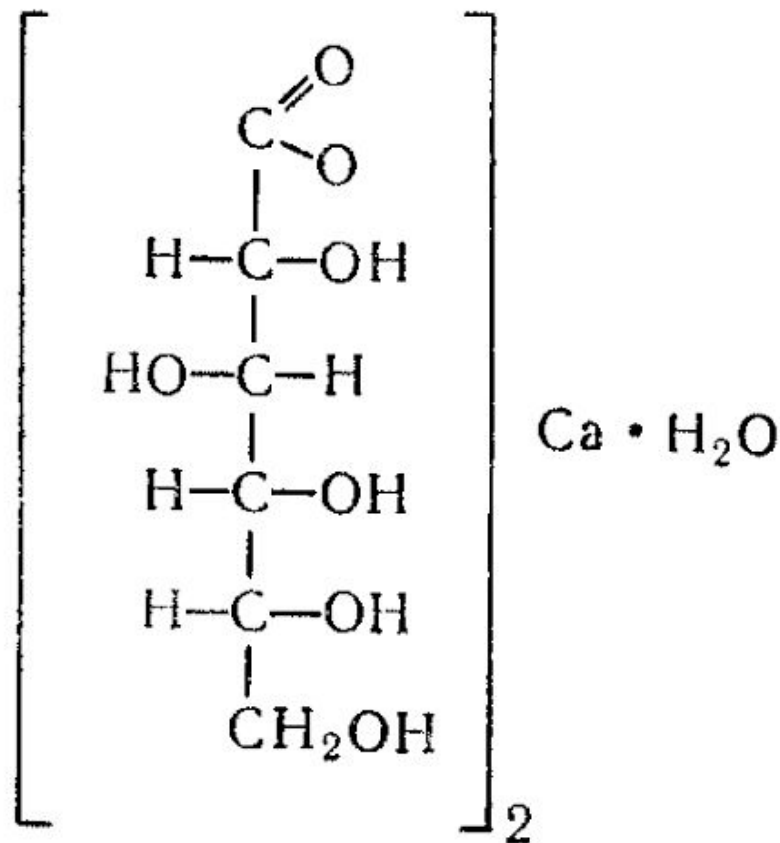
Кальция глюконат. *Calcii gluconas* (Calcium Gluconate).

D-Глюконат кальция (2:1), моногидрат (ГФ14)
(Кальциевая соль глюконовой кислоты)

ФГ – карбоксильная группа

Спиртовые гидроксилы

Ион кальция



- Получение: электрохимическим окислением глюкозы в присутствии бромида кальция и карбоната кальция.
- Описание. Белый или почти белый зернистый или кристаллический порошок без запаха.
- Растворимость: Легко растворим в кипящей воде, умеренно (медленно) растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96 %.
- умеренно медленно растворим в холодной воде, легко растворим в горячей с образованием мутного раствора, практически нерастворим в спирте и эфире.
- Подлинность: по ГФ14
- **1) ИК-спектр должен совпадать со спектром стандарта,**
- 2) Реакция соле-и комплексообразования с FeCl_3 .
Появляется светло-зеленое окрашивание;
- 3) - реакции на кальций(ОФС). С оксалатом аммония образуется осадок кальция оксалата, нерастворимого в уксусной кислоте, но растворимого в хлороводородной кислоте.
- Не ГФ) С CuSO_4 как многоатомный спирт (синее окрашивание).

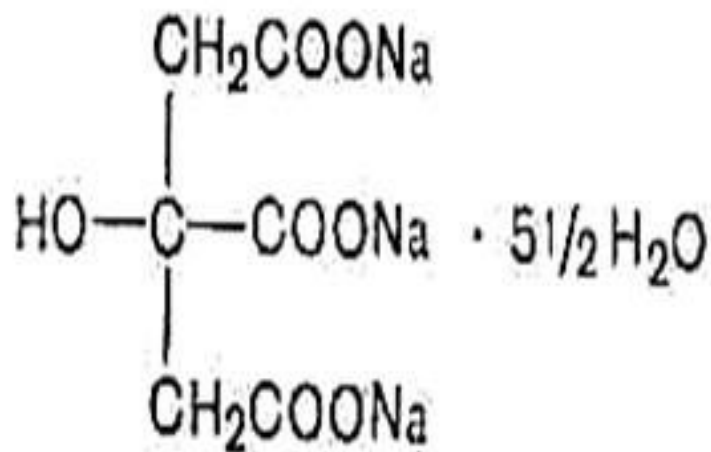
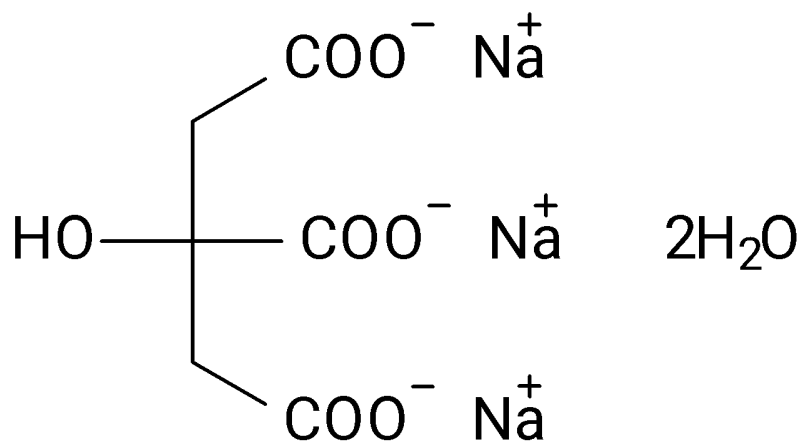
- Чистота: прозрачность в сравнении с эталоном, рН 6-7.
- Допустимые примеси: хлориды, сульфаты, тяжёлые металлы, мышьяк.
- Недопустимые примеси:
 - специфические – декстрин, сахароза (определяют с реактивом Феллинга). Декстрин – продукт частичного гидролиза крахмала, сахароза – дисахарид.
- ЛВ кипятят с HCl, если есть примеси, происходит гидролиз с образованием моносахаридов со свободной альдегидной группой, которые далее окисляют реактивом Феллинга с образованием красного осадка Cu_2O
- не должно наблюдаться образование красного осадка.

- Количественное определение: по ГФ14 - прямая комплексонометрия по иону кальция.
- *Титрант* – Трилон Б
- *Индикатор* – кислотный хром темно-синий
- *Среда* – аммиачный буфер, $f = 1$
- Расчет на кристаллогидрат. Препарата должно быть не менее 99,0% и не более 101%. (для парентерального применения)

- Хранение: общий список; в хорошо укупоренной таре.

- Применение: источник кальция, антиаллергическое средство.

- Натрия цитрат. *Natrii citras.*
- Sodium Citrate (ГФ14)
- 2-Гидроксипропан-1,2,3-трикарбонат
тринатрия дигидрат
- ФГ – карбоксильная группа (3 шт)
- Спиртовой гидроксил третичный
- Ион натрия



- 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.

- Подлинность: по ФС - ИК-спектр,
- по ГФ14 –
- 1) реакция А на цитраты (ОФС) Написать все!!
- 2) Реакция Б на Na^+ (ОФС) Написать все!!
- реакция осаждения с хлоридом кальция; без кипячения раствор прозрачен, при кипячении выпадает белый осадок, растворимый в хлороводородной кислоте:

Нефармакопейные реакции:

- 1. Реакция Б на цитраты: при нагревании цитрата с уксусным ангидридом и пиридином через 20-40 секунд развивается карминово-красное окрашивание. Винная кислота и её соли в этих условиях приобретают зелёную окраску.

- Чистота: 10% раствор препарата должен быть прозрачным и бесцветным; рН 7,8-8,3.
- Допустимые примеси:
- *Общие примеси* - хлориды, сульфаты, тяжёлые металлы, железо, кальций;
- *специфические*:
- 1) *тартраты* 1 г субстанции растворяют в 2 мл воды. Прибавляют 1 мл 10 % водного раствора калия ацетата и 1 мл разведенной уксусной кислоты 30 %. При потирании стенок пробирки стеклянной палочкой не должно образоваться кристаллического осадка.

- **2) Оксалаты.** 1 г препарата растворяют в смеси 1 мл воды и 3 мл разведенной хлористоводородной кислоты 8,3 %, прибавляют 4 мл спирта 95 % и 0,2 мл 20 % раствора кальция хлорида. Через 1 час раствор должен оставаться прозрачным.
- **3) Легко обугливающиеся вещества.**
(Readily carbonisable substances)
- **Конц. H_2SO_4 катализирует процессы окисления и полимеризации примесей (алкены, ароматика) .
Образуются окрашенные продукты.**
- К 0,2 г субстанции прибавляют 10 мл серной кислоты (конц) и нагревают на водяной бане при 90 ± 1 °C в течение 60 мин. Быстро охлаждают. Окраска раствора должна выдерживать сравнение с эталоном Y_2 или GY_2 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

- 2) *Оксалаты*: навеску растворяют в воде, прибавляют хлороводородную кислоту, спирт и кальция хлорид, оставляют на час, раствор должен оставаться прозрачным
- Недопустимые примеси: As (III)..
- Потеря в массе при высушивании – не менее 25% и не более 28%,
- микробиологическая чистота.

- **Количественное определение** по ГФ14 – Ацидиметрия, неводное титрование:
- Растворитель – лед. уксусная кислота
- Титрант – HClO_4

- 1. $\text{HClO}_4 + \text{CH}_3\text{COOH} \leftrightarrow \text{ClO}_4^- + \text{CH}_3\text{COOH}_2^+$
- 2. натрия цитрат + $3\text{CH}_3\text{COOH} \leftrightarrow 3\text{Na}^+ + 3\text{CH}_3\text{COO}^- +$ лимонная кислота
- 3. $3\text{Na}^+ + 3\text{ClO}_4^- \leftrightarrow 3\text{NaClO}_4$
- 4. $\text{CH}_3\text{COO}^- + \text{CH}_3\text{COOH}_2^+ \rightleftharpoons 2\text{CH}_3\text{COOH}$
 $f=1/3$

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

- **Количественное определение** по ГФХ - ионообменная хроматография:
- Метод основан на свойстве катионитов в H-форме обменивать ионы водорода на ионы Na^+ с выделением эквивалентного количества кислоты. Раствор пропускают через колонку с катионитом в H-форме
- **Цитрат натрия + [катионит] 3H^+ \square [катионит] 3Na^+ + лимонная кислота.**
- Выделившуюся лимонную кислоту оттитровывают раствором NaOH ,
- Индикатор - фенолфталеин. $f=1/3$.

- **II. прямая ацидиметрия:**

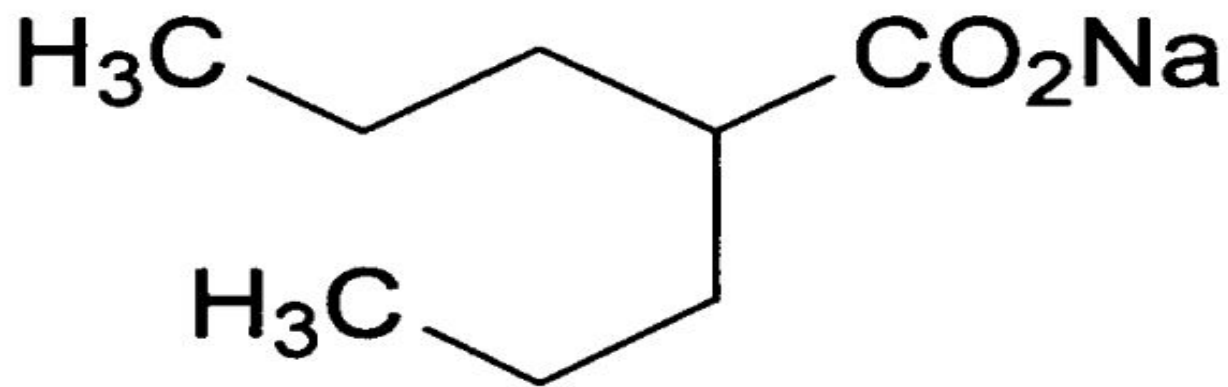
- натрия цитрат + $3\text{HCl} \rightarrow 3\text{NaCl} + \text{лимонная кислота.}$
 $f=1/3$

- **III. обратная аргентометрия:**

- натрия цитрат + $3\text{AgNO}_3 = \text{цитрат серебра} \downarrow + 3\text{NaNO}_3$
- Избыток нитрата серебра оттитровывают тиоцианатометрически (NH_4SCN) $f=1/3$;

- 4) образование комплекса с медью – прямая куприметрия (CuSO_4) с индикатором мурексидом.
- Хранение: общий список; в хорошо укупоренной таре.
- Применение: консервант препаратов крови (4-5% растворы).

- **Натрия вальпроат. Sodium Valproate**
- **Ацедипрол**



- **DEFINITION**

-

- Sodium valproate contains not less than 98.5 per cent and not more than the equivalent of 101.0 per cent of sodium 2-propylpentanoate, calculated with reference to the dried substance.

-

- **CHARACTERS**

-

- A white or almost white, crystalline powder, hygroscopic, very soluble in water, slightly to freely soluble in alcohol.

-

- **Подлинность**
- 1) ИК спектр должен совпадать со спектром стандарта
- 2) ТСХ со свидетелем
- 3) Реакции на ион натрия
- Доказательство вальпроат-иона основано на его свойстве осаждаться в виде окрашенной кобальтовой соли, растворимой в CCl_4 . Образуется осадок пурпурного цвета

- **Чистота**

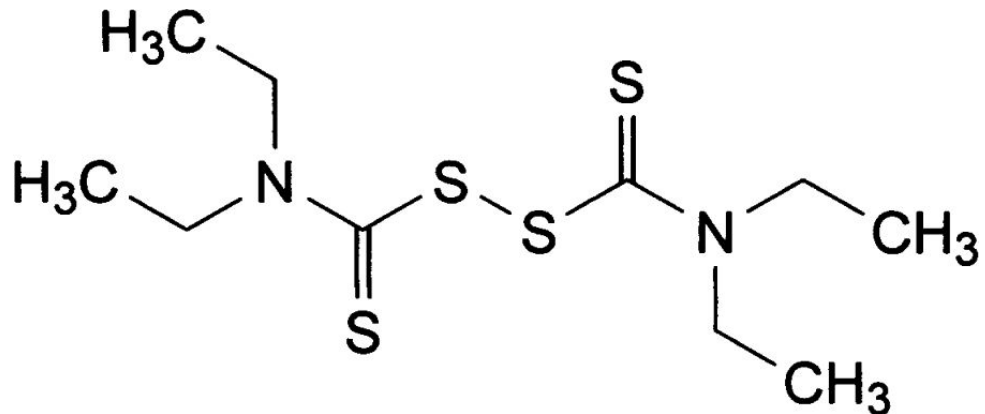
- 1) кислотность, щелочность
- 2) прозрачность, цветность раствора
- 3) хлориды, сульфаты, тяжелые металлы
- 4) потеря в весе при высушивании
- 5) специфические примеси - ГЖХ

- **Количественное определение**
- ВР-2007. Неводное титрование в среде ледяной уксусной кислоты, титрант – HClO_4 , конечная точка титрования устанавливается потенциометрически
- Возможно ацидиметрическое титрование в водной среде – вариант вытеснения
- Титрант – HCl , Индикатор – метиловый оранжевый

- **Action and use**
-
- Anticonvulsant. Противосудорожное
-
- **Preparations**
-
- Sodium Valproate Oral Solution
-
- Sodium Valproate Tablets
-
- Gastro-resistant Sodium Valproate Tablets
-

- **Teturamum (Disulfiram). Тетурам (Дисульфирам)**
- **Disulfiram (Antabuse) (Box 12.6)** is an irreversible inhibitor of the enzyme alcohol dehydrogenase and is used to treat alcoholism.

Tetraethyldisulfanedicarbothioamide



- Examples of serendipity (прозорливость, счастливый случай)

Workers in the rubber industry found that they often acquired a distaste for **alcohol!**

- This was caused by an antioxidant used in the rubber manufacturing process which found its way into workers' bodies and prevented the normal oxidation of alcohol in the liver.

- As a result, there was a build up of **acetaldehyde**, which was so unpleasant that workers preferred not to drink.

The antioxidant became the lead compound for the development of **disulfiram (Antabuse)**,

- Угольная кислота
- Карбаминовая кислота
- Тиокарбаминовая кислота (=S)
- Дитиокарбаминовая кислота
- диэтиламиновая соль N,N-диэтилдитиокарбаминовой кислоты

-
- Описание: от белого с желтовато-зеленоватым оттенком до светло-жёлтого с зеленоватым оттенком кристаллический порошок.
- Растворимость: практически нерастворим в воде, умеренно растворим в этаноле и эфире, очень легко в хлороформе.
- Подлинность:
 - 1) ИК-спектр совпадает со спектром стандарта
 - 2) Тпл – 70-73 оС (ВР-2007)
 - 3) При сплавлении дисульфирама с гидроксидом калия выделяется диэтиламин с характерным запахом.
 - 4) Сера определяется по образованию чёрного осадка после прибавления к раствору полученного плава ацетата свинца:

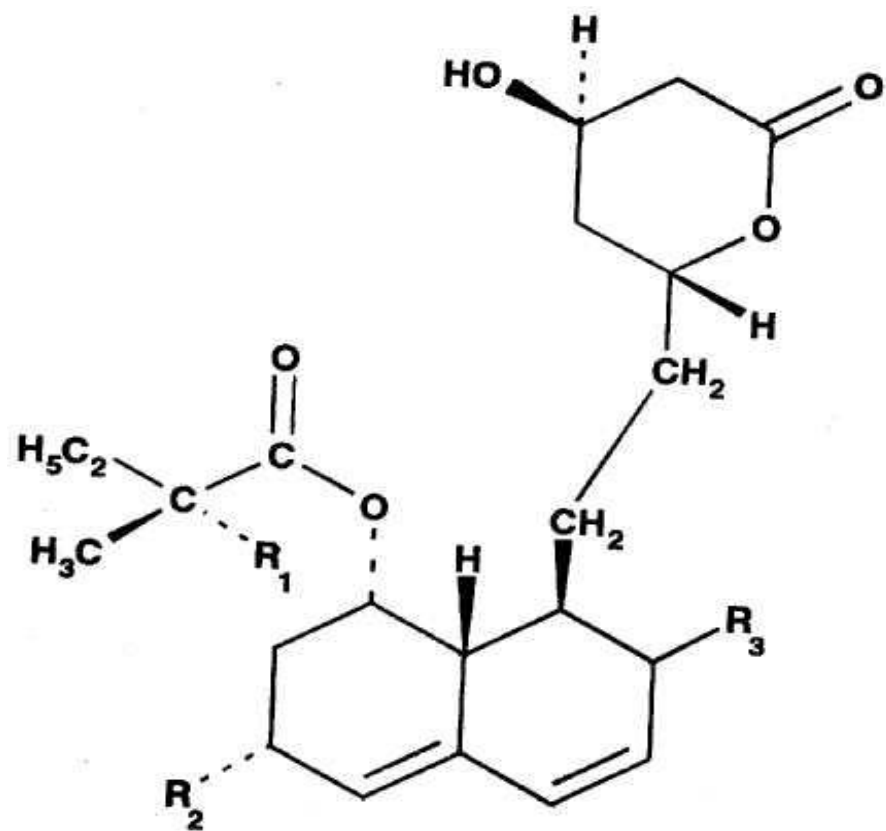
$$S^{2-} + Pb(CH_3COO)_2 = PbS\downarrow + 2CH_3COO^-$$

- 5) При окислении дисульфирама бромной водой образуются сульфат-ионы, которые обнаруживаются реакцией BaCl_2
- 6) D. Dissolve about 10 mg in 10 ml of *methanol R*. Add 2 ml of a 0.5 g/l solution of *cupric chloride R* in *methanol R*. A yellow colour develops which becomes greenish-yellow.

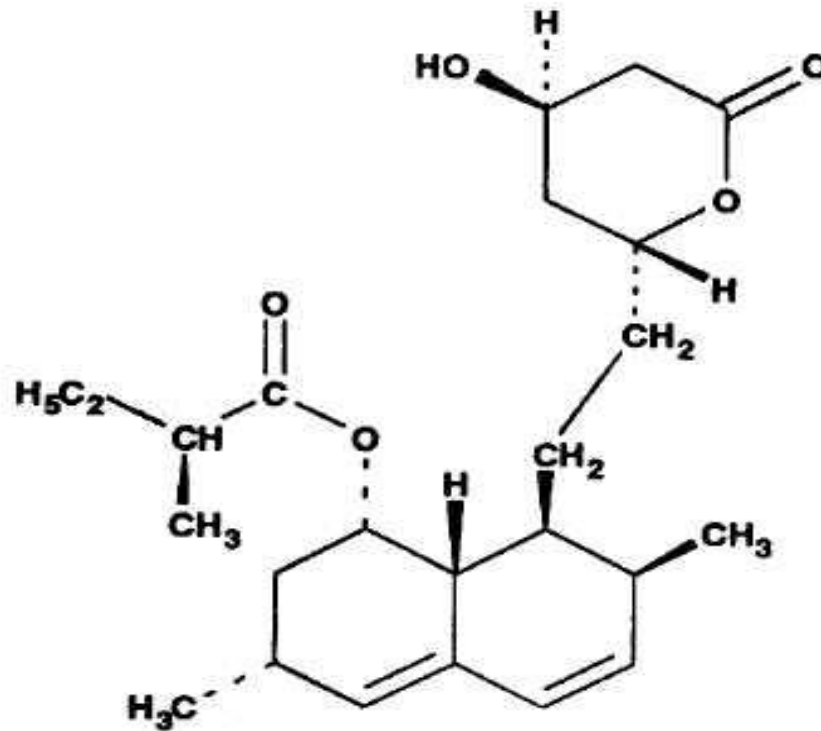
- Чистота: устанавливают допустимое содержание примеси (не более 0,03%) полупродукта реакции диэтилдитиокарбамата и методом ТСХ на пластинке “Силикагель GF254” родственных по химструктуре соединений (не более 0,5%).

- Количественное определение:
- 1) метод обратной комплексометрии. Предварительно препарат восстанавливают 10% раствором сульфита натрия в 5% растворе аммиака.
- Продукт восстановления взаимодействует с 0,1 М раствором сульфата никеля (в течение 1 часа).
- Образовавшееся соединение никеля извлекают хлороформом и титруют избыток никеля 0,05 М раствором трилона Б (индикатор – мурексид).
- 2) неводное титрование в среде уксусного ангидрида и хлороформа (30:30) 0,1 М раствором хлорной кислоты (индикатор – кристаллический фиолетовый).
- Хранение: список Б в сухом, защищённом от света месте в хорошо закупоренной таре.
- Применение: для лечения хронического алкоголизма.
-

- **Статины**
- Это препараты, блокирующие функцию фермента, катализирующего стадии биосинтеза холестерина.
- получены из культуральной жидкости микроорганизмов.



- Lovastatin. Ловастатин (Мевакор)



- Описание: белый кристаллический порошок. Имеет удельное вращение от +325 до + 340⁰ (0,5% раствор в ацетонитриле).
- Растворимость: ловастатин практически нерастворим в воде, мало растворим в метаноле и этаноле, легко растворим в хлороформе, растворим в ацетоне.

- Подлинность:
- ИК- спектр ловастати́на должен полностью совпадать с полосами поглощения спектра стандартного образца.
- 2) УФ-спектр спиртового раствора ловастати́на имеют максимумы при 230, 238, 246 нм и минимумы при 233 и 243 нм.
- Посторонние примеси: определяют методом ТСХ. Общее их содержание — не более 1 %, каждой в отдельности — не более 3% от суммы примесей. Остаточные растворители определяют методом ГЖХ. Этилового спирта — не более 0,8%, изо-бутилацетата — не более 0,04%.
- Количественное определение: по ФС в субстанции определяют методом ВЭЖХ (от 98,5 до 101 %). Для выполнения определения готовят по два рабочих раствора и по три стандартных раствора, используя в качестве растворителя ацетонитрил.
- В таблетках **содержание ловастати́на определяют спектрофотометрически** в максимуме поглощения при 246 нм.

- Хранение: по списку Б; в прохладном, защищенном от света месте при температуре не выше 8°C.
- Применяют: для лечения гиперлипидемии и атеросклероза. Они снижают содержание общего холестерина в плазме крови и концентрацию липопротеидов низкой и очень низкой плотности, умеренно повышая концентрацию липопротеидов высокой плотности.
- Форма выпуска: таблетки по 0,1; 0,2 и 0,4 г.

- **DEFINITION (название и содержание основного вещества)**
- Lovastatin contains not less than 97.0 per cent and not more than the equivalent of 102.0 per cent of
(1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8*aR*)-8-[2-[(2*R*,4*R*)-4-hydroxy-6-oxotetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]ethyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8*a*-hexahydronaphthalen-1-yl (2*S*)-2-methylbutanoate, calculated with reference to the dried substance.
- **CHARACTERS (Описание и растворимость)**
- A white or almost white crystalline powder, practically insoluble in water, soluble in acetone, sparingly soluble in ethanol.
- **IDENTIFICATION (Подлинность)**
- A. It complies with the test for specific optical rotation (see Tests).
- B. Examine by infrared absorption spectrophotometry (2.2.24), comparing with the spectrum obtained with *lovastatin CRS*. Examine the substances prepared as discs.

-
- **TESTS (Доброкачественность, примеси)**
- **Appearance of solution (прозрачность и цветность раствора)**
- Dissolve 0.200 g in *acetonitrile R* and dilute to 20.0 ml with the same solvent. The solution is clear (2.2.1) and not more intensely coloured than reference solution B₆ or BY₆ (2.2.2, *Method II*).
- **Specific optical rotation (2.2.7) (Удельное вращение)**
- Dissolve 0.125 g in *acetonitrile R* and dilute to 25.0 ml with the same solvent. The specific optical rotation is + 325 to + 340, calculated with reference to the dried substance.
- **Related substances (Родственные соединения)**
- Examine by liquid chromatography (2.2.29) as described under Assay.
-