



Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ имени И. М. СЕЧЕНОВА

Под редакцией  
Г.В. Раменской

# ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Под редакцией  
Г.В. Раменской

# ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Учебник

2-е издание

Рекомендовано  
ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный  
медицинский университет имени И. М. Сеченова»  
в качестве учебника для студентов  
высшего профессионального образования,  
обучающихся по специальности «Фармация»  
по дисциплине «Фармацевтическая химия»

Регистрационный номер рецензии 532 от 18 декабря 2014 года  
ФГАУ «Федеральный институт развития образования»



Москва  
Лаборатория знаний

УДК 615.1/4  
ББК 52.8я73  
Ф24

**Фармацевтическая химия : учебник / под ред.**  
**Ф24 Г. В. Раменской. — 2-е изд. — М. : Лаборатория знаний,**  
**2017. — 467 с. : ил.**

ISBN 978-5-00101-051-7

Учебник подготовлен сотрудниками кафедры фармацевтической и токсикологической химии фармацевтического факультета Первого МГМУ им. И. М. Сеченова с учетом всех требований, предъявляемых современному учебнику Федеральным государственным образовательным стандартом высшего профессионального образования последнего поколения, и на основе многолетнего опыта и традиций отечественной школы по фармацевтической химии, заложенных академиком РАМН А. П. Арзамасцевым. Фармацевтическая химия — одна из основополагающих наук современного фармацевтического образования. В книге подробно и всесторонне рассмотрена классификация лекарственных веществ, взаимосвязь между структурой, химическими свойствами и фармакологическим действием.

Учебник составлен в соответствии с программой по дисциплине «Фармацевтическая химия» по специальности «33.05.01, 060301, 060108 — Фармация» и предназначен для студентов фармацевтических вузов и факультетов, аспирантов и провизоров. Составляет комплект с «Руководством к лабораторным занятиям по фармацевтической химии».

УДК 615.1/4  
ББК 52.8я73

---

*Учебное издание*

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ**  
**Учебник**

Ведущий редактор *Л. Н. Коробкова*

Художественные редакторы *И. Е. Марев, Н. А. Новак*

Технический редактор *Е. В. Денюкова*. Корректор *Н. Н. Устякова*

Компьютерная верстка: *В. А. Носенко*

Подписано в печать 28.10.16. Формат 70×100/16.

Усл. печ. л. 38,35. Заказ

Издательство «Лаборатория знаний»  
125167, Москва, проезд Аэропорта, д. 3

Телефон: (499) 157-5272  
e-mail: info@pilotLZ.ru, <http://www.pilotLZ.ru>

---

# Оглавление

---

<b>Предисловие . . . . .</b>	<b>3</b>
<b>Авторский коллектив . . . . .</b>	<b>6</b>
<b>Сокращения . . . . .</b>	<b>7</b>
<b>ГЛАВА 1. Общие методы и приемы анализа качества лекарственных средств . . . . .</b>	<b>9</b>
Физические и физико-химические методы исследования лекарственных средств . . . . .	9
Определение температуры плавления и температурных пределов перегонки . . . . .	9
Рефрактометрия . . . . .	11
Поляриметрия . . . . .	14
Спектральные методы анализа . . . . .	15
Хроматография . . . . .	28
Потенциометрия . . . . .	32
Определение подлинности лекарственных средств . . . . .	34
Характеристика внешнего вида . . . . .	34
Растворимость . . . . .	35
Определение подлинности химическими реакциями . . . . .	35
Анализ чистоты лекарственных средств . . . . .	43
Безэталонный метод . . . . .	44
Эталонный метод . . . . .	44
Определение прозрачности и степени мутности жидкостей . . . . .	
Определение окраски жидкостей . . . . .	48
<b>Анализ лекарственных средств неорганической природы</b>	
<b>ГЛАВА 2. Галогеносодержащие соединения, водорода пероксид, натрия нитрит, натрия тиосульфат . . . . .</b>	<b>52</b>
Водорода пероксид . . . . .	52
Производные галогенов . . . . .	54
Йод и его лекарственные средства . . . . .	54
Кислота хлористоводородная и кислота хлористоводородная разбавленная . . . . .	57
Соли галогеноводородных кислот . . . . .	58
Соли галогеноводородных кислот со щелочными металлами . . . . .	58

Анализ индивидуальных лекарственных средств . . . . .	63
Натрия и калия хлориды . . . . .	63
Натрия и калия бромиды . . . . .	65
Натрия и калия йодиды . . . . .	66
Натрия фторид . . . . .	67
Натрия нитрит . . . . .	69
Натрия тиосульфат . . . . .	70

### **ГЛАВА 3. Натрия гидрокарбонат, лития карбонат, соединения магния, кальция, бария и бора . . . . . 72**

Натрия гидрокарбонат и лития карбонат . . . . .	74
Соединения магния и кальция . . . . .	75
Бария сульфат . . . . .	76
Производные бора . . . . .	78
Борная кислота . . . . .	78
Натрия тетраборат . . . . .	79

### **ГЛАВА 4. Соединения висмута, цинка, меди, серебра, железа, платины и гадолиния . . . . . 81**

Общие химические реакции, используемые в анализе . . . . .	86
Висмута нитрат основной . . . . .	86
Цинка оксид и цинка сульфат . . . . .	88
Меди сульфат . . . . .	90
Серебра нитрат. Протаргол. Колларгол . . . . .	91
Железа (II) сульфат . . . . .	93

## **Анализ лекарственных средств органической природы**

### **ГЛАВА 5. Алифатические алканы, их галогено- и кислородосодержащие производные . . . . . 96**

Галогенопроизводные углеводородов . . . . .	97
Спирты . . . . .	100
Простые эфиры . . . . .	105
Сложные эфиры (алифатические) . . . . .	108
Альдегиды . . . . .	109
Раствор формальдегида . . . . .	114
Хлоралгидрат . . . . .	115
Углеводы . . . . .	118
Декстроза (глюкоза) . . . . .	122
Сахароза . . . . .	124
Сахар молочный, или лактоза . . . . .	124

<b>ГЛАВА 6. Соли алифатических карбоновых кислот и оксикислот, аскорбиновая кислота, алифатические аминокислоты и их производные . . . . .</b>	<b>125</b>
Соли алифатических карбоновых кислот и оксикислот . . . . .	125
Аскорбиновая кислота . . . . .	129
Аминокислоты и их производные . . . . .	132
<b>ГЛАВА 7. Производные β-лактамидов и аминогликозидов . . . . .</b>	<b>142</b>
Пенициллины . . . . .	143
Зависимость между химическим строением и биологическим действием пенициллинов . . . . .	149
Цефалоспорины . . . . .	167
Аминогликозиды . . . . .	173
Стрептомицина сульфат . . . . .	179
Канамицина моносульфат . . . . .	182
Гентамицина сульфат . . . . .	183
Амикацина сульфат . . . . .	183
<b>ГЛАВА 8. Производные терпенов и циклопентанпергидрофенантрена . . . . .</b>	<b>186</b>
Валидол . . . . .	192
Терпингидрат . . . . .	193
Камфора . . . . .	196
Бромкамфора . . . . .	199
Раствор сульфокамфокайна 10%-й для инъекций . . . . .	201
Производные циклопентанпергидрофенантрена . . . . .	205
Гестагенные (лутоидные) гормоны и их полусинтетические аналоги . . . . .	211
Кортикостероиды и их полусинтетические аналоги . . . . .	215
Фторпроизводные преднизолона . . . . .	216
Андрогенные гормоны и полусинтетические анаболические соединения . . . . .	220
Эстрогенные гормоны . . . . .	222
Сердечные гликозиды . . . . .	224
Циклогексанолэтиленгидриндановые соединения (витамины группы D) . . . . .	234
<b>ГЛАВА 9. Производные фенолов, хинонов, ароматических кислот, фенолокислот, ароматических аминокислот . . . . .</b>	<b>238</b>
Лекарственные вещества группы фенолов . . . . .	238
Производные <i>n</i> -аминофенола . . . . .	249

Производные хиона . . . . .	251
Тетрациклины . . . . .	253
Ароматические кислоты и их производные . . . . .	258
Амиды салициловой кислоты . . . . .	265
Эфиры салициловой кислоты . . . . .	266
Ароматические аминокислоты . . . . .	267
<b>ГЛАВА 10. Производные арилалкиламинов . . . . .</b>	<b>271</b>
Лекарственные вещества производных фенилалкиламинов и оксифенилалкиламинов . . . . .	281
Эфедрина гидрохлорид . . . . .	281
Адреналина гидротартрат и норадреналина гидротартрат . . . . .	283
Изадрин . . . . .	285
Производные оксифенилалифатических аминокислот . . . . .	286
Леводопа и метилдопа . . . . .	286
Производные арилоксипропаноламинов . . . . .	287
Производные нитрофенилалкиламинов . . . . .	287
Йодированные производные арилалифатических аминокислот . . . . .	289
<b>ГЛАВА 11. Производные бензолсульфониламидов . . . . .</b>	<b>291</b>
<b>ГЛАВА 12. Производные фурана, бензопирана, пиррола, пиразола, имидазола, индола . . . . .</b>	<b>303</b>
Производные 5-нитрофурана . . . . .	303
Производные бензопирана . . . . .	308
Производные кумарина . . . . .	308
Хромановые соединения . . . . .	312
Фенилхромановые соединения . . . . .	314
Производные пиррола . . . . .	316
Витамины группы В <sub>12</sub> . . . . .	316
Производные пиразола . . . . .	319
Антиpirин . . . . .	321
Анальгин . . . . .	323
Пропифеназон . . . . .	324
Бутадион . . . . .	325
Производные имидазола . . . . .	327
Производные индола . . . . .	330
Индометацин . . . . .	332
Резерпин . . . . .	333

<b>ГЛАВА 13. Производные пиридина и тропана . . . . .</b>	<b>335</b>
Производные пиридина . . . . .	335
Изониазид . . . . .	341
Фтивазид . . . . .	344
Ниаламид . . . . .	345
Никотиновая кислота . . . . .	345
Никотинамид . . . . .	346
Никетамид . . . . .	346
Пикамилон . . . . .	347
Пиридоксина гидрохлорид, пиридоксальфосфат и пиридитол . . . . .	347
Пармидин . . . . .	348
Нифедипин . . . . .	348
Производные тропана . . . . .	349
Производные тропина . . . . .	349
Производные экгонина . . . . .	352
Атропин . . . . .	354
Скополамина гидробромид . . . . .	355
Гоматропина гидробромид . . . . .	355
Тропацин и тропафен . . . . .	356
Тровентол . . . . .	356
Кокаина гидрохлорид . . . . .	356
<b>ГЛАВА 14. Производные хинолина и изохинолина . . . . .</b>	<b>357</b>
Производные хинолина . . . . .	357
Производные цинхонана . . . . .	357
Производные 8-оксихинолина . . . . .	362
Производные 4-аминохинолина . . . . .	364
Производные 4-хинолона . . . . .	365
Производные изохинолина . . . . .	368
Производные бензилизохинолина . . . . .	369
Папаверина гидрохлорид . . . . .	369
Дротаверина гидрохлорид . . . . .	371
Производные фенантренизохинолина . . . . .	371
Производные морфинана . . . . .	372
Морфин . . . . .	373
Кодеин . . . . .	376
Этилморфина гидрохлорид . . . . .	377
Синтетические аналоги морфина по фармакологическому действию . . . . .	377
Производные апорфина . . . . .	378
<b>ГЛАВА 15. Производные пиримидина . . . . .</b>	<b>379</b>
Производные пиримидин-2,4,6-триона . . . . .	379

Производные пиримидин-4,6-диона . . . . .	391
Производные пиримидин-2,4-диона (урацила) . . . . .	392
<b>ГЛАВА 16. Производные пурина . . . . .</b>	<b>397</b>
<b>ГЛАВА 17. Производные пиримидино-тиазола, птеридина, изоаллоксазина, фенотиазина и бензодиазепина . . . . .</b>	<b>410</b>
Производные пиримидино-тиазола . . . . .	410
Производные птеридина . . . . .	417
Птеридин (пиразино-пиримидин) . . . . .	417
Антивитамины фолиевой кислоты . . . . .	420
Производные изоаллоксазина . . . . .	421
Производные фенотиазина . . . . .	425
Производные 1,4-бензодиазепина . . . . .	430
<b>Темы для самоконтроля . . . . .</b>	<b>437</b>
<b>Литература . . . . .</b>	<b>459</b>
<b>Предметный указатель . . . . .</b>	<b>460</b>

# **Предисловие**

---

Фармацевтическая химия — одна из основополагающих наук современного фармацевтического образования. Основные задачи фармацевтической химии: моделирование и синтез новых лекарственных веществ, изучение фармакокинетики и др., и особое место занимают вопросы стандартизации и оценки качества лекарственных средств.

Фармакопейный анализ лекарственных веществ включает оценку качества по множеству показателей. Например, устанавливают подлинность лекарственного средства, анализируют его на чистоту, проводят количественное определение.

Первоначально для такого анализа применяли исключительно химические методы: реакции подлинности, реакции на содержание примесей, титрование при количественном определении.

В современных условиях обеспечение качества лекарственных средств достигается за счет повышения уровня стандартизации и приведения нормативной базы в соответствие с международными требованиями.

В этих условиях возрастает исключительная роль фармакопеи как основного документа, направленного на унификацию и стандартизацию испытаний и норм, обеспечивающих надлежащее качество лекарственных средств. Стандартизации подвергаются общие и частные статьи при обеспечении их научного уровня в соответствии с современными достижениями в химии синтетических и природных лекарственных веществ, путем установления новых характеристик (кристалличность, дифракция рентгеновских лучей и др.), разработки новейших технологий их получения.

В настоящее время осуществляется стандартизация фармакопейных требований (показателей, методов и норм) в рамках Международной конференции по стандартизации (ICN) фармакопеями Британской, Европейской, США и Японской.

Со временем повысились требования к качеству лекарственных средств, введены новые показатели качества лекарственных препаратов и новые современные методы оценки.

Для оценки подлинности, посторонних примесей, тестов растворения, однородности дозирования, количественного определения и других показателей широко применяются спектральные методы (инфракрасная и ультрафиолето-

вая спектрофотометрия), спектроскопия ЯМР, различные виды хроматографии — тонкослойная, высокоэффективная, газовая.

В пособии особое внимание удалено фармацевтическому анализу. Для тем «Барбитураты» и «Производные 1,4-бензодиазепина» приведены упрощенные схемы синтеза. Для отдельных групп лекарственных веществ представлены данные о связи химического строения молекул с фармакологическим действием, данные по стандартизации требований к контролю качества лекарственных средств.

Пособие составлено в соответствии с программой по дисциплине «Фармацевтическая химия» по специальности «33.05.01, 060301, 060108 — Фармация» и предназначено для студентов фармацевтических вузов и факультетов, аспирантов и провизоров.

*Дорогому учителю — Александру Павловичу Арзамасцеву*



25.03.1933–23.12.2008

Александр Павлович Арзамасцев — выдающийся ученый, первый академик РАМН в области фармации, заслуженный деятель науки, лауреат премии правительства Российской Федерации в области науки и техники, доктор фармацевтических наук, профессор.

Ведущий специалист в области фармакопейного анализа и фармацевтической химии, руководил фармакопейным комитетом Министерства здравоохранения РФ. Более 20 лет возглавлял фармацевтический факультет и более 30 лет (до последнего дня жизни) заведовал кафедрой фармацевтической химии ММА им. И. М. Сеченова (в настоящее время Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова).

Автор приоритетных исследований по синтезу, стандартизации, контролю качества и фармакокинетике лекарственных средств; пяти монографий, учебников, более 450 научных статей и 26 изобретений.

Под его руководством подготовлено 10 докторов и 75 кандидатов фармацевтических наук. Его ученики работают по всей России и во многих странах.

Двери его кабинета всегда были открыты для каждого.

# Авторский коллектив

---

Аксенова Элеонора Николаевна	— канд. фарм. наук, доцент
Андианова Ольга Павловна	— канд. фарм. наук, доцент
<b>Арзамасцев Александр Павлович</b>	— академик РАМН, доктор фарм. наук, профессор
Власов Александр Михайлович	— канд. фарм. наук
Дементьев Сергей Петрович	— канд. фарм. наук
Дорофеев Владимир Львович	— доктор фарм. наук, профессор
Карташев Владислав Сергеевич	— доктор фарм. наук, профессор
Касумова Калерия Викторовна	
Коваленко Людмила Ивановна	— канд. фарм. наук, доцент
Кузина Вера Николаевна	— канд. фарм. наук
Печеников Валерий Михайлович	— канд. фарм. наук, доцент
Прокофьева Вера Ивановна	— доктор фарм. наук, профессор
Раменская Галина Владиславовна	— доктор фарм. наук, профессор
Родионова Галина Михайловна	— канд. фарм. наук, доцент
Рыженкова Александра Петровна	— канд. фарм. наук, доцент
Садчикова Наталья Петровна	— доктор фарм. наук, профессор
Трухачева Людмила Андреевна	— канд. фарм. наук
Филатова Ирина Сергеевна	
Чернова Светлана Викторовна	— канд. фарм. наук, доцент
Чугаев Дмитрий Владиславович	— канд. фарм. наук
Чумакова Зинаида Васильевна	— канд. фарм. наук
Щепочкина Ольга Юрьевна	— канд. фарм. наук, доцент

# **Сокращения**

---

ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ВЭЖХ	— высокоэффективная жидкостная хроматография
ГЕД	— голубиная единица действия
ГЖХ	— газожидкостная хроматография
ГСО	— государственный стандартный образец
ГФ	— Государственная фармакопея
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ДОКА	— дезоксикортикостерона ацетат
ЕД	— единица действия
ИК	— инфракрасный
КЕД	— кошачья единица действия
ЛАЛ-реактив	— лизат амебоцитов (клеток крови) мечехвоста <i>Limuluspolyphemus</i>
ЛЕД	— лягушачья единица действия
ЛС	— лекарственное средство
М	— молярный
м.д.	— миллионная доля
МЕ	— международная единица
МНН	— международное непатентованное название
МРТ	— магнитно-резонансная томография
МФ III	— III издание Международной фармакопеи
НД	— нормативная документация
НИИ	— научно-исследовательский институт
ПМР	— протонный магнитный резонанс
ПР	— предел растворимости
РСО	— рабочий стандартный образец
СИ	— международная система единиц
СПИД	— синдром приобретенного иммунодефицита

ТХС	— тонкослойная хроматография
$T_{\text{пл}}$	— температура плавления
УФ	— ультрафиолетовый
ФС	— фармакопейная статья
ФЭК	— фотоэлектроколориметрия
ЦНС	— центральная нервная система
ЭДС	— электродвижущая сила
ЭДТА	— этилендиаминотетрауксусная кислота
ЯМР	— ядерно-магнитный резонанс
6-АПК	— 6-аминопенициллановая кислота
7-АДЦК	— 7-аминодезацетоксицефалоспорановая кислота
7-АЦК	— 7-аминоцефалоспорановая кислота
pH	— водородный показатель
$pK_a$	— отрицательный десятичный логарифм константы диссоциации кислоты на ион водорода и анион кислотного остатка
RP	— обращенная фаза
$R_f$	— отношение расстояния от стартовой линии до центра пятна вещества к расстоянию, пройденному фронтом подвижной фазы при хроматографии
$R_s$	— отношение $R_f$ анализируемого вещества к $R_f$ вещества, принятого за стандарт
$S_E$ -реакция	— реакция электрофильного замещения

## ГЛАВА 1

# Общие методы и приемы анализа качества лекарственных средств

---

Все химические вещества, применяемые как лекарственные средства (ЛС), должны отвечать требованиям Государственной фармакопеи (ГФ) по внешнему виду (раздел «Описание»), растворимости (раздел «Растворимость»), химическому составу (раздел «Испытания на подлинность»), чистоте (раздел «Испытания на чистоту»), а также показателям качества: pH, удельный показатель поглощения, удельное вращение, температура плавления и др. Количество содержание действующего вещества или нескольких веществ должно находиться в пределах, указанных в разделе «Количество определение».

## Физические и физико-химические методы исследования лекарственных средств

### Определение температуры плавления и температурных пределов перегонки

По ГФ XII температура плавления вещества — температура, при которой происходит переход вещества из твердого состояния в жидкое. Чистое вещество имеет четкую температуру плавления, а незначительное количество примесей изменяет ее. В фармакопейном анализе определение этого показателя используется для идентификации и установления чистоты. При использовании лекарственных веществ «фармакопейного качества», т. е. содержащих ряд примесей, в частных фармакопейных статьях ГФ дается предел температуры плавления. Так, для парацетамола ГФ XII дает интервал температур от 168 до 172 °C (в пределах 3 °C).

В зависимости от физических свойств веществ ГФ XII применяет капиллярный метод, метод мгновенного плавления (для твердых веществ, легко превращаемых в порошок), открытый капиллярный метод, метод каплепадения (для аморфных веществ, не растирающихся в порошок и плавящихся ниже температуры кипения воды).

Для веществ, которые плавятся с разложением, указывают температуру разложения, при которой резко изменяется физическое состояние вещества (вспенивание). В ГФ XII температура плавления в капиллярном методе озна-

чает не интервал температур начала и конца плавления, а температуру конца плавления. Если вещество образует при нагревании газообразные продукты (например, гексаметилентетрамин), определить температуру его плавления невозможно.

Для идентификации лекарственных веществ определяется температура плавления самих веществ, их производных (оксимов, гидразонов, пикратов и др.), продуктов их гидролиза, а также органических кислот и оснований, выделенных из солей.

Предварительная подготовка веществ для определения температуры плавления (измельчение, сушка, заполнение капилляра) имеет основное значение. Условия подготовки вещества зависят от его физических и химических свойств и регламентированы ГФ. Так, твердые вещества, легко превращаемые в порошок, тонко измельчают, сушат, если в частных статьях ГФ отсутствуют другие указания, при температуре 100–105 °C в течение 2 ч или 24 ч над серной кислотой концентрированной в эксикаторе или в вакууме над безводным силикагелем 24 ч.

Определение температуры плавления проводят в приборах, описанных в ГФ XII. Скорость подъема температуры, с учетом устойчивости препарата к нагреванию указана в статьях ГФ XII. Для неустойчивых при нагревании веществ скорость подъема температуры самая высокая — от 2,5–3,5° в 1 мин. Калибровку приборов, используемых для определения температуры плавления, проводят стандартными веществами, имеющими температуру плавления, близкую к температуре плавления испытуемого вещества.

Интервал между температурой начала и конца кипения при нормальном давлении по ГФ XII называют температурным *пределом перегонки*.

*Температура начала кипения* — температура, при которой в приемник перегнались первые 5 капель жидкости, конца — температура, при которой в приемник перешло 95% жидкости. В соответствующей частной статье ГФ указан интервал, в котором должен находиться показатель температуры кипения. Более растянутый интервал свидетельствует о наличии примесей. Определение проводят в приборе, состоящем из колбы для перегонки с отводной трубкой, холодильника, аллонжа, приемника (цилиндр с делениями), укороченного термометра с ценой деления 0,2 °C, источника нагрева. Охлаждение водяное для жидкостей, кипящих при температуре < 150 °C, воздушное — для жидкостей, кипящих при температуре > 150 °C. В качестве источника нагрева используют газовую горелку или электроплитку. Выбор источника нагрева зависит от свойства лекарственного вещества. Так, при перегонке эфира медицинского нельзя пользоваться газовой горелкой. Перед перегонкой эфир медицинский обязательно проверяют на содержание перекисей, которые могут взрываться. При наличии перекисей перегонку проводить нельзя! Определение температурных пределов перегонки эфира медицинского проводят на предварительно нагретой водяной бане при температуре 54–58 °C, куда помещают перегонную колбу с эфиром. Проводят два параллельных определения, при этом допускается расхождение результатов не более 1 °C.

Для приведения определенных температурных пределов перегонки к нормальному давлению используют формулу:

$$t_{\text{исп}} = t + k(P - P_1), \quad (1)$$

где  $t$  — наблюдаемая температура, °C;  $P$  — нормальное барометрическое давление, мм рт. ст.;  $P_1$  — барометрическое давление во время опыта, мм рт. ст.;  $k$  — поправочный коэффициент, зависящий от температуры кипения перегоняемой жидкости (приведен в ГФ XII).

**Определение точки кипения** проводят в вышеописанном приборе. Нижний конец ртутного шарика термометра должен находиться на уровне нижнего конца горла перегонной колбы. Определяют температуру, при которой жидкость начинает поступать в холодильник. Эту температуру приводят к нормальному давлению по формуле (1).

Для идентификации веществ используют микрометод определения температуры кипения в приборе для определения температуры плавления. Описание метода приведено в ГФ XII.

## Рефрактометрия

### Общие положения

Если луч света пересекает границу раздела двух прозрачных сред, то направление луча изменяется — происходит его *преломление*, или *рефракция*. Отношение синусов углов падения и преломления — величина постоянная:

$$n = \frac{\sin \alpha}{\sin \beta}.$$

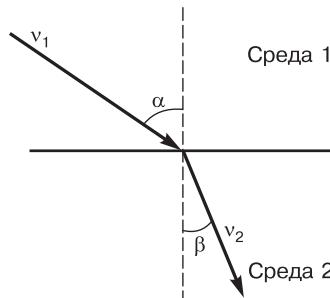


Рис. 1.1

Коэффициент  $n$ , или показатель преломления, — безразмерная величина. Наиболее часто его определяют относительно воздуха. Показатель преломления зависит от факторов:

- природы вещества;
- плотности вещества;
- концентрации вещества в растворе;
- температуры и давления, при которых проводится измерение (так как они влияют на плотность вещества);
- длины волны света.

Показатель преломления измеряют рефрактометром. В фармацевтическом анализе определяют показатель преломления для  $D$ -линии спектра натрия (589,3 нм — среднее значение для дублета) при 20 °C —  $n_D$ . При этом поддерживают температуру исследуемой пробы с помощью встроенного в рефрактометр термостата.

В фармакопейном анализе метод рефрактометрии в основном применяют для установления подлинности и анализа чистоты жидких лекарственных веществ (в последнем случае — как косвенный показатель). В экспресс-анализе (т. е. нефармакопейном) данный метод широко используется для количественного анализа растворов лекарственных веществ. С этой целью применяются рефрактометры, позволяющие определять показатель преломления с относительно высокой точностью:  $n \sim 0,0001$ .

**Анализ жидких лекарственных форм, содержащих одно растворенное вещество.** Наиболее точный количественный рефрактометрический анализ возможен только в определенном диапазоне концентраций. Для большинства лекарственных веществ верхний предел этого диапазона находится в области 20–30%. Регламентируется также и нижний предел концентрации: в общем случае он составляет 3%. Это связано с тем, что при низком содержании вещества в растворе недопустимо возрастает относительная погрешность рефрактометрического анализа. В частности, изотонический раствор натрия хлорида (т. е. 0,9%) не анализируют методом рефрактометрии.

**Определение концентрации раствора по показателю преломления.** Первый метод заключается в использовании рефрактометрических таблиц, в которых приводятся значения показателей преломления и соответствующих им концентраций. В том случае, если в таблице отсутствует найденная экспериментально величина, для нахождения промежуточных значений используют метод интерполяции.

Второй метод состоит в нахождении уравнения, описывающего зависимость показателя преломления раствора от концентрации растворенного вещества (и наоборот). Если эта зависимость линейна, то искомое уравнение в общем случае имеет вид:

$$n = n_0 + F_x \cdot C_x,$$

где  $n_0$  — показатель преломления растворителя (для воды  $n_D = 1,3330$ );  $F_x$  — фактор показателя преломления вещества X, физический смысл которого заключается в том, что он равен величине прироста показателя преломления при увеличении концентрации на 1%;  $C_x$  — концентрация раствора вещества X, %.

Для нахождения концентрации раствора вещества X (%) по показателю преломления, определенному с помощью рефрактометра, расчет ведут по формуле:

$$C_x = \frac{n - n_0}{F_x}.$$

Если содержание определяемого компонента в препарате необходимо получить в граммах ( $m_x$ ), расчет ведут по формуле:

$$m_x = \frac{n - n_0}{F_x} \cdot \frac{V_{\text{препарата}}}{100},$$

где  $V_{\text{препарата}}$  — общий объем препарата, мл; 100 — коэффициент для перевода концентрации из % (г/100 мл) в г/мл.

Значение фактора показателя преломления  $F$  находят для каждого вещества на основании экспериментальных данных. Примером линейной зависимости показателя преломления раствора от массообъемной концентрации растворенного вещества могут служить водные растворы глюкозы. Для этого лекарственного вещества фактор показателя преломления для массообъемной концентрации  $F = 0,00142\%$  и линейное уравнение имеет вид:

$$n = 1,3330 + 0,00142 \cdot C.$$

Для большинства лекарственных веществ во всем диапазоне концентраций зависимость  $n$  от  $C$  нелинейна, т. е. фактор показателя преломления  $F$  меняется вместе с концентрацией. Учитывая это, на основании экспериментальных данных были рассчитаны значения  $F$  для конкретных концентраций и составлены таблицы зависимости фактора показателя преломления  $F$  от концентрации для ряда веществ. В этом случае для расчета концентрации вещества  $X$  ( $C_x$ ) в формулу подставляют значение  $F$ , которое соответствует предполагаемой концентрации вещества  $X$ .

### Учет температуры

Для жидкостей и газов при повышении температуры ( $t$ ) величина показателя преломления уменьшается, при понижении — увеличивается. Эта зависимость в узком интервале температур ( $20 \pm 5^\circ\text{C}$ ) для разбавленных водных растворов приближенно описывается уравнением:

$$n^t = n^{20} + (20 - t) \cdot 0,0001,$$

где 0,0001 — температурный коэффициент,  $^\circ\text{C}^{-1}$ .

Таким образом, при изменении температуры на  $1^\circ\text{C}$  показатель преломления разбавленного водного раствора изменяется приблизительно на 0,0001. Отсюда:

$$n^{20} = n^t - (20 - t) \cdot 0,0001.$$

Данную формулу можно использовать вместо терmostатирования исследуемой пробы.

На практике чаще применяют другой подход. Существует правило: при колебаниях температуры в пределах  $20 \pm 5^\circ\text{C}$  показатели преломления растворителя и разбавленного раствора твердого лекарственного вещества изменяются практически на одну и ту же величину. Это позволяет не терmostатировать растворы, а определять показатель преломления растворителя и исследуемого раствора при одной температуре и использовать полученные значения для расчета концентрации растворенного вещества. Поскольку это правило не распространяется на смеси жидкостей, то оно не может быть применено, например к спирто-водным растворам при определении концентрации этанола, но может применяться при определении концентрации твердых веществ в спирте.

## Анализ многокомпонентных лекарственных препаратов

Рефрактометрический анализ смесей лекарственных веществ основывается на правиле аддитивности (сложения) показателей преломления:

$$n = n_0 + n_1 + n_2 \dots + n_i = n_0 + C_1 F_1 + C_2 F_2 \dots + C_i F_i.$$

Показатель преломления раствора равен сумме показателей преломления всех его компонентов (растворителя и растворенных веществ). Из этого уравнения можно вывести формулу для расчета концентрации одного из компонентов смеси:

$$C_1 = \frac{n - (n_0 + C_2 F_2 + \dots + C_i F_i)}{F_1}.$$

При этом имеется в виду, что все остальные компоненты смеси определяются другими методами, например титриметрически, и перед проведением расчета концентрации одного из компонентов смеси все концентрации, кроме  $C_1$ , уже известны.

Если содержание определяемого компонента в препарате необходимо получить в граммах ( $m_1$ ), расчет ведут по формуле:

$$m_1 = \frac{n - (n_0 + C_2 F_2 + \dots + C_i F_i)}{F_1} \cdot \frac{V_{\text{препарата}}}{100},$$

где  $V_{\text{препарата}}$  — общий объем препарата, мл; 100 — коэффициент для перевода концентрации из % (г/100 мл) в г/мл.

## Поляриметрия

*Оптическое вращение* — способность вещества вращать плоскость поляризации при прохождении через него поляризованного света.

В зависимости от природы оптически активного вещества вращение плоскости поляризации может иметь различное направление и величину. Если плоскость поляризации вращается по часовой стрелке, вещество называют правовращающим и перед его названием ставят знак «+», если против часовой стрелки, вещество называют левовращающим и обозначают знаком «-».

Величину отклонения плоскости поляризации от начального положения, выраженную в угловых градусах, называют углом вращения и обозначают греческой буквой  $\alpha$ . Величина угла вращения зависит от природы оптически активного вещества, длины пути поляризованного света в оптически активной среде и длины волны света. Для растворов величина угла вращения зависит от природы растворителя и концентрации оптически активного вещества. Величина угла вращения прямо пропорциональна толщине слоя оптически активного вещества или его раствора. Влияние температуры в большинстве случаев незначительно.

Для сравнительной оценки способности различных веществ вращать плоскость поляризации света вычисляют величину удельного вращения  $[\alpha]$ . *Удельное вращение* — это константа оптически активного вещества. Удельное вращение  $[\alpha]$  представляют собой угол поворота плоскости поляризации монохроматического света при длине волны ( $D$ ) спектра натрия (589,3 нм) на пути

длиной 1 дм в среде, содержащей оптически активное вещество, при условном приведении концентрации этого вещества к 1 г/мл.

При отсутствии специальных указаний определение оптического вращения проводят при температуре 20 °С.

При определении  $[\alpha]$  в растворах оптически активного вещества его величина может зависеть от природы растворителя и концентрации вещества. Замена растворителя может привести к изменению  $[\alpha]$  не только по величине, но и по знаку. Поэтому в ГФ приводится величина удельного вращения и указываются растворитель и концентрация раствора.

Величину удельного вращения рассчитывают по одной из следующих формул. Для веществ, находящихся в растворе:

$$[\alpha] = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot C},$$

где  $\alpha$  — измеренный угол вращения, градусы;  $l$  — толщина слоя, дм;  $C$  — концентрация раствора, г/100 мл.

Для жидкких веществ:

$$[\alpha] = \frac{\alpha}{l \cdot \rho},$$

где  $\alpha$  — измеренный угол вращения, градусы;  $l$  — толщина слоя, дм;  $\rho$  — плотность жидкого вещества, г/мл.

Измерение величины угла вращения проводят для оценки чистоты оптически активного вещества или для определения его концентрации в растворе. Для оценки чистоты вещества рассчитывают величину его удельного вращения. Концентрацию оптически активного вещества в растворе находят по формуле:

$$C = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot [\alpha]}.$$

Величина  $[\alpha]$  постоянна только в определенном интервале концентраций. Поэтому возможность использования данной формулы ограничена этим интервалом.

Измерение угла вращения проводят на поляриметре, позволяющем определить угол вращения с точностью  $\pm 0,02^\circ$ .

Примером оценки качества лекарственных средств по величине удельного вращения являются соли хинина (удельное вращение 3%-го раствора хинина гидрохлорида в 0,1М растворе кислоты хлороводородной около  $-245^\circ$ ).

Для некоторых оптически активных лекарственных веществ, характеризующихся относительной степенью чистоты, дается интервал удельного вращения. Например, для рибофлавина он составляет от  $-110^\circ$  до  $-130^\circ$  в 0,1М растворе натрия гидроксида.

## Спектральные методы анализа

Спектральные методы анализа основаны на взаимодействии вещества и электромагнитного излучения. Они применяются в фармацевтическом анализе для установления подлинности, количественного определения и определения чистоты лекарственных средств.

$$\begin{bmatrix} & & \\ \cdot & \cdot & \cdot \\ & & \end{bmatrix}$$

Фармацевтическая химия – одна из основополагающих наук современного фармацевтического образования. За последние годы в ней произошли значительные изменения, связанные с появлением новых лекарственных веществ и внедрением в практику современных методов фармацевтического анализа, а также способов контроля качества лекарственных средств.

Предлагаемый учебник создан на основе многолетнего опыта и традиций отечественной школы по фармацевтической химии, заложенных академиком РАМН А. П. Арзамасцевым, и содержит новейшие данные по фармации.

В книге подробно и всесторонне рассмотрена классификация лекарственных веществ, взаимосвязь между их структурой, химическими свойствами и фармакологическим действием.

Издание подготовлено сотрудниками кафедры фармацевтической и токсикологической химии фармацевтического факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова с учетом всех требований, предъявляемых современному учебнику Федеральным государственным образовательным стандартом высшего профессионального образования последнего поколения.