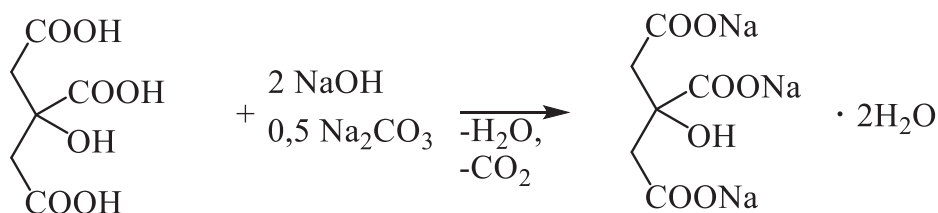


РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ СИНТЕЗА ТРИНАТРИЙ ЦИТРАТА ФАРМАКОПЕЙНОЙ ЧИСТОТЫ

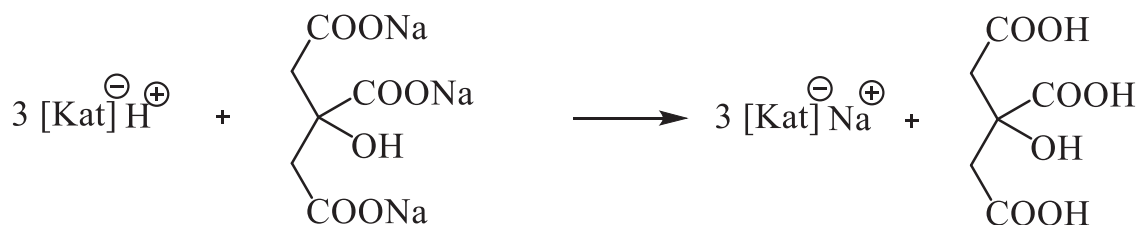
В медицинской практике соли лимонной кислоты используются в виде дигидрата тринатрий цитрата для приготовления растворов для инъекций. Он применяется в основном в виде 4-5% растворов для консервации крови при больших заготовках ее для медицинских целей, поскольку эта соль лимонной кислоты предупреждает процессы свертывания крови. Цитрат натрия используется также при лечении циститов небактериальной природы. Натрий лимоннокислый разной степени замещенности применяют в пищевой промышленности как пищевую добавку под кодом Е331, в косметической индустрии и в других отраслях промышленности, научных исследованиях, однако к качеству этой соли медицинского назначения предъявляются особые требования, сформулированные в частной фармакопейной статье на эту лекарственную субстанцию.

Цель работы состояла в отработке лабораторной методики синтеза тринатрий цитрата, обеспечивающей получение целевого продукта фармакопейного качества. Для перевода лимонной кислоты в соответствующую среднюю соль использовалась реакция ионного обмена. Предварительно кислотно-основным титрованием 0,1 н. раствором гидроксида натрия было определено содержание лимонной кислоты в исходном сырье. Было установлено, что содержание кислоты в используемом реактиве составляет 98,2%. Нейтрализацию лимонной кислоты осуществляли в два этапа – сначала раствором концентрированного натрий гидроксида, а затем содой. Эта методика была предложена для уменьшения объема выделяющегося углекислого газа и предотвращения сильного вспенивания реакционной смеси, сокращения водопотребления и времени реакции. Целевой продукт выделяли частичным упариванием воды на роторном испарителе и кристаллизацией из спирта с выходом 96,2%.



Важными показателями качества выделенной соли являются показатели кислотности или щелочности, проведенные согласно указаниям [1]. Нами было предложено осуществлять приведение в соответствие по этому параметру на стадии синтеза путем отбора пробы, доведения концентрации отобранной аликвоты в соответствии с раствором S частной фармакопейной статьи для указанной субстанции и прибавлением фенолфталеина и раствора щелочи до появления окрашивания. Оказалось, что для коррекции синтезированной субстанции по данному показателю потребовалось прибавление дополнительного количества гидроксида натрия на стадии синтеза сверх рассчитанного (18%).

Было проведено количественное определение тринатрий цитрата в синтезированной субстанции. Его методика заключалась в следующем: точно взвешенную массу (около 0,50 г) лекарственного вещества растворяли в мерной колбе на 50,0 мл и доводили объем водой до метки. Количественно переносили 10,0 мл полученного на колонку с катионитом КУ-2 в Н-форме. Жидкости давали стекать из колонки со скоростью 20-25 капель в минуту. Далее колонку промывали дистиллированной водой (для полного вымывания кислоты) до нейтральной реакции среды, которую отслеживали с помощью универсальной индикаторной бумаги. Смысл данной методики заключается в том, что путем обмена ионов натриевую соль переводят в лимонную кислоту по следующему уравнению:



Объединенные фильтрат и промывные воды титровали 0,1 М раствором гидроксида натрия. Исходя из данной методики нами было установлено, что содержание цитрат-ионов составляет 64,3%. Следуя дальнейшим расчетам, мы установили, что содержание дигидрата тринатрий цитрата в синтезированной субстанции составляет 100,05%, что соответствует требованиям фармакопейной статьи.

Были проведены реакции на подлинность, подтверждающие присутствие цитрат-ионов и ионов натрия в лекарственном веществе, а также пробы на допустимые и недопустимые примеси. Проведенные эксперименты подтвердили подлинность и доброкачественность синтезированного соединения.