



Предмет и задачи фармацевтической химии.

Основные показатели качества субстанций.

**Идентификация, испытания на чистоту
и предельное содержание примесей.**

План

1. Предмет и задачи фармацевтической химии.
2. Основные показатели качества субстанций.
3. Свойства субстанций.
4. Идентификация.
6. Испытания на чистоту.
7. Количественное определение.

Предмет и задачи фармацевтической химии

Фармацевтическая химия – наука, изучающая способы получения, строение, физические, физико-химические и химические свойства лекарственных средств; взаимосвязь между химической структурой веществ и действием на организм; методы контроля качества лекарств и изменения, происходящие при их хранении, а также применение лекарственных средств в медицине.

Основными направлениями фармацевтической химии являются: целенаправленный поиск новых лекарственных веществ, разработка и усовершенствование методов оценки качества лекарственных средств с целью обеспечения их эффективности и безопасности.

Фармацевтическая химия – наука прикладная, базирующаяся на теории и законах таких химических наук, как неорганическая, органическая, аналитическая, физическая и коллоидная химия.

Задачи курса фармацевтической химии – дать теоретические основы специальных знаний и практическую подготовку по стандартизации и контролю качества лекарственных средств.

Фармацевтический анализ – один из основных разделов фармацевтической химии, объектами которого являются индивидуальные лекарственные вещества (субстанции) различной химической природы и лекарственные препараты (аптечного изготовления и заводского производства).

Субстанция – это стандартизованное биологически активное вещество (обычно получаемое путем синтеза) или стандартизованная смесь биологически активных веществ (обычно получаемая из объектов растительного или животного происхождения), используемые для приготовления готовых лекарственных средств.

Качество субстанций регламентируется требованиями соответствующих монографий ГФУ или соответствующей аналитической нормативной документации (АНД), утвержденной уполномоченным органом.

Государственная фармакопея Украины (ГФУ) – это правовой акт, содержащий общие требования к лекарственным средствам, фармакопейные статьи (монографии), а также методики контроля лекарственных средств.

Основные показатели качества субстанций

Вводная часть. Указывают пределы содержания основного вещества, международное наименование, химическое название (IUPAC), структурную и брутто-формулы (для неорганических субстанций – молекулярную формулу), молекулярную массу.

Свойства.

Описание. Указывают характеристики физического состояния и цвет субстанции.

Запах. Определение запаха проводится (если это требуется фармакопеей) следующим образом: 0,5-2,0 г субстанции распределяют тонким слоем на часовом стекле диаметром 6-8см; через 15 минут определяют запах или делают вывод о его отсутствии.

Растворимость. Растворимость субстанции является дополнительной характеристикой её подлинности и чистоты. Растворимость в фармакопейном анализе не является физической константой, это величина относительная и характеризует способность субстанций растворяться в тех или иных растворителях.

Идентификация.

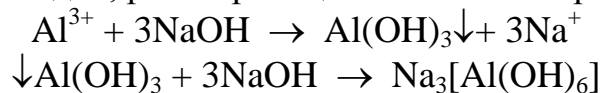
Идентификация (подлинность). В данном разделе приводится комплекс испытаний, предназначенных для подтверждения с приемлемой степенью достоверности того, что лекарственное вещество соответствует информации, приведенной на этикетке. Для идентификации субстанций (в зависимости от их химической природы) применяют сочетание физико-химических методов: ИК-спектроскопии, УФ-спектрофотометрии, различных видов хроматографии с характерными химическими реакциями.

Реакции идентификации катионов и анионов объединены в общей статье фармакопеи «Реакции идентификации на ионы и функциональные группы».

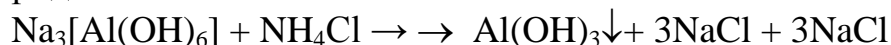
Реакции идентификации на ионы (ГФУ)

Алюминий. К водному раствору субстанции прибавляют кислоту хлористоводородную и тиоацетамидный реактив, при этом не должен образовываться осадок (испытание проводится для подтверждения отсутствия примеси тяжелых металлов).

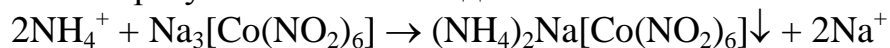
При дальнейшем прибавлении раствора натрия гидроксида образуется гелеобразный белый осадок, растворяющийся в избытке реактива.



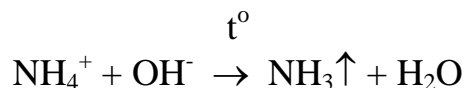
Белый гелеобразный осадок вновь выпадает при прибавлении раствора аммония хлорида:



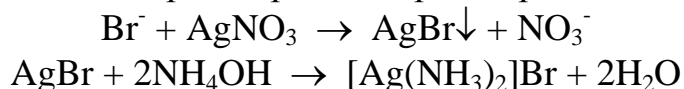
Аммония соли. К раствору субстанции прибавляют магния оксид (для выделения аммиака из его солей). Через жидкость пропускают ток воздуха и выходящий газ направляют в смесь 0,1М раствора кислоты хлористоводородной и раствора метилового красного. О наличии ионов аммония судят по изменению окраски индикатора метилового красного из красной в желтую. Затем, в этом же растворе проводят реакцию с натрия кобальтинитритом - образуется желтый осадок:



Аммония соли и соли летучих оснований. При взаимодействии солей аммония и летучих оснований с раствором натрия гидроксида при нагревании выделяются пары аммиака или летучих оснований, которые обнаруживаются по запаху и щелочной реакции:

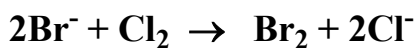
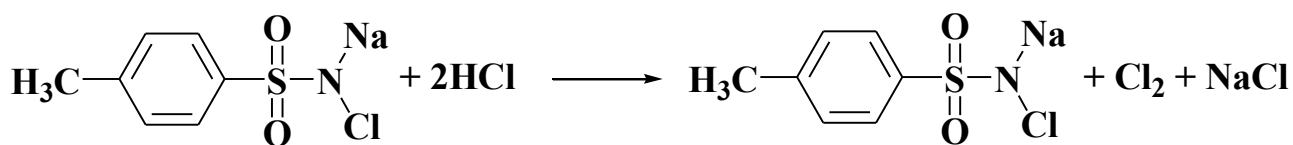
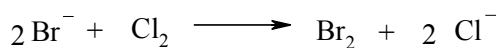
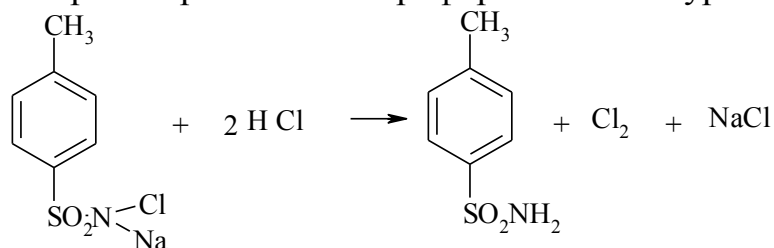


Бромиды. а) При взаимодействии бромид-ионов с раствором серебра нитрата в присутствии кислоты азотной разведенной образуется светло-желтый творожистый осадок, медленно растворимый в растворе аммиака:

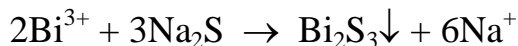


б) При взаимодействии бромид-ионов со свинца (IV) оксидом в присутствии кислоты уксусной выделяется бром, который идентифицируют по образованию бромзамещенного фуксина, окрашенного в фиолетовый цвет (фуксин окрашен в красный цвет).

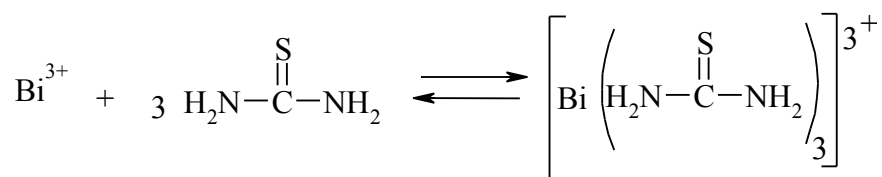
в) С раствором хлорамина в присутствии кислоты хлористоводородной разведенной и хлороформа бромиды окисляются с образованием брома, который окрашивает хлороформ в желто-бурый цвет:



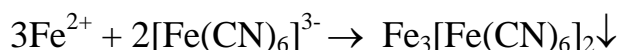
Висмут. а) Субстанцию растворяют в кислоте хлористоводородной разведенной. Кипятят 1 минуту, охлаждают и при необходимости фильтруют. К полученному раствору добавляют воду, образуется белый или светло-желтый осадок, который при добавлении раствора натрия сульфида переходит в коричневый:



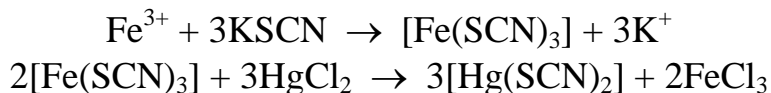
б) Соли висмута с раствором тиомочевины в присутствии кислоты азотной образуют желтовато-оранжевое окрашивание или осадок, который не обесцвечивается в течение 30 мин после прибавления натрия фторида:



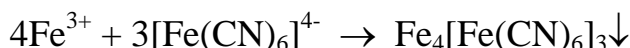
Железо. а) При взаимодействии ионов железа (II) с раствором калия феррицианида образуется синий осадок, не растворяющийся от прибавления кислоты хлористоводородной разведенной:



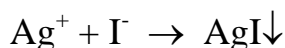
b) При взаимодействии солей железа (III) с раствором калия тиоцианата появляется красное окрашивание. Раствор делят на две части. К одной части прибавляют изоамиловый спирт или эфир – органический слой окрашивается в розовый цвет. К другой части прибавляют ртути (II) хлорид, красное окрашивание исчезает:



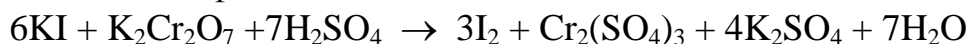
с) Соли железа (III) с раствором калия ферроцианида образуют синий осадок, не растворяющийся при прибавлении кислоты хлористоводородной разведенной:



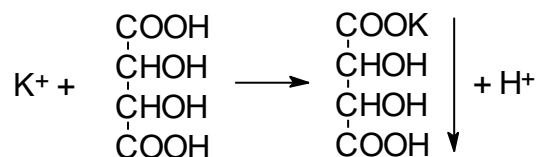
Йодиды. а) При взаимодействии йодид-ионов с раствором серебра нитрата в присутствии кислоты азотной разведенной образуется светло-желтый осадок, не растворяющийся в растворе аммиака:



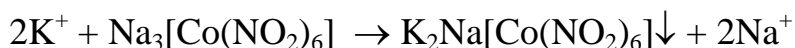
b) При взаимодействии йодид-ионов с калия дихроматом в присутствии кислоты серной разведенной образуется йод, который окрашивает хлороформный слой в фиолетовый цвет:



Калий. а) К раствору субстанции прибавляют раствор натрия карбоната и нагревают (осадок не образуется), к горячему раствору прибавляют натрия сульфид (осадок не образуется). Затем реакцию смесь охлаждают в ледяной воде и прибавляют раствор кислоты винной - образуется белый кристаллический осадок:

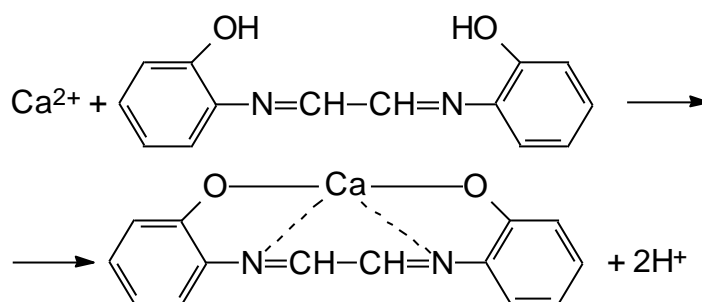


b) При взаимодействии ионов калия с раствором натрия кобальтинитрита в присутствии кислоты уксусной разведенной образуется желтый или оранжево-желтый осадок:

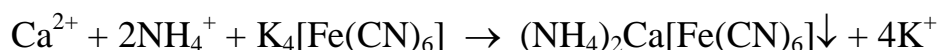


с) Соль калия, внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в фиолетовый цвет (при рассмотрении через синее стекло – в пурпурно-красный).

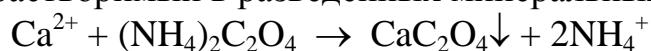
Кальций. а) При взаимодействии ионов кальция с раствором глиоксальгидроксианила в спирте в присутствии раствора натрия гидроксида разведенного и натрия карбоната, и встряхивания с хлороформом – хлороформный слой окрашивается в красный цвет:



b) К раствору субстанции в разведенной уксусной кислоте прибавляют раствор калия ферроцианида, белый осадок образуется после прибавления аммония хлорида:

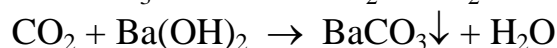
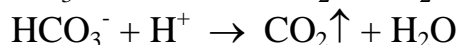
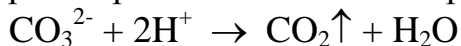


с) При взаимодействии катионов кальция с раствором аммония оксалата образуется белый осадок, нерастворимый в кислоте уксусной разведенной и растворе аммиака, растворимый в разведенных минеральных кислотах:



d) Соль кальция, смоченная кислотой хлористоводородной, внесенная в бесцветное пламя окрашивает его в оранжево-красный цвет.

Карбонаты и гидрокарбонаты. а) При взаимодействии карбонатов и гидрокарбонатов с кислотой уксусной разведенной происходит выделение пузырьков газа; при пропускании этого газа через раствор бария гидроксида образуется белый осадок, растворимый в кислоте хлористоводородной:

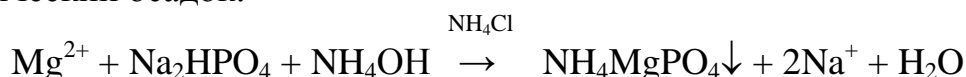


b) При взаимодействии карбонатов с насыщенным раствором магния сульфата образуется белый осадок (гидрокарбонаты образуют осадок только при кипячении):

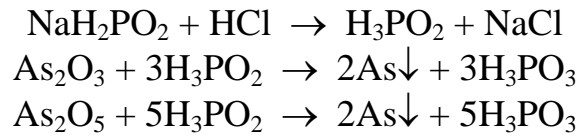


с) При добавлении фенолфталеина к водному раствору карбонатов появляется красное окрашивание (растворы гидрокарбонатов остаются бесцветными).

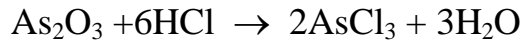
Магний. К водному раствору субстанции прибавляют раствор аммиака разведенного – образуется белый осадок, который растворяется при прибавлении раствора аммония хлорида. При дальнейшем прибавлении к полученной смеси раствора динатрия гидрофосфата образуется белый кристаллический осадок:



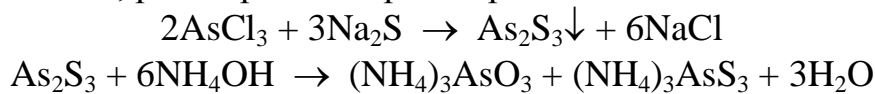
Мышьяк. а) При нагревании раствора субстанции на водяной бане с реактивом натрия гипофосфита образуется коричневый осадок. Реакция характерна для As^{3+} и As^{5+} :



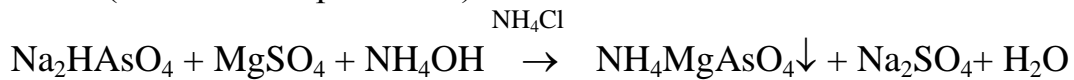
б) Предварительно к раствору субстанции добавляют кислоту хлористоводородную:



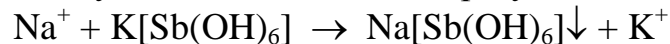
При дальнейшем добавлении раствора натрия сульфида образуется желтый осадок, нерастворимый в кислоте хлористоводородной концентрированной, растворимый в растворе аммиака:



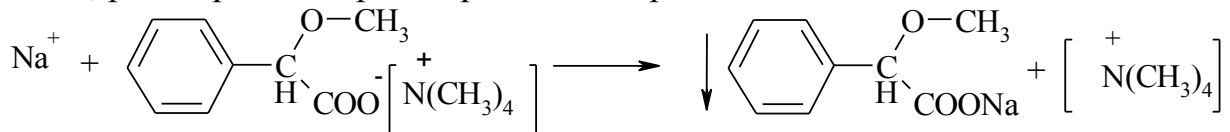
с) При взаимодействии ионов мышьяка (As^{5+}) с раствором магния сульфата в присутствии растворов аммония хлорида и аммония гидроксида образуется белый кристаллический осадок, растворимый в кислоте хлористоводородной разведенной (отличие от арсенитов):



Натрий. а) К раствору субстанции прибавляют раствор калия карбоната и нагревают; осадок не образуется. Прибавляют раствор калия пироманганата – при нагревании и последующем охлаждении образуется плотный белый осадок:



б) При взаимодействии водного раствора субстанции с реактивом метоксибензилуксусной кислоты образуется объемный белый кристаллический осадок, растворимый в растворе аммиака разведенного:

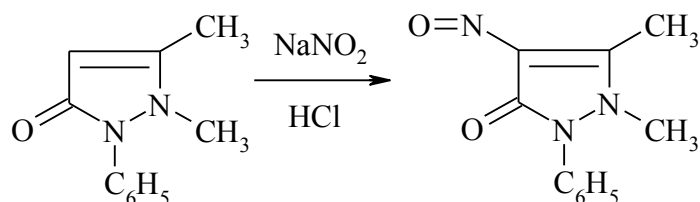


с) Соль натрия, смоченная кислотой хлористоводородной, окрашивает бесцветное пламя в желтый цвет.

Нитраты. а) При взаимодействии нитрат-ионов со смесью нитробензола и кислоты серной в присутствии раствора натрия гидроксида концентрированного и ацетона образуется темно-фиолетовое окрашивание.

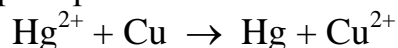
б) Нитраты не обесцвечивают раствор калия перманганата, подкисленный кислотой серной разведенной (отличие от нитритов).

с) Нитриты с антипирином в присутствии кислоты хлористоводородной разведенной образуют зеленое окрашивание (отличие от нитратов):



нитрозоантипирин

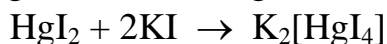
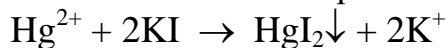
Ртуть. а) При взаимодействии ионов ртути (II) с очищенной медной фольгой образуется темно-серое пятно, которое при натирании становится блестящим. При нагревании фольги в пробирке пятно исчезает:



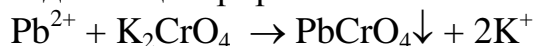
б) При взаимодействии ионов ртути (II) с раствором натрия гидроксида разведенным образуется плотный желтый осадок:



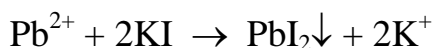
с) При взаимодействии ионов ртути (II) с раствором калия йодида образуется красный осадок, растворимый в избытке этого реактива:



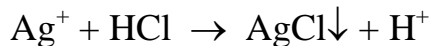
Свинец. а) Субстанцию растворяют в кислоте уксусной. При дальнейшем прибавлении раствора калия хромата образуется желтый осадок, растворимый в растворе натрия гидроксида концентрированном:



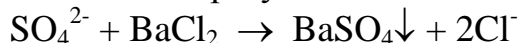
б) К раствору субстанции в кислоте уксусной прибавляют раствор калия йодида; образуется желтый осадок, который растворяется при нагревании. При охлаждении раствора вновь образуется осадок в виде блестящих желтых пластинок:



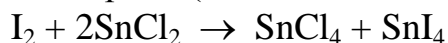
Серебро. При взаимодействии ионов серебра с кислотой хлористоводородной образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака разведенном:



Сульфаты. а) С раствором бария хлорида в присутствии кислоты хлористоводородной разведенной образуют белый осадок:



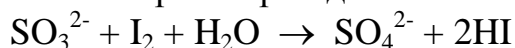
б) К полученной суспензии (см. реакцию а) добавляют раствора йода; желтая окраска не исчезает (отличие от сульфитов и дитионитов), но исчезает при прибавлении раствора олова хлорида (отличие от йодатов):



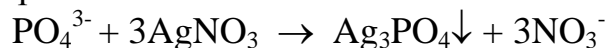
Сульфиты. а) При взаимодействии сульфит-ионов с кислотой хлористоводородной разведенной постепенно выделяется сернистый газ с характерным резким запахом:



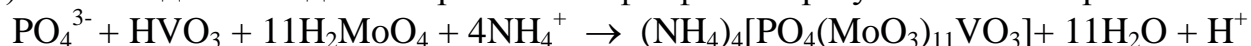
b) Сульфит-ионы обесцвечивают раствор йода:



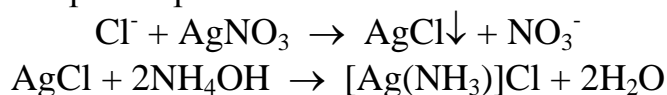
Фосфаты. а) С раствором серебра нитрата фосфаты образуют желтый осадок, растворимый в растворе аммиака:



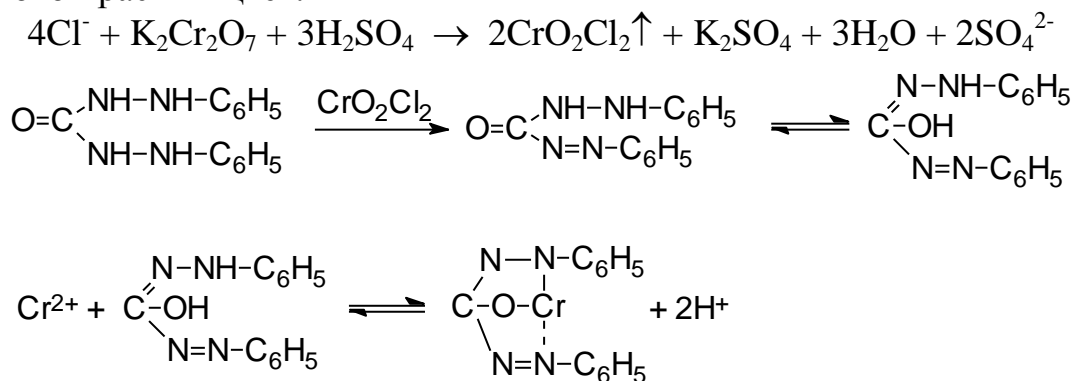
b) С молибденованадиевым реактивом фосфаты образуют желтое окрашивание:



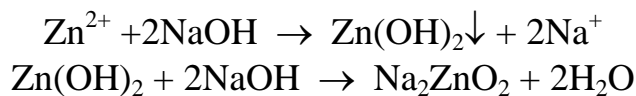
Хлориды. а) При взаимодействии хлоридов с раствором серебра нитрата в присутствии кислоты азотной разведенной образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака:



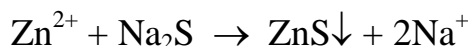
b) После взаимодействия хлоридов с раствором калия дихромата и кислоты серной, бумага, пропитанная раствором дифенилкарбазида, окрашивается в фиолетово-красный цвет:



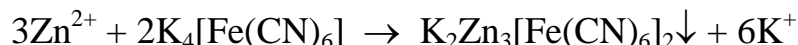
Цинк. а) При взаимодействии ионов цинка с раствором натрия гидроксида концентрированным образуется белый осадок, растворимый в избытке реактива.



При прибавлении к полученному раствору аммония хлорида осадок не образуется, а при прибавлении раствора натрия сульфида – образуется белый хлопьевидный осадок:



b) При взаимодействии ионов цинка с раствором калия ферроцианида образуется белый осадок, нерастворимый в кислоте хлористоводородной разведенной:



Испытания на чистоту

Субстанция может содержать различные посторонние вещества, называемые примесями. Качественный и количественный состав примесей для каждого лекарственного вещества определяется технологией производства, устанавливается экспериментальным путем и строго регламентируется в разделе монографии или АНД «Испытания на чистоту». Данный раздел может включать следующие тесты: прозрачность и степень мутности раствора, окраска раствора, реакция среды, испытания на предельное содержание примесей, определение сухого остатка, воды, остаточных количеств органических растворителей.

Примеси в лекарственных средствах носят не случайный характер, а определяются вполне закономерными источниками.

Источники и причины загрязнения лекарственных средств:

1. В результате получения лекарственных средств. Основные источники примесей – аппаратура, исходное сырье, растворители и другие вещества, которые используют при получении лекарственных средств. Синтетические лекарственные субстанции обычно содержат примеси исходных и промежуточных продуктов органического синтеза, а вещества, получаемые из растительного и животного сырья, нередко имеют примеси посторонних экстрактивных веществ.
2. В результате неправильного хранения, когда не были учтены его свойства или нарушены условия хранения, вследствие чего происходит разложение лекарственного средства, нередко с образованием продуктов, опасных для организма. Таким образом, условия хранения могут явиться причиной недоброкачества лекарственных средств.

Государственная фармакопея регламентирует определение следующих типов примесей:

- механические включения;
- сопутствующие примеси (конкретно указываемые примеси, неназываемые примеси): полупродукты и побочные продукты получения, продукты разложения, и в некоторых случаях посторонние примеси. Для контроля сопутствующих примесей могут применяться различные хроматографические и спектроскопические методы или их комбинации.
- остаточные количества органических растворителей;
- легкообугливающиеся вещества;
- неорганические катионы и анионы.

Способы определения примесей в субстанции:

1. **Химические:** - с использованием и без использования эталонных растворов.

Эталонные растворы – это растворы с точно известной концентрацией определяемого иона. Эталонные растворы готовят согласно требованиям ГФУ, исходя из чувствительности реакции на данный ион.

При выборе реакции для испытания на чистоту общими требованиями являются следующие:

- а) чувствительность реакции в условиях опыта;
- б) специфичность;
- в) воспроизводимость.

Определение примесей проводят колориметрическим или нефелометрическим способами, сравнивая результаты реакций в растворе эталона и в растворе субстанции после добавления к ним соответствующих реактивов.

2. **Физико-химические** (методы спектрофотометрии, хроматографии и др.).

Внешний вид раствора субстанции (прозрачность, окраска) – это визуальные испытания, предназначенные для оценки чистоты субстанции (так как зачастую неизвестно, какие конкретно примеси и в какой концентрации обуславливают опалесценцию либо окраску раствора вещества) и базируются на сравнении опалесценции (или окраски) исследуемого раствора и эталонов.

Определение прозрачности и степени мутности жидкостей (ГФУ)

Прозрачность и степень мутности жидкостей определяют путем сравнения испытуемой жидкости с растворителем или эталоном.

Испытуемую жидкость считают *прозрачной*, если она выдерживает сравнение с водой или растворителем, или её мутность не превышает мутность эталона I.

40-мм слой испытуемой жидкости сравнивают с 40-мм слоем свежеприготовленного эталона в пробирках с внутренним диаметром от 15 до 25 мм, просматривая образцы вдоль вертикальной оси пробирок на черном фоне.

Эталонами для определения степени мутности служат взвеси из гидразина сульфата и гексаметилентетрамина. Эталонов мутности согласно ГФУ – четыре.

Определение степени окраски жидкости (ГФУ)

Раствор считают *бесцветным*, если он выдерживает сравнение с водой или растворителем или окрашен не более интенсивно, чем эталон В₉.

Окраску жидкости определяют визуально путем сравнения с соответствующим эталоном. Исследуемые жидкости берут в равных количествах с эталонными растворами. Сравнение проводят в пробирках одинакового стекла и диаметра. Окраска испытуемого образца должна быть идентична эталону или приближена к отмеченной окраске, не превышая ее по интенсивности, но несколько отличная по тону.

Эталонные растворы готовят из основных, которые, в свою очередь получают смешиванием исходных растворов.

Исходные растворы (3):

Желтый раствор (раствор железа (III) хлорида в кислоте хлористоводородной).

Красный раствор (раствор кобальта хлорида в кислоте хлористоводородной).

Голубой раствор (раствор меди сульфата в кислоте хлористоводородной).

Основные растворы (5):

получают смешиванием исходных растворов:

Эталоны готовят из основных растворов путем разбавления их раствором кислоты хлористоводородной 10 г/л.

Есть эталоны коричневых оттенков – шкала В;
 коричневато-желтых оттенков – шкала ВУ;
 желтых оттенков – шкала У;
 зеленовато-желтых оттенков – шкала ГУ;
 красных оттенков – шкала R.

Определение степени окраски жидкостей проводят одним из двух методов:

Метод I. 2,0 мл испытуемой жидкости сравнивают с 2,0 мл эталона или воды или растворителя, просматривая образцы в пробирках с наружным диаметром 12 мм перпендикулярно оси пробирок на белом фоне.

Метод II. 40-мм слой испытуемой жидкости сравнивают с 40-мм слоем эталона или воды или растворителя в пробирках с внутренним диаметром от 15 до 25 мм, просматривая образцы вдоль вертикальной оси пробирок на белом фоне.

Сравнение степени окраски жидкости с эталонами (В,ВУ,У,ГУ, R)₁₋₃ проводят по методу I; а с эталонами (В,ВУ,У,ГУ, R)₄₋₉ – по методу II.

Определение реакции среды (рН)

Важную информацию о степени чистоты препарата, его подлинности дает значение рН его раствора. По этому значению можно судить о наличии примесей кислых или щелочных продуктов. Реакция (рН) среды является характеристикой химических свойств вещества. Степень кислотности или основности растворов необходимо учитывать при выполнении испытаний доброкачественности лекарственных препаратов и количественного определения. От значений рН растворов зависят сроки хранения лекарственных веществ, а также особенности их применения. Важное значение реакция среды имеет для инъекционных растворов, рН которых должно приближаться к рН сыворотки крови (чтобы они не оказывали раздражающего действия).

При определении реакции среды раствора ГФУ рекомендует использовать два метода: инструментальный и индикаторный (колориметрический или определение кислотности и/или щелочности).

Потенциометрический метод (физико-химический (электрохимический) метод) определения рН основан на измерении электродвижущей силы элемента, составленного из стандартного электрода (с известным значением потенциала) и индикаторного электрода, потенциал которого зависит от рН испытуемого раствора. Для установления рН среды используют потенциометры или рН-метры различных марок. Потенциометрический способ определения рН отличается от колориметрического более высокой точностью и обычно используется для анализа инъекционных растворов.

Индикаторный метод определения рН основан на свойстве индикаторов изменять свою окраску при определенных интервалах значений рН среды. Интервалы перехода окраски различных индикаторов приведены в таблице ГФУ: «Зависимость между реакцией среды, приблизительным значением рН и цветом индикаторов».

Испытания на предельное содержание примесей

В разделе ГФУ «Испытания на предельное содержание примесей», приводятся методы контроля неспецифических примесей, в основном неорганических катионов и анионов.

Испытание на хлориды

Испытание основано на реакции:



Создают нейтральную среду, добавляя кислоту азотную или раствор аммиака. Затем подкисляют кислотой азотной и выливают эту смесь в раствор серебра нитрата, перемешивают и сравнивают через 5 мин опалесценцию испытуемого и эталонного растворов.

Азотнокислая среда обусловлена тем, что в воде может быть уголекислота, которая способна образовывать осадок серебра карбоната ($\downarrow \text{Ag}_2\text{CO}_3$) белого цвета. В щелочной среде образуется серебра гидроксид ($\downarrow \text{AgOH}$), который переходит в серебра оксид ($\downarrow \text{Ag}_2\text{O}$) и выпадает в осадок. С другими кислотами хлорид-ион также образует осадок белого цвета, например, ($\downarrow \text{Ag}_2\text{SO}_4$), кислота хлористоводородная вводит одноименный ион.

Испытание на сульфаты

Это испытание основано на реакции:



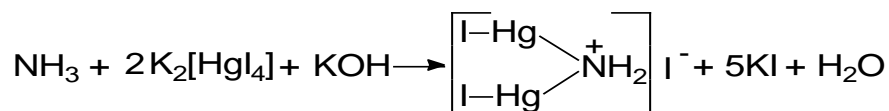
Растворы доводят до нейтральной реакции как указано в монографии ГФУ, затем добавляют кислоту уксусную и раствор бария хлорида. Для увеличения чувствительности реакции к испытуемому раствору прибавляют 1,5 мл эталонного раствора сульфат-иона (10 ppm).

Реакция проводится в уксуснокислой среде, так как бария хлорид осаждает не только сульфаты, но и дает осадки со всеми анионами первой группы (карбонат-ион, фосфат-ион, тиосульфат-ион).

Испытание на соли аммония

Метод А.

Реактивом для определения этой примеси служит щелочной раствор калия тетраидмеркурата (реактив Несслера):



Через 5 мин желтое окрашивание испытуемого раствора по интенсивности не должно превышать окрашивание эталона.

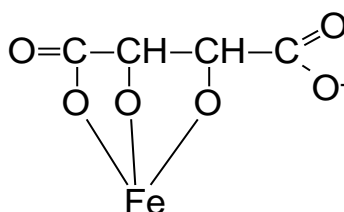
Метод В. Реактивом служит серебряно-марганцевая бумага. К веществу прибавляют магния оксид тяжелый, выделяющийся аммиак взаимодействует с

серебряно-марганцевой бумагой, помещенной под пробкой сосуда. Сосуд выдерживают при 40 °С в течение 30 мин.

$2\text{AgNO}_3 + \text{MnSO}_4 + 4\text{NH}_3 + 2\text{H}_2\text{O} \rightarrow 2\text{Ag}\downarrow + \text{MnO}_2\downarrow + (\text{NH}_4)_2\text{SO}_4 + 2\text{NH}_4\text{NO}_3$
Серая окраска серебряно-марганцевой бумаги, полученная в опыте с испытуемым раствором, должна быть не интенсивнее окраски серебряно-марганцевой бумаги, полученной в опыте с эталоном.

Метод С. Применяют для образцов, содержащих щелочноземельные и тяжелые металлы. К раствору анализируемого вещества прибавляют раствор натрия гидроксида разведенного и раствор натрия карбоната. Осадок карбонатов щелочноземельных или тяжелых металлов отфильтровывают. В фильтрате определяют примесь солей аммония взаимодействием с раствором калия тетраидмеркурата щелочного.

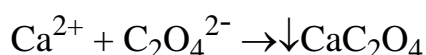
Метод Д. Применяют для образцов, содержащих примесь железа. Железо (III) связывают в комплекс путем прибавления раствора калия-натрия тартрата и раствора натрия гидроксида разведенного:



После этого соли аммония определяют по реакции со щелочным раствором калия тетраидмеркурата.

Испытание на соли кальция

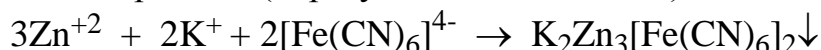
Реактивом для определения примеси солей кальция служит раствор аммония оксалата – образуется белый мелкокристаллический осадок или беловатая муть:



Реакцию проводят в уксуснокислой среде в присутствии эталонного раствора кальция спиртового Р.

Испытание на соли цинка

Испытание проводят с раствором калия ферроцианида в присутствии кислоты хлористоводородной (образуется белый осадок):



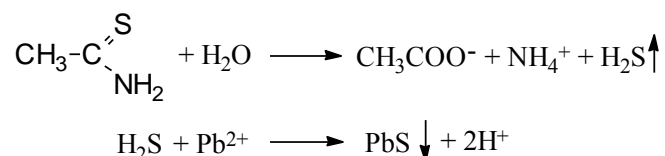
Если в субстанции есть примесь железа (III), то ее удаляют, предварительно добавляя раствор аммиака разведенного (образуется железа (III) гидроксид, осадок которого отфильтровывают, а в подкисленном фильтрате определяют примесь цинка).

Испытание на соли тяжелых металлов

Метод А.

Примесь тяжелых металлов определяют с помощью тиацетамидного реактива в присутствии буферного раствора (рН 3,5). Образуется коричневое окрашивание.

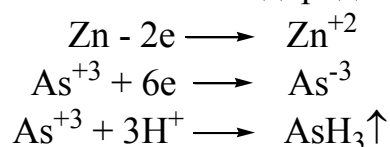
Параллельно, кроме эталонного и испытуемого растворов, готовят холостой опыт, используя смесь 10 мл воды и 2 мл испытуемого раствора.



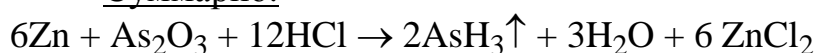
В методах В, С, D, Е, F используется тот же реактив, но проводится соответствующая подготовка пробы к анализу.

Испытания на мышьяк

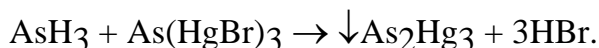
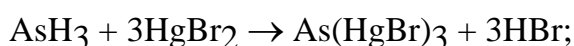
Метод А. Основан на восстановлении мышьяка из его соединений цинком в кислой среде до мышьяковистого водорода.



Суммарно:

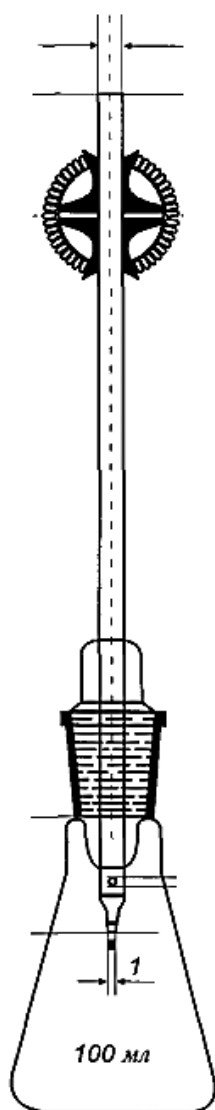


Далее мышьяковистый водород вступает в реакцию с ртутю бромидом (ртутно-бромидная бумага), при этом образуется несколько продуктов:



После промывания в воде и высушивания, на ртутно-бромидной бумаге остается пятно от светло-желтого ($\text{AsH}_2(\text{HgBr})$) до темно-коричневого (As_2Hg_3), интенсивность которого зависит от концентрации примеси мышьяка. Прибор для определения примеси мышьяка описан в ГФУ и представлен на рисунке.

Определение проводят в двух приборах: I – с испытуемой субстанцией; II – с эталонным раствором. Реакция протекает в присутствии раствора олова (II) хлорида (являясь сильным восстановителем, он нейтрализует действие возможных окислителей); гранулированного цинка, кислоты хлористоводородной разведенной



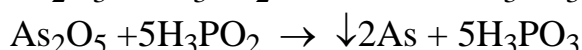
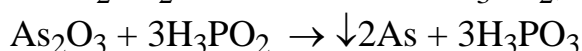
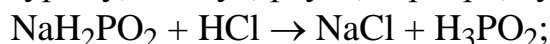
Прилад для випробування на арсен (метод А)

и раствора калия йодида.

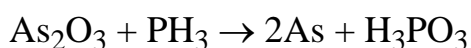
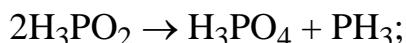
Для улавливания сероводорода и сернистого газа (которые могут образовывать осадки черного цвета с ртути бромидом (Hg, HgS)) в нижнюю трубку помещают вату или бумагу, пропитанную свинца ацетатом.

Температура водяной бани не должна превышать 40°C.

Метод В. Испытание основано на восстановлении соединений мышьяка реактивом гипохлорита (в присутствии кислоты хлороводородной и калия йодида) до металлического мышьяка. Этот метод применяется в случаях определения, наряду с мышьяком, примесей селена и теллура, а также в образцах, содержащих сурьму, висмут, ртуть, серебро, сульфиды и сульфиты.



Процесс восстановления мышьяка идет в две стадии:



В зависимости от концентрации примеси мышьяка образуется бурый осадок или бурое окрашивание. Реакцию проводят при нагревании на водяной бане в течение 15 минут.

Метод В менее чувствителен, чем метод А.

Испытание на соли железа

Растворы солей железа с раствором кислоты тиогликолевой, в присутствии кислоты лимонной и раствора аммиака, образуют соединения, окрашенные в розовый цвет:

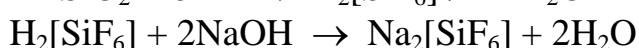
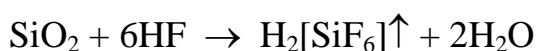


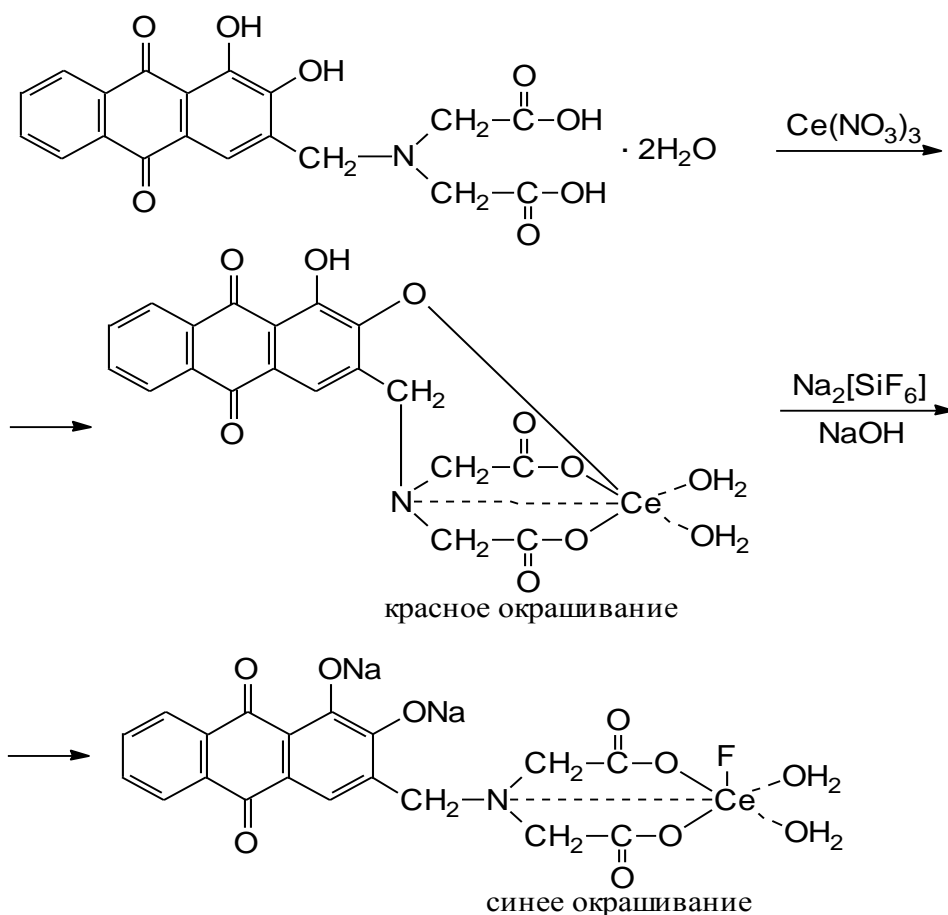
Испытание на фториды

Испытания проводят в специальном приборе. Вещество смешивают с песком, прибавляют кислоту серную разведенную, нагревают и собирают отгон в колбу, которая содержит натрия гидроксид и фенолфталеин.

Параллельно проводят опыт с раствором эталона.

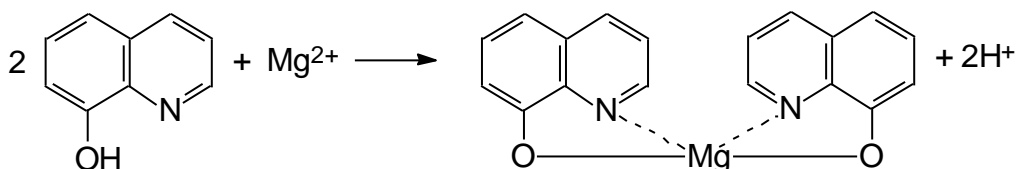
К испытуемому и эталонному растворам прибавляют реактив – аминотетрагидроксиэтановую кислоту – синяя окраска, которая появляется вместо первоначальной красной, должна быть не более интенсивной чем окраска эталона:





Испытание на соли магния

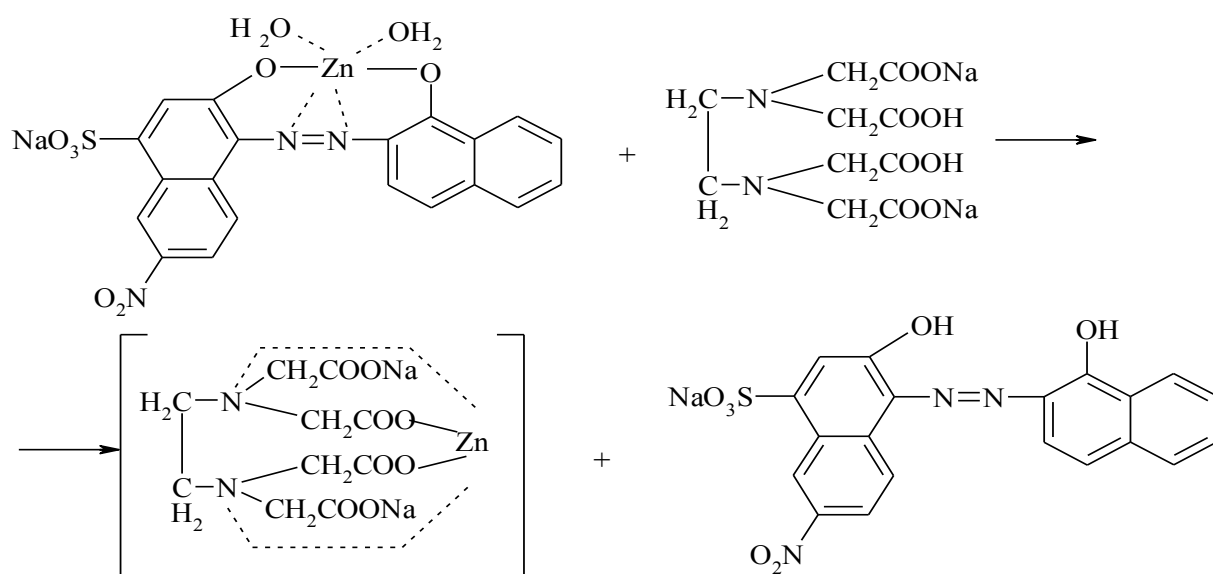
Испытание основано на реакции взаимодействия солей магния с раствором гидросихнолина в хлороформе.



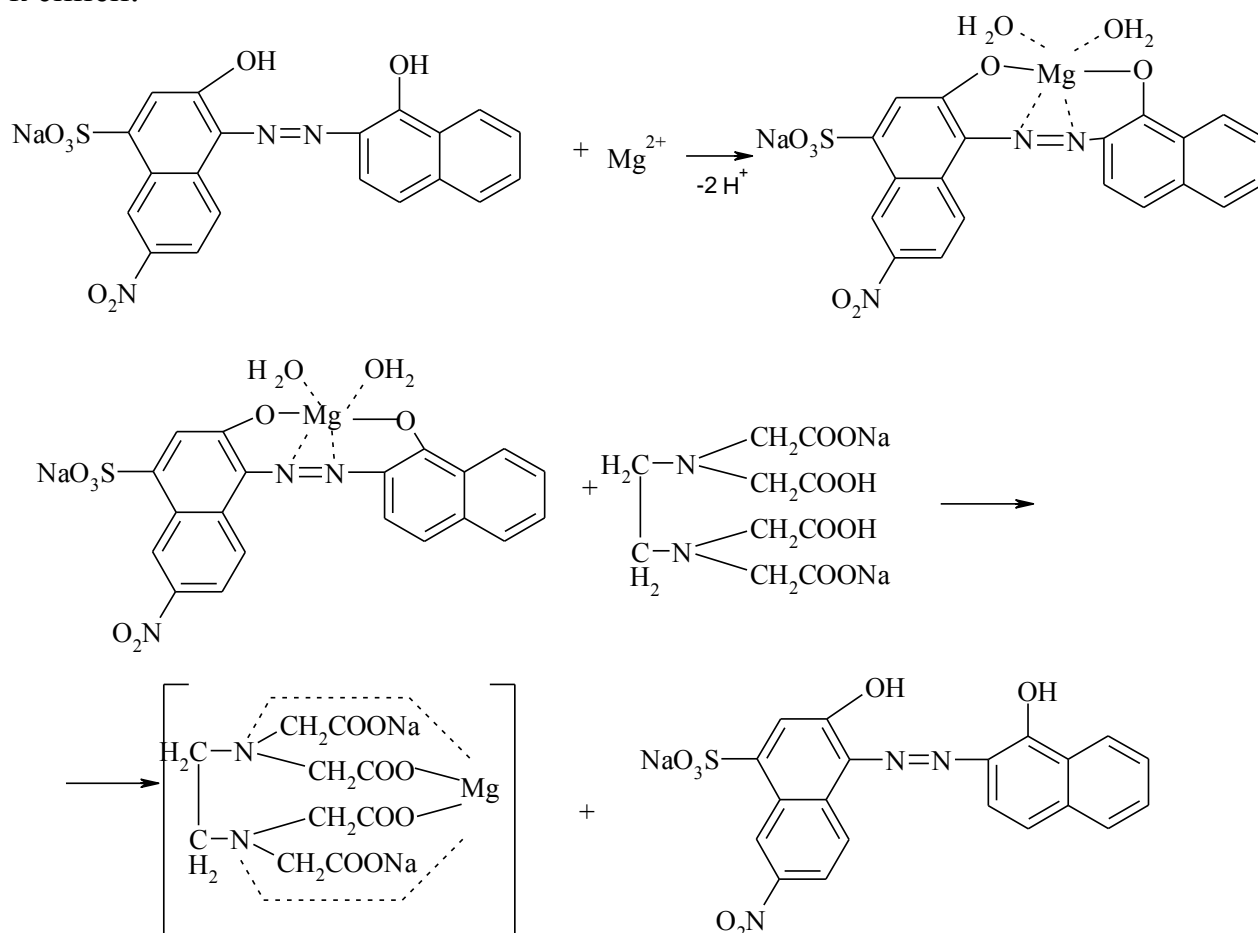
Определение проводят в присутствии динатрия тетрабората при pH 8,8-9,2, бутиламина и триэтанолamina. Появляется желто-зеленое окрашивание органического слоя.

Испытание на соли магния и щелочноземельные металлы

К раствору соли цинка в присутствии гидросиламина гидрохлорида и буферного раствора аммония хлорида (pH 10,0) прибавляют индикаторную смесь протравного черного. Нагревают до 40°C и прибавляют 0,01 М раствор натрия эдетата до перехода окраски раствора от фиолетовой к синей.



К полученному раствору прибавляют испытуемый раствор. Если окраска раствора становится фиолетовой, снова титруют до перехода окраски раствора к синей.

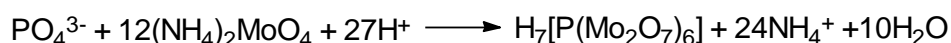


На второе титрование должно израсходоваться определенное количество 0,01 М раствора натрия эдетата.

Испытание на фосфаты

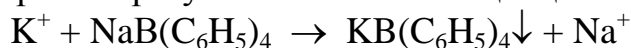
Определение примеси фосфатов проводят с сульфомолибденовым реактивом в присутствии олова (II) хлорида, в сравнении с эталонным

раствором фосфатов – синяя окраска испытуемого раствора не должна быть более интенсивной, чем окраска эталона:



Испытание на соли калия

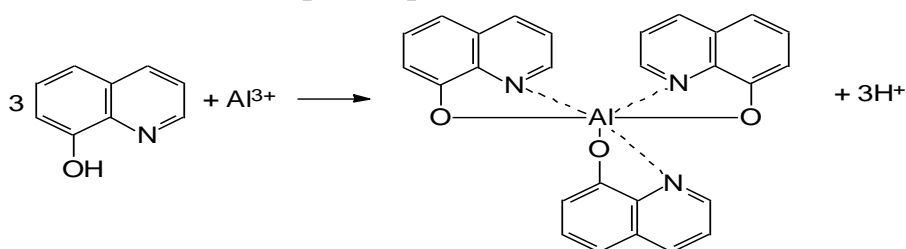
При взаимодействии солей калия со свежеприготовленным раствором натрия тетрафенилбората образуется белая опалесценция:



Испытание на соли алюминия

Испытание основано на взаимодействии солей алюминия с раствором гидроксихинолина в хлороформе.

Параллельно проводят аналогичные испытания с эталонным раствором и холостым раствором. Измеряют интенсивность флюоресценции испытуемого раствора, эталона и холостого раствора.



Определение потери в массе при высушивании и воды

Данные испытания вводят для контроля содержания летучих веществ и (или) влаги в субстанции. Вода в лекарственном веществе может содержаться в виде капиллярной, абсорбционно-связанной, химически связанной (гидратной и кристаллогидратной) или свободной.

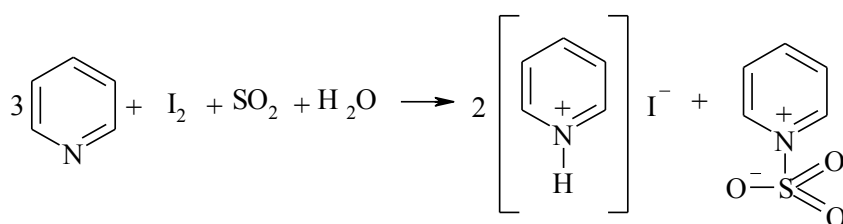
I. Определение воды полумикрометодом (метод К.Фишера) (ГФУ).

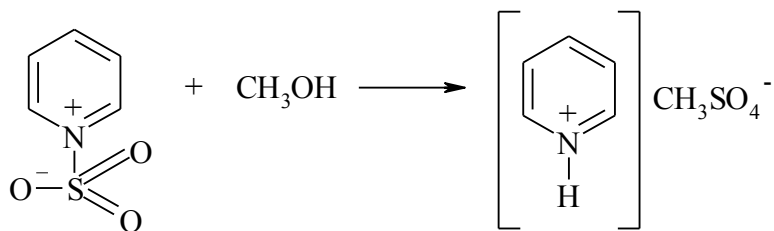
Реактив Фишера представляет собой раствор серы (IV) оксида, йода и пиридина в метаноле. С помощью йодсернистого реактива можно определить быстро и точно любые количества воды как в органических, так и в неорганических соединениях. Метод позволяет определять как гигроскопическую, так и кристаллизационную воду.

В основе реакции лежит окисление сернистого ангидрида йодом в присутствии воды:



Реакция обратима. Для того, чтобы связать выделяющуюся кислоту йодистоводородную, а также понизить летучесть сернистого ангидрида, реакцию необходимо проводить в присутствии пиридина. Пиридин, как слабое основание, связывает кислоту йодистоводородную и сернистый ангидрид:





Метод очень чувствителен к влаге, но не применим к соединениям, реагирующим с одним или несколькими компонентами реактива. Конец титрования определяют визуально по изменению окраски от желтой до красновато-коричневой (в этом случае – с контрольным опытом) или электрометрически.

II. Определение воды методом отгона (ГФУ).

Отгонка воды производится с помощью органических растворителей (толуол и др.), с которыми вода дает азеотропные смеси (более низкая температура кипения у смеси, чем у каждого из них). Затем измеряется объем воды в отгоне. Метод часто применяют при исследовании лекарственного сырья.

III. Потеря в массе при высушивании (ГФУ).

Навеску вещества помещают во взвешенный бюкс и высушивают до постоянной массы (условия высушивания указаны в соответствующей статье). Постоянная масса считается достигнутой, если результаты двух последующих взвешиваний отличаются не более чем на 0,5 мг; интервал времени между двумя взвешиваниями определяется свойствами и количеством высушиваемого остатка.

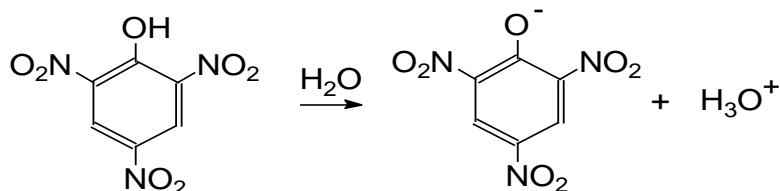
Возможные методы определения воды:

I. Газовольюметрический метод. Основан на определении объема газа, выделяющегося при взаимодействии воды с реактивом, который при этом выделяет газообразные продукты, например, с карбидом кальция:



II. Пикратный метод.

Неионизированные молекулы пикриновой кислоты бесцветны, а в присутствии воды кислота ионизирует с образованием анионов желтого цвета:



Этот метод дает возможность определить влагу количественно – колориметрически, в сравнении со стандартом.

Количественное определение.

Проводят определение основного действующего вещества с использованием соответствующих химических или физико-химических методов.

Литература.

1. Державна фармакопея України. – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
2. Державна фармакопея України. – 1-е вид., Доповнення 1. – Х.: РІРЕГ, 2004. – 494 с.
3. Государственная фармакопея СССР. XI издание. Выпуск I. – М.: Медицина, 1987. – 334 с.
2. Государственная фармакопея СССР. XI издание. Выпуск II. – М.: Медицина, 1989. – 398 с.
3. Государственная фармакопея СССР. X издание. – М.: Медицина, 1968. – 1079 с.
4. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. – В 2 ч. Ч.1. Общая фармацевтическая химия: Учеб. для фармац. ин-тов и фак. мед. ин-тов. – М.: Высш. шк., 1993. – 432 с.
5. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. – В 2 ч. Ч.1. Специальная фармацевтическая химия: Учеб. для фармац. ин-тов и фак. мед. ин-тов. – Пятигорск, 1996. – 608 с.
6. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. – М.: Медицина, 1986. – 768 с.
7. Мелентьева Г.А. Фармацевтическая химия. – В 2-х Т. – М.: Медицина, 1976. – Т. I. – 780 с., Т. II. – 827 с.
8. Туркевич М. Фармацевтична хімія. – Київ: Вища школа, 1973. – 495 с.
9. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии. /Под ред. А.П. Арзамасцева. – М.: Медицина, 1987. – 303 с.
10. Анализ фармацевтических препаратов и лекарственных форм. /Н.П. Максютин, Ф.Е. Каган и др. – Киев: Здоров'я, 1976. – 248 с. Л.А. Кириченко и др. – Киев: Здоров'я, 1984. – 224 с.
11. Методы анализа лекарств. / Н.П. Максютин, Ф.Е. Каган, Л.А. Кириченко и др. – Киев: Здоров'я, 1984. – 224 с.
12. Кулешова М.И., Гусева Л.Н., Сивицкая О.К. Анализ лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках. – М.: Медицина, 1989. – 288 с.
13. Справочник провизора-аналитика. /Под ред. Д.С. Волоха и Н.П. Максютин. – Киев: Здоров'я, 1989. – 200 с.
14. Лабораторные работы по фармацевтической химии. /Под ред. В.Г. Беликова. – М.: Высшая школа, 1989. – 375 с.
15. Полюдек-Фабини Р., Бейрих Т. Органический анализ: Пер. с нем. – Л.: Химия, 1981. – 624 с.
16. Брутко Л.И., Гриценко С.В. Руководство по количественному анализу лекарственных препаратов. – М.: Медицина, 1978. – 256 с.
17. Кирхнер Ю. Тонкослойная хроматография: В 2-х т.; Пер. с англ. — М.: Мир, 1981; Т.1. – 616 с.; Т.2. – 523 с.
18. Мазор Л. Методы органического анализа: Пер. с англ. — М.: Мир, 1986. – 584 с.
19. Методы идентификации фармацевтических препаратов. /Н.П. Максютин, Ф.Е. Каган и др. – Киев: Здоров'я, 1978. – 240 с.
20. Машковский М.Д. Лекарственные средства : пособие для врачей. — Харьков: Торсинг, 1997. – 2 т. – 13-е изд. Т. I – 560 с., Т. II – 592 с.
21. Рубцов М.В., Байчиков А.Г. Синтетические химико-фармацевтические препараты. – М.: Медицина, 1971. – 328 с.
22. Погодина Л.И. Анализ многокомпонентных лекарственных форм. – Минск: Высшейш. шк., 1985. – 240 с.
23. Технология и стандартизация лекарств. Сб. научных трудов ГНЦЛС /Под ред. В.П. Георгиевского и Ф.А. Конева. – Харьков: ООО «Рирег», 1996. – 777 с.
24. British Pharmacopoeia, 1999. – CD-ROM, v. 3.0.
25. European Pharmacopoeia. Third Edition. Supplement, 1998. Council of Europe Strasbourg.
26. Надлежащая производственная практика лекарственных средств /Под ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П. Безуглой. – К.: «Морион», 1999. – 896 с.