

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Минздрава России (Сеченовский Университет)

Кафедра фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева

РАБОЧАЯ ТЕТРАДЬ
ПО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Часть 1

*для самостоятельной и аудиторной работы студентов, обучающихся
по специальности 33.05.01 ФАРМАЦИЯ*

учебный год _____

студент _____

группа _____

преподаватель _____

УДК 54:615.12(076.1)

ББК 24+52.8

P13

**Под редакцией заведующей кафедрой фармацевтической
и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева,
доктора фармацевтических наук,
профессора Раменской Галины Владиславовны**

P13 **Рабочая тетрадь по фармацевтической химии. Часть 1 : учебное пособие / Под ред. Р.Г. Раменской (2-е издание, дополненное). ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). — Москва : Издательство Сеченовского Университета, 2022. — 150 с.**

Учебное пособие предназначено для самостоятельной подготовки студентов к практическим занятиям, аудиторной работе, и подготовки к итоговому контролю.

Учебное пособие выполнено в виде рабочей тетради, содержит вопросы и задания по всем разделам фармацевтической химии.

Пособие предназначено для студентов медицинских и фармацевтических вузов и факультетов, обучающихся по специальности 33.05.01 «Фармация» по дисциплине «Фармацевтическая химия», а также для ординаторов, аспирантов и преподавателей.

УДК 54:615.12(076.1)

ББК 24+52.8

© ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет), 2022
© Издательство Сеченовского Университета, 2022

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

Андрианова Ольга Павловна	кандидат фармацевтических наук, доцент
Антонов Сергей Александрович	
Балыклова Ксения Сергеевна	кандидат фармацевтических наук
Власов Александр Михайлович	кандидат фармацевтических наук
Волкова Екатерина Алексеевна	
Гегечкори Владимир Ираклиевич	
Горпинченко Наталия Васильевна	кандидат фармацевтических наук
Дементьев Сергей Петрович	кандидат фармацевтических наук
Карташов Владислав Сергеевич	доктор фармацевтических наук, профессор
Касумова Калерия Викторовна	
Кокорекин Владимир Алексеевич	кандидат фармацевтических наук
Кузина Вера Николаевна	кандидат фармацевтических наук
Кулинич Юлия Игоревна	кандидат фармацевтических наук
Медведев Юрий Владимирович	кандидат фармацевтических наук
Мельников Евгений Сергеевич	
Печенников Валерий Михайлович	кандидат фармацевтических наук, доцент
Прокофьева Вера Ивановна	доктор фармацевтических наук, профессор
Родионова Галина Михайловна	кандидат фармацевтических наук, доцент
Рыженкова Александра Петровна	кандидат фармацевтических наук, доцент
Садчикова Наталья Петровна	доктор фармацевтических наук, профессор
Смирнов Валерий Валерьевич	кандидат фармацевтических наук
Толкачева Анна Валентиновна	кандидат фармацевтических наук
Филатова Ирина Сергеевна	
Чернова Светлана Викторовна	кандидат фармацевтических наук, доцент
Чугаев Дмитрий Владиславович	кандидат фармацевтических наук
Чумакова Зинаида Васильевна	кандидат фармацевтических наук
Щепочкина Ольга Юрьевна	кандидат фармацевтических наук, доцент

С каждым годом медицина обогащается все большим количеством новых лекарственных препаратов, вводятся эффективные и более совершенные методы анализа лекарственных средств, позволяющие с необходимой точностью и быстротой определять их качество.

Несмотря на важность теоретических аспектов аналитической химии, фармакопейный анализ в первую очередь призван решать практические задачи контроля качества лекарственных средств.

В предлагаемых рабочих тетрадях сделана попытка отразить имеющиеся достижения фармацевтической химии в области анализа лекарственных препаратов с учетом требований Государственной Фармакопеи XIII.

В основу изложения материала положен принцип химической классификации. Лекарственные препараты неорганической природы рассматриваются в соответствии с периодической системой элементов Менделеева Д.И. Органические лекарственные препараты – в соответствии с химической классификацией, принятой в программе фармацевтической химии.

Основные блоки:

- Неорганические лекарственные средства
- Алифатические и алициклические органические соединения
- Ароматические лекарственные средства
- Гетероциклические лекарственные средства

В каждой рабочей тетради студенты самостоятельно выполняют практические задания и записывают уравнения химических реакций по разделам «Описание», «Подлинность», «Количественное определение» и другим разделам нормативной документации ГФ XI, ГФ XII, ГФ XIII и Европейской Фармакопеи.

Цель создания рабочих тетрадей заключается в формировании у студентов единого и системного подхода к анализу лекарственных препаратов на основе знаний общих закономерностей, приобретенных в курсах теоретических, биологических дисциплин и современной фармацевтической химии.

ОГЛАВЛЕНИЕ

<i>Тема 1. Введение и общие фармакопейные методы анализа</i>	6
<i>Тема 2. Неорганические лекарственные средства</i>	45
<i>Тема 3. Органические ЛС. Алифатические углеводороды, спирты, эфиры. Углеводы. Функциональный анализ</i>	71
<i>Тема 4. Алифатические карбоновые кислоты и оксикислоты. Алифатические аминокислоты</i>	93
<i>Тема 5. Бета-лактамы. Аминогликозиды. Производные терпенов. Производные циклопентанпергидрофенантрена</i>	113
<i>Список литературы</i>	148

Рабочая тетрадь по фармацевтической ХИМИИ

Фармацевтическая химия

ТЕМА 1

ВВЕДЕНИЕ И ОБЩИЕ ФАРМАКОПЕЙНЫЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ изучает способы получения лекарственных средств, их биологическую активность, физические и химические свойства, а также методы качественного и количественного анализа. Основные задачи фармацевтической химии: получение биологически активных веществ и их исследование; выявление закономерности между строением

и биологической активностью химических соединений; совершенствование оценки качества лекарственных средств для обеспечения их максимальной терапевтической эффективности и безопасности; исследование и разработка методов анализа лекарственных веществ в биологических объектах для токсикологического и эколого-фармацевтического мониторинга.

Химическая энциклопедия,
А.П. Арзамасцев

Задачи фармацевтической химии

Перечислите основные задачи, решаемые фармацевтической химией как прикладной дисциплиной:

- 1 _____
- 2 _____
- 3 _____
- 4 _____
- 5 _____
- 6 _____
- 7 _____
- 8 _____

NB! Для домашней работы по части №1 тетради потребуются:

1. Государственная фармакопея XIII издания.
 2. Федеральный закон ФЗ-61 «Об обращении лекарственных средств».
 3. Фармацевтическая химия / Г.В. Раменская. – М.: , 2014. – С. 7-28.
 4. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: учеб. пособ./ Э.Н. Аксенова, О.П. Андрианова, А.П. Арзамасцев и др. – М.: Медицина, 2001. — С. 54–2.
 5. Лекции по фармацевтической химии.
 6. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии / Под ред. Г.В. Раменской. – М.: Лаборатория знаний, 2016.
- Дополнительная литература: Беликов, В.Г. Фармацевтическая химия / В.Г. Беликов. М.: МЕДэкспрес-информ, 2007. – С. 70–96.

Исходный уровень

Решите предложенные задачи, используя знания органической и аналитической химии, для удобства записи решения и ответов используйте оставленное место в рабочей тетради.

Задание 1

При количественном определении парацетамола в исходном сырье (субстанции) титрование проводят в соответствии с ГФ 12 по следующей методике:

Около 0,25 г (точная навеска) субстанции кипятят с обратным холодильником с 10 мл 50% раствора серной кислоты в течение 1 ч. Холодильник промывают 30 мл воды, количественно переносят содержимое колбы в сосуд для диазотирования, разбавляют водой до 80 мл, прибавляют 1 г калия бромида и титруют нитритометрически (0,1 М раствором натрия нитрита). Конец титрования устанавливают по йодкрахмальной бумаге. (фильтровальная бумага, пропитанная крахмалом и калия йодидом)

Напишите 3 соответствующие реакции (1 — гидролиз, 2 — собственно титрование, 3 — установление точки эквивалентности). Рассчитайте объем титранта, пошедшего на титрование субстанции соответствующей требованиям фармстатьи.

Требование фармстатьи: содержание парацетамола от 99,9% до 101,0%
М.М. парацетамола 151;

Задание 2

Аскорбиновая кислота является сильным восстановителем, это свойство применяется в ее анализе. Предложите окислители для качественного и количественного анализа. Напишите схемы взаимодействия этих окислителей с аскорбиновой кислотой.

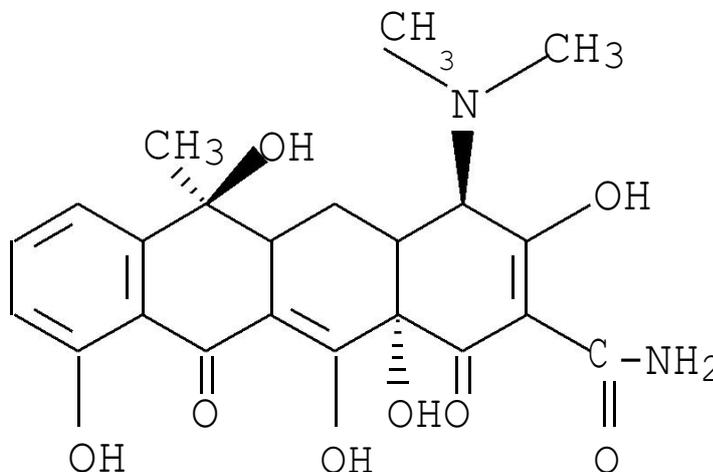
Задание 3

В фармакопейном анализе реакцией подлинности на анионы галогенидов: хлориды, бромиды и иодиды является осадительная реакция с серебра нитратом в присутствии HNO_3 . Предложите способ отличия соответствующих осадков друг от друга, а также другие способы идентификации галогенидов, позволяющие их различить. Подтвердите написанием уравнения реакций.

Задание 4

В представленной формуле антибиотика—тетрациклина выделите (обведите) следующие функциональные группы (расставьте также номера):

- 1 – кислотный центр
- 2 – основной центр
- 3 – фенольный гидроксил
- 4 – енольный гидроксил
- 5 – вторичный спиртовой гидроксил
- 6 – карбамидная группа
- 7 – третичная аминогруппа
- 8 – кетогруппа
- 9 – наиболее реакционно способный центр для реакций электрофильного замещения S_e



Федеральный закон Российской Федерации
от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ
«Об обращении лекарственных средств»

ВЫПИШИТЕ
ИЗ ЗАКОНА
ОПРЕДЕЛЕНИЯ
НЕКОТОРЫХ
ТЕРМИНОВ И
ВЫДЕРЖКИ
ИЗ СТАТЕЙ,
НАИБОЛЕЕ
ВАЖНЫХ ДЛЯ
КОНТРОЛЯ
КАЧЕСТВА ЛС

Статья 4. Основные понятия, используемые в настоящем
Федеральном законе:

ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО _____

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ СУБСТАНЦИЯ _____

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА _____

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ _____

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА _____

КАЧЕСТВО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА _____

ФАЛЬСИФИЦИРОВАННОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО _____

НЕДОБРОКАЧЕСТВЕННОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО _____

Настоящий
Федеральный закон
регулирует
отношения,
возникающие в связи
с обращением -
разработкой,
доклиническими
исследованиями,
клиническими
исследованиями,
экспертизой,
государственной
регистрацией, со
стандартизацией и
с контролем качества,
производством,
изготовлением,
хранением,
перевозкой, ввозом
на территорию
Российской
Федерации, вывозом
с территории
Российской
Федерации,
рекламой, отпуском,
реализацией,
передачей,
применением,
уничтожением
лекарственных
средств

КОНТРАФАКТНОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО _____

ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ _____

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ _____

НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ _____

Статья 7. Разработка и издание государственной фармакопеи, размещение данных о ней

1. Под государственной фармакопеей понимается _____

2. Государственная фармакопея издается _____

_____ за счет средств федерального бюджета и подлежит переизданиям не реже чем один раз в _____ лет, в период между которыми издаются приложения к государственной фармакопее, содержащие _____ и (или) _____, утвержденные после издания или переиздания государственной фармакопеи.

**ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАКОПЕЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
XIII ЧАСТЬ 1
ВВЕДЕНИЕ**

Дата издания ГФ XIII _____ Года издания предыдущих фармакопей _____

Государственная фармакопея XIII включает _____ ОФС и _____ ФС.

Перечислите основные разделы фармакопеи:

(по оглавлению заголовки 1,2 и 3 уровня)

Для знакомства с ГФ XIII изучите раздел Введение (стр. 25–54)
<http://femb.ru/feml>

ПРАВИЛА ПОЛЬЗОВАНИЯ ФАРМАКОПЕЙНЫМИ СТАТЬЯМИ (ОФС 1.1.0001.15)

Настоящая общая фармакопейная статья определяет правила _____

_____.

В разделе Описание, указывают характеристики физического состояния и цвет лекарственного средства; если необходимо, приводят информацию о _____.

Твердые субстанции могут быть

Характеристика частиц порошка	Содержание фракции частиц, %	Размер регламентируемой фракции, мм
Крупнокристаллический		
Кристаллический		
Мелкокристаллический		
Аморфный		

Характеристики кристалличности и гигроскопичности в описании приводятся для информации и испытанию _____.

Цвет лекарственного средства следует характеризовать названиями: _____

_____ При оттеночных цветах на первом месте указывают тот цвет, который _____, а затем через дефис – _____ (например, _____).

Слабоокрашенные образцы имеют оттенок цвета, название которого характеризуют суффиксом _____ (например, _____) или добавляют приставку «_____» (например, «_____»).

Цвет твердых веществ следует определять на _____ фоне (белая плотная или фильтровальная бумага) при _____ свете в условиях _____.

Небольшое количество вещества (_____) помещают на _____ и без нажима равномерно распределяют по поверхности бумаги так, чтобы _____.

Запах. Запах следует характеризовать терминами: _____

_____. Если запах не охарактеризован, то подразумевается его отсутствие у анализируемого лекарственного средства.

Испытание проводят _____ после вскрытия упаковки. _____ г лекарственного средства равномерно распределяют на _____; через _____ мин определяют запах на расстоянии _____ см. В случае легко летучих жидких лекарственных средств наносят _____ мл испытуемого образца на _____ и запах определяют _____ после нанесения, если нет других указаний.

Масса. Массу следует считать постоянной, если разность результатов двух последующих взвешиваний не превышает _____ г для 1,0 г взятого вещества.

Термин «невесомый» означает, что масса не превышает _____ г.

Объем. Для обеспечения требуемой точности измерений стеклянная мерная посуда должна соответствовать требованиям класса _____ Международного стандарта (ISO). Понятие «капля» означает объем от _____ до _____ мл в зависимости от растворителя; для водных растворов объем капли, отмериваемый стандартным каплемером, равен _____ мл (в 1 мл содержится _____ капель).

Температурные режимы

НАИМЕНОВАНИЕ РЕЖИМА	ТЕМПЕРАТУРА, °С

Под «водяной баней» понимают _____.

Испытания следует проводить при _____ температуре, если нет других указаний. Если при проведении испытания, когда имеет значение температура, она не указана, то подразумевают температуру _____ °С.

Влажность. Основные режимы хранения лекарственных средств в нормальных условиях подразумевают обеспечение относительной влажности воздуха в помещениях хранения лекарственных средств _____ %. Под термином «сухое место» понимают влажность не более _____ %.

Точность измерения. При описании ~~количественного~~ определения или испытания с численно заданными пределами количества вещества, необходимое для проведения испытания количество указывают _____; в действительности оно может отклоняться в пределах \pm _____ % от указанного. Необходимо взять _____ навеску анализируемого вещества (или отмерить его каким-либо другим способом) и все вычисления производить для этого точного количества. Если пределы испытания заданы не численно, а определяются путем сравнения со стандартом при тех же условиях, для испытания берут _____ количество вещества. Реактивы всегда берут _____ количествах.

Если значения массы навесок или объемов _____, то точность их взятия (отмеривания, отвешивания) должна согласовываться с _____.

Точность измерений следует обозначать _____.

ПРАВИЛА ПОЛЬЗОВАНИЯ ФАРМАКОПЕЙНЫМИ СТАТЬЯМИ (ОФС 1.1.0001.15)

Точность взвешивания должна быть \pm _____ единиц после последней указанной цифры; например, навеску 0,25 г следует понимать как лежащую в интервале от _____ до _____ г. Объемы отмеряют следующим образом. Если после запятой стоит «0» или число, заканчивающееся нулем (например, ___ мл или _____ мл), требуемый объем отмеряют с помощью _____ . В остальных случаях можно использовать _____ .

Точная навеска. «Точная навеска» означает взвешивание на аналитических весах с погрешностью \pm _____ г.

Если не указано «точная навеска» и точность взвешивания не задана числом десятичных знаков, то навеску следует брать с погрешностью \pm _____ г.

Время. Понятие «сразу» означает отрезок времени не более _____ с.

Понятие «свежеприготовленный раствор» означает раствор, приготовленный не более чем за _____ ч до его применения, если нет других указаний.

Растворители. Если для растворов не указан растворитель, то подразумевают _____ .

Под названием «вода» как растворитель следует понимать воду, соответствующую требованиям фармакопейной статьи «_____». Термин «вода дистиллированная» распространяется на «_____», полученную путем _____ .

Под названием «спирт», следует понимать _____, «этанол» – _____ спирт; под названием «эфир» – _____ .

При определении спирта в лекарственных препаратах под процентом подразумевают _____ процент.

Если указано, что при приготовлении смеси растворителей их берут в соотношении (а:в), то имеется в виду соотношение _____ . Например, соотношение гексан – бензол (1:3) означает, что смешивают _____ гексана с _____ бензола.

Индикаторы. При титриметрических определениях раствор индикатора, если нет других указаний, добавляют в количестве _____ мл или _____ капль,.

Растворы. Под принятым способом обозначения концентрации растворов твердых веществ в различных растворителях 1:10, 1:2 и т.д. следует подразумевать содержание _____ в указанном объеме _____, т.е. при приготовлении раствора 1:10 следует брать _____ вещества и растворителя _____ ; .

Под обозначением «ч» подразумевают _____ .

Обозначение «ррт» (_____) подразумевает _____ соотношение.

Процентная концентрация раствора может иметь одно из трех значений:

- _____ – % (м/м) – число _____ в 100 граммах раствора;

- _____ – % (м/о) – число _____ в 100 мл раствора;
- _____ – % (о/о) – число _____ в 100 мл раствора.

Если «%» используется без обозначения (м/м, м/о или о/о), то подразумевается _____ процент для смесей твердых веществ, _____ процент для растворов или суспензий твердых веществ в жидкостях, _____ процент для растворов жидкостей в жидкостях и массо-объемный процент для растворов газов в жидкостях.

Молекулярная масса.

Если молекулярная масса вещества меньше _____, приводят два десятичных знака, если больше _____ – один десятичный знак.

Пределы содержания.в них уже учтены _____,

_____, а также _____ в пределах, которые считаются приемлемыми.

Если в разделе «Количественное определение» для индивидуальных веществ не указан верхний предел содержания, следует считать, что последний составляет _____.

Контрольный опыт. Под контрольным опытом подразумевают _____

_____.

Методы испытаний. Если в фармакопейной статье или нормативной документации не указано, какой из методов используется, то применяют _____ метод, описанный в ОФС.

Фильтрация. Если не указана марка фильтра, то подразумевают _____.

Вычисление результатов испытания. При всех количественных определениях результат вычисляют с точностью _____, чем число десятичных знаков, указанное в фармакопейной статье или нормативной документации, если это допустимо с точки зрения точности метода. Затем цифры округляют до _____. При этом последнюю цифру увеличивают на единицу, если цифра, отбрасываемая при округлении, больше или равна _____. Если цифра, отбрасываемая при округлении, меньше _____, последнюю цифру оставляют неизменной.

Хранение. При отсутствии особых указаний лекарственные средства необходимо предохранять _____.

Стандартные образцы. Современные методы анализа предусматривают использование стандартных образцов. В качестве стандартных образцов в фармакопейной статье или нормативной документации должны быть предусмотрены стандартные образцы, введенные в действие _____.

Для проведения текущих анализов при производстве лекарственных средств могут использоваться _____ при условии, что они удовлетворяют требованиям нормативной документации и аттестованы по стандартным образцам, введенным в действие в установленном порядке.

ЦВЕТНОСТЬ



Комплементарные цвета

Окраска веществ и их растворов обусловлена их способностью поглощать видимый свет определенных длин волн хромофорными группами.

Согласно теории цветности если поглощается один цвет, то виден противоположный ему комплементарный.

Важным показателем качества лекарственного средства является его окраска (для жидких) или его растворов (для

твердых). Цветность является условно принятой количественной характеристикой для жидкостей, имеющих незначительную окраску. Окраска может быть обусловлена химической природой вещества или наличием примесей.

Цветность может изменяться при неправильных условиях хранения, как следствие увеличения количества примесей, например, из-за изменения структуры

препарата. Самым распространенным методом оценки цветности является— визуальное сравнение со стандартной шкалой (эталонный метод). Однако существуют и более современные методы: спектрофотометрия в видимой области спектра.

Видимый свет –
электромагнитное
излучение
в диапазоне длин
волн от 400 нм
до 760 нм

СТЕПЕНЬ ОКРАСКИ ЖИДКОСТЕЙ (ОФС 1.2.1.0006.15)

Окраска двух растворов совпадает (при определенном источнике света), если их _____ идентичны и наблюдатель не замечает разницы между ними.

Ахроматизм или отсутствие окраски означает отсутствие у испытуемого раствора абсорбции в _____ области спектра.

Бесцветными считаются жидкости, если их окраска _____

(в случае растворов – от _____) или выдерживают сравнение с _____, т.е. должны быть окрашены не более интенсивно, чем _____.

Метод 1

Испытания проводят в _____ пробирках из бесцветного _____ стекла с внутренним диаметром около _____ мм, используя равные *объемы* – _____ мл!!! испытуемой жидкости и воды, или растворителя, или эталона сравнения, описанного в статье. Сравнивают окраску в дневном _____ свете, _____ (перпендикулярно *оси пробирок*)!!! на _____ фоне (эталонны 1-3).

Пример стандартной шкалы цветности



Метод 2

Испытания проводят в одинаковых пробирках из _____
_____ стекла с внутренним диаметром от _____ до _____ мм, используя
равные слои *высотой* _____ мм!!! испытуемой жидкости и воды, или растворителя, или
эталона сравнения, описанного в статье. Сравнивают окраску в _____ свете
_____ пробирок !!! на _____ фоне (эталон4-9).

ОСНОВНОЕ ОТЛИЧИЕ МЕТОДОВ 1 и 2 заключается в _____

Это сделано потому что _____

Приготовление шкалы цветности

ШАГ 1. Приготовление 3х исходных растворов.

Первый раствор — ЖЕЛТЫЙ— готовят из железа III хлорида, растворитель—раствор хлористоводородной кислоты. Хранят в защищенном от света месте. После приготовления устанавливают концентрацию железа III хлорида и разводят раствором хлористоводородной кислоты до концентрации 45мг/мл.

Установление концентрации раствора железа III хлорида: заместительное йодометрическое титрование.

Титр натрия тиосульфата по железу III хлориду= _____

Второй раствор — _____ - готовят из _____, растворитель _____

После приготовления устанавливаю концентрацию и разводят до _____

Установление концентрации _____

Титр _____

Третий раствор — _____ - готовят из _____, растворитель _____

После приготовления устанавливаю концентрацию и разводят до _____

Установление концентрации _____

СТЕПЕНЬ ОКРАСКИ ЖИДКОСТЕЙ (ОФС 1.2.1.0006.15)

ШАГ 2. Приготовление стандартных растворов.

Стандартные растворы, получают смешением исходных растворов с 1% раствором хлористоводородной кислоты.

Приготовленные: исходные и стандартные растворы помещают в сухие склянки с притёртыми пробками и хранят при температуре _____ град. °С в _____ месте.

Стандартные растворы	Желтый исходный раствор, мл	Красный исходный раствор, мл	Голубой исходный раствор, мл	1% раствор хлороводородной кислоты, мл
	30	30	24	16
	24	10	4	62
	24	6	0	70
	96	2	2	0
	10	20	0	70

Срок годности исходных и стандартных растворов - _____ год.

При хранении исходных и стандартных растворов следует перед употреблением убедиться в отсутствии в них _____. При наличии таковых растворы заменяют свежеприготовленными.

ШАГ 3. Приготовление эталонов.

Эталон готовят из пяти стандартных растворов путем разбавления их _____

Отмеривание растворов производят при помощи калиброванной пипетки или бюретки с точностью до _____ мл.

Эталон для определения степени окраски жидкостей по методу I хранят в _____ с наружным диаметром 12 мм, в защищенном от света месте в течение _____ года.

Эталон, используемые для определения степени окраски жидкостей по методу II, готовят из соответствующих стандартных растворов _____.

Задание.

1. При приготовлении желтого исходного раствора содержание железа III хлорида составило 46 мг/мл, рассчитайте количество раствора хлористоводородной кислоты, которое необходимо добавить к 1000мл раствора железа III хлорида чтобы получить требуемую концентрацию?

2. При определении концентрации красного исходного раствора на титрование пошло 12,9 мл натрия тиосульфата. Рассчитайте концентрацию кобальта хлорида в исходном растворе.

3. Сколько натрия тиосульфата пошло на титрование голубого исходного раствора, если обнаруженная концентрация меди II сульфата составила 63,8мг/мл?

МУТНОСТЬ-ПРОЗРАЧНОСТЬ

Мутность – способность оптически неоднородной среды рассеивать проходящий сквозь неё свет. Т.е. мутность обусловлена наличием в жидкой среде частиц, способных рассеивать (отражать) видимый свет. Соответственно прозрачность — величина обратная мутности.

Для ЛВ, содержащих примеси ограниченно растворимые или не растворимые в воде (или др. растворителе), т.е. образующих гетерогенные системы — суспензии, степень мутности является показателем, характеризующем чистоту.

Для веществ, дающих истинные или коллоидные растворы увеличение степени мутности свидетельствует о снижении растворимости или появлении нерастворимых веществ, т.е. ухудшении качества. Особенно часто это наблюдается при неправильном хранении.

Основным способом определения мутности является визуальное сравнение со шкалой эталонов. (эталонный метод) Однако существуют более точные и чувствительные методы – нефелометрия и турбидиметрия.

ПРОЗРАЧНОСТЬ И СТЕПЕНЬ МУТНОСТИ ЖИДКОСТЕЙ (ОФС 1.2.1.0007.15)

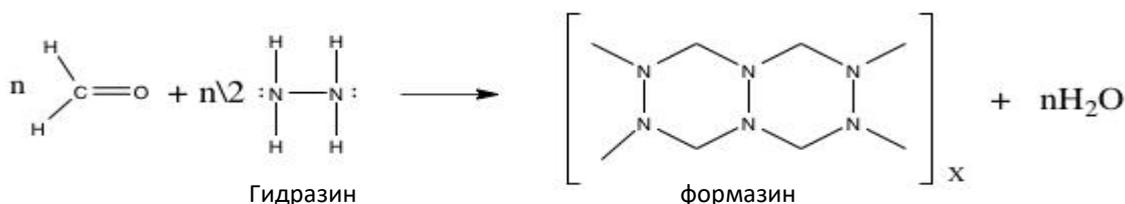
Визуальное испытание проводят в _____ с притертой пробкой из прозрачного бесцветного стекла с внутренним диаметром около _____ мм. Для сравнения берут равные объемы _____ (___ или ___ мл). Испытание проводят при освещении _____ мощностью _____ Вт, расположенной _____, просматривая растворы _____ вертикальной оси пробирок на _____ фоне через _____ мин. после приготовления эталона.

Испытуемую жидкость считают прозрачной, если она по прозрачности не отличается от _____, используемого при приготовлении испытуемой жидкости, или выдерживает сравнение с эталоном _____.

Эталонами служат суспензии получаемые при смешивании растворов _____

Приготовление эталонов.

ШАГ 1. _____



ШАГ 2. _____

ШАГ 3. _____

ШАГ 4. _____

Исходный эталон хранят _____ Основной эталон хранят _____ Эталоны сравнения хранят _____

ФИЗИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА



Приборы для определения температуры плавления

Помимо определения показателя цветности и степени мутности, практически во всех фармакопейных статьях применяются и другие физические методы анализа, направленные на определение различных констант. Как правило, данные показатели предусмотрены для субстанций (т.е. чистых веществ).

Результаты таких испытаний могут рассматриваться и как испытание подлинности так и испытания чистоты и количественного определения.

Практически все эти исследования требуют специального оборудования, но стоит отметить, что современные приборы полностью автоматизированы и

субъективное влияние аналитика сведено к минимуму.

Выбор показателя качества зависят прежде всего от свойств вещества, поэтому при изучении разных групп лекарственных средств следует обращать внимание на то, какие физические методы могут быть использованы для их испытания.



РАСТВОРИМОСТЬ (ОФС 1.2.1.0005.15)

В фармакопейном анализе понятие растворимости приводится в качестве характеристики приблизительной растворимости при

_____ температуре. Если нет других указаний испытание проводят при _____ град. С.

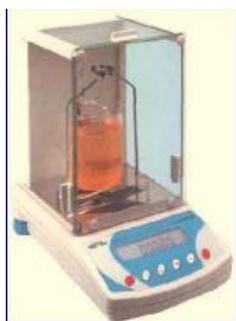
Если растворимость является показателем чистоты субстанции, то

_____.

Рекомендуется использовать растворители _____; не рекомендуется использование

_____.

_____.



Определение плотности

Методика определения растворимости

К _____ вещества прибавляют _____

и непрерывно встряхивают в течение _____ мин. при _____ град. С.

Для медленно растворимых веществ, требующих для своего растворения более _____ мин., допускается _____ град. С.

Наблюдение производят после _____ и энергичного встряхивания в течение _____ мин.



Термины растворимости

Условный термин	Количество растворителя (мл) для растворения 1 г вещества

Субстанцию считают растворившейся, если _____

Задание. Перечислите методы анализа, вошедшие в ГФ XIII, для следующих показателей

Показатель	Методы
Температура плавления	
Температура затвердевания	
Температурные пределы перегонки и точка кипения	
Плотность	
Вязкость	
Угол вращения плоскости поляризации света	
Показатель преломления	

ПОДЛИННОСТЬ



Партия фальсифицированного ЛС Супрастин

Испытание на подлинность является важнейшим и обязательным испытанием для всех видов анализа в фармации, а именно:

- _____ анализ
- _____ анализ
- _____ анализ
- _____ анализ
- _____ контроль.

Испытание на подлинность позволяют непосредственно или косвенно судить о

химической природе вещества.

Особенно актуальным является разработка экспресс-методов и методов неразрушающего анализа для выявления фальсифицированной продукции. Например, ИК спектроскопия.

Как правило для определения подлинности нужно провести несколько испытаний, при этом стараются сочетать

различные методы для большей достоверности результатов.

В некоторых фармакопеях (ВР, ЕР) принято делить испытания на подлинность на предварительные и подтверждающие (первичные или вторичные испытания), это связано с тем, что первичные более простые и дешевые, но менее специфичные, и если предварительное испытание окажется отрицательным, то подтверждающие можно не проводить.

ПОДЛИННОСТЬ

соответствие

испытуемого

вещества

заявленному

наименованию

Методы установления

подлинности

Физические:

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____
6. _____
7. _____
8. _____
9. _____

Физико-химические:

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____
6. _____
7. _____
8. _____
9. _____

Химические:

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____
6. _____
7. _____
8. _____
9. _____

Чаще фальсифицирую популярные и дорогие ЛС



Общие реакции на подлинность

Общие реакции на подлинность - это реакции, подтверждающие наличие в молекуле определенных катионов, анионов и функциональных групп.

Учитывая широкое распространение некоторых функциональных групп и частое применение качественных реакций, эти реакции были описаны в Общей фармакопейной статье (ОФС) «Общие реакции на подлинность». Благодаря этому, нет необходимости в частных фармакопейных статьях (ФС) и нормативных документах (НД) описывать методики проведения этих реакций, а достаточно только сослаться на ОФС.

Например: «*Субстанция дает характерную реакцию Б нанатрий*».

Около 15 мг лекарственного средства растворяют в 2 мл воды. К полученному раствору прибавляют 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведённой и 0,5 мл реактива тиацетамида, осадок не образуется. Затем по каплям прибавляют раствор натрия гидроксида разведённый 8,5%; образуется гелеобразный белый осадок, растворимый при дальнейшем прибавлении натрия гидроксида. Постепенно прибавляют 10% раствор аммония хлорида; снова образуется гелеобразный белый осадок.

1 мл раствора соли аммония (0,002–0,006 иона аммония) нагревают с 0,5 мл раствора едкого натра; выделяется аммиак, обнаруживаемый по запаху и по посинению влажной красной лакмусовой бумаги. желтовато – оранжевого А. Препараты висмута (около 0,05 г иона висмута) взбалтывают с 3 мл разведённой хлороводородной кислоты и фильтруют. К фильтрату прибавляют 1 мл раствора сульфида натрия или сероводорода; образуется коричневаточерный осадок, растворимый при прибавлении равного объема концентрированной азотной кислоты.

Б. Препараты висмута (около 0,05 г иона висмута) взбалтывают с 5 мл разведённой серной кислоты и фильтруют. К фильтрату прибавляют 2 капли раствора йодида калия; образуется черный осадок, растворимый в избытке реактива с образованием раствора желтовато-оранжевого цвета.

Напишите уравнения реакций на катионы и анионы

АЛЮМИНИЙ

Сущность реакции можно объяснить тем, что йон алюминия не взаимодействует с тиацетамидом, поэтому осадок не образуется. После прибавления натрия гидроксида выпадает гелеобразный осадок, что можно представить следующими уравнениями реакций.

АММОНИЙ

Сущность реакции можно представить следующим уравнением

Следует отметить, что в указанных условиях (нагревание и концентрация едкого натра около 3,3%) могут подвергаться гидролизу некоторые органические ЛС содержащие карбамоил-, карбамоилокси-, уреидо-, сульфамойл- и гуанидиногруппы. Реакции образования аммиака при гидролизе этих групп:

ВИСМУТ

После обработки препарата висмута хлористоводородной кислотой (для перевода его в ионизированный вид, к раствору добавляют сульфид ион и образуется осадок

Осадок такого же цвета дают и препараты ртути (II), но сульфид ртути не окисляется азотной кислотой в отличие от сульфида висмута, при этом осадок растворяется и черное окрашивание исчезает:

В основе второго метода (метод Б) лежат следующие реакции:

При разбавлении водой из полученного раствора снова выпадает черный осадок йодида висмута, поскольку последняя реакция комплексообразования обратима.

ЖЕЛЕЗО закисное Fe^{2+} и ЖЕЛЕЗО окисное Fe^{3+}

Первое испытание как для закисного железа так и для окисного основано на реакции образования осадка синего цвета переменного состава - $Fe_4[Fe(CN)_6]_3 \cdot nK_4[Fe(CN)_6] \cdot mH_2O$, где $n = 0,3-0,8$; $m = 12-24$; упрощенно - $KFe[Fe(CN)_6]$ (берлинская лазурь, турнбулевая синь, парижская синяя), для этого препараты закисного железа обрабатывают раствором хлористоводородной кислоты (для

_____) и добавляют раствор

калия феррицианида (красная кровяная соль)

препараты окисного железа обрабатывают раствором хлористоводородной кислоты (для _____) и добавляют

раствор калия ферроцианида (желтая кровяная соль)

В связи с этим на окисное железо в ГФ приводится также метод Б, основанный на реакции образования роданидов железа, окрашивающих раствор в красный цвет. Константы устойчивости роданидных комплексов невелики, поэтому для определения требуется высокая концентрация лиганда. В растворе образуется ряд комплексов, различающихся по максимуму поглощения и его интенсивности. В зависимости от концентрации роданид-иона образуются комплексы различного состава с координационным числом по роданидиону от 1 до

6:

Общим реактивом для открытия ионов железа является аммония сульфид, при этом выпадает _____

А. К 2мл раствора соли закисного железа (около 0,02 г иона железа) прибавляют 0,5 мл разведенной хлористоводородной кислоты и 1 мл раствора калия феррицианида; образуется синий осадок.

Б. К раствору соли закисного железа (около 0,02 г иона железа) прибавляют раствор аммония сульфида; образуется черный осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах.

А. К 2 мл раствора соли окисного железа (около 0,001 г иона железа) прибавляют 0,5 мл разведенной хлористоводородной кислоты и 1-2 капли раствора калия ферроцианида; образуется синий осадок.

Б. К 2 мл раствора соли окисного железа (около 0,001 г иона железа) прибавляют 0,5 мл разведенной хлористоводородной кислоты и 1-2 капли раствора аммония роданида; появляется красное окрашивание.

В. К раствору соли окисного железа (около 0,001 г иона железа) прибавляют раствор аммония сульфида; образуется черный осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах.

Осадок берлинской лазури нерастворим в разведенных минеральных кислотах, поэтому его получение осуществляют в кислой среде. Ионы Fe^{2+} с $(K_4[Fe(CN)_6])$ образуют белый осадок $Fe_2[Fe(CN)_6]$, который легко окисляется ($KBrO_3$, $K_2Cr_2O_7$) в кислой среде и превращается в берлинскую лазурь. Ионы Fe^{3+} с $(K_3[Fe(CN)_6])$ осадка не дают, а раствор приобретает бурую окраску.

КАЛИЙ

А. К 2 мл раствора соли калия (0,01–0,02 г иона калия) прибавляют 1 мл раствора винной кислоты, 1 мл раствора натрия ацетата, 0,5 мл 95% спирта и встряхивают; постепенно образуется белый кристаллический осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах и растворах едких щелочей.

Б. К 2 мл раствора соли калия (0,005–0,01 г иона калия), предварительно прокаленной для удаления солей аммония, прибавляют 0,5 мл разведенной уксусной кислоты и 0,5 мл раствора натрия кобальтинитрита; образуется желтый кристаллический осадок.

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

А. К 1 мл раствора соли кальция (0,002–0,02 г иона кальция) прибавляют 1 мл раствора аммония оксалата; образуется белый осадок, нерастворимый в разведенной уксусной кислоте и растворе аммиака, растворимый в разведенных минеральных кислотах.

Б. Соль кальция, смоченная хлористоводородной кислотой и внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в кирпично-красный цвет.

На препараты, содержащие калий, в ГФ приводятся 3 методики

- образование малорастворимого в воде гидротартрата калия:

Добавление небольшого количества спирта способствует кристаллизации калия гидротартрата. Целесообразно также потирать стенки пробирки стеклянной палочкой и охлаждать реакционную смесь. Важные условия проведения реакции таковы: большая концентрация ионов калия в растворе; слабокислая или нейтральная реакция раствора (рН 4-7); проведение реакции на холод.

- реакция с натрия кобальтинитритом, в ходе которой образуется _____ кристаллический осадок:

Натрия кобальтинитрит в растворе относительно быстро разлагается, при этом бурая окраска переходит в розовую. Такой раствор реагента непригоден. Определению иона калия реакцией с натрия кобальтинитритом мешает ион аммония, который дает аналогичный желтый осадок, поэтому неорганические препараты, содержащие калий, предварительно прокалывают с целью удаления солей аммония. В том случае, если прокалывание невозможно (органические препараты, содержащие калий), для устранения мешающего влияния иона аммония к реакционной смеси добавляют раствор формальдегида:

- Третий метод открытия калия основан на окрашивании

пламени в _____ цвет. Испытанию мешают соли натрия, окрашивающие пламя в желтый цвет. В этом случае наблюдение пламени осуществляют через _____ стекло.

КАЛЬЦИЙ

Специфической реакцией на ион кальция является реакция образования _____ осадка кальция оксалата:

Вторым испытание является окрашивание пламени в _____ цвет.

МАГНИЙ

В основе методики открытия магния лежит реакция образования кристаллического осадка магний-аммоний фосфата _____ цвета:

При нарушениях в методике могут образоваться другие два белых, но аморфных осадка: магния гидроксид и магния фосфат. С целью предотвращения этого к реакционной смеси добавляют аммония хлорид. (магния гидроксид не образуется при добавлении аммония хлорида).

Важным является поддержание pH. Оптимальным является pH 8-9. В кислой среде осадок магний-аммоний фосфата не образуется, а в сильнощелочной среде при $\text{pH} > 10$ вместо MgNH_4PO_4 выпадает осадок магния фосфата ($\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$).

НАТРИЙ

Осадительная реакция с калия пироантимонатом:

Соли натрия, окрашивают пламя в _____ цвет. Реакция окрашивания пламени солями натрия очень чувствительна (открываемый минимум – 0,00001 мкг натрия в пробе). В таких количествах натрия присутствует практически везде – в пыли, воде, поэтому о присутствии натрия в исследуемом препарате можно делать заключение лишь при наличии яркого и не исчезающего в течение нескольких секунд желтого окрашивания пламени.

ЦИНК

Образования цинка сульфида:

Осаждение цинка сульфида происходит при pH 2-9. При $\text{pH} < 2$ цинка сульфид не образуется; при $\text{pH} > 9$ образуется тетрагидроксоцинкатион $[\text{Zn}(\text{OH})_4]^{2-}$.

Реакция иона цинка с калия ферроцианидом, с образованием _____ осадка соли гексацианоферрата (II) цинка и калия:

Эта методика позволяет открыть цинк в сильнокислых растворах. Из щелочных растворов цинк не осаждается при действии калия ферроцианида. При действии растворов едких щелочей осадок соли гексацианоферрата (II) цинка и калия растворяется:

К 1 мл раствора соли магния (0,002–0,005 г иона магния) прибавляют 1 мл раствора аммония хлорида, 1 мл раствора аммиака и 0,5 мл раствора натрия фосфата; образуется белый кристаллический осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах и уксусной кислоте.

А. К 2 мл раствора натриевой соли (7–10 мг натрий-иона) прибавляют 2 мл 15 % раствора калия карбоната и нагревают до кипения; осадок не образуется.

К раствору прибавляют 4 мл раствора калия пироантимоната и нагревают до кипения. Охлаждают в ледяной воде и при необходимости протирают внутренние стенки пробирки стеклянной палочкой; образуется плотный осадок белого цвета.

Б. Соль натрия, смоченная хлористоводородной кислотой 25 % и внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в желтый цвет.

А. К 2 мл нейтрального раствора соли цинка (0,005–0,02 г иона цинка) прибавляют 0,5 мл раствора натрия сульфида или сероводорода; образуется белый осадок, нерастворимый в уксусной кислоте разведенной и легко растворимый в хлористоводородной кислотеразведенной.

Б. К 2 мл раствора соли цинка (0,005–0,02 иона цинка) прибавляют 0,5 мл раствора калия ферроцианида; образуется белый осадок, нерастворимый в хлористоводородной кислотеразведенной.

БРОМИДЫ

А. К 1 мл раствора бромиды (0,002-0,03 г иона бромиды) прибавляют 1 мл хлористоводородной кислоты разведенной, 0,5 мл раствора хлорамина, 1 мл хлороформа и взбалтывают; хлороформный слой окрашивается в желто-бурый цвет.

Б. К 2 мл раствора бромиды (0,002-0,01 г иона бромиды) прибавляют 0,5 мл азотной кислоты разведенной и 0,5 мл раствора серебра нитрата; образуется желтоватый творожистый осадок, нерастворимый в азотной кислоте разведенной и трудно растворимый в растворе аммиака.

А. К 2 мл раствора йодида (0,003-0,02 г иона йодида) прибавляют 2 мл серной кислоты разведенной, 0,2 мл раствора натрия нитрита или раствора железа III хлорида и 2 мл хлороформа; при взбалтывании хлороформный слой окрашивается в фиолетовый цвет.

Б. К 2 мл раствора йодида (0,002-0,01 г иона йодида) прибавляют 0,5 мл разведенной азотной кислоты и 0,5 мл раствора серебра нитрата; образуется желтый творожистый осадок, нерастворимый в азотной кислоте разведенной и растворе аммиака.

В. При нагревании 0,1 г препарата с 1 мл серной кислоты концентрированной выделяются фиолетовые пары йода.

Окислению бромид-иона хлорамином в кислой среде в присутствии хлороформа:

Выделяющийся бром растворяется в хлороформе и окрашивает его в _____ цвет. При избытке хлорамина вместо _____ окраски возникает желтая, поскольку вместо брома образуется монохлорид брома (BrCl).

При обработке раствором серебра нитрата в присутствии азотной кислоты, выпадает _____ осадок, не растворимый в _____ в отличие от серебра хлорида и растворимый в _____ в отличие от йодида серебра.

ЙОДИДЫ

Общим методом открытия йода в ЛВ органической и неорганической природы является действие серной кислоты концентрированной. В основе метода реакция окисления йодида со степенью окисления -1 до элементного йода серной кислотой концентрированной:

Окисление йодид иона железа (III) хлоридом или натрия нитритом в среде серной кислоты разведенной позволяет определять йодиды в присутствии других галогенидов. При использовании FeCl₃ реакцию можно проводить и в нейтральной среде, а при применении NaNO₂ – обязательно в кислой. Определению йодида этим методом мешают более сильные, чем йодид, восстановители.

С раствором серебра нитрата в присутствии азотной кислоты, в присутствии различных восстановителей за исключением тиосульфата, образуется _____ осадок, растворимый в _____:

КАРБОНАТЫ И ГИДРОКАРБОНАТЫ

Карбонаты и гидрокарбонаты при действии минеральных кислот и многих карбоновых кислот выделяют углекислый газ. Выделение CO_2 можно обнаружить по помутнению известковой воды

Второй фармакопейный метод позволяет отличить друг от друга карбонаты и гидрокарбонаты. Метод основан на том, что карбонаты щелочноземельных металлов нерастворимы в воде, а гидрокарбонаты растворимы. Однако, при температуре выше 85°C гидрокарбонаты любых металлов разлагаются с образованием карбонатов, что сопровождается помутнением раствора:

Следующая методика позволяет отличить их друг от друга но не позволяет открыть карбонат- и гидрокарбонат- ионы. Карбонаты, растворимые в воде (соли калия, натрия и аммония), имеют _____ реакцию среды. Растворы гидрокарбонатов имеют _____ реакцию, поэтому растворы карбонатов окрашиваются в красный цвет при добавлении раствора фенолфталеина, а растворы гидрокарбонатов _____.

НИТРАТЫ

Методика Б основана на взаимодействии азотной кислоты с медью при нагревании в присутствии серной кислоты концентрированной:

Для отличия нитратов от нитритов к исследуемому раствору, подкисленному серной кислотой разведенной, добавляют раствор калия перманганата. Нитриты обесцвечивают раствор калия перманганата, а нитраты – нет. Однако, при действии калия перманганата в кислой среде на многие органические нитраты окраска исчезает вследствие окисления органической части молекулы.

А. К 0,2 г карбоната (гидрокарбоната) или к 2 мл раствора карбоната (гидрокарбоната) (1:10) прибавляют 0,5 мл разведенной кислоты; выделяется углекислый газ, который образует белый осадок при пропускании через известковую воду.

Б. К 2 мл раствора карбоната (1:10) прибавляют 5 капель насыщенного раствора магния сульфата; образуется белый осадок (гидрокарбонат образует осадок только при кипячении смеси).

В. Раствор карбоната (1:10) при прибавлении 1 капли раствора фенолфталеина окрашивается в красный цвет (отличие от гидрокарбонатов).

А. К препарату (около 0,001 г иона нитрата) прибавляют 2 капли раствора дифениламина; появляется синее окрашивание.

Б. К препарату (0,002–0,005 г иона нитрата) прибавляют по 2–3 капли воды и серной кислоты концентрированной, кусочек металлической меди и нагревают; выделяются бурые пары азота двуокиси.

В. Нитраты (около 0,002 г иона нитрата) не обесцвечивают раствор калия перманганата, подкисленный серной кислотой разведенной (отличие от нитритов).

НИТРАТЫ и НИТРИТЫ

А. К препарату (около 0,001 г иона нитрита) прибавляют 2 капли раствора дифениламина; появляется синее окрашивание.

Б. К препарату (около 0,03 г иона нитрита) прибавляют 1 мл серной кислоты разведенной; выделяются желто-бурые пары (отличие от нитратов).

В. Несколько кристаллов антипирина растворяют в фарфоровой чашке в 2 каплях хлороводородной кислоты разведенной, прибавляют 2 капли раствора нитрита (около 0,001 г иона нитрита); появляется зеленое окрашивание (отличие от нитратов).

К 2 мл нейтрального раствора салицилата (0,002–0,01 г иона салицилата) прибавляют 2 капли раствора железа III хлорида; появляется сине-фиолетовое или красно-фиолетовое окрашивание, которое сохраняется при прибавлении небольшого количества уксусной кислоты разведенной, но исчезает при прибавлении хлористоводородной кислоты разведенной. При этом образуется белый кристаллический осадок салициловой кислоты.

Общая методика основана на окислении дифениламина нитрат или нитрит ионом в серной кислоте концентрированной с образованием красителя синего цвета. Процесс протекает в 3 стадии Окисление дифениламина нитрат ионом до тетрафенилгидразина:

бензидиновая перегруппировка тетрафенилгидразина в N,N'-дифенил-бензидин:

окисление N,N'-дифенилбензидина нитрат-ионом до красителя

синего цвета:

Эту же реакцию дают окислители, стандартный окислительно-восстановительный потенциал пары которых больше + 0,75 В,

НИТРИТЫ

Реакция с дифениламином не является специфичной, поэтому применяются и другие испытания.

Минеральные кислоты вытесняют из нитритов азотистую кислоту, которая в результате диспропорционирования приводит к выделению желто-бурого газа - азота диоксида:

Специфическая реакция с подкисленным раствором антипирина приводит к образованию 4 нитрозоантипирина _____

САЛИЦИЛАТЫ

С ионами Fe^{3+} салицилаты образуют устойчивые комплексы хелатного типа, не разрушаемые в среде уксусной кислоты:

СУЛЬФАТЫ

В основе метода лежит специфическая реакция сульфат-иона с ионом бария:

Сульфат бария нерастворим в кислотах, что отличает его от других солей бария.

СУЛЬФИТЫ

Выделение в кислой среде неустойчивой сернистой кислоты, разлагающейся с выделением сернистого газа:

Сернистый газ идентифицируют по резкому запаху горящей серы или

по покраснению синей лакмусовой бумажки, предварительно смоченной водой.

Сульфит-ион, в отличие от сульфат-иона, образует с ионом бария белый осадок, растворимый в минеральных кислотах. Эту реакцию дают лишь неорганические сульфиты:

Йод в водной среде восстанавливается как минеральными

сульфитами, так и органическими:

ТАРТРАТЫ

Сама винная кислота или ее монозамещенная натриевая соль используются для открытия иона калия. Эта же реакция лежит в основе определения тартратов:

К 2 мл раствора сульфата (0,005–0,05 г иона сульфата) прибавляют 0,5 мл раствора бария хлорида; образуется белый осадок, нерастворимый в разведенных минеральных кислотах.

А. К 2 мл раствора сульфита (0,01–0,03 г иона сульфита) прибавляют 2 мл хлористоводородной кислоты разведенной и встряхивают; постепенно выделяется сернистый газ, обнаруживаемый по характерному резкому запаху.

Б. К 2 мл раствора сульфита (0,002–0,02 г иона сульфита) прибавляют 0,5 мл раствора бария хлорида; образуется белый осадок, растворимый в хлористоводородной кислоте разведенной (отличие от сульфатов).
В. При добавлении к раствору сульфита нескольких капель раствора йода (0,1 моль/л) реактив обесцвечивается.

А. К 1 мл раствора тартрата (около 0,02 г иона тартрата) прибавляют кристаллик калия хлорида, 0,5 мл 95% спирта; образуется белый кристаллический осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах и растворах едких щелочей.

Б. 0,25 мл раствора тартрата (около 0,005 г иона тартрата) нагревают с 1 мл серной кислоты концентрированной и несколькими кристаллами резорцина; через 15–30 с появляется вишнево-красное окрашивание.

ТАРТРАТЫ

Реакция конденсации с резорцином в серной кислоте концентрированной приводит к образованию ауриновых красителей красного цвета:

А. К 1 мл раствора фосфата (0,01–0,03 г иона фосфата), нейтрализованного до рН около 7,0, прибавляют несколько капель раствора серебра нитрата; образуется желтый осадок, растворимый в азотной кислоте разведенной и растворе аммиака.

Б. К 1 мл раствора фосфата (0,01–0,03 г иона фосфата) прибавляют 1 мл раствора аммония хлорида, 1 мл раствора аммиака и 0,5 мл раствора магния сульфата; образуется белый кристаллический осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах.

В. К 1 мл раствора фосфата (0,01–0,03 г иона фосфата) в азотной кислоте разведенной прибавляют 2 мл раствора аммония молибдата и нагревают; образуется желтый кристаллический осадок, растворимый в растворе аммиака.

К 2 мл нейтрального раствора бензоата (0,01–0,02 г иона бензоата) прибавляют 0,2 мл раствора Железа III хлорида; образуется розовато-желтый осадок, растворимый в эфире.

ФОСФАТЫ

А. Образование _____ осадка серебра фосфата:

Б. С магниезальной смесью (_____)
выпадает _____ осадок, так же как и в реакциях открытия

магния:

В. Раствор аммония молибдата в азотной кислоте разведенной образует с фосфатом характерный _____ осадок

БЕНЗОАТЫ

Так же, как и на ацетат, проводят реакцию с железа (III)хлоридом:

Растворимость в эфире обусловлена тем, что _____

Оптимальная рН 6-8. При рН >9 образуется бурый осадок железа (III)гидроксида, нерастворимый в эфире, а при рН <5 взаимодействия нет. Бензойная кислота эту реакцию не дает. Для открытия бензойной кислоты _____.

ХЛОРИДЫ

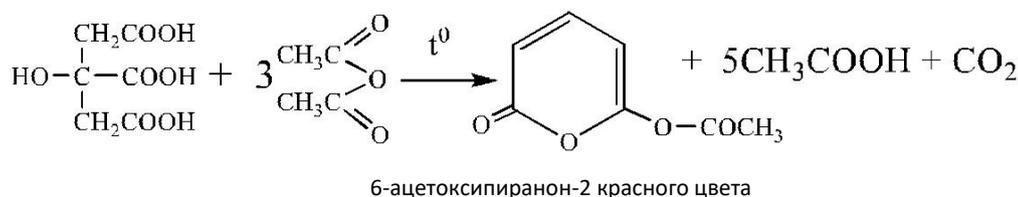
Растворы хлоридов с серебра нитратом в присутствии азотной кислоты, образуется белый творожистый осадок серебра хлорида растворимый в растворе аммиака:

К 2 мл раствора хлорида (0,002–0,01 г иона хлорида) прибавляют 0,5 мл азотной кислоты разведенной и 0,5 мл раствора серебра нитрата; образуется белый творожистый осадок, нерастворимый в разведенной азотной кислоте и растворимый в растворе аммиака. Для солей органических оснований испытание растворимости образовавшегося осадка серебра хлорида проводят после фильтрации и промывания осадка водой.

ЦИТРАТЫ

Реакция с кальция хлоридом.

Реакция с уксусным ангидридом при нагревании. Следует отметить, что вода мешает проведению этой реакции, поскольку гидролизует уксусный ангидрид до уксусной кислоты, которая окраски с цитратом не даёт.



А. К 1 мл нейтрального раствора цитрата (0,002–0,01 г иона цитрата) прибавляют 1 мл раствора кальция хлорида; раствор остается прозрачным; при кипячении образуется белый осадок, растворимый в хлористоводородной кислоте разведенной. Б. К препарату (0,001–0,002 г иона цитрата) прибавляют 0,5 мл уксусного ангидрида и нагревают; через 20–40 с появляется красное окрашивание.

АЦЕТАТЫ

Под действием серной кислоты концентрированной и этилового спирта, образуется этилацетат, обладающий характерным фруктовым запахом:

Вторым испытанием является определение растворимых солей уксусной кислоты реакцией с железа (III)хлоридом, При этом образуется основной комплексный ион _____ цвета:

А. 2 мл раствора ацетата (0,02–0,06 г иона ацетата) нагревают с равным количеством серной кислоты концентрированной и 0,5 мл 95% спирта; ощущается запах этилацетата.

Б. К 2 мл нейтрального раствора ацетата (0,02–0,06 г иона ацетата) прибавляют 0,2 мл раствора железа III хлорида; появляется красно - бурое окрашивание, исчезающее при прибавлении разведенных минеральных кислот.

АРОМАТИЧЕСКИЕ ПЕРВИЧНЫЕ АМИНЫ

Для подтверждения наличия первичной ароматической аминогруппы последовательно проводят реакции диазотирования (I) и азосочетания получающейся соли диазония с β-нафтолом в щелочной среде (II) с образованием азокрасителей _____ цвета:

0,05 г препарата растворяют в 1 мл хлористоводородной кислоты разведенной, если необходимо, нагревают, охлаждают во льду, прибавляют 2 мл 1% раствора натрия нитрита; полученный раствор прибавляют к 1 мл щелочного раствора бета - нафтола, содержащего 0,5 г натрия ацетата; образуется осадок от желто-оранжевого до оранжево-красного цвета.

ЧИСТОТА



В Бангладеш умерли 25 детей в возрасте от года до пяти лет в результате отравления диэтиленгликолем (примесь в глицерине) в сиропе изготовленного

местной фармацевтической компаний парацетамола

Чистота ЛС — регламентирование содержания значимых примесей



В 2008 г было зарегистрировано 785 случаев побочных реакций на гепарин, из них 19 – с летальным исходом. Как позже выяснилось, причина была в примеси

Наряду с подлинностью является важной характеристикой качества ЛС и неотъемлемой частью фармакопейного анализа.

Примеси могут влиять не только на эффективность ЛС,

но и на безопасность его применения.

Помимо непосредственных испытаний на содержание примесей, косвенно о чистоте препарата можно судить и по внешнему виду и по физическим

константам.

Учитывая важность и актуальность этого критерия качества, испытания и нормативы содержания примесей наиболее часто пересматриваются и обновляются различными фармакопеями, что

Примеси

С точки зрения фармакологии примеси могут быть ИЗМЕНЯЮЩИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ и НЕ ВЛИЯЮЩИЕ НА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ.

С точки зрения химии примеси могут ИЗМЕНЯТЬ физико-химические и химические свойства ЛВ.

С точки зрения токсикологии примеси бывают ТОКСИЧНЫЕ и НЕ ТОКСИЧНЫЕ.

И по источнику попадания в ЛВ примеси можно разделить на ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ, СПЕЦИФИЧЕСКИЕ и МЕХАНИЧЕСКИЕ.

Технологические – это примеси присутствие которых в лекарственных веществах связано с технологией их производства и использованием в этом производстве широко применяемых реактивов (серная и хлористоводородная кислоты, растворы аммиака, безводный хлорид кальция и др.).

ГФ выделяет общие технологические примеси, такие, как: хлориды, сульфаты, аммоний, кальций, цинк, железо, тяжелые металлы и мышьяк.

Специфические примеси характерны для определенных лекарственных веществ. Источниками специфических примесей могут быть сырье, полупродукты синтеза или само лекарственное вещество, подвергающееся при хранении различным превращениям. Основными реакциями, обуславливающими накопление примесей при хранении, являются гидролиз, окисление, декарбоксилирование, фотохимические реакции. Поэтому большинство лекарственных веществ имеет ограниченные сроки годности.

Механические примеси (пыль, частицы вспомогательных материалов и др.) могут присутствовать не только в субстанциях, но и в их лекарственных формах. Механические примеси в инъекционных растворах недопустимы. Соблюдение норм производства лекарственных средств в соответствии с GMP может в значительной степени предотвратить попадание механических примесей в ЛФ.

МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРИМЕСЕЙ

Для определения примесей чаще всего применяют химические, спектральные и хроматографические методы.

Причем химические чаще для анализа общих технологических примесей, а спектральные и хроматографические для анализа специфичных примесей. Анализ специфических примесей будет нами рассматриваться при изучении конкретных лекарственных средств.

Химическая методика определения общих технологических примесей будет зависеть от того НОРМИРУЕМАЯ (ДОПУСТИМАЯ) или НЕНОРМИРУЕМАЯ (НЕДОПУСТИМАЯ) примесь.

Для нормируемых примесей их верхний предел содержания задается числом и применяется ЭТАЛОННЫЙ метод.

Для ненормируемой примеси—реакция должна быть отрицательной (т.е. верхний предел содержания примеси—чувствительность реакции), в этом случае используется БЕЗЭТАЛОННЫЙ метод.

ИСПЫТАНИЯ НА ЧИСТОТУ И ДОПУСТИМЫЕ ПРЕДЕЛЫ ПРИМЕСЕЙ

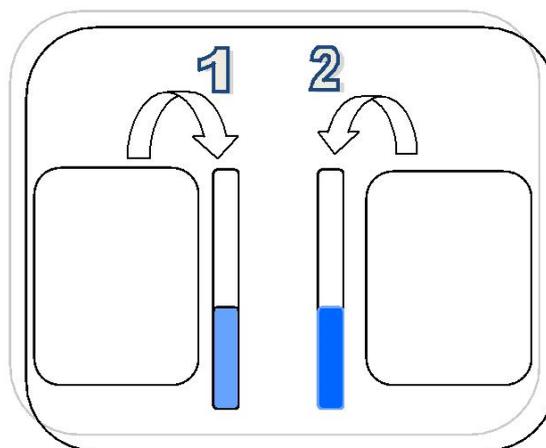
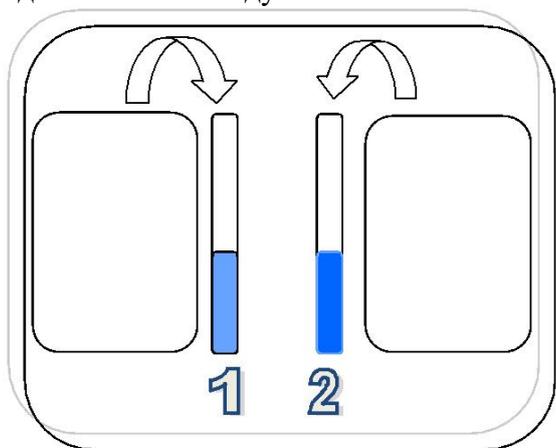
Определение примесей в лекарственных средствах и оценку их содержания проводят путем сравнения с _____, устанавливающими _____, после проведения реакции. Окраска или опалесценция/муть испытуемого раствора должна быть _____ окраски или опалесценции/мути эталонного раствора.

Общие замечания

1. Вода и все реактивы должны быть _____
2. Пробирки, в которых проводят наблюдения, должны быть _____.
3. Если не указано иначе, навески для приготовления эталонных растворов отвешивают с точностью до _____ г.
4. Наблюдения мути и опалесценции растворов проводят в _____ свете на _____ фоне, а окраски - _____ при _____ свете на _____ фоне.
5. Прибавление реактивов к испытуемому и эталонному растворам должно проводиться _____.
6. В случае, когда в соответствующей фармакопейной статье указано, что в данной концентрации раствора не должно обнаруживаться той или иной примеси, поступают следующим образом. К _____ мл испытуемого раствора прибавляют применяемые для каждой реакции реактивы, указанные в методике, кроме основного реактива, открывающего данную примесь. Затем раствор делят на две равные части: к одной из них прибавляют основной реактив и оба раствора сравнивают между собой. Между ними не должно быть заметной разницы (БЕЗЭТАЛОННЫЙ МЕТОД)

ЭТАЛОННЫЙ МЕТОД

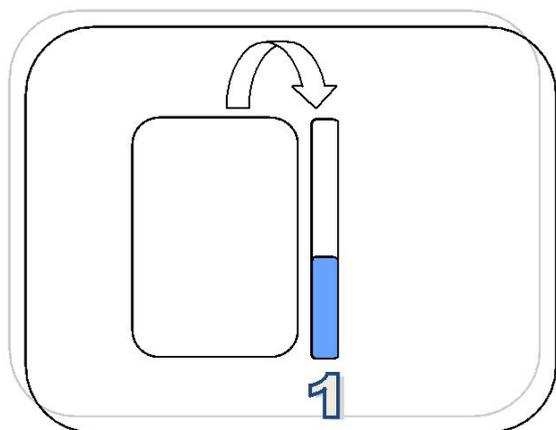
Применяется для _____ примесей. Этап 2. В каждую добавляем:
Этап 1. Берем 2!!! одинаковые пробирки и добавляем в каждую:



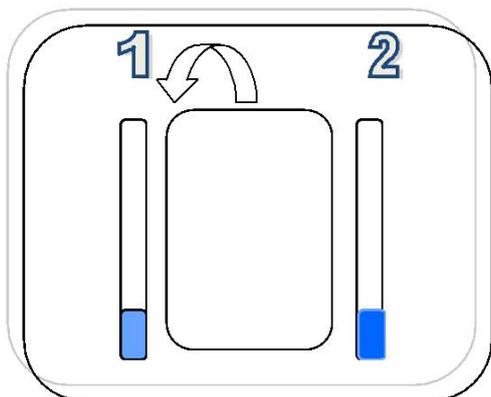
Этап 3. ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТА.

БЕЗЭТАЛОННЫЙ МЕТОД

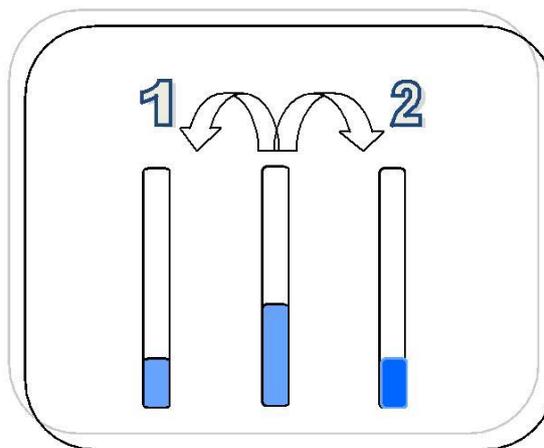
Применяется для _____ примесей.
Этап 1. Берем 1!!! Пробирку и добавляем в нее:



Этап 3. Добавляем к пробирке 1 и ничего не добавляем к пробирке 2:



Этап 2. Делим содержимое пробирки на 2:



Этап 4. ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТА.

АЛЮМИНИЙ (ОФС 1.2.2.2.0001.15)

Для определения примеси иона алюминия используется метод флуориметрии (метод 1). В основе метода лежит реакция образования окрашенного комплекса иона алюминия с гидроксихинолином и измерении интенсивности флуоресценции комплекса.

Метод Атомно-абсорбционной спектрометрии (метод 2). Применяют для субстанций, предназначенных для использования в гемодиализе.

ЖЕЛЕЗО (ОФС 1.2.2.2.0011.15)

С сульфосалициловой кислотой соли двух- и трехвалентного железа в зависимости от концентрации образуют в аммиачной среде _____ растворы сульфосалицилатных комплексов (метод № ____)

Стиогликолевой кислотой в аммиачной среде (метод № ____) соли трехвалентного железа в зависимости от концентрации образуется _____ раствор .

С аммония тиоцианатом в кислой среде (метод № ____) соли трехвалентного железа образуют _____ раствор.

В двух последних методах двухвалентное железо переходит в трехвалентное под действием _____.

При определении солей железа в препаратах магния методом №1, необходимо добавить _____ для того, что бы _____

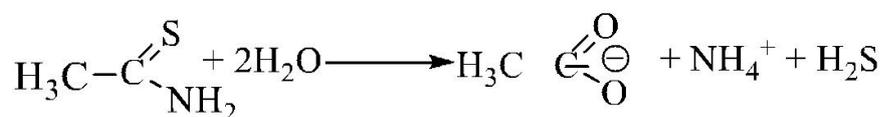
При определении солей железа в препаратах алюминия методом №1, вместо раствора аммиака добавляют _____ потому что _____

ТЯЖЕЛЫЕ МЕТАЛЛЫ (ОФС 1.2.2.2.0012.15)

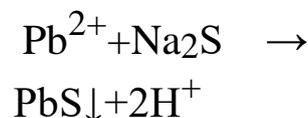
Методы определения содержания примесей тяжелых металлов (_____)

в лекарственных средствах основаны на образовании окрашенных сульфидов. Кроме указанных элементов окрашенные сульфиды дают _____ в количестве более _____ % и _____.

В качестве источника сульфидов используют раствор _____ (метод 1) или _____ (метод 2).



тиоацетамид



РТУТЬ ОФС 1.2.2.2.0005.15

Примесь иона ртути в лекарственных средствах проводят двумя методами:

Метод 1: экстракционно-фотомерическое определение ртути (II) - иона с дитизоном. Ртуть (II)-ион с дитизоном образует окрашенный комплекс, который экстрагируют в органический растворитель и измеряют оптическую плотность при 498 нм.

Комплекс ртуть (II) - иона с дитизоном:

Метод 2: Атомно-абсорбционной спектрометрии с беспламенной атомизацией (метод холодного пара). Метод основан на восстановлении ионов ртути до металлической ртути. Вначале ионы ртути окисляют:

Избыток калия перманганата удаляют _____, затем прибавляют _____, и помещают _____, и измеряют поглощение раствора при длине волны _____ нм.

СУЛЬФАТЫ ОФС 1.2.2.2.0007.15

Растворы сульфатов образуют с растворами _____ белый осадок или муть, не исчезающие от прибавления _____ кислоты. Предельная чувствительность реакции _____ мг сульфат - иона в 1 мл раствора. 0,01 мг (10 мкг) сульфат - иона в 1 мл раствора дает при этой реакции через 10 мин заметную муть.

Для ускорения формирования осадка некоторые национальные фармакопеи, а также международная фармакопея рекомендуют испытываемый и эталонный растворы нагревать до кипения.

АММОНИЙ ОФС 1.2.2.2.0002.15

В основе метода определения примеси аммиака и его солей лежит реакция с реактивом Несслера, представляющим собой раствор _____ в растворе _____, с образованием _____ окрашивания или _____ осадка, в зависимости от концентрации

аммиака. Предельная чувствительность реакции _____ иона аммония в 1 мл раствора :

Желтое окрашивание развивается в течение 5 минут. Этой реакции мешают щелочноземельные и тяжелые металлы, а также примесь железа, если ее содержание в препарате превышает 0,03%, поскольку в щелочной среде они образуют не растворимые в воде гидроксиды и таким образом маскируют основную реакцию.

В препаратах, содержащих более 0,03% примеси железа, определение проводят следующим образом: к 10 мл раствора _____ прибавляют 2 капли раствора _____ и 3 мл 20% раствора _____. После тщательного перемешивания прибавляют 0,15 мл _____

КАЛЬЦИЙ ОФС 1.2.2.2.0003.15

Растворы солей кальция с раствором оксалата аммония дают _____ осадок или _____, не исчезающую от прибавления _____, но легко растворимые при прибавлении _____. Предельная чувствительность реакции _____ мг кальций - иона в 1 мл раствора.

При определении примеси кальция в органических лекарственных веществах необходима предварительная обработка лекарственного вещества, поскольку кальций, как правило, присутствует в виде нерастворимых в воде соединений. Предварительная обработка заключается в озолении органического лекарственного вещества в кварцевом или платиновом тигле в присутствии концентрированной серной кислоты.

ЦИНК ОФС 1.2.2.2.0010.15

В основе метода определения примеси солей цинка лежит реакция с _____ (желтая кровяная соль) в _____ среде; при этом образуется _____.

ХЛОРИДЫ ОФС 1.2.2.2.0009.15

Растворы хлоридов образуют с раствором _____ белый творожистый осадок, белую муть или опалесценцию, не исчезающие от прибавления _____ и легко исчезающие от прибавления _____. Предельная чувствительность реакции - _____ хлор - иона в 1 мл раствора. :

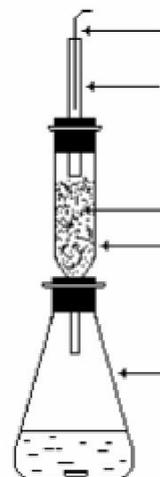
Определению хлоридов мешают лишь бромиды и йодиды.

МЫШЬЯК ОФС 1.2.2.2.0004.15

В фармакопейном анализе используются два метода определения примеси мышьяка: эталонный и безэталонный.

Метод 1 (эталонный метод). Метод основан на том, что соединения мышьяка восстанавливаются _____ при температуре _____ в _____ среде до газообразного _____, который, соприкасаясь с бумагой, пропитанной спиртовым раствором _____, окрашивает ее в _____, а после обработки раствором _____ – в _____ цвет (метод Зангера– Блека):

1 – колба емк. 100 мл;
2 – стеклянная трубка;
3 – тампон из ваты, пропитанный раствором ацетата свинца; 4 – стеклянная трубка;
5 – полоска бумаги, пропитанная раствором дихлорида ртути или дибромидом ртути



Эталоном сравнения служит _____

Минимальное количество мышьяка, которое может быть открыто этим методом в реакционной смеси, составляет _____ мг.

Метод 2

Способ А (безэталонный метод) основан на том, что различные соединения мышьяка при нагревании с _____ в присутствии _____ кислоты восстанавливаются до металлического мышьяка (метод Буго – Тиле) и в зависимости от концентрации дают бурый осадок или бурое окрашивание. Предельная чувствительность реакции _____ мг мышьяка в 10 мл реакционной смеси. Если во взятой навеске препарата содержится 0,01 мг мышьяка, то при испытании по нижеописанному способу получается заметное _____ окрашивание жидкости :

Безэталонный метод Буго – Тиле применяют в случае определения наряду с мышьяком селена и теллура, а также при определении мышьяка в препаратах сурьмы, висмута, ртути, серебра и препаратах, содержащих сульфиды и сульфиты. В случае побурения или образования бурого осадка в пробирку после охлаждения прибавляют _____ и тщательно взбалтывают. При наличии мышьяка на границе жидкостей _____

Способ Б (эталонный метод). К испытуемому и эталонному растворам прибавляют _____. Интенсивность окраски _____ не должна превышать интенсивность окраски _____.

СЕЛЕН ОФС 1.2.2.2.0006.15

Проводят спектрофотометрическим методом, основанным на реакции с 2,3-диаминонафталином после предварительного сжигания вещества в колбе с кислородом (ОФС метод сжигания в колбе с кислородом). Поглощение проводят азотной кислотой концентрированной в смеси с водой. В результате сжигания образуются $\text{H}_2\text{Se}^{6+}\text{O}_4$ и $\text{H}_2\text{Se}^{4+}\text{O}_3$, затем добавляют гидроксиламин для восстановления. После восстановления добавляют 2,3-диаминонафталин и полученный окрашенный продукт спектрофотометрируют при длине волны 380 нм.

Формула 2,3-диаминонафталина:

ФТОР ОФС 1.2.2.2.0001.15

Примесь фторид-ионов в лекарственных средствах проводят тремя методами: нитритометрически, спектрофотометрически или ионометрически.

1. Титриметрический метод:

После сжигания навески лекарственного вещества в колбе с кислородом при рН 3,0 титруют фторид-ион _____ с индикатором _____ до перехода жёлтой окраски в розовую.

Формула индикатора:

2. Спектрофотометрический метод:

После сжигания навески лекарственного вещества в колбе с кислородом и получения фторид-иона прибавляют раствор _____ и _____. У полученного продукта измеряют оптическую плотность при длине волны 580 нм против раствора сравнения.

Формула арсеназо I

3. Ионметрический метод:

После сжигания навески лекарственного вещества к раствору фторид-иона прибавляют буферный раствор pH 5,0-5,5 и проводят определение с использованием фторселективного электрода. В качестве электрода сравнения используют хлорсеребряный или каломельный электроды (ОФС “ионометрия”).

ФОСФАТЫОФС 1.2.2.2.0008.15

Определение основано на способности фосфат-ионов образовывать с молибдатами в присутствии восстановителей соединения _____ цвета. В качестве восстановителя используют раствор _____, в качестве реактива _____, который состоит из _____.

Сравнение окраски испытуемого раствора проводят с окраской эталонного раствора фосфат-иона.

ВОДА ОЧИЩЕННАЯ

ФС 2.2.0020.15



Установка для
получение воды
очищенной

Воду очищенную, получают из _____

Методами:

1. _____
2. _____
3. _____

или другим способом и применяют для

1. _____
2. _____
3. _____

Вода очищенная не должна содержать _____

_____.

ОПИСАНИЕ _____

рН _____. Для определения рН к 100 мл воды очищенной прибавляют _____
_____ для того что бы _____
и определяют рН полученного раствора потенциметрически.

**На данный момент
действующей**

является

ФС 2.2.0020.15

"Вода очищенная"

КИСЛОТНОСТЬ И ЩЕЛОЧНОСТЬ. К 20 мл воды очищенной прибавляют
0,05 мл 0,1 % раствора _____. При появлении желтого
окрашивания оно должно измениться на красное от прибавления не более 0,1 мл
0,01 М раствора _____. При появлении красного окрашивания оно
должно измениться на желтое от прибавления не более 0,15 мл 0,01 М
раствора _____.

ЭЛЕКТРОПРОВОДНОСТЬ _____.

СУХОЙ ОСТАТОК не должен превышать _____.

ВОССТАНАВЛИВАЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА. Определяют по стабильности
окраски _____ в присутствии _____ кислоты, кипятят
_____ мин; результат _____.

УГЛЕРОДА ДИОКСИД При взбалтывании с равным объёмом _____
в _____ сосуде не должно быть _____ в течение _ ч.



Аппарат для получение
воды очищенной в аптеке
и лаборатории

НИТРАТЫ И НИТРИТЫ— НЕНОРМИРУЕМАЯ (НЕДОПУСТИМАЯ)
примесь, определяется безэталоным методом о по редакции с дифениламино:

АММОНИЙ — НОРМИРУЕМАЯ (ДОПУСТИМАЯ) примесь. Нормируется на уровне _____ % и поэтому определяется _____ методом, основанным на реакции

с _____:

ХЛОРИДЫ - _____ (_____) примесь. Определяется _____ методом

по реакции с _____.

СУЛЬФАТЫ - _____ (_____) примесь. Определяется _____ методом

по реакции с _____.

КАЛЬЦИЙ И МАГНИЙ- _____ (_____) примесь. Определяется с индикатором _____ при рН _____ и _____. Должно быть _____ (без _____ оттенка).

_____ методом по реакции с _____.

АЛЮМИНИЙ. не более 0,000001% (ОФС «Алюминий», метод 1). Испытание проводят для воды очищенной, предназначенной для использования в производстве растворов для диализа.

ТЯЖЕЛЫЕ МЕТАЛЛЫ - _____ (_____) примесь. Определяются _____ методом по реакции с _____

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ЧИСТОТА

Общее число аэробных микроорганизмов (бактерий и грибов) не более _____.

Не допускается наличие _____ в 100 мл.

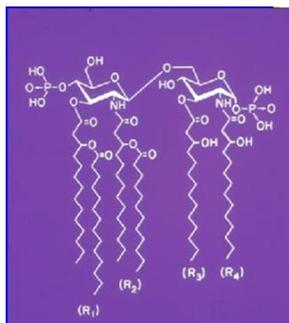
ВОДА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ ФС(_____)

Отличие в требованиях к воде для инъекций по сравнению с водой очищенной заключается в следующем _____

Условия хранения воды очищенной и воды для инъекций _____

Срок годности воды очищенной и воды для инъекций _____

Пирогенность



Липополисахарид
E.coli

Недоброкачественные инъекционные лекарственные средства могут вызывать у человека значительное повышение температуры (пирогенный эффект). В поисках природы этого явления датский исследователь профессор Raun в XIX веке определил, что вещество, вызывающее жар имеет следующие свойства: термоустойчивость, растворимость в воде, нерастворимость в спирте и не является живым организмом. Сегодня это вещество мы называем ЭНДОТОКСИН.

В работах Hort и Penfold 19 век и Francis Siebert 1923г, были исследованы причины пирогенности дистиллированной воды и доказано, что бактериальное загрязнение действительно являлось причиной возникновения жара. Стало ясно что в грам-отрицательных бактериях содержатся высокомолекулярные эндотоксинные комплексы, которые вызывают токсичную, пирогенную и иммунологическую реакцию.

Первыми молекулу эндотоксина выделили Westphal и Luderitz (MaxPlanckInstitute) и установили что, это безпротеиновый липополисахарид

ПИРОГЕННОСТЬ (ОФС 1.2.4.0005.15)

**Апирогенность –
отсутствие в ЛС
веществе,
вызывающих
пирогенные
реакции**

Испытание на пирогенность инъекционных растворов и субстанций, из которых они изготавливаются, основано на измерении _____ до и после инъекции.

Испытуемое лекарственное средство вводят в _____, Объем инъектируемого раствора должен составлять не менее _____ мл и не более _____ мл на 1,0 кг массы тела животного.

Испытание лекарственного средства проводят на группе из _____ кроликов с исходной температурой _____ град. С.

Измерения температуры после внутривенного введения испытуемого лекарственного средства проводят с интервалом не более _____ мин. на протяжении _____ часов. При других путях парентерального введения - на протяжении _____ часов.

Учет результатов На каждом этапе используют _____ кроликов. Максимальное число этапов не должно превышать _____.

По окончании каждого из этапов определяют максимальное изменение температуры (дельта t) тела у кролика по сравнению с исходным значением.

Для трех кроликов определяют сумму _____. Значения _____, полученные на разных этапах испытания, последовательно суммируют, а результаты сравнивают с _____



Испытание
на пирогенность

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ЭНДОТОКСИНЫ (ОФС 1.2.4.0016.15)

Определение содержания бактериальных эндотоксинов проводят с помощью реактива, представляющего собой _____ мечехвоста *Limuluspolyphetus* (ЛАЛ-реактив) или *Tachypleustridentatus* (ТАЛ-реактив).

ЛАЛ-реактив специфически реагирует с _____. В результате ферментативной реакции происходит изменение реакционной смеси, пропорциональное концентрации эндотоксина.

Существуют три основных методологических подхода для проведения данного испытания: _____ метод, основанный на образовании геля;

_____ метод, основанный на помутнении реакционной смеси после расщепления субстрата, содержащегося в ЛАЛ-реактиве; и

_____ метод, основанный на появлении окрашивания после расщепления синтетического пептид-хромогенного комплекса.

В данной статье описаны следующие шесть тестов, основанных на описанных выше принципах:

1. _____ (Метод А)

задачей этого анализа является _____

2. _____ (Метод В)

этим методом определяют содержание бактериальных эндотоксинов с помощью _____

3. _____ (Метод С)

основан на _____

4. _____ (Метод D)

определяют _____

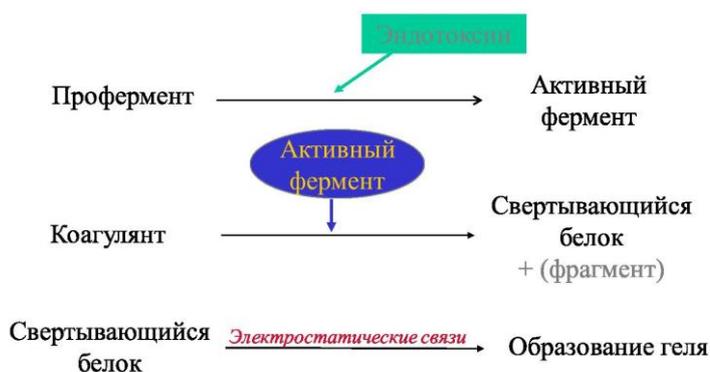
5. _____ (Метод E)

основан на _____

6. _____ (Метод F)

основан на _____

Механизм образования тромба.
В ЛАЛ реактиве присутствуют ПРОФЕРМЕНТ и КОАГУЛЯНТ.
В присутствии эндотоксина активируется фермент и коагулянт превращается в белок, образующий гель.



Рабочая тетрадь по фармацевтической химии

ТЕМА 2

НЕОРГАНИЧЕСКИЕ

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ

СРЕДСТВА

Лекарственные средства неорганической природы

Данную группу веществ является то: стандартизации
составляет что они могут неорганических
относительно применяться икак лекарственных средств:
небольшое лекарственное ГФ XIII содержит статьи
количество средство и как на несколько
лекарственных вспомогательные неорганических
средств. Многие из вещества и как лекарственных средств,
них применяются уже реактивы (в т.ч. остальные
более 100 лет. К стандартизованные фармакопейные статьи
новым можно отнести растворы) для следует искать в ГФ X
некоторые фарманализа и даже или фармакопях
соединения тяжелых как пищевые добавки. других стран.
металлов Однако следует В основу
(противоопухолевые понимать, что классификации
средства) и требования к их неорганических
радиоактивные качеству будут лекарственных средств
вещества различными и положена их
(применяются для нормироваться относительная
диагностики). различными принадлежность к той
Отличительной документами. или иной группе
особенностью эти Что касается периодической

Рекомендуемая литература

- Государственная фармакопея XIII и ГФ X.
- Фармацевтическая химия / Г.В. Раменская. – М.:, 2014. – С. 7–28.
- Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии : учеб. пособ. / Э.Н. Аксенова, О.П. Андрианова, А.П. Арзамасцев и др. – М.: Медицина, 2001. – С. 54–72.
- Беликов, В.Г. Фармацевтическая химия / В.Г. Беликов. – М.: МЕДэкспрес-информ, 2007. – С. 141–176.
- Харитонов Ю.Я. Аналитическая химия: Аналитика. Учебник для ВУЗов, изд 2, 2003.

Классификация неорганических ЛС и их применений в медицине

Группа периодиче- ской системы элементов	Элемент	Лекарственное средство (формула и молекулярная масса, с учетом, что многие ЛС неорганической природы кристаллогидраты)	Применение в медицине
---	---------	---	-----------------------

Седьмая фтор

7

хлор

бром

йод

Шестая кислород

6

сера

Пятая азот

5

висмут

Четвертая углерод

4

Группа периодической системы элементов	Элемент	Лекарственное средство (формула и молекулярная масса, с учетом, что многие ЛС неорганической природы кристаллогидраты)	Применение в медицине
третья 3	бор		
	алюминий		
вторая 2	магний		
	кальций		
	барий		
первая 1	цинк		
	медь		
	серебро		
восьмая 8			
	железо		
	платина		
	гадолиний		
Радиофармацевтические средства			

Водорода пероксид

Реакции подлинности:

1. Реакция с раствором калия перманганата в среде серной кислоты разведённой.
2. Специфичной реакцией на водорода пероксид является образование надхромовых кислот , образующихся при взаимодействии его с _____.

Процесс диспропорционирования (разложения) перекиси водорода катализируют свет, марганца (IV) оксид, ионы тяжелых металлов, щелочи. Кислоты карбоновые и их амиды стабилизируют растворы водорода пероксида.

Подтверждение иона магния в препарате магния пероксид

Подтверждение мочевины в препарате пергидроль

Количественное определение: (перекиси водорода в субстанции "Hydrogenii peroxidum" должно быть не менее _____ %)

1. Прямая пермарганатометрия
2. Косвенная йодометрия
3. Прямая цериметрия

Натрия тиосульфат

Описание:

Растворимость:

Щёлочность: раствор лекарственного вещества при добавлении _____ не должен окрашиваться, что можно объяснить _____ реакцией среды

Реакции подлинности: - на тиосульфат ион

Препарат растворяют в воде и прибавляют несколько капель HCl и через некоторое время раствор _____ и появляется _____

с избытком AgNO_3 образуется _____, который меняет свою окраску _____

- на ион натрия

Чистота:

Особенности при определении хлорид-иона: _____

Допустимые примеси: _____

Недопустимые примеси:

Сульфиды: при добавлении _____ и _____ не должно появляться _____.

Кальций: при добавлении _____ не должен появляться белый осадок.

Количественное определение:

1. _____

Состав лекарственного средства «Solutio Natrii tiosulfatis 30% pro injectionibus»

Щёлочность: На нейтрализацию _____ должно расходоваться _____, индикатор - _____.

При количественном определении «Раствор Натрия тиосульфата 30% для инъекций», на анализ взяли 10мл раствора, поместили в мерную колбу на 250 мл, довели до метки водой, отобрали 25 мл добавили 15 мл воды и 0,5мл раствора крахмала. При титровании израсходовано 13,1 мл титранта $K=0,9600$. Рассчитайте содержание препарата в растворе.

Натрия нитрит

Описание:

Растворимость:

Гидролиз и реакция среды.

Реакции подлинности:

На нитрит ион

1

2

3

4

на натрий

1

2

Чистота:

Особенности при определении допустимых примесей хлорид-ионов:

Количественное определение:

1. _____

Проводят контрольный опыт, _____.

Обратное титрование используется т.к. _____

Расчётная формула содержания натрия нитрита в %:

Галогены и их соединения с щелочными металлами

Качественные реакции на катионы щелочных металлов
Натрий

Калий

Качественные реакции на анионы-галогениды
1. Осаждение

Отличие осадков галогенидов серебра по их растворимости

	$\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$	$(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$
AgCl			
AgBr			
AgI			

2. Реакции окисления с выделением молекулярных галогенов Выделение брома (ОФС. Общие реакции на подлинность)

Дополнительные реакции

Выделение йода (ОФС. Общие реакции на подлинность)

1

2

3

Обнаружение выделившегося брома _____

Обнаружение выделившегося йода 1. _____

2. _____

Количественное определение галогенидов

Метод Мора (Фармакопейный для _____)
Точную навеску препарата растворяют в воде и титруют _____
с индикатором _____ при $\text{pH} =$ _____ до _____ окрашивания.

Условия: реакция среды _____ потому,
что: в кислой среде

в сильнощелочной
среде

Метод не используется для иодидов потому, что _____

Титрованию мешают анионы, дающие осадок с серебром

И катионы, взаимодействующие с индикатором _____

Метод Фаянса (Фармакопейный для _____)

Точную навеску препарата предварительно высушивают,
растворяют в 30 мл воды, прибавляют 1,5 мл. индикатор
_____, 5 капель раствора эозината натрия и
титруют _____ до перехода окраски от
_____ до _____. $\text{pH} =$ _____.
Индикатор – адсорбционный (эозинат натрия).

Метод Фольгарда (не используется для количественного определения галогенидов щелочных металлов)

Определение хлоридов этим методом затруднено потому, что _____

При определении иодидов индикатор добавляют в конце титрования потому, что

Окислительное титрование
Броматометрия калия иодида

Анализ чистоты препаратов галогенидов

Барий, кальций и броматы (в NaBr и KBr)

Йодноватая кислота, тиосульфаты и сульфиты (в KI и NaI)

Цианиды (в KI и NaI)

Йодиды (в KBr и NaBr)

Натрия фторид

Описание:

Растворимость:

Подлинность:

1

2

3

Определение примеси сульфатов проводят после добавления борной кислоты для связывания фторид-ионов в комплекс $[\text{BF}_4]^-$.

Количественное определение:

1

2

3

Для каждого метода укажите титрант, индикатор и расчётную формулу для определения содержания натрия фторида.

Йод

Описание: _____

Растворимость: _____

Подлинность: _____

Чистота:

1. Прозрачность и цветность: _____

2. Йодистый циан

3. Хлориды и бромиды

Количественное определение

1. _____

Состав препарата "Solutiiodi spirituosa 5%"

Количественное определение йода в препарате "Solutiiodispirituosa 5%":

Количественное определение калия иодида в препарате "Solutiiodispirituosa 5%":

Борная кислота

Описание: _____

Растворимость: _____

Растворение в воде, гидролиз
pНот ___ до ___ (ОФС _____)

Растворение в манните

Подлинность:

1. _____

2. _____

Количественное определение(название метода, химизм реакций, расчётные формулы)

Маннит добавляют с целью _____

Предварительно маннит _____

Натрия тетраборат

Описание:

Растворимость:

Реакция среды: рНот ___ до ___ (ОФС _____).

Гидролиз:

Растворение в глицерине

Подлинность: реакции на борную кислоту после предварительного _____
реакция на натрий с калия пироантимонатом.

Количественное определение: ацидиметрия(укажите химизм реакций и расчётные формулы)

алкалиметрия(укажите химизм реакций и расчётные формулы)

Сравнение требований к чистоте кислоты борной и натрия тетрабората

Требование	Кислота борная	Натрия тетраборат
Прозрачность и цветность		
Органические примеси		
Сульфаты		
Тяжелые металлы		
Кальций		
Железо		
Мышьяк		
Карбонаты		

Натрия гидрокарбонат

Описание и растворимость: _____

Гидролиз и реакция среды: _____

Подлинность: качественные реакции на натрий и карбонаты: _____

Прозрачность раствора: раствор должен быть прозрачным для субстанции предназначенной для _____ или мутность раствора не должна превышать эталон _____. Для субстанции, предназначенной для _____ Цветность раствора _____.

Чистота:

Примесь натрия карбоната определяется:

1 Методом “ионометрия”. Значение рН должно быть не более _____

2 Испытанием “потеря в массе при прокаливании”, потеря в массе должна быть не более _____

Допустимые примеси: _____

Недопустимые примеси: _____

Количественное определение (укажите название метода, химизм реакций и расчётные формулы)

Лития карбонат

Описание:

Растворимость:

Подлинность: определение иона лития

Количественное определение (укажите название метода, химизм реакций и расчётные формулы)

Определение примесей:

Кальций: Лекарственное вещество растворяют в _____ кислоте, нейтрализуют _____ и прибавляют раствор _____. В течение ____ не должно появляться _____.

Магний: Определение проводят с раствором _____. В течение _____ не должно _____.

Дайте обоснование в _____ примесей кальция и магния.

Кальция хлорид, кальция сульфат жженый

Описание и растворимость: _____

Подлинность: качественные реакции на кальций, хлориды и сульфаты:

Чистота:

Допустимые примеси в кальция хлориде – соли магния и щелочных металлов.

Вначале осаждают _____ раствором _____, отфильтровывают, к фильтрату прибавляют _____ и остаток _____. Остаток не должен превышать ___%.

Недопустимые примеси: _____

Количественное определение:

Метод _____ индикатор _____ рН _____

Магния сульфат, магния оксид

Описание:

Растворимость:

Подлинность: определение иона магния и сульфат иона. Магния оксид предварительно переводят в ионное состояние растворением в _____

Реакция с аммония хлоридом, раствором аммиака и раствором натрия фосфата.

Реакция с 8-оксихинолином (дополнительная)

Чистота:

Допустимые примеси: _____

Недопустимые примеси: _____

Марганец (в растворе для инъекций)

Количественное определение: метод _____

Индикатор _____ рН _____

Бария сульфат

Описание и растворимость: _____

Подлинность: качественные реакции на барий и сульфат-ионы:

Чистота:

Допустимые примеси: _____

Недопустимые примеси: _____

1. Сульфиды

2. Кислоторастворимые вещества

3. Растворимые соли бария

4. Фосфаты

5. Сульфиты и другие восстанавливающие вещества

Количественное определение:

Название метода _____

Методика _____

Алюминия гидроксид

Описание:

Растворимость:

Подлинность:

Предварительно алюминия гидроксид переводят в ионное состояние растворением в _____.

1. Реакция с растворами тиацетамида, щелочи и аммония хлорида

2. Реакция образования красного лака (дополнительная)

3. Реакция комплексообразования с гидроксихинолином (дополнительная)

Чистота:

Допустимые примеси: _____

Недопустимые примеси: _____

Количественное определение:

Предложите возможный метод количественного определения.

(укажите химизм реакций, индикатор и расчётные формулы)

Цинка сульфат, цинка оксид.

Описание:

Растворимость:

Подлинность: определение иона цинка

Цинка оксид для проведения реакций подлинности предварительно _____

Чистота:

Примеси, открываемые раствором аммиака: _____

Примеси, открываемые раствором натрия сульфата: _____

В субстанции цинка оксида проводят испытания “потеря _____”, которая не должна превышать _____.

Обоснуйте необходимость определения данного показателя.

Количественное определение: метод _____

Индикатор _____ рН _____ буфер _____

Титрант _____. При титровании добавляют _____.
(обоснуйте необходимость добавления)

Висмута нитрат основной

Описание и растворимость: _____

Подлинность: качественные реакции на висмут:

Предварительно лекарственное вещество переводят в ионное состояние растворением в _____.

Чистота:

Примеси, открываемые раствором аммиака: _____

Примеси, открываемые раствором натрия сульфида: _____

Количественное определение:

Индикатор _____ рН _____ Титрант _____

Способ титрования _____ Метод _____

(укажите химизм реакций и расчётные формулы)

Меди сульфат

Описание:

Растворимость:

Подлинность: определение иона меди и сульфат-иона

Чистота:

Допустимые примеси: _____

Недопустимые примеси: _____

Количественное определение:

Метод _____ Способ титрования _____ Титрант _____

Индикатор _____

(укажите химизм реакций и расчётные формулы)

--

Серебра нитрат, колларгол, протарголл

Описание и растворимость: _____

Подлинность: качественные реакции на ион серебра

Нитрат ион

Белок в коллоидных препаратах

Чистота:

Примеси, открываемые раствором аммиака: _____

Другие примеси: _____

Количественное определение:

Метод _____ Способ титрования _____ Титрант _____

Индикатор _____

(укажите химизм реакций и расчётные формулы)

Препараты железа 2+

Описание:

Растворимость, реакция среды:

Подлинность: определение иона железа 2+

Подтверждение сульфат иона

Количественное определение:

Метод _____ Способ титрования _____ Титрант _____

Индикатор _____

(укажите химизм реакций и расчётные формулы)

Количественное определение лекарственных средств неорганической природы

Метод	Вид	Лекарственные средства
Алкалиметрия	прямая	
	обратная	
Ацидиметрия	прямая	
	обратная	
Аргентометрия	прямая	
	обратная	
Тиоцианатометрия	прямая	
	обратная	
Меркуриметрия	прямая	
	обратная	
Перманганатометрия	прямая	
	обратная	
Йодометрия	прямая	
	обратная	
Броматометрия	прямая	
	обратная	
Цериметрия	прямая	
	обратная	
Комплексонометрия	прямая	
	обратная	

Рабочая тетрадь по фармацевтической ХИМИИ

ТЕМА 3

Органические ЛС.

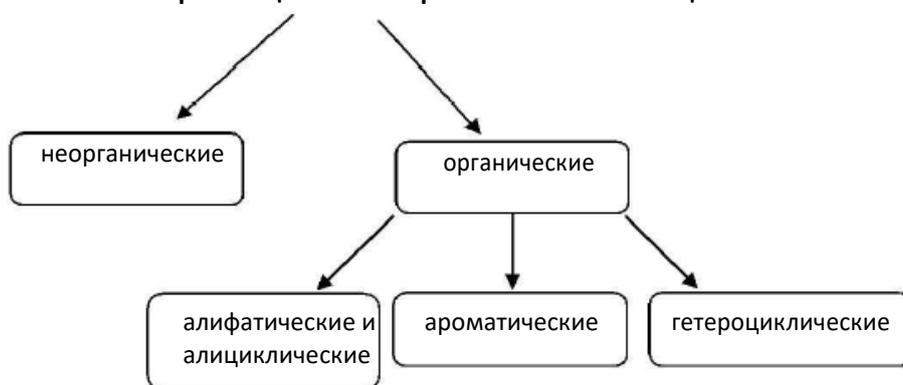
Алифатические
углеводороды,
спирты, эфиры.

Углеводы

Функциональный
анализ.

Лекарственные средства органической природы

Классификация лекарственных веществ



ОТЛИЧИЕ ОТ НЕОРГАНИЧЕСКИХ ЛС

1. Прокаливание (определение природы вещества)

-ЛВ неорганической природы не горят, не обугливаются, могут претерпевать различные изменения, например,

- кристаллогидраты _____
- цинка оксид _____
- висмута нитрат основной _____

- ЛВ органической природы плавятся, обугливаются, сгорают без остатка. Исключение: камфора, гексаметилентетрамин _____

- ЛВ смешанной природы (соли органических кислот и щелочных или щелочно-земельных металлов) обугливаются, сгорают, но остается остаток

1. Подлинность

2.1 Введение физ.-хим. показателей для большинства ЛВ органической природы (приведите примеры)

ИК спектр _____

УФ спектр _____

$[\alpha]^D$ _____

ВЭЖХ _____

ГЖХ _____

ГХ _____

2.2 Химические методы (Функциональный анализ)

(повторите общие реакции на подлинность ОФС 1.2.2.0001.15)

2.2.1 Доказательство солей

Два типа солей

Образованные слабой органической кислотой	Образованные слабым органическим основанием
	-

Растворимость

pH водных растворов

Выделение органической кислоты или основания

2.2.2. Доказательство кислотных или основных свойств

Заместители обладающие кислотными свойствами	Заместители обладающие основными свойствами
Подтверждение кислотно-основных свойств	

2.2.3. Доказательство органически связанного галогена

2.2.4 Анализ по функциональным группам

Перечислите наиболее часто встречающиеся функциональные группы: _____

2.2.5 Общие групповые реакции Напишите название общих реакций и реагентов для следующих групп

аминокислоты _____

пурины _____

хинолины _____

барбитураты _____

тропаны _____

Методы определения ковалентно связанного галогена

Связь C-Hal ковалентная, а потому весьма прочная, расположите галогены по мере уменьшения прочности связи

Анализ ковалентно связанного галогена состоит из 2-х стадий

1 стадия _____

2 стадия _____

Способ перевода галогена в ион зависит от _____

Тип ковалентн ой связи	1 стадия	2 стадия
------------------------------	----------	----------

C-F

C-Cl

C-Br

C-I

ГФ XIII ОФС 1.2.3.0010.15 «МЕТОД СЖИГАНИЯ В КОЛБЕ С КИСЛОРОДОМ»

Метод сжигания веществ в атмосфере кислорода применяется для определения _____

Сущность метода состоит в _____ органических веществ сожжением в _____, растворении образующихся продуктов сгорания в _____ и последующем _____, находящихся в растворе в виде _____.

Сожжение проводят в конической или круглодонной колбе вместимостью _____. В пробку колбы впаяна платиновая или нихромовая проволока, заканчивающаяся _____

Около _____ тонкоизмельченного вещества (точная навеска) насыпают на _____, которую заворачивают в виде пакетика, оставляя _____.

Подготовленную пробу помещают в _____.

В колбу для сжигания наливают _____ и пропускают в течение 3–5 мин _____. Затем _____ и

немедленно плотно закрывает колбу пробкой, смоченной водой; во время сжигания следует придерживать пробку рукой. По окончании сжигания колбу оставляют на _____ мин при _____,

Определение хлора и брома

В качестве поглощающей жидкости используют _____.

Количественное определение

Определение йода

Поглощающая жидкость _____

<p>ФТОРОТАН Формула Рациональное название</p>	
<p>Описание Стабилизация</p>	
<p>Подлинность Доказательство С-Ф Плотность ИК- спектр Показатель преломления Температура кипения Реакции подлинности (ФС)</p>	
<p>Чистота Изомеры рН $\text{Cl}^- \text{Br}^-$ $\text{Cl}_2 \text{Br}_2$ Нелетучий остаток</p>	
<p>Определение тимола</p>	
<p>Хранение</p>	

<p>Этилен-хлорид Формула Рациональное название</p>	
<p>Описание</p>	
<p>Подлинность Доказательство R-Cl Методика: Температура кипения:</p>	
<p>Чистота Кислотность спирт этиловый Органические примеси остаток при испарении</p>	
<p>Хранение</p>	

Препараты группы спиртов

Спирты по структуре:

-алифатические

-алициклические

по атому углерода

- _____

- _____

- _____

по количеству гидроксильных

- _____

- _____

- _____

Функциональный анализ

1. Кисотно-основные свойства _____

2. Окислительно-восстановительные свойства:

Первичные _____

Вторичные _____

Третичные _____

3. Образование простых и сложных эфиров.

Общий метод количественного определения спиртов _____

Получение спиртов в промышленности

1

2

3

Спирт этиловый

формула

Описание, растворимость, плотность,
Т кипения, прозрачность и цветность (метод 2)

Глицерин

формула

Описание, растворимость, плотность, Т кипения,
подлинность:

1

2

3

Химические свойства спиртов

1. Кислотно-основные свойства

Одноатомных спиртов _____

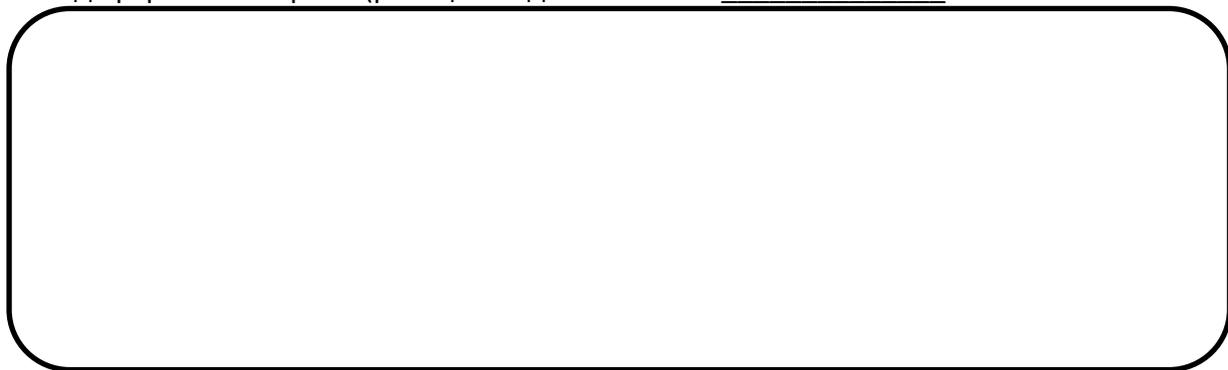
С натрия гидроксидом,
с натрия метилатом
с металлическим натрием

Многоатомных спиртов _____

С меди гидроксидом

2 Окислительно-восстановительные свойства

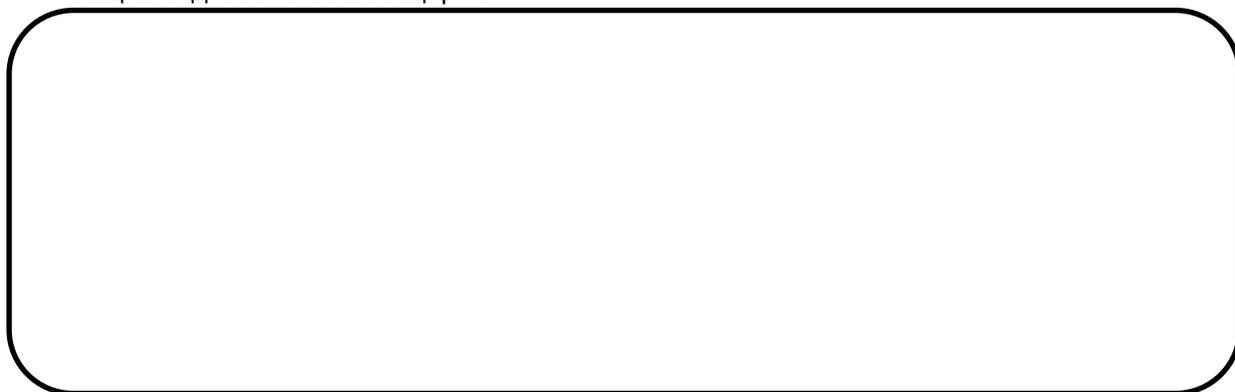
Йодоформенная проба (реакция подлинности на _____)



3. Получение производных

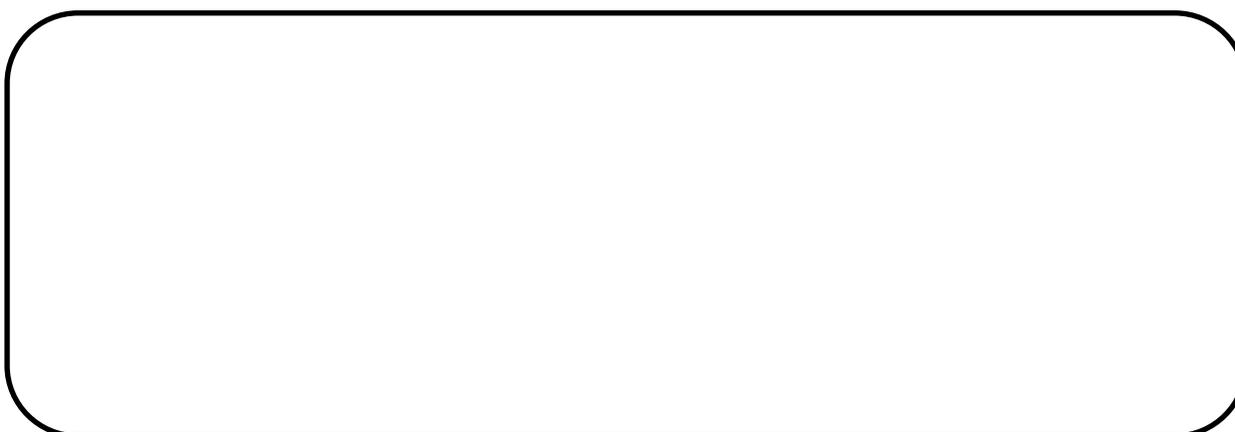
- реакция внутримолекулярной дегидратации

Реакция подлинности на глицерин



- реакция межмолекулярной дегидратации

Образование простых эфиров (на примере спирта этилового)



Образование сложных эфиров (на примере спирта этилового). Реакция подлинности на _____.

Чистота определения недопустимых примесей в спирте этиловом 96%

1. Метанол

Метод _____. Содержание метанола допускается не более _____.

2. Альдегиды

Метод _____. Содержание альдегидов должно быть не более _____.

3. Сложные эфиры:

Метод _____. Содержание сложных эфиров должно быть не более _____.

4. Сивушное масло:

Метод _____. Содержание сивушного масла должно быть не более _____.

5. Фурфурол:

6. Восстанавливающие вещества:

Метод _____. Эталон готовят из _____.

7. Нелетучие вещества:

Метод _____. ____ мл выпаривают _____ и сушат _____. Остаток не должен превышать _____.

Другие показатели чистоты:

Допустимые примеси _____

Кислотность или щелочность _____

Хлориды не более _____

Сульфаты не более _____

Тяжёлые металлы не более _____

Хранение _____

Лекарственные средства группы эфиров

Эфиры простые

Эфиры сложные

Легко
окисляются

Трудно
гидролизуются

Легко
гидролизуются

Окисление не
характерно

Эфир медицинский

Эфир медицинский Описание Подлинность по физ. константам	
Отличие в требованиях эфира для наркоза стабилизированного	
Чистота Кислотность Нелетучий остаток Перекиси Альдегиды Посторонний запах	
Стабилизацию эфира для наркоза проводят	
Определение воды в эфире для наркоза	
Хранение	

Раствор нитроглицерина 1%

Описание:

Особенности хранения и транспортировки: _____

Подлинность

Гидролиз и подтверждение продуктов гидролиза.

Доказательство нитрат иона:

1

2

Доказательство глицерина:

Количественное определение

Метод _____.

1. Гидролиз препарата _____

2. Реакция с _____

Препараты группы альдегидов

Химические свойства альдегидов, используемые в фармацевтической химии

1. Окислительно-восстановительные Альдегиды – восстановители и окисляются до карбоновых кислот (количественно в щелочной среде).
Для качественного анализа проводят реакции

С реактивом Толленса

С реактивом Несслера

С реактивом Фелинга

С раствором йода в щелочной среде

2. Реакции нуклеофильного присоединения

Получение полуацеталей и ацеталей

Получение бисульфитных производных формальдегида с NaHSO_4 получение водорастворимых препаратов на примерах стрептоцида и анальгина; для количественного определения формалина.

Реакции с фуксинсернистой кислотой

Реакции с аммиаком и др. аминами образование оксимов, гидразонов, семикарбазонов

Получение оксима прегнина (реакция подлинности)

1. Лекарственное вещество кипятят
2. Полученный осадок _____

Реакция конденсации с фенолами (фенол, резорцин, хроматороповая кислота)

Раствор Формальдегида. Формалин

Описание : _____

Плотность _____

Стабилизация _____

Образование параформа при температуре _____

Подлинность:
Окисление с реактивом Толленса

Конденсация с _____ кислотой и _____

Чистота:

Муравьиная кислота: примесь _____

Количественное определение: Метод _____ Способ
титрования _____ Титрант _____ Индикатор _____
(укажите химизм реакций и расчётные формулы)

Дополнительные методы количественного определения:

Гексаметилентетрамин. Метенамин

Описание и растворимость: _____
Реакция среды по лакмусу _____
По фенолфталеину _____

Гидролиз (причины _____)

Подлинность

1 ИК-спектр

2 Кислотный гидролиз и определение продуктов гидролиза

3 Основные свойства как однокислотного основания

С хлороводородной кислотой _____

С серебра нитратом образуется соль _____

С раствором йода образуется соль _____

С кальция хлоридом образуется соль _____

С общеалкалоидными реактивами: реактивом люголя (состав), реактивом драгендорфа (состав)

Чистота:

- кислотность и щелочность _____

- соли аммония и параформ: к раствору прибавляют _____ и нагревают
_____ в течение _____ не давая появляться _____.

Допустимые примеси: _____

Количественное определение:

1. Ацидиметрия обратное титрование

2 Ацидиметрия прямое титрование как основание

3 Кислотно-основное титрование в неводной среде

4 Рефрактометрия

5 Иодометрия (обратное)



6 Аргентометрия (обратное)

Раствор гексаметилентетрамина 40% для инъекций дополнительно должен выдержать испытания на авины:

Соли аммония и параформ:

К ____ мл прибавляют ____ капель реактива ____; не должно появляться _____, рН ____.

Раствор для инъекций готовят в _____.

Хлоралгидрат

Рациональное название - _____. По химической структуре можно рассматривать как производное _____ и как _____.

Описание: _____

Растворимость: _____

Подлинность:

1. Со щелочью при нагревании

2. Реакция окисления с реактивом Толленса

Чистота: кислотность _____

Хлоралкоголят (из синтеза)

Количественное определение:

Алкалиметрия (обратное титрование)

(укажите химизм реакций, индикатор и расчётные формулы)

Иодометрия

(укажите химизм реакций, индикатор и расчётные формулы)

Лекарственные средства из группы углеводов

1. Моносахариды

Глюкоза

2. Дисахариды

Лактоза

Сахароза

ГЛЮКОЗА БЕЗВОДНАЯ

Описание _____

Растворимость _____

Прозрачность и цветность _____

Оптическая активность _____

Подлинность

1. Реакция окисления реактивом фелинга

2. Реакции с солями меди как многоатомного спирта

3. Образование ауринового красителя с тимолом в среде _____

Примеси:

Кальций _____

Барий _____

Кислотность _____

Оксиметилфурфурол _____

Декстрин _____

Количественное определение

1. Поляриметрия

2. Рефрактометрия

3. Иодометрия в щелочной среде

Стабилизация растворов глюкозы для инъекций:

Описание: _____

Прозрачность и цветность: _____

pH _____ потенциметрически

Количественное определение:

Рабочая тетрадь по фармацевтической ХИМИИ

Классификация

1. СОЛИ АЛИФАТИЧЕСКИХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Five empty rounded rectangular boxes arranged in two rows: three in the top row and two in the bottom row.

2. ЛАКТОНЫ НЕНАСЫЩЕННЫХ ПОЛИОКСИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

One empty rounded rectangular box.

3. АМИНОКИСЛОТЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ

A 3x3 grid of nine empty rounded rectangular boxes.

ТЕМА 4

АЛИФАТИЧЕСКИ
КАРБОНОВЫЕ
КИСЛОТЫ И
ОКСИКИСЛОТЫ

АЛИФАТИЧЕСКИЕ
АМИНОКИСЛОТЫ

Метод Кьельдаля

ИК спектроскопия

УФ спектроскопия

Анализ солей алифатических кислот

1. Реакции подлинности на анионы карбоновых кислот

1.1 Уксусная кислота - ацетат ион: реакции подлинности

Со спиртом и серной кислотой концентрированной

С раствором железа III хлорида

1.2 Молочная кислота - _____

Реакция подлинности с _____

1.3 Глюконовая кислота - _____

Реакция подлинности с _____

1.4 Лимонная кислота – _____

Реакция подлинности с _____

2. Реакции подлинности на катионы солей карбоновых кислот

2.1 Натрий

2.2 Калий

2.3 Кальций

3. Окислительное декарбоксилирование алифатических карбоновых кислот

Натрия цитрат

Кальция лактат

Содержание калия ацетата по требованию ГФ должно быть не менее 99% в препарате. Соответствует ли требованию ГФ по количественному содержанию препарат, если на титрование 0,0800 г пошло 7,8 мл HClO_4 0.1M. Рассчитайте титр. М.М. CH_3COOK —98.15.

4. Количественное определение препаратов карбоновых кислот

4.1 ПО АНИОНУ —Кислотно-основное титрование

4.1.1 Ацидиметрия в водной среде

Калия ацетат

Натрия цитрат

4.1.2 Кислотно-основное титрование в неводной среде

Калия ацетат

Натрия цитрат

АСКОРБИНОВАЯ КИСЛОТА

Рациональное название: _____

Описание: _____

_____ группа,
которая проявляет _____

_____ группа,
которая проявляет способность к _____

свойства, которые применяются в фармакологии:		свойства, которые применяются в фармакологии:	
Подлинность.	Подлинность.	Подлинность.	Подлинность.
1	1	1	1
2	2	2	2
3	3	3	3
4	4	4	4
Колич. Анализ	Колич. Анализ	Колич. Анализ	Колич. Анализ
1	1	1	1
2	2	2	2
3	3	3	3
4	4	4	4

Физиологическое значение аскорбиновой кислоты: _____

Растворимость: _____

Прозрачность и цветность раствора: _____

pH: _____

Удельное вращение: _____

Примеси: _____

Щавелевая кислота _____

Медь и железо _____

Медицинское применение: _____

Раствор аскорбиновой кислоты 5% для инъекций:

Разливают в ампулы _____ и стерилизуют _____.

Раствор для инъекций стабилизируют _____ или _____ для предотвращения окисления аскорбиновой кислоты и добавляют _____ для создания оптимального значения _____.

Химические свойства аскорбиновой кислоты

Взаимодействие с разбавленными щелочами

Взаимодействие аскорбиновой кислоты
с концентрированным раствором щелочи

солями железа (II)

С 2,6 дихлорфенолиндофенолятом натрия

С реактивом Фелинга

Реакции подлинности аскорбиновой кислоты

Взаимодействие аскорбиновой кислоты с серебра нитратом

Взаимодействие с раствором йода

Другие испытания на подлинность:

УФ спектр _____

ИК-спектр _____

$[\alpha]^D$ _____

Количественное определение аскорбиновой кислоты

Алкалиметрия

Йодатометрия

Йодометрия

Количественное определение раствора аскорбиновой кислоты 5% для инъекций.

В состав раствора для инъекций входит антиоксидант _____, который связывают _____ и далее проводят _____ титрование.

Напишите формулы соединений с рациональными названиями:
γ-Лактон-2,3-дегидро-R-гулоновой кислоты.
γ-Лактон-2,3-дегидро-L-гулоновой кислоты

Наличие оптической активности у аскорбиновой кислоты и
глутаминовой кислоты: обусловлено наличием в структуре
лекарственных
средств _____

В связи с этим в анализе качества этих лекарственных средств
определяют _____

И рассчитывают _____ по формуле:

Производные аминокислот

классификация

Наименование	Химическая формула (укажите хиральный центр)	Рациональное название	Применение в медицине
Не содержащие серы аминокислоты			
АМИНАЛОН			
ГЛУТАМИНОВАЯ КИСЛОТА			
ПИРАЦЕТАМ			
РАСТВОР ТЕТАЦИНА КАЛЬЦИЯ 5% ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ			
Серосодержащие аминокислоты			
МЕТИОНИН			
ВИТАМИН U			
ЦИСТЕИН			
АЦЕТИЛЦИСТЕИН			
ПЕНИЦИЛАМИН			

АМИНОКИСЛОТЫ

1. Кислотно-основные свойства

Как результат наличия кислотного и основного центра т.е. _____ свойств, в водных растворах и кристаллических формах возможно образование _____

_____ центр
1. Растворяется в _____
2. Образуют комплексы с _____

_____ центр
1. Растворяется в _____
2. Образуют комплексы с _____

2. Окислительно-восстановительные свойства

[O], I₂, K₂Cr₂O₇

H⁺/NaNO₃, HNO₃

3. Функциональные группы

ПЕРВИЧНАЯ АЛИФАТИЧЕСКАЯ
—(АЛЬФА)—
АМИНОГРУППА
1. Основные свойства:
Растворимость в _____
Образование комплексных _____
с раствором _____
Количественный анализ
Метод: _____

2. Образование лактамов
(на примере парацетама)

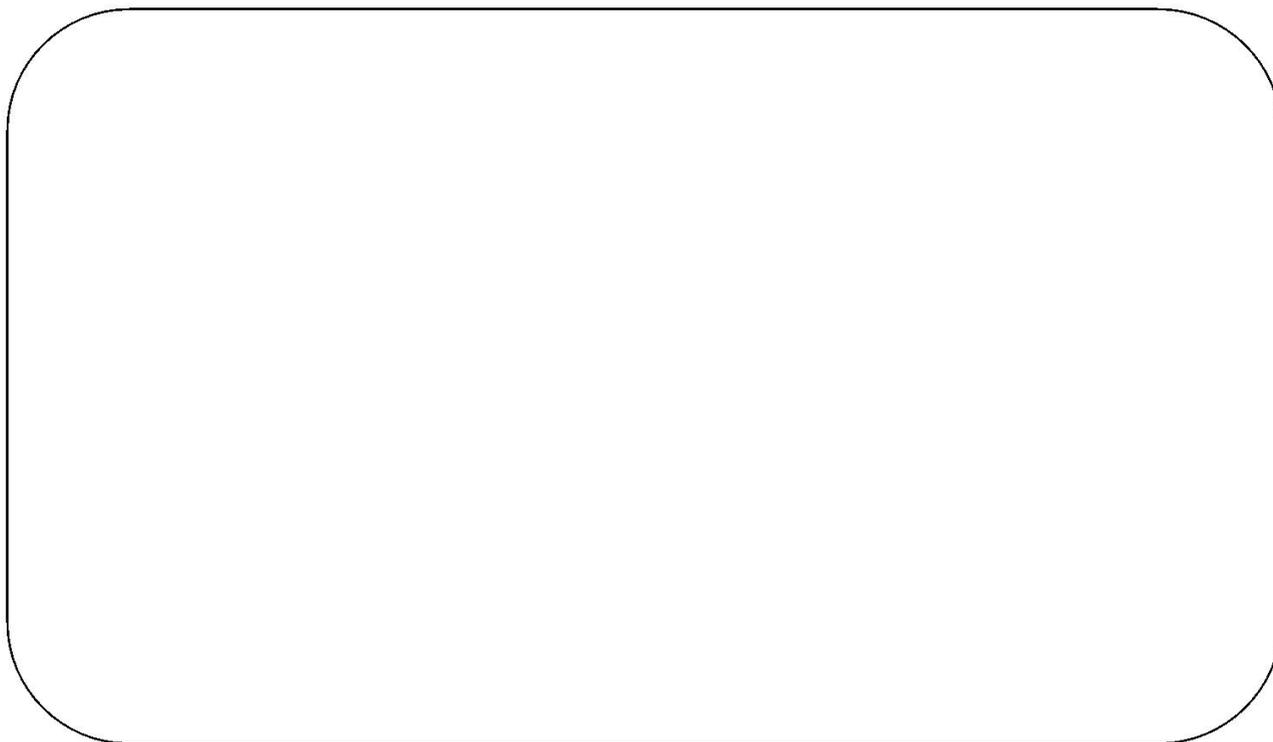
3. Нингидриновая проба
4. Дезаминирование
Колич. анализ за счёт наличия азота, метод _____

КАРБОКСИЛЬНАЯ ГРУППА
1. Кислотные свойства:
Растворимость в _____
С раствором _____

2. Образование сложных эфиров

Количественный анализ, метод _____

НИНГИДРИНОВАЯ РЕАКЦИЯ



Оптическая изомерия:

Оптическое вращение – способность вещества вращать _____ при прохождении через него _____. В зависимости от природы оптически активного вещества, вращение _____ может иметь разные направления и величины. Если вращение по часовой стрелке (+), то вещество _____.

Угол вращения $[\alpha]^\circ$ – величина отклонения _____ от начального положения, выражается в угловых градусах и зависит от:

1. _____.
2. _____.
3. _____.

Для растворов, то величина $[\alpha]^\circ$ зависит также от:

1. _____.
2. _____.

Удельное вращение $[\alpha]_D^{20}$ – константа, определяемая расчетным путем как угол поворота плоскости поляризации монохромного света на пути длиной _____ в среде, содержащей оптически активного вещества _____. Если нет специальных указаний, то измеряют при _____ градусах и длине волны, соответствующей поглощению Na, т.е. 589,3 нм.

Выпишите лекарственные средства из изучаемой темы для которых ГФ регламентирует угол вращения плоскости поляризации и приведите регламентируемые значения: _____

Окислительное декарбоксилирование и дезаминирование

цистеин

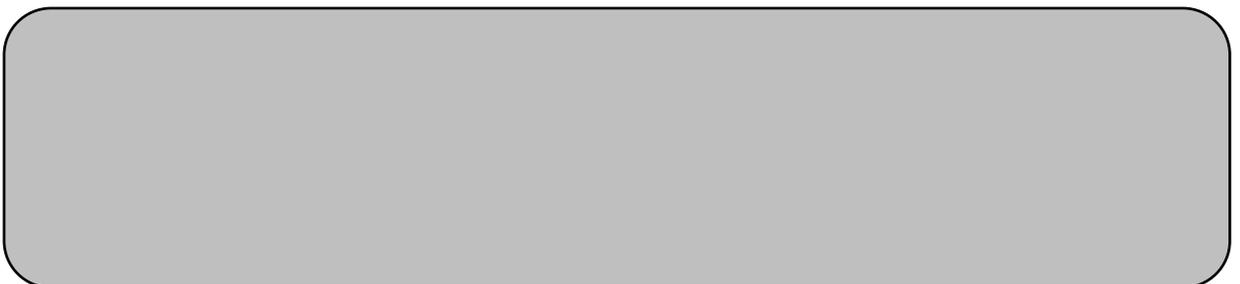
метионин

аминалон

глутаминовая кислота

Реакции на серу в серосодержащих аминокислотах
на примере метионина

1. Гидролитическое разложение с 30% раствором натрия гидроксида
2. Окисление метионина и цистеина:



Количественное определение

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АЗОТА В ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЯХ
МЕТОДОМ КЪЕЛЬДАЛЯ (ОФС 1.2.3.0011.15)

1 Этап: МИНЕРАЛИЗАЦИЯ

В колбу Къельдаля вместимостью 200-300 мл помещают

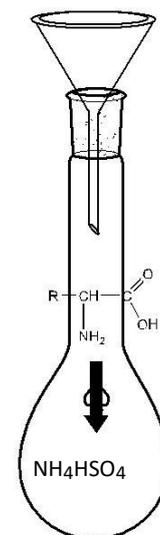
1 _____

2 _____ 3 _____

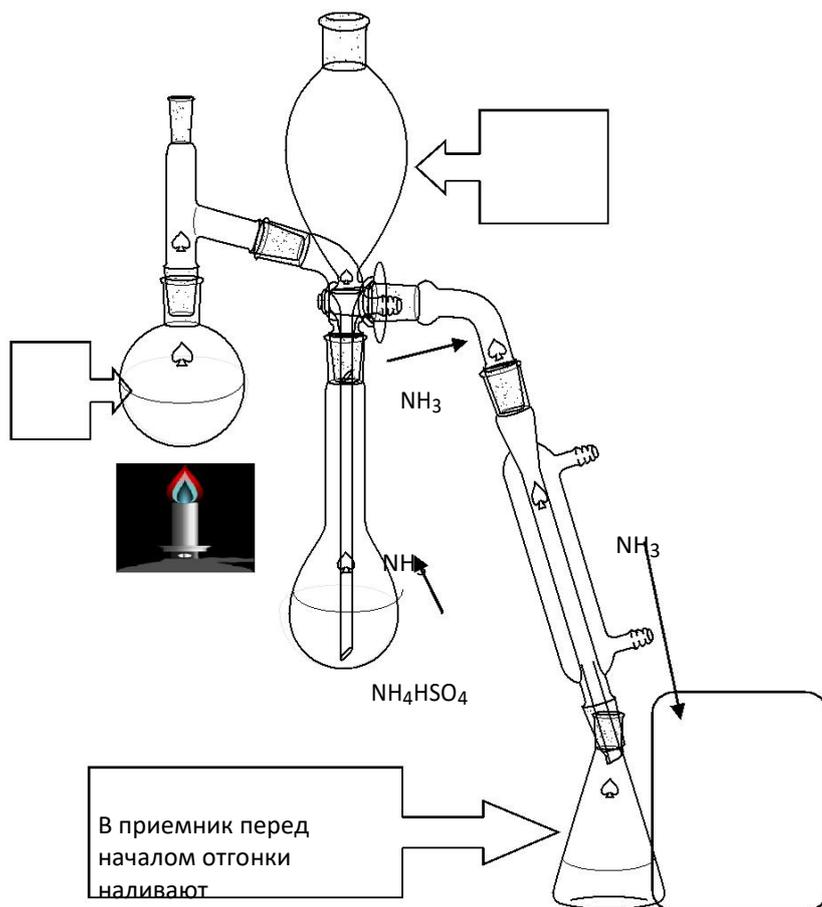
Для трудно сжигаемых веществ дополнительно в колбу добавляют _____

_____. Прибавляют _____

Нагревают колбу, закрытую стеклянной воронкой, на асбестовой сетке над открытым пламенем газовой горелки или в электронагревательном приборе и далее кипятят содержимое в течение нескольких часов до получения раствора светло-зеленого цвета. На стенках колбы не должно оставаться обугленного вещества. Кипячение продолжают _____ или более до _____.



2 Этап: ПЕРЕГОНКА



В колбу из воронки медленно по каплям прибавляют 40 мл 30% раствора натрия гидроксида, следя за тем, чтобы раствор в колбе энергично перемешивался поступающим паром. Собирают около 100 мл отгона.

3 Этап: ТИТРОВАНИЕ

По окончании отгонки дистиллят титруют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты или 0,05 М раствором серной кислоты (до перехода окраски смешанного индикатора из зеленой в красно-фиолетовую).

Проводят контрольный опыт таким же образом и с теми же реактивами, но без испытуемого образца; полученный результат используют для внесения поправки при расчете содержания азота. Уравнения реакций:



В приемник перед началом отгонки наливают

Расчетная формула (не забудьте про контрольный опыт):

Кислотно-основное титрование

Алкалиметрия глутаминовой кислоты по одной карбоксильной группе

Формольное титрование глутаминовой кислоты по двум карбоксильным группам

Титрование в неводной среде для аминалона

Окислительно-восстановительное титрование серосодержащих аминокислот

Иодометрия метионина (уравнения химических реакций)

Иодометрия цистина (уравнения химических реакций)

Раствор тетрацин-кальция 10% для инъекций

1. Доказательство присутствия свободных ионов кальция

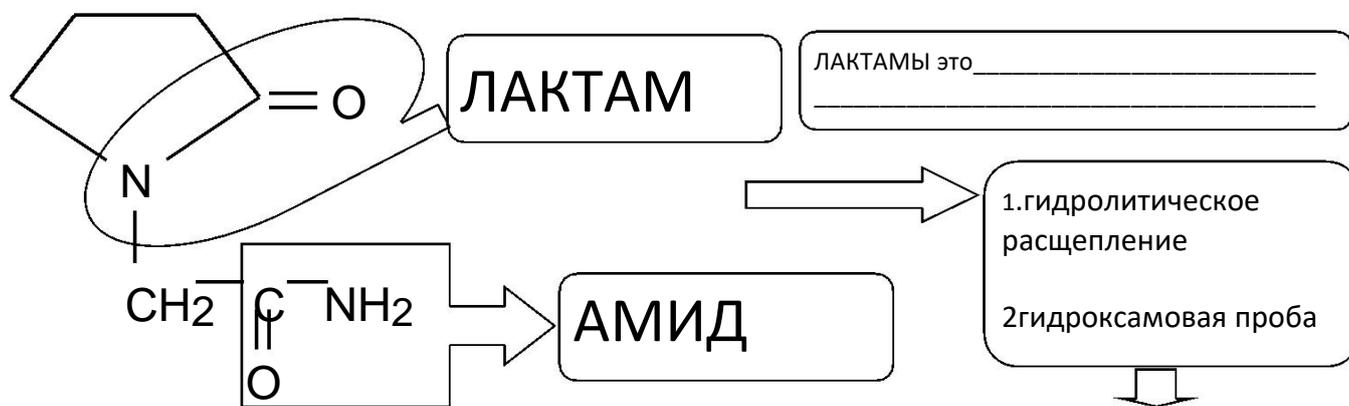
2. Доказательство связанного кальция. К _____ прибавляют 0,5 мл _____, прибавляют раствор _____, не должно быть жёлтого _____. Прибавляют аммония оксалат; выпадает _____.

Количественное определение — _____

Свободный кальций-ион. 10 мл препарата _____. Титрант _____, индикатор _____.

Определение связанного кальция:

Пирацетам



Гидролитическое расщепление

Гидроксамовая проба

Количественное определение

1. Метод Къельдаля

2. Метод Къельдаля без минерализации

Спектральные методы анализа. Повторение

Спектральные методы основаны на взаимодействии вещества с электромагнитным излучением.

Электромагнитная волна характеризуется длиной (по которой выделяют различные области электромагнитного спектра). Чем больше длина волны, тем меньше частота и меньше энергия.

Вещество может поглощать электромагнитные волны – поглощение, абсорбция, экстинкция, что приводит к уменьшению интенсивности света. Вещество может излучать электромагнитные волны – испускание, эмиссия, флуоресценция.

В атомах поглощение происходит за счет перехода электрона на более энергетический внешний уровень (возбуждение атома). Испускание происходит за счет обратного процесса (релаксация).

!!!Поглощение возможно только если энергия волны точно соответствует энергии электронного перехода!!! Следовательно, так как для атомов характерны только определенные энергетические переходы то и поглощаются только определенные (характеристические) длины волн.

В молекулах кроме энергетических уровней электронов добавляются промежуточные уровни энергий вращательных и колебательных движений атомов.

Спектры бывают абсорбционные (поглощения) и эмиссионные (испускания). Спектр поглощения – это зависимость ОПТИЧЕСКОЙ ПЛОТНОСТИ или ПРОПУСКАНИЯ от ДЛИНЫ ВОЛНЫ.

Так же спектры бывают.

и

СПЕКТРОСКОПИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Спектроскопические методы анализа основаны на избирательном поглощении электромагнитного излучения анализируемым веществом и служат для

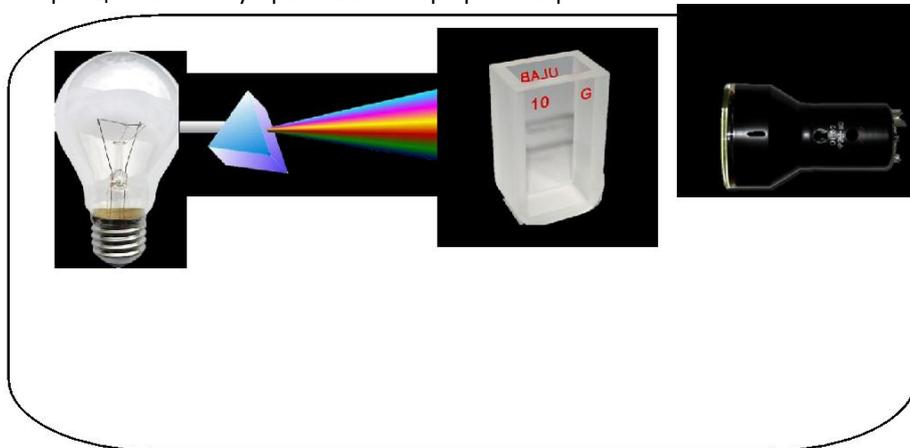
В зависимости от используемой аппаратуры в фармацевтическом анализе различают следующие методы анализа, основанные на поглощении электромагнитного излучения и испускании света:

- _____;
- _____;
- _____;
- _____;
- _____;

Ряд длин волн, для которых проводятся измерения методами абсорбционной спектрофотометрии, охватывает спектральную область от коротких длин волн в УФ-области до ИК-области. Для удобства отнесений этот спектральный ряд делится на следующие диапазоны длин волн: УФ (от _____ до _____ нм), видимый (от _____ до _____ нм), ИК (от _____ до _____ мкм).

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЯ В УЛЬТРАФИОЛЕТОВОЙ И ВИДИМОЙ ОБЛАСТЯХ (ОФС 1.2.1.1..0003.15)

Принципиальное устройство спектрофотометра.



Подпишите устройства (и дорисуйте если на ваш взгляд чего-либо не хватает), обозначьте путь электромагнитной волны.



Уменьшение величины

ПРОПУСКАНИЕ (T) =

ОПТИЧЕСКАЯ ПЛОТНОСТЬ (A) =

монохроматического излучения, проходящего через гомогенную поглощающую среду, количественно описывается законом Бугера-Ламберта-Бера:

Измерение оптической плотности. Если нет других указаний в частной статье, измерение оптической плотности проводят при _____ с использованием кювет с толщиной слоя _____ и при температуре _____ град. С по сравнению с _____ При измерении оптической плотности раствора при данной

Идентификация

Абсорбционную спектрофотометрию в ультрафиолетовой и видимой областях спектра применяют для определения подлинности лекарственных средств путем:

- _____

- _____

Количественное определение

Определение концентрации веществ спектрофотометрическим методом основано на использовании закона Бугера-Ламберта-Бера:

Обычно определение концентрации спектрофотометрическим методом проводят с использованием стандартного образца. Возможны несколько вариантов расчетов:

1. По пропорции

2. Метод абсолютной калибровки

3. Метод добавок

СПЕКТРОМЕТРИЯ В ИНФРАКРАСНОЙ ОБЛАСТИ
(ОФС 1.2.1.1..0002.15)

Инфракрасные (ИК) спектры (колебательные спектры) возникают вследствие поглощения электромагнитной энергии при колебаниях ядер атомов в молекулах или ионах, и представляют собой зависимость _____ от _____ или _____.

Под ИК-областью подразумевают электромагнитное излучение в области длин волн от _____ до _____ мкм. Область от _____ до _____ нм рассматривается как ближняя ИК-область, область от _____ до _____ мкм относится к средней ИК-области спектра и область от _____ до _____ мкм относится к дальней ИК-области. Наиболее часто используется средняя ИК-область.

Длину волны (лямбда) в ИК-спектрах обычно измеряют в _____.

Идентификация с использованием стандартных образцов Образец испытуемого вещества и стандартный образец готовят по одной и той же методике и записывают спектры в области от _____ до _____ см^{-1} , **в одних и тех же условиях**.

РЕЗУЛЬТАТ: Полосы поглощения в спектре испытуемого образца _____.

Под полосами поглощения подразумевают _____.

Если спектры, полученные в твердом состоянии, показывают различия в положении полос поглощения, то _____

Идентификация с использованием эталонных спектров Методика.

Субстанцию готовят к испытанию в соответствии с инструкцией, прилагаемой к эталонному спектру. Используя условия, при которых проводилась проверка разрешающей способности, записывают спектр испытуемого образца и на него накладывают полосы полистирола при $2849,5 \text{ см}^{-1}$ (3,51 мкм), $1601,2 \text{ см}^{-1}$ (6,25 мкм) и $1028,3 \text{ см}^{-1}$ (9,72 мкм). Сравнивают два спектра (эталонный и спектр испытуемой субстанции) и полосы полистирола, указанные выше. При использовании положения полос полистирола в качестве стандартных величин, положения значимых полос в спектре испытуемой субстанции и в эталонном спектре должны _____.

Относительная величина полос обоих спектров должна согласовываться между собой.

Подготовка образцов:

Твердые вещества исследуют в твердом состоянии (диски из галогенидов щелочных металлов), диспергированными в подходящей жидкости в виде суспензии или формируют пленку из расплавленной массы между двумя пластинами, прозрачными для инфракрасного излучения. Подготовку образца описывают в частной фармакопейной статье.

Диски. 1-3 мг вещества, предназначенного для испытания, растирают с 150-200 мг _____ или _____. Смесь тщательно перетирают, добиваясь необходимой однородности, и прессуют диск _____.

Суспензии. Небольшое количество вещества, предназначенного для испытания, растирают с минимальным количеством _____. Полученную суспензию сжимают между двумя _____.

СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ (ОФС 1.1.0001.15)

Современные методы анализа предусматривают использование стандартных образцов.

В качестве стандартных образцов в фармакопейной статье или нормативной документации должны быть предусмотрены стандартные образцы, введенные в действие _____.

Для проведения текущих анализов при производстве лекарственных средств могут использоваться стандартные образцы _____ при условии, что они удовлетворяют требованиям _____ и аттестованы по _____

Заполните таблицу вписав наименования лекарственных средств из изучаемой темы.

Лекарственные средства в НД на которые, применяются методы УФ, видимой и ИК-спектроскопии

УФ и видимая спектрометрия		ИК-спектрометрия		
Подлинность		Количественный анализ	Подлинность	
Сравнение со стандартом	Описание спектров	Сравнение со стандартом	Сравнение со стандартом	Сравнение с эталонным спектром

Рабочая тетрадь по фармацевтической химии

Классификация

БЕТАЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ

ПЕНИЦИЛЛИНЫ

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ

↓
производные
аминокислоты

↓
производные
аминокислоты

↓
производные
аминокислоты

6-АМИОПЕНИЦИЛЛАНОВОЙ

7-АМИОЦЕФАЛОСПОРАНОВОЙ

7-АМИОДЕЗАЦЕТОКСИЦЕФАЛО СПОРАНОВОЙ

ТЕМА 5

БЕТАЛАКТАМЫ

АМИНОГЛИКОЗИДЫ

ПРОИЗВОДНЫЕ
ТЕРПЕНОВ

ПРОИЗВОДНЫЕ
ЦИКЛОПЕНТАНПЕРТ
ИДРОФЕНАНТРЕНА

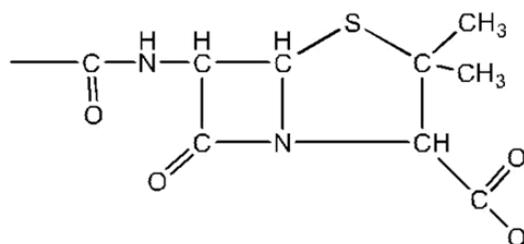
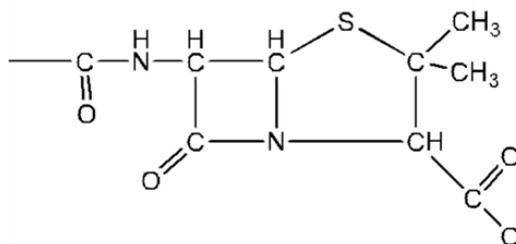
ПЕНИЦИЛЛИНЫ

Напишите общую формулу пенициллинов, выделите в ее структуре 2 аминокислоты, из которых она образована

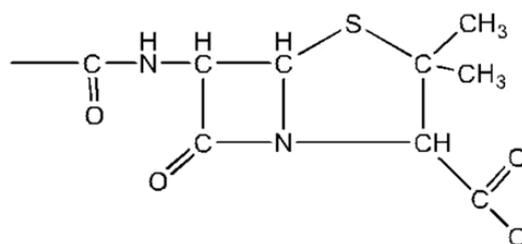
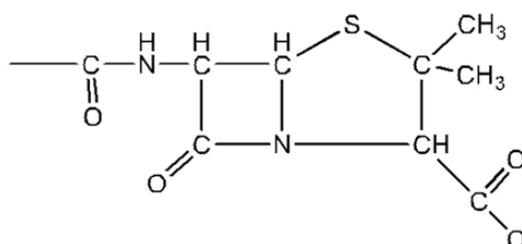
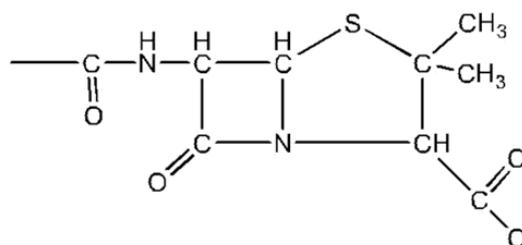
Природные пенициллины

Полусинтетические пенициллины

Природные пенициллины



Полусинтетические пенициллины



ЧАСТНЫЕ РЕАЦИИ ПО РАДИКАЛАМ И КАТИОНАМ ПЕНИЦИЛЛИНОВ

Реакция на калий:

Реакция на натрий:

Реакции на новокаин – основание в новокаиновой соли бензилпенициллина:

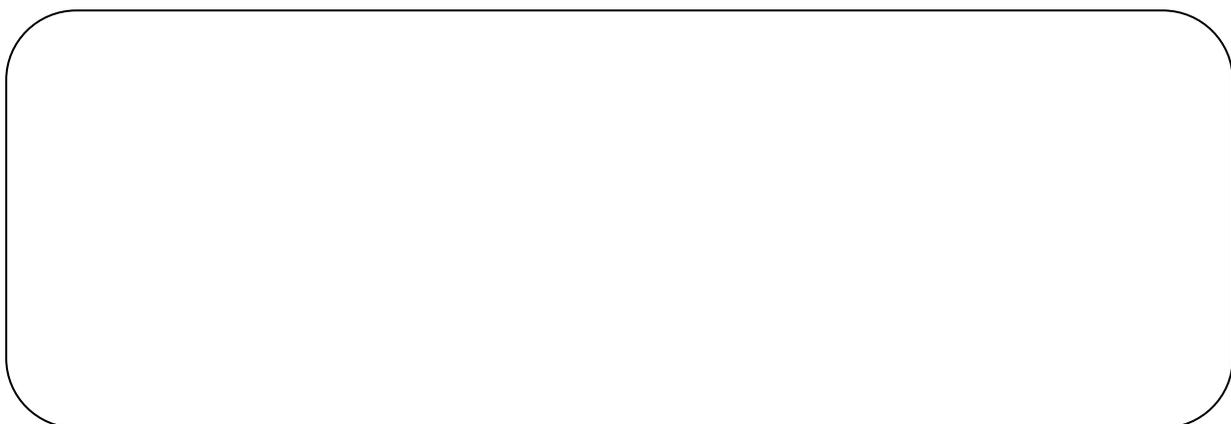
Реакция на дибензилэтилендиамин в бензатине бензилпенициллина (бициллине-1).

Реакция феноксиметилпенициллина с серной кислотой концентрированной и хромотроповой кислотой

Реакция феноксиметилпенициллина с реактивом Марки



Реакция образования азокрасителя на амоксициллин



Реакции на остаток фениламиноуксусной кислоты у ампициллина

С нингидрином



С реактивом фелинга



Определения йодсорбирующих примесей

Определение йодсорбирующих примесей основано на том, что сами пенициллины _____ . Окисление йодом пенициллинов проводится только после _____

_____ при pH 4,5. Если же окисление йодом проводить в тех же условиях, но без _____, то окисляться будут только _____ (йодсорбирующие примеси).

Около _____ испытуемого препарата (точная навеска) растворяют в _____ фосфатного буфера (pH 7,0) в мерной колбе вместимостью 100 мл, доводят объём раствора водой до метки и перемешивают (раствор А). 10 мл раствора А вносят в коническую колбу с притертой пробкой вместимостью 250 мл, прибавляют 20 мл _____ (pH $4,7 \pm 0,05$), 25 мл 0,01н раствора _____, перемешивают и оставляют на 20 минут в темном месте.

Избыток йода оттитровывают _____ до слабо-желтого окрашивания, затем прибавляют 0,2 мл раствора крахмала и титруют до обесцвечивания. Параллельно проводят контрольный опыт.

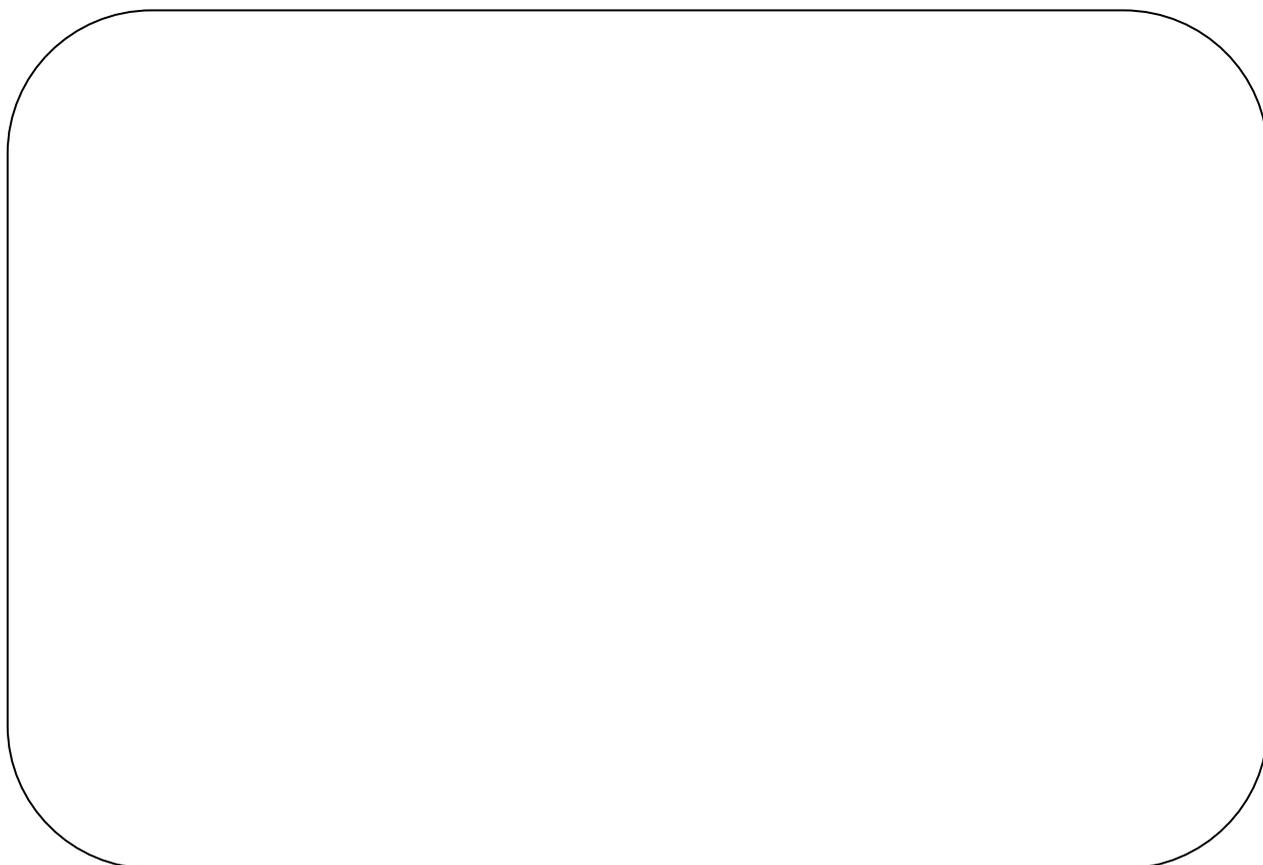
Количественное определение пенициллинов

Препарат	Определение суммы	Определение индивидуального пенициллина
бензилпенициллин		
феноксиметилпенициллин		
оксациллин		
карбенициллин		
ампициллин		

Определение суммы природных пенициллинов



Определение суммы полусинтетических пенициллинов



Цефалоспорины

Наименование	Химическая формула	Рациональное название	Применение в медицине
Цефалотина натриевая соль			
Цефокситина натриевая соль			
Цефалексин			

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ

Наименование _____
Свойства (реакции)

Количественное определение цефалоспоринов

1. **Микробиологический метод**

2. **Иодометрический метод (сумма антибиотиков)**

3. **Метод кислотно-основного титрования в неводной среде (для цефалексина)**

4. **Цефалоспорины** в большинстве зарубежных фармакопей определяют методом жидкостной хроматографии.

АМИНОГЛИКОЗИДЫ

Наименование	Химическая формула и название АГЛИКОНА	Химическая формула и название УГЛЕВОДНОЙ ЧАСТИ	Применение в медицине
Стрептомицин сульфат			
Канамицин моносульфат			
Гентамицин сульфат.			
Амикацин сульфат.			

Гидролитическое расщепление стрептомицина в кислой среде с образованием агликона и сахаров

Реакции на альдегидную группу в остатке L-стрептозы

1. ОБЩИЕ

С реактивом Несслера

С реактивом Толленса

Реакция конденсации с резорцином

2. ЧАСТНЫЕ Реакция образования мальтола при щелочном гидролизе стрептомицина

Образование 5-аминометилфурфуrolа при гидролизе канамицина и реакция с орцином

Образование 5-аминометилфурфуrolа при гидролизе амикацина

Частные реакции на гуанидиновую группу в молекуле стрептомицина

Испытание методом ТСХ. Проявитель – _____.

**Испытания на чистоту в анализе аминогликозидов
(перечислите основные показатели)**

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____
6. _____
7. _____
8. _____
9. _____

Методы количественного определения:

1 по ГФ _____

2 другие _____

3 Количественное определение сульфат-иона _____

Терпены

Изопрен (2-метил-бутадиен-1,3)



Классификация

терпены – _____
сесквитерпены – _____
дитерпены – _____
тритерпены – _____
политерпены – _____

Классификация

алициклические – _____
моноциклические – _____
бициклические – _____

Терпеноиды _____

МОНОЦИКЛИЧЕСКИЕ ТЕРПЕНЫ

Левоментол

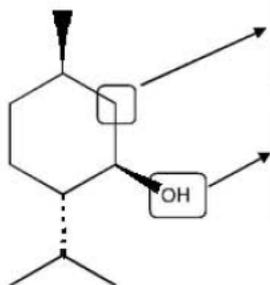
Рациональное название _____

Описание _____

Растворимость _____

Температура плавления _____

Удельное вращение _____



водород в свободном альфа положении циклического спирта
-реакции конденсации (с ванилином, с п-диметиламинобензальдегидом, фурфуролом)

вторичный спиртовой гидроксил – окисление до кетонов (в анализе не применяется) - образование сложных эфиров
(получение валидола, колич.– ацетилирование)

ПОДЛИННОСТЬ:

1. ИК спектр
2. Конденсация с ванилином в среде серной кислоты концентрированной. Кроме ванилина можно использовать п-диметиламинобензальдегид, фурфурол.

Примеси

Метод определения родственных примесей: _____.

Количественное определение

1. Субстанция ментола - Ацелирование (общий метод определения _____, ОФС)

реактив

среда

нагревание

время

1.1 Ацелирование

1.2 Перевод избытка ангидрида в уксусную кислоту

1.3 Титрование уксусной кислоты

Т.К. уксусный ангидрид не может быть стандартным раствором (титрантом), то _____

Расчетная формула
титра и содержания
Ментола

РАЦЕМЕНТОЛ
Ментол рацемический

Рациональное название и структурная формула _____

Описание _____

Растворимость _____

Подлинность:

1. ИК спектр
2. Реакция конденсации с ванилином в среде серной кислоты концентрированной

3. Температура затвердевания _____

4. Угол вращения _____

Определение родственных примесей: метод _____.

Количественное определение:

Валидол. Раствор _____.

Описание _____

Растворимость _____

Подлинность:

1. _____

2. Реакция конденсации с ванилином в присутствии серной кислоты концентрированной.

3. Показатель преломления _____

Определение примесей и количественное определение валидола: метод _____.

Терпингидрат

Описание и растворимость _____

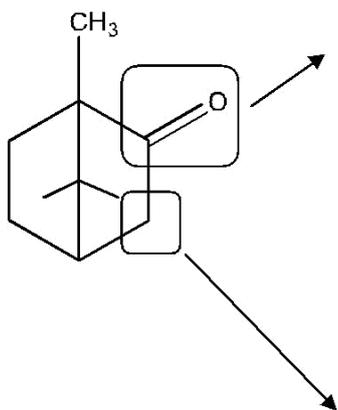
Температура плавления _____

Реакции подлинности

Количественное определение субстанции и таблеток терпингидрата.

БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ТЕРПЕНЫ

КАМФОРА



Реакции по кето-группе

1.

2.

Описание, растворимость
и физ. свойства _____

Удельное вращение _____

Температура плавления _____

Правовращающую
натуральную камфору
добывают из _____

Левовращающую синтетическую камфору получают из _____

Чистота:

Реакции по метиленовой группе

1.

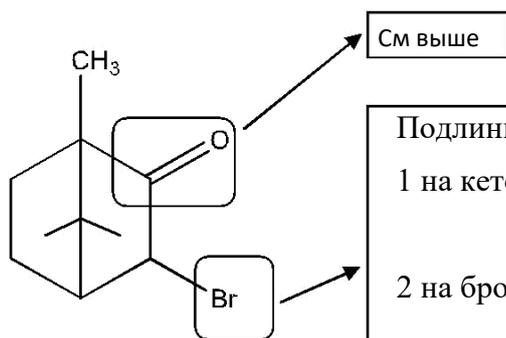
2.

Определение воды:

Возможные методы количественного определения:

форма выпуска:

БРОМКАМФОРА



См выше

Подлинность:

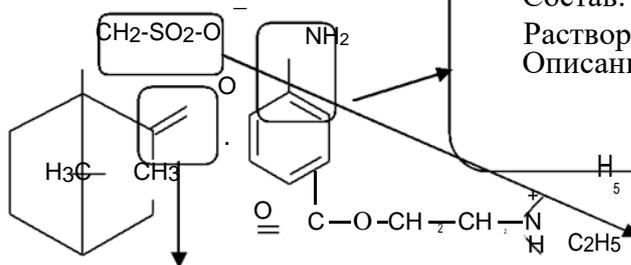
1 на кето-группу

2 на бромид-ион после минерализации

Чистота: галогениды

Количественное определение

Раствор сульфокамфокаина 10% для инъекций



Состав: _____
 Растворимость _____
 Описание _____

Реакции идентификации на новокаин
 1 на первичную ароматическую
 аминогруппу

2 на сложно-эфирную группу

Реакции идентификации на сульфокамфорную

кислоту
 1 на кето-группу

2 на сульфогруппу

Количественное определение
 Новокаина: метод _____

Приведите уравнения реакций и расчётные формулы

Сульфокамфорной кислоты: метод _____

Приведите уравнения реакций и расчётные формулы

ПРОИЗВОДНЫЕ ДИТЕРПЕНОВ

Бета-каротин

Ретинол

Ретинола ацетат

Ретинола ацетат Описание и физ. свойства

Реакция Карра-Прайса с раствором сурьмы Шлорида

Количественное определение

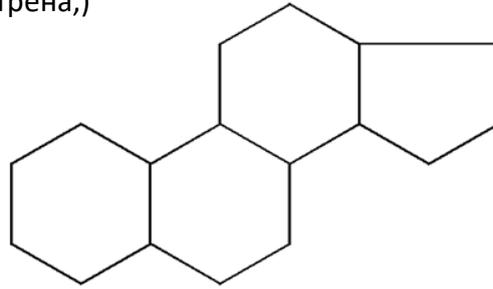
Применение УФ спектроскопии в анализе ретинола ацетата для:

– подлинности

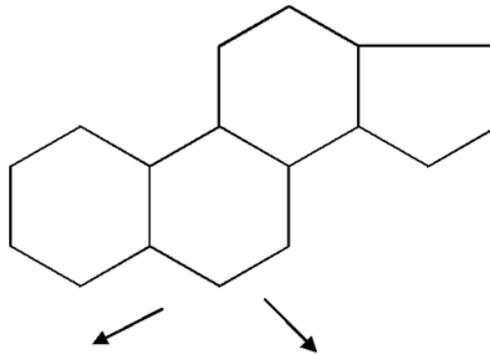
– чистоты

ПРОИЗВОДНЫЕ ЦИКЛОПЕНТАНПЕРГИДРОФЕНАНТРЕНА

Циклопентанпергидрофенантрен, состоит из четырех циклов (А, В, С, Д)
(пронумеруйте атомы углерода и обозначьте циклы, выделите структуры
циклопентана и фенантрена,)



1. Производные прегнана



Гестагены
Препараты:

Кортикостероиды
Препараты:

Гестагены

Прогестерон может быть получен из _____ и
полусинтетическим способом из _____.

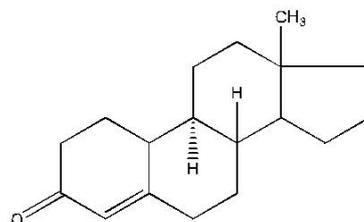
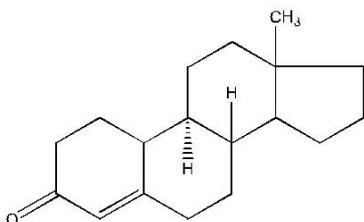
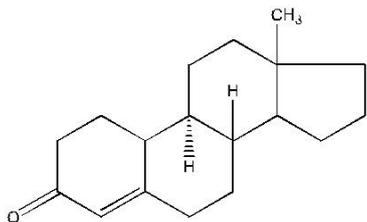
В качестве _____ средств в медицинской
практике применяются полусинтетические аналоги прогестерона –
норэтистерон (таблетки норколут) и медроксипрогестерона ацетат –
суспензия для в/м инъекций (депо-провера).

Прогестерон

Норэтистерон

Медроксипрогестерона ацетат

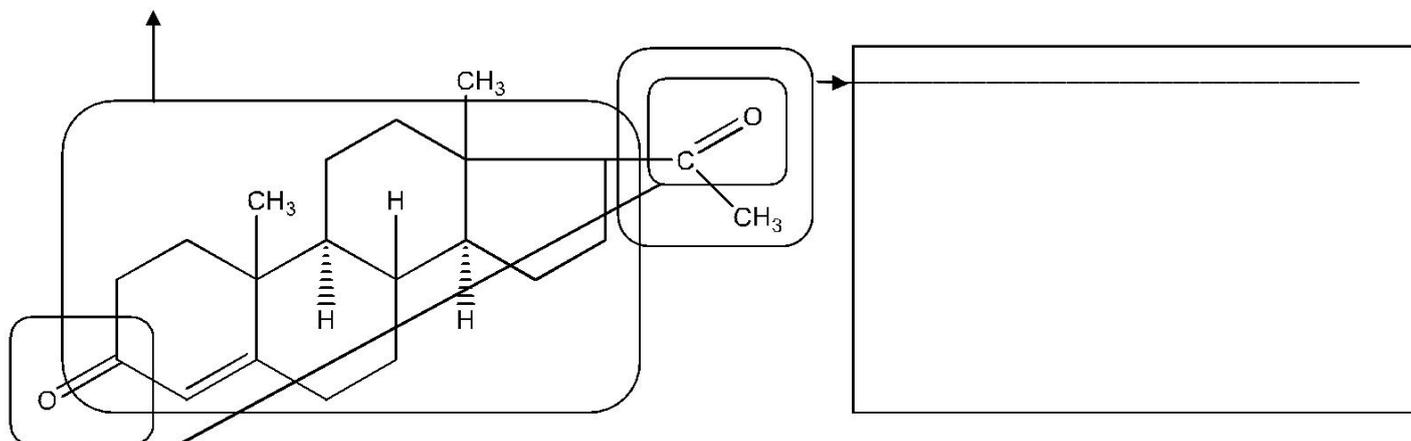
Допишите недостающие функциональные группы. Назовите их.



Стероидный цикл

общим внутрigrupповым специфическим реактивом, подтверждающим наличие стероидного цикла, является _____.

При взаимодействии образуются окрашенные в желтый (_____) или малиновый (_____) цвет флуоресцирующие растворы. Специфичность данной реакции _____

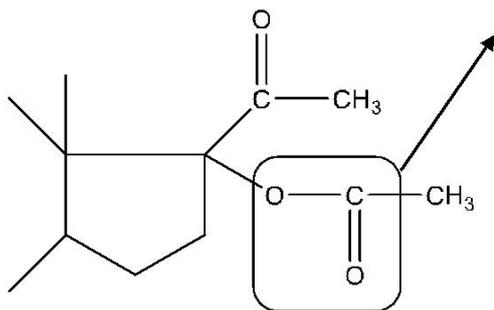


Карбонильная группа
 конденсация с
 аминопроизводными
 По ИД: _____

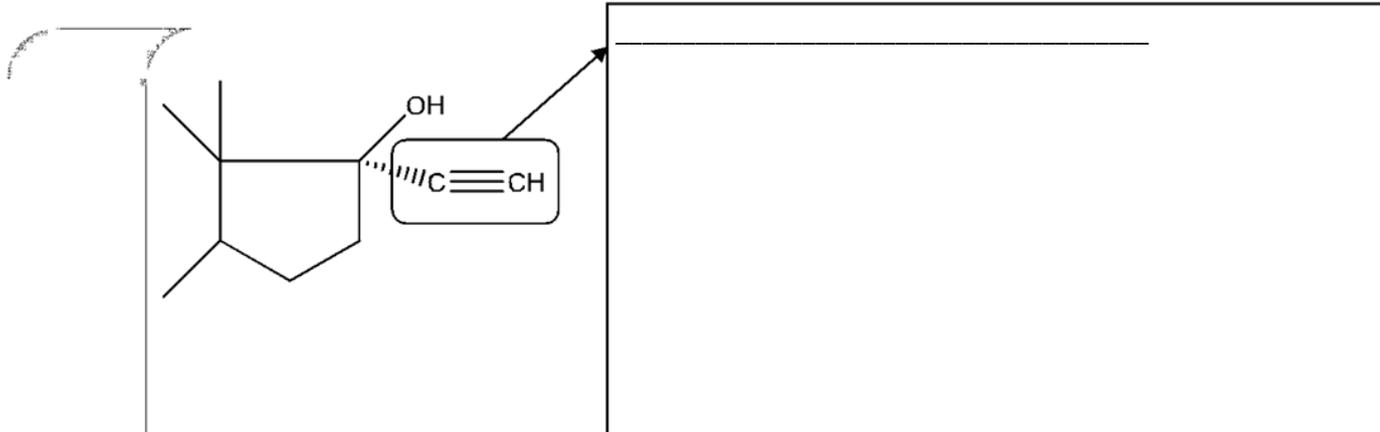
Оксимы

Изоникотиноилгидразоны

Семикарбазоны



1. _____
 2. _____



Методы количественного определения

1. Норэтистерон

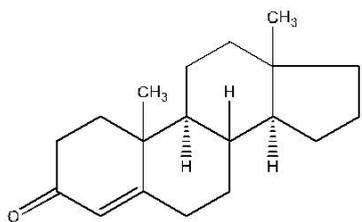
Large empty rounded rectangular box for the quantitative determination method of Norethisterone.

2. Прогестерон

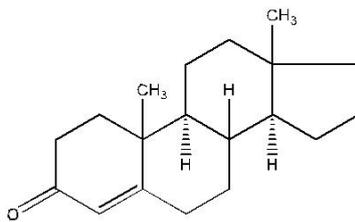
Large empty rounded rectangular box for the quantitative determination method of Progesterone.

КОРТИКОСТЕРОИДЫ И ИХ ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ

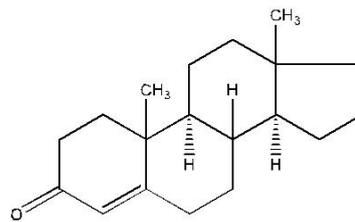
Минералкортикостероиды:
Дезоксикортикостерона ацетат



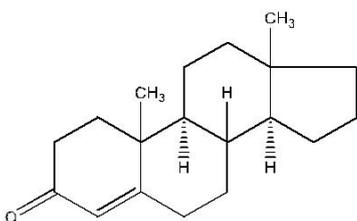
Глюкокортикостероиды:
Кортизона ацетат



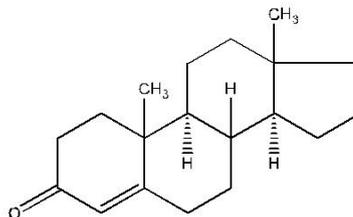
Гидрокортизона ацетат.



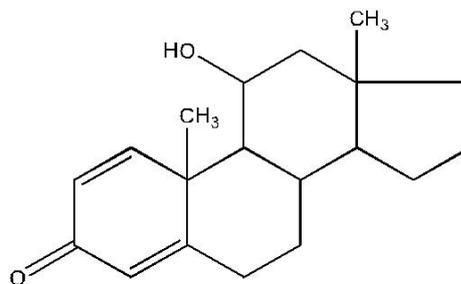
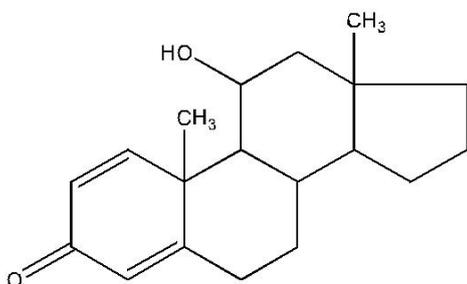
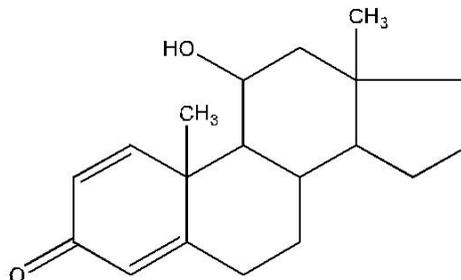
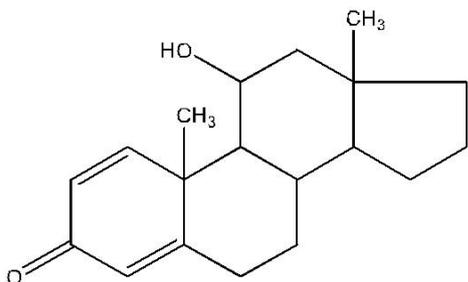
Синтетические аналоги глюкокортикостероидов
Преднизон



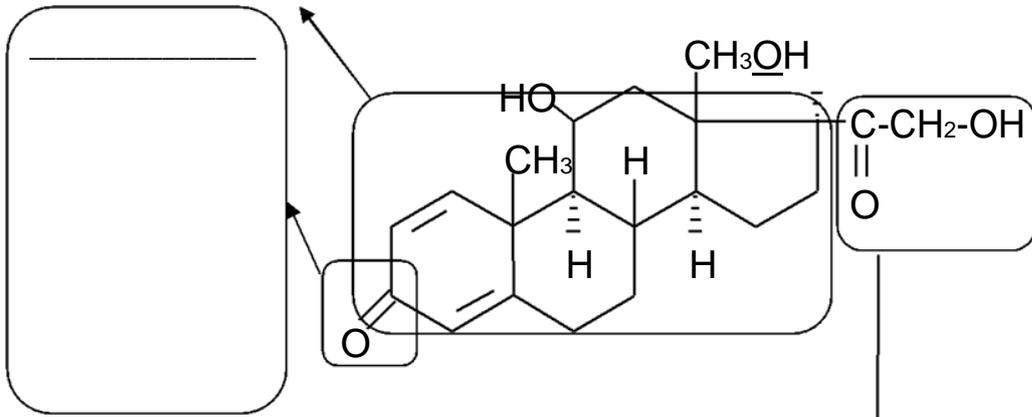
Преднизолон



Фторпроизводные синтетический глюкокортикостероидов



Стероидный цикл



α-Кетольная группа

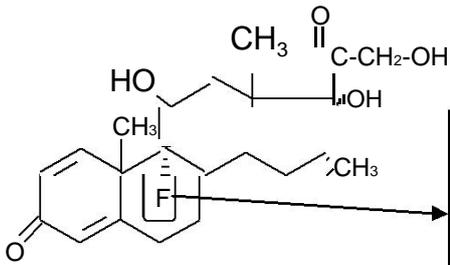
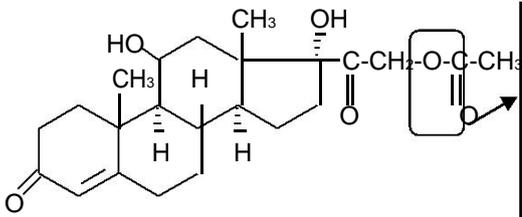
1.

2.

3.

4.

5.



Методы количественного определения

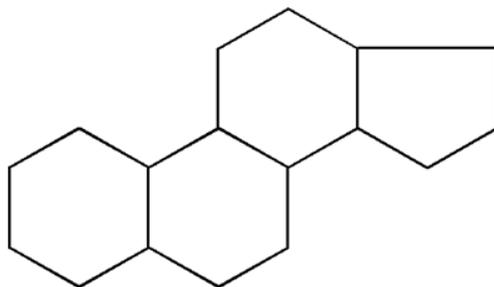
1. кортизона ацетат, преднизон _____

2. дезоксикортикостерона ацетата _____

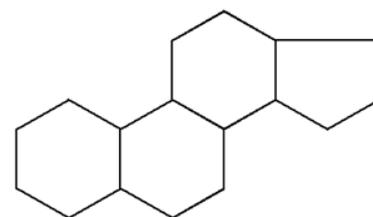
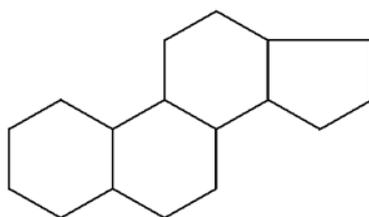
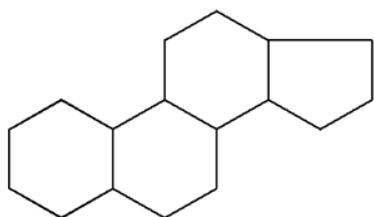
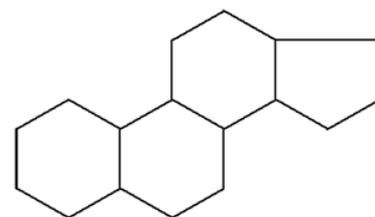
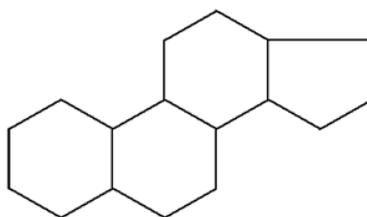
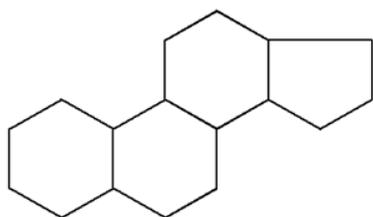
Приведите расчётные формулы:

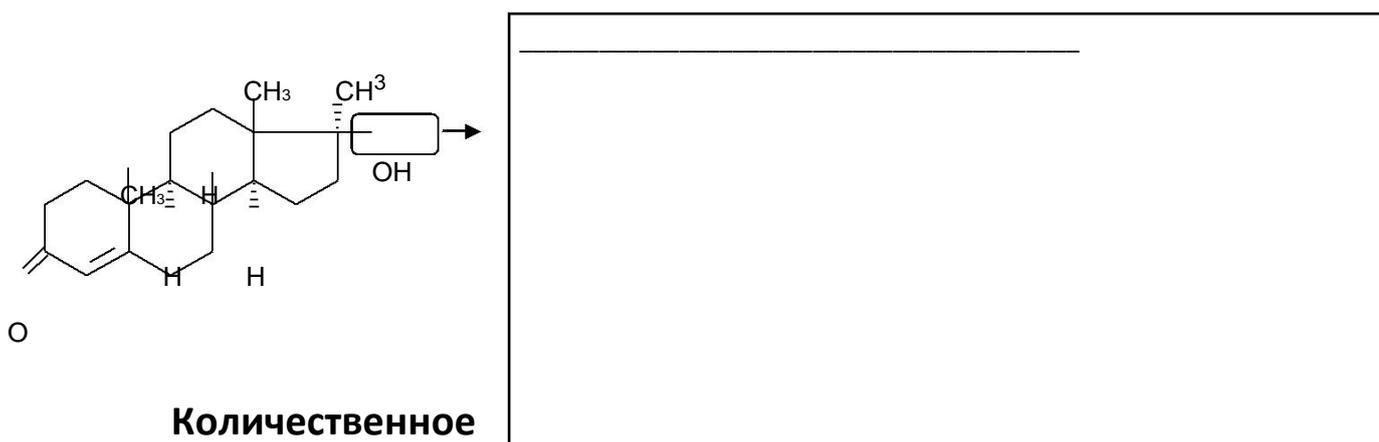
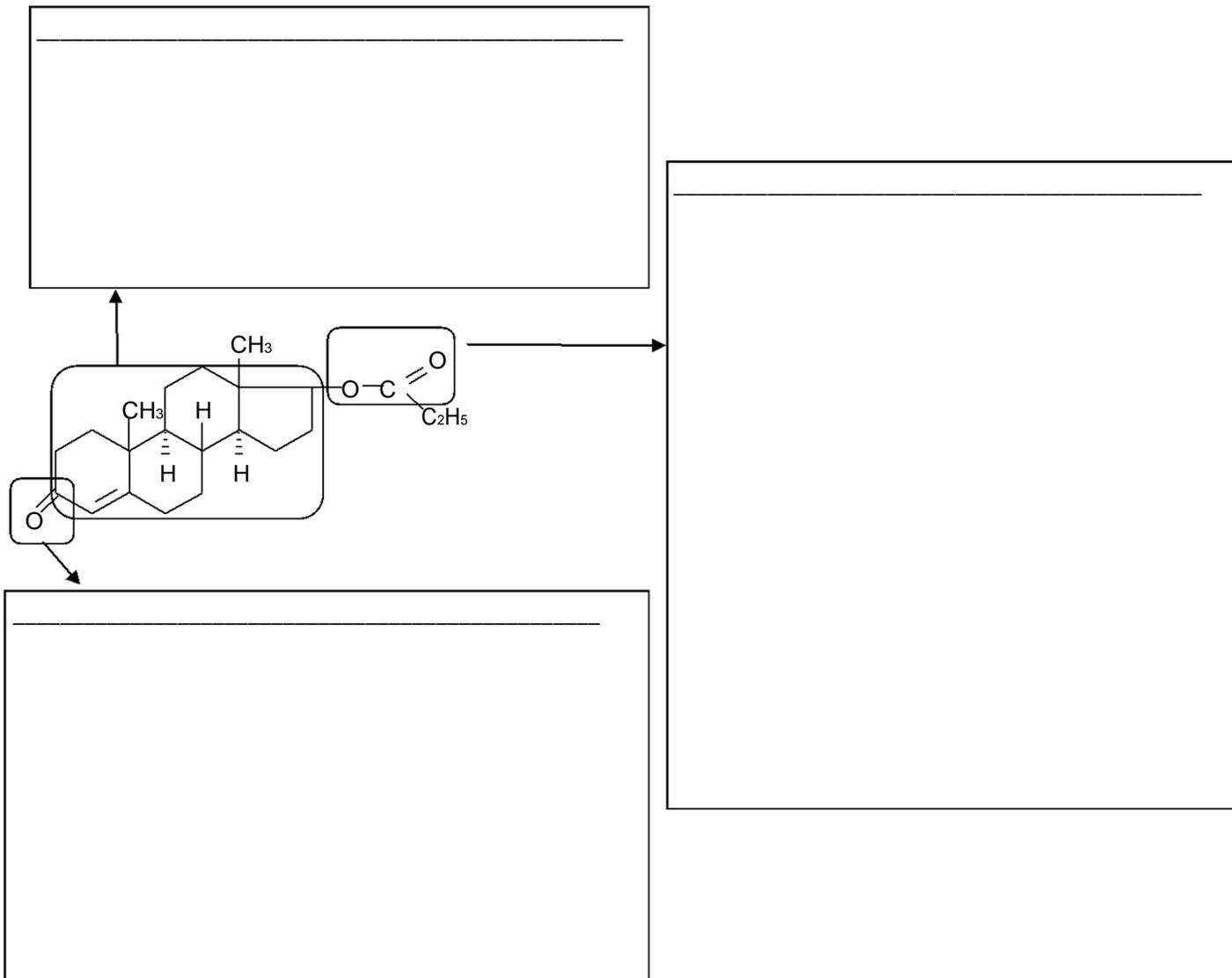
АНДРОГЕННЫЕ ГОРМОНЫ И ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАБОЛИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

В химическом отношении эти вещества являются производными андростана (пронумеруйте атомы углерода)



Основные препараты этой группы
(допишите функциональные группы. Назовите лекарственные вещества).



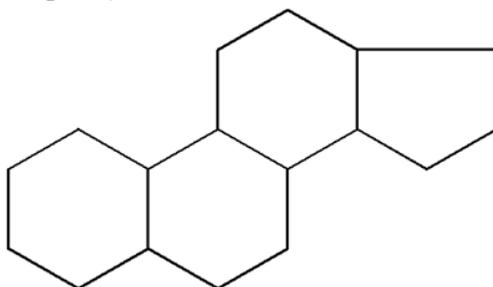


**Количественное
определение**

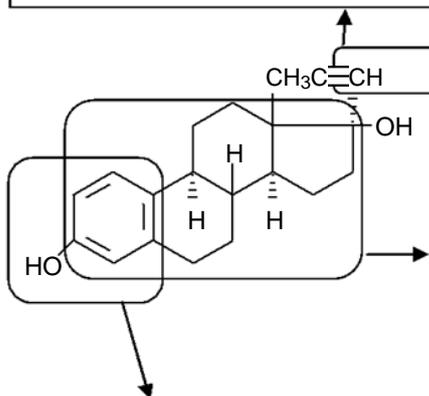
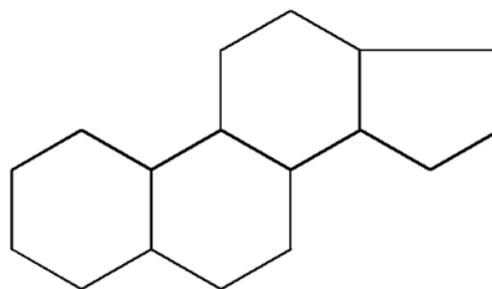
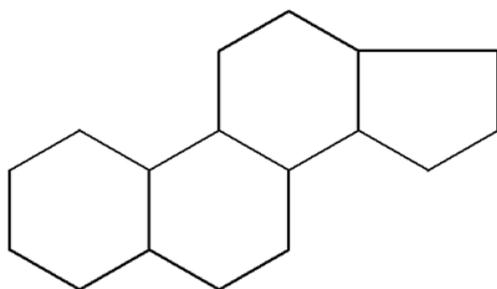
- 1) _____
- 2) _____
- 3) _____
- 4) _____

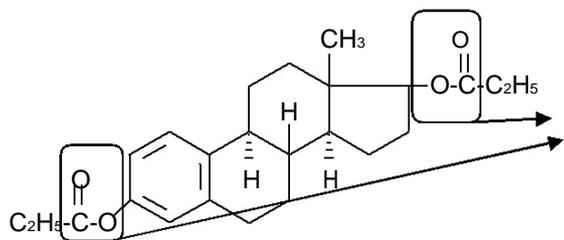
ПРЕПАРАТЫ ЭСТРОГЕННЫХ ГОРМОНОВ

являются производными эстрана (кольцо А – ароматическое)
(пронумеруйте атомы углерода)



Препараты





Методы количественного определения

1

A large empty rectangular box intended for describing the first method of quantitative determination.

2

A large empty rectangular box intended for describing the second method of quantitative determination.

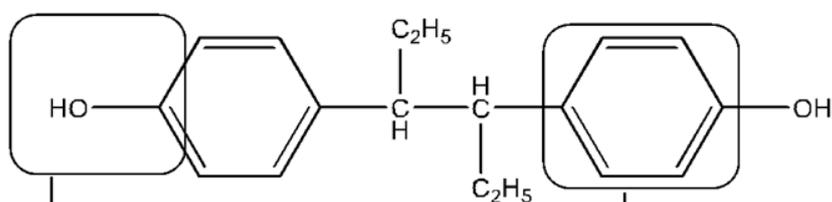
Эстрогенные препараты нестероидной структуры

Синэстрол

Изомерия:

Диэтилстилбестрол

Изомерия:



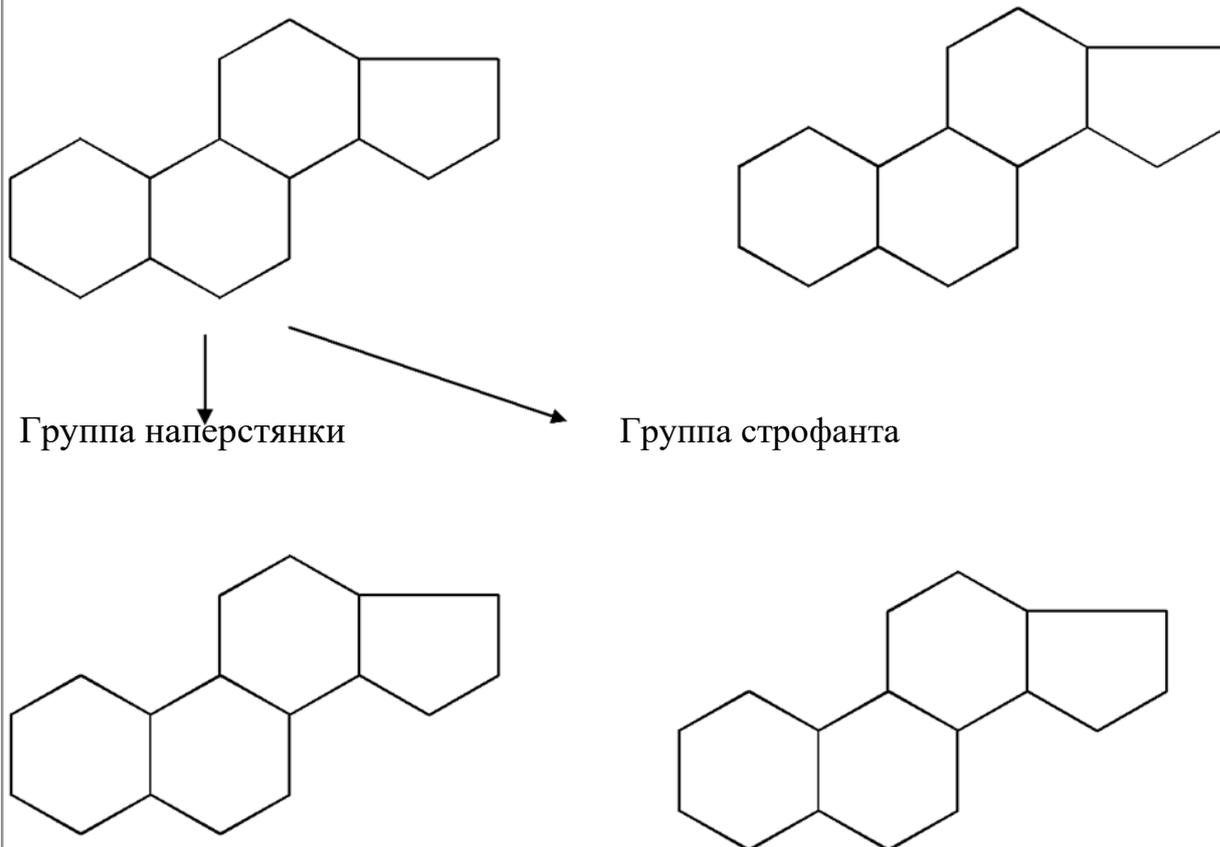
Количественное определение (приведите уравнения реакций и расчётные формулы)

1 Ацелирование субстанции синэстрола:

2 Броматометрия раствора синэстрола в масле 2% для инъекций.

3 Спектрофотометрия таблеток синэстрола 0,001 г. Расчётная формула:

СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ



Сердечные гликозиды могут содержать:

D-глюкозу		L-глюкозу	
D-дигитоксозу		L-олеандрозу	
D-цимарозу (метильный эфир дигитоксозы)		L-рамнозу	

Препарат	Формула
Celanidum – целанид Гликозид, получаемый из листьев _____	
Digitoxinum – дигитоксин Гликозид, получаемый из _____	Удельное вращение _____ Удельный показатель поглощения _____
Digoxinum – дигоксин Гликозид, получаемый из _____	Удельное вращение _____ Удельный показатель поглощения _____
StrophanthinumK- строфантин K Препарат состоит из _____	

Качественные реакции сахаров

1 цветные реакции, свойственные углеводам:

2 образуют окрашенные соединения с ксантгидролом, п-диметиламино-бензальдегидом.

3 тест Келлера-Киллиани на 2,6-дезоксисахара



4 реакция Пезеца с антроном.

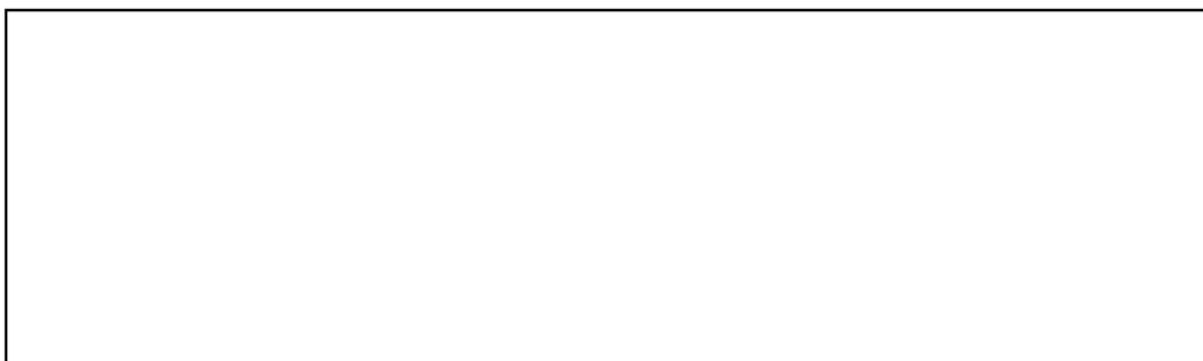


Анализ стероидного цикла

Тест Либермана-Бурхардас _____.



Тест Рейхштейнса с серной кислотой концентрированной.



Реакции на ненасыщенное лактонное кольцо

1 реакция Бальес _____

2 реакция Раймонда с _____

Влияние среды на стабильность препаратов сердечных гликозидов 1 Кислая рН

2 Щелочная рН

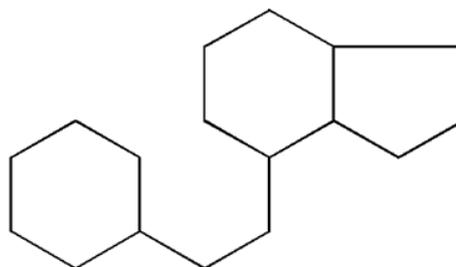
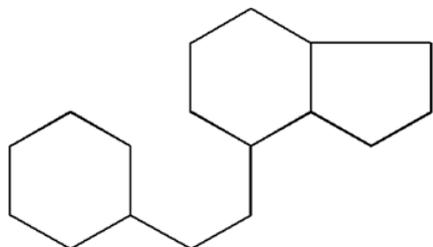
3 Соли тяжелых металлов, нагревание, препараты др. групп

**ЦИКЛОГЕКСАНОЛЭТИЛЕНГИДРИНДАНОВЫЕ
СОЕДИНЕНИЯ (ВИТАМИНЫ ГРУППЫ D)**

Допишите формулы лекарственных веществ. Назовите функциональные группы.

Эргокальциферол

Холекальциферол



Реакции подлинности 1 стероидная
часть—реакция Либермана

2 Спиртовой гидроксил в 3 положении

Список рекомендованной литературы

1. Фармацевтическая химия : учебник / Под ред. Г.В. Раменской. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. – 467с.
2. Государственная фармакопея ГФ XIII; <http://femb.ru/feml>.
3. Фармацевтическая химия. Курс лекций / Чупак-Белоусов В.В. – М.: Издательство БИНОМ, в 2 кн. – 2012.
4. Фармацевтическая химия: учебн. пособие: в 2 ч. / В.Г. Беликов. – 3 е изд. – М. : МЕДпресс информ, 2009. – 616 с.
5. Фармацевтическая химия : учебник / Е.Н. Вергейчик. – М. : МЕДпресс информ, 2016. – 444 с.
6. Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учебн. пособие / Е.А. Краснов, Р.А. Омарова, А.К. Бошкаева. – М. : ЛитТерра, 2016. – 352 с.

Учебное издание

**Под редакцией заведующей кафедрой фармацевтической
и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева,
доктора фармацевтических наук,
профессора Раменской Галины Владиславовны**

РАБОЧАЯ ТЕТРАДЬ ПО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Часть 1

*для самостоятельной и аудиторной работы студентов,
обучающихся по специальности 33.05.01 «ФАРМАЦИЯ»*

2-е издание, дополненное

Директор Издательства *А.В. Архаров*
Дизайн обложки *Н.М. Привезенцевой*

Подписано в печать 24.08.2016. Формат 60×84/16
Гарнитура Newton. Бумага офсетная.
Печать цифровая. Тираж 100 экз. Заказ № 160808-2.

Издается в авторской редакции
на основе материалов и иллюстраций, предоставленных авторами.

Отпечатано с готового макета в типографии
Издательства Сеченовского Университета.
г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37, стр. 2.
Тел.: +7 (499) 766-44-28

Официальный сайт: www.sechenov.ru