

ФБГОУ ВО
«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

МЕТОДЫ ФАРМАКОПЕЙНОГО АНАЛИЗА

СОЛОДУНОВА Г.Н.

ФАРМАКОПЕЙНЫЙ АНАЛИЗ – ИСПЫТАНИЯ В СООТВЕТСТВИИ С ТРЕБОВАНИЕМ НОРМАТИВНОЙ ДОКУМЕНТАЦИИ

Занятие 1
V семестр

Волгоград, 2021

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

ФАРМАКОПЕЙНЫЙ АНАЛИЗ – ИСПЫТАНИЯ В СООТВЕТСТВИИ С ТРЕБОВАНИЕМ НОРМАТИВНОЙ ДОКУМЕНТАЦИЕЙ

ЗАНЯТИЕ № 1

V семестр

ВОПРОСЫ К ЗАНЯТИЮ

1. Фармацевтический анализ, его особенности и критерии.
2. Формы контроля фармацевтического анализа. Фармакопейный анализ. Относительные показатели качества ЛВ
3. Испытание лекарственных веществ на подлинность
4. Испытание лекарственных веществ на чистоту.
5. Количественное определение лекарственных веществ.

1 ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ, ЕГО ОСОБЕННОСТИ И КРИТЕРИИ.

Фармацевтический анализ – направление фармацевтической химии, основной задачей которого является оценка качества лекарственных средств (ЛС) на всех этапах жизненного цикла от создания и регистрации ЛС до их применения и утилизации непригодных по тем или иным причинам к медицинскому использованию.

Фармацевтический анализ имеет свои специфические особенности, отличающие его от других видов анализа. Эти особенности заключаются в том, что:

- анализу подвергают вещества различной химической природы: неорганические, элементарноорганические, радиоактивные, органические соединения от простых алифатических до сложных природных биологически активных веществ;
- чрезвычайно широк диапазон концентраций анализируемых веществ;
- объектами фармацевтического анализа являются не только индивидуальные лекарственные вещества, но и смеси, содержащие различное число компонентов.

Количество лекарственных средств с каждым годом увеличивается. Это вызывает необходимость разработки новых способов анализа.

КРИТЕРИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

На различных этапах фармацевтического анализа в зависимости от поставленных задач имеют значение такие критерии, как:

- избирательность,
- чувствительность,
- точность,
- время, затраченное на выполнение анализа,
- израсходованное количество анализируемого препарата (лекарственной формы).

Избирательность метода очень важна при проведении анализа смесей веществ, поскольку дает возможность получать истинные значения каждого из компонентов. Только избирательные методики анализа позволяют определять содержание основного компонента в присутствии продуктов разложения и других примесей.

Требования к точности и чувствительности фармацевтического анализа зависят от объекта и цели исследования. При испытании степени чистоты препарата используют методики, отличающиеся высокой чувствительностью, позволяющие устанавливать минимальное содержание примесей.

При выполнении постадийного контроля производства, а также при проведении экспресс-анализа в условиях аптеки важную роль имеет фактор времени, которое затрачивается на выполнение анализа. Для этого выбирают методы, позволяющие провести анализ в наиболее короткие промежутки времени и вместе с тем с достаточной точностью.

При количественном определении лекарственного вещества используют метод, отличающийся избирательностью и высокой точностью. Чувствительностью метода пренебрегают, учитывая возможность выполнения анализа с большой навеской препарата.

Мерой чувствительности реакции является предел обнаружения. Он означает наименьшее содержание, при котором по данной методике можно обнаружить присутствие определяемого компонента с заданной доверительной вероятностью. На чувствительность качественных реакций оказывают влияние такие факторы, как объемы растворов реагирующих компонентов, концентрации реактивов, рН среды, температура, продолжительность опыта. Это следует учитывать при разработке методик качественного фармацевтического анализа. Высокой чувствительностью отличаются физико-химические методы анализа. Наиболее высокочувствительны радиохимические и масс-спектральный методы, полярографические и флуориметрические.

Термин "точность анализа" включает одновременно два понятия: воспроизводимость и правильность полученных результатов.

- Воспроизводимость – характеризует рассеяние результатов анализа по сравнению со средним значением.

- Правильность отражает разность между действительным и найденным содержанием вещества.

Точность анализа у каждого метода различна и зависит от многих факторов: калибровки измерительных приборов, точности отвешивания или отмеривания, опытности аналитика и т.д. Точность результата анализа не может быть выше, чем точность наименее точного измерения.

Так, при вычислении результатов титриметрических определений наименее точная цифра – количество миллилитров титранта, израсходованного на титрование. Погрешность допускается также при взятии навески.

К фармацевтическому анализу предъявляют высокие требования. Он должен быть достаточно специфичен и чувствителен, точен по отношению к нормативам, обусловленным ГФ XI, ВФС, ФС и другой НТД, выполняться в короткие промежутки времени с использованием минимальных количеств испытуемых лекарственных препаратов и реактивов.

2 ФОРМЫ КОНТРОЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА. ФАРМАКОПЕЙНЫЙ АНАЛИЗ.

Целью исследования лекарственных веществ является установление пригодности лекарственного средства для медицинского применения, т.е. соответствия его нормативному документу на данный препарат.

Фармацевтический анализ в зависимости от поставленных задач включает различные формы контроля качества лекарств:

- фармакопейный анализ,
- постадийный контроль производства лекарственных средств,
- анализ лекарственных форм индивидуального изготовления,
- экспресс-анализ в условиях аптеки и биофармацевтический анализ.

Составной частью фармацевтического анализа является фармакопейный анализ. Он представляет собой совокупность способов исследования лекарственных препаратов и лекарственных форм, изложенных в Государственной фармакопее или другой нормативно-технической документации (ВФС, ФС). На основании результатов, полученных при выполнении фармакопейного анализа, делается заключение о соответствии лекарственного средства требованиям ГФ или другой нормативно-технической документации. При отклонении от этих требований лекарство к применению не допускают.

Оригинальная Фармакопейная Статья включает комплекс испытаний лекарственного вещества, который состоит из четырех блоков:

1. Определение относительных показателей качества (внешний вид (описание), растворимости, прозрачности, цветности, кислотности–щелочности, и др.).

2. Испытание на подлинность.
3. Испытание на чистоту.
4. Количественное определение.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Внешний вид

В соответствии со структурой ФС анализ лекарственного вещества начинается с описания его внешнего вида, при этом указывается:

- агрегатное состояние (твердое вещество, жидкость, газ),
- порошки аморфные или кристаллические,
- цвет,
- запах;
- гигроскопичность или свойство выветриваться в сухом воздухе;
- устойчивость к воздействию света, кислорода воздуха;
- летучесть,
- подвижность, воспламеняемость (для жидкостей).

Изменение внешнего вида лекарственных средств может проходить под влиянием различных факторов окружающей среды (свет, влага, пониженная или повышенная температура, кислород, диоксид углерода, сухой воздух, пыль), при этом наблюдается изменение цвета, выпадение осадков в растворах, что свидетельствует о возможном прохождении химических реакций.

Цвет

Большинство лекарственных веществ – это белые кристаллические или мелкокристаллические порошки. Ряд лекарственных веществ имеет окраску: синюю (меди сульфат), серовато-черную с металлическим блеском (йод), темно- или красно-фиолетовую (калия перманганат). По окраске лекарственного вещества можно предположительно судить о подлинности и чистоте. Например, меди сульфат – синий кристаллический порошок, а при выветривании кристаллизационной воды на его поверхности появляются белые вкрапления.

Приемы исследования лекарственных веществ по разделу «Описание»: Агрегатное состояние и цвет. На предметное стекло или стеклянную пластинку наносят около 0,05 г порошка лекарственного вещества. Пластинку помещают на белый фон и определяют внешний вид: отмечают кристаллическое или аморфное вещество, в случае кристаллического – форму и цвет кристаллов.

Запах

Некоторые лекарственные вещества имеют специфический запах, по которому их можно предварительно идентифицировать (ментол, фенол, камфора, тимол, эфир медицинский, валидол, метионин, тиамин хлорид и бромид, формальдегид).

Испытание проводят сразу после вскрытия упаковки. 1–2 г порошка лекарственного вещества равномерно распределяют на часовом стекле с диаметром 6–8 см и через две минуты определяют запах на расстоянии 4 – 6 см. Приведенные выше физические свойства дают ориентировочное представление о наличии примесей в лекарственных средствах и регламентируют их пригодность для получения лекарственных форм.

Растворимость

Растворимость является важным показателем качества лекарственного вещества. Как правило, в НД приводится некоторый перечень растворителей, наиболее полно характеризующий это физическое свойство с тем, чтобы в дальнейшем оно могло быть использовано для оценки качества на том или ином этапе исследования этого лекарственного вещества. Так, растворимость в кислотах и щелочах характерна для амфотерных соединений (цинк оксид). Изменение растворимости указывает на присутствие или появление при хранении менее растворимых примесей, что характеризует изменение его качества.

Растворимость вещества при постоянной температуре и давлении является одним из параметров, по которому устанавливают подлинность и доброкачественность практически всех лекарственных средств выражают в условных терминах растворимости. Условный термин соответствует определенному интервалу объемов растворителя (мл), в пределах которого должно происходить полное растворение одного грамма лекарственного вещества.

Таблица 1

Условные термины растворимости

Количество растворителя (мл) необходимое для растворения 1 г вещества	
Очень легко растворим	до 1
Легко растворим	Более 1 до 10
Растворим	Более 10 до 30
Умеренно растворим	Более 30 до 100
Мало растворим	Более 100 до 1000
Очень мало растворим	Более 1000 до 10000
Практически не растворим	Более 10000

Процесс растворения осуществляют в растворителях, имеющих температуру 20°C.

Прозрачность и цветность

При оценке качества ряда лекарственных средств предусматривается определение прозрачности, бесцветности, степени мутности или окраски их растворов. Растворы сравнивают с соответствующими эталонами мутности и цветности. Прозрачным считается раствор, в котором прозрачность не отличается от воды, а при испытании иных растворов от взятого растворителя, или не должна превышать мутность эталона 1. Раствор сравнивают невооруженным глазом с растворителем, взятым для приготовления данной жидкости при освещении матовой электрической лампой (40 Вт), просматривая растворы перпендикулярно вертикальной оси пробирок на черном фоне через 5 минут после приготовления эталона.

Бесцветными считают жидкости, не отличающиеся по цвету от воды, а при испытании иных растворов – от взятого растворителя или не должна быть окрашена более интенсивно, чем эталонный раствор В₉.

Кислотность и щелочности или определение рН

Определение кислотности и щелочности лекарственных средств осуществляется несколькими способами:

- по изменению окраски индикатора
- титрованием
- путем определения значения величины рН.

Индикаторы, как известно, являются электролитами, существующими в двух таутомерных формах. В зависимости от концентрации водородных ионов (значении рН среды) преобладает одна из этих форм, обуславливающая определенную окраску раствора.

Для ряда лекарственных средств (и обязательно для всех инъекционных растворов) НД предусматривается определение величины рН. Обычно в частных статьях указан интервал значений величины рН. Несоответствие препарата НД по величине рН может быть следствием наличия примесей более кислого или основного характера, чем само лекарственное вещество. Подобные примеси могут появиться при хранении лекарственных средств. Например, вследствие гидролиза растворов, под влиянием щелочности стекла, при взаимодействии с диоксидом углерода воздуха и т. д.

Летучие вещества и вода

Летучие вещества могут попасть в лекарственные средства либо вследствие недостаточной очистки от растворителей и промежуточных продуктов в процессе получения либо в результате накопления продуктов разложения. Вода в лекарственных веществах может содержаться в виде капиллярной, абсорбционно-связанной, химически связанной (гидратной и кристаллогидратной) или свободной.

В ГФ включены два метода определения летучих веществ. Выбор метода определяется задачами исследования и физико-химическими свойствами лекарственных средств.

Метод высушивания;

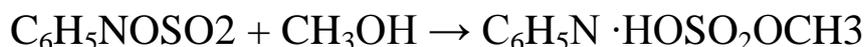
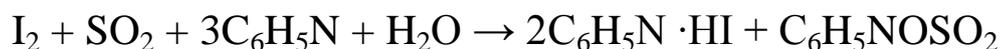
Метод применяют для определения потери в массе при высушивании, которая может происходить за счет влаги и некоторых летучих веществ (эфирных масел, летучих кислот, аминов, диоксида углерода и др.). Метод высушивания заключается в установлении разности массы вещества до и после высушивания. Образец сушат до постоянной массы при определенной температуре. Условия и температура процесса высушивания указываются в соответствующих частных статьях.

Метод дистилляции

Этим методом определяют содержание воды в жидкостях. Метод основан на физическом свойстве паров двух несмешивающихся жидкостей перегоняться при более низкой температуре, чем каждая из них в отдельности.

Метод титрования реактивом К. Фишера

Химический метод определения влаги в веществах известен под названием метода Фишера (акваметрия). Реактив Фишера представляет собой раствор диоксида серы, йода и пиридина в безводном метаноле. Метод основан на свойстве йода взаимодействовать с диоксидом серы только в присутствии воды. Продукты реакции (H_2SO_4 и HI) связываются пиридином, что количественно сдвигает равновесие вправо:

ПлотностьОпределение плотности проводят с помощью пикнометра:

Стандартный пикнометр представляет собой небольшой стеклянный сосуд с горлышком и крышкой-колпачком. В верхней части прибора находится метка. Пикнометр можно использовать для определения показателя плотности различных веществ, в том числе и жидкостей.

Определение плотности проводят с помощью ареометра.

Ареометр представляет собой стеклянный, тонкостенный, цилиндрический сосуд, расширяющийся внизу и имеющий на конце стеклянный резервуар, заполненный дробью, реже ртутью. В верхней части ареометра имеется шкала с делениями, соответствующими плотности жидкости, и указанием температуры, при которой следует производить определение. Имеются ареометры для жидкостей легче и тяжелее воды, для серной кислоты, едких щелочей, а также ряд специальных ареометров для измерения плотности спирта (спиртометр).

3 ИСПЫТАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ НА ПОДЛИННОСТЬ

Эффективность действия лекарственного вещества непосредственно связана с его природой, поэтому при оценке качества лекарственного вещества одной из основных целей является установление его подлинности. Понятие «подлинность» близко по своему смыслу к понятию «идентификация». Под идентификацией понимают отождествление природы атомов или других структурных частей в анализируемом материале. Как следует из данного понятия, в аналитической практике в качестве анализируемого материала может выступать материал неизвестного состава. Применительно к фармацевтическому анализу, в котором в качестве изучаемого объекта выступает лекарственное средство, эта ситуация исключается, так как лекарственные средства разрешены к применению в медицинской практике и поступление их без наименования следует рассматривать как чрезвычайное происшествие. Исходя из этого, под подлинностью понимают соответствие анализируемого образца тому наименованию, под которым он поступил на анализ, и будет использоваться в медицинской практике. Определение подлинности практически сводится к отождествлению природы атомов или других структурных частей в анализируемом материале известного состава в соответствии с НД.

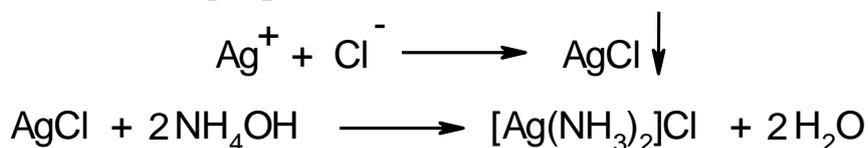
Для целей идентификации используют реакции, которые сопровождаются внешним эффектом, например:

- выпадением или растворением осадков.
- изменением окраски раствора,
- выделением газообразных продуктов,

Установление подлинности неорганических лекарственных веществ заключается в обнаружении с помощью химических реакций катионов и анионов, входящих в состав молекул. Химические реакции, применяемые для идентификации органических лекарственных веществ, основаны на использовании функционального анализа.

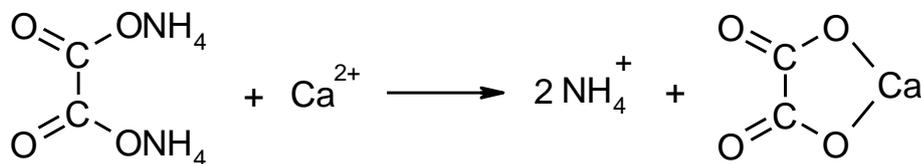
Реакции осаждения:

- Реакции осаждения широко используют в качественном и количественном химическом анализе. Классическим примером выпадения осадка в результате химической реакции является выпадение нерастворимых галогенидов серебра при взаимодействии растворов солей серебра с хлорид-ионом, при этом, образуется белый творожистый осадок хлорида серебра, нерастворимый в азотной кислоте, растворимый в растворах аммиака и карбоната аммония с образованием хлорида диамминсеребра.



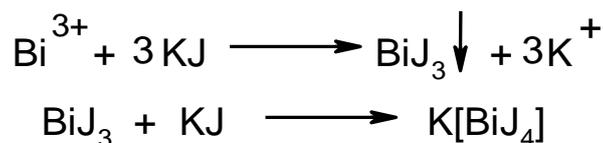


- Растворы солей кальция с оксалат-ионом образуют белый осадок, нерастворимый в уксусной кислоте, растворимый в разведенных минеральных кислотах:

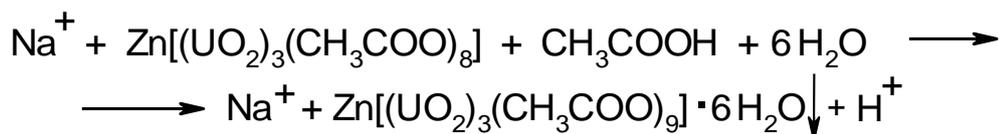


Реакции комплексообразования:

- ✓ Наиболее часто в неорганическом анализе, используют реакции комплексообразования. Соли висмута с иодидами щелочных металлов образуют черный осадок, растворимый в избытке реактива с образованием раствора оранжево-желтого цвета, содержащего тетраiodовисмутаты общей формулы $\text{Me}[\text{BiI}_4]$. В качестве реактива ГФ рекомендует йодид калия:

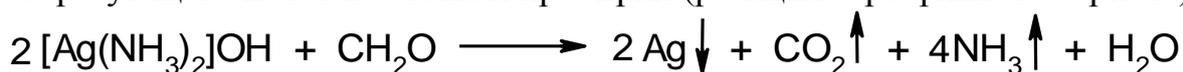


- ✓ Соли натрия образуют желтый кристаллический осадок с цинка уранилацетатом. Осадок нерастворим в уксусной кислоте:

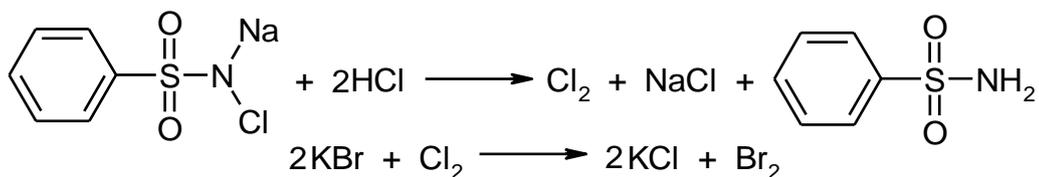


Реакции окисления:

- ✓ Аммиачный раствор соли серебра (диамминсеребра гидроксид) вступает в реакцию с альдегидами, восстанавливающими серебро до металлического, образующего налет на стенках пробирки (реакция серебрянного зеркала):

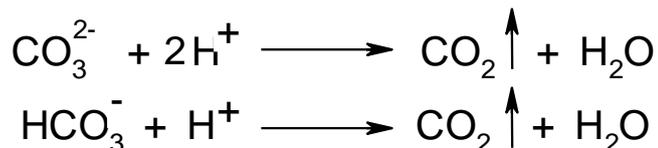


- ✓ Бромиды идентифицируют по реакции выделения брома в результате окислительно-восстановительной реакции между бромидом и хлорамином в кислой среде. Выделяющийся в результате реакции бром извлекают хлороформом, в котором он растворим лучше, чем в воде, и окрашивает его в желто-бурый цвет:

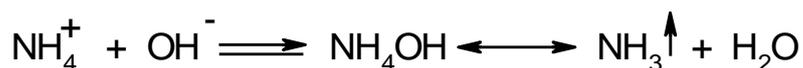


Реакции нейтрализации и разложения:

- ✓ При действии на карбонаты и гидрокарбонаты кислот выделяются пузырьки углекислого газа вследствие разложения выделяющейся нестойкой угольной кислоты:

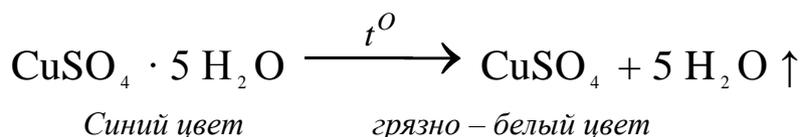


- ✓ Соли аммония хорошо растворимы в воде. При нагревании растворов солей аммония с раствором гидроксида натрия выделяется аммиак, который может быть обнаружен по резкому запаху или по посинению смоченной водой красной лакмусовой бумаги.



Реакции прокаливания:

При прокаливании пятиводного гидрата сульфата меди (медного купороса) меняется цвет кристаллов за счёт потери кристаллизационной воды от синего до грязно-белого.



Химические реакции, применяемые для идентификации органических лекарственных веществ, основаны на использовании функционального анализа.

4 ИСПЫТАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ НА ЧИСТОТУ

Оценка степени чистоты лекарственного препарата — один из важных этапов фармакопейного анализа. Все лекарственные препараты независимо от способа получения испытывают на чистоту.

Для обеспечения качества фармацевтической субстанции, а также готовых лекарственных средств, во время процесса разработки, оптимизации и смены процесса, необходимо тщательно контролировать один из его важнейших показателей — примеси. Выделение, описание и контроль

примесей в фармацевтических субстанциях рассматриваются в настоящее время с большим вниманием, основываясь на национальных и международных руководствах.

Различные факторы влияющие на наличие примесей в лекарственном средстве:

1. Технологические факторы: степень чистоты исходных продуктов, температурный режим, давление, рН среды, растворители, режим и температура сушки, - все эти факторы могут привести к появлению примесей, которые накапливаются от одной стадии к другой.
2. Вторая группа факторов, влияющих на чистоту – это нарушение условий и длительности хранения, сушки, измельчений, транспортировки.
3. Третья группа факторов – запыленность и загазованность производственных помещений химико-фармацевтических предприятий. (перекрестное загрязнение).
4. Четвертая группа факторов – загрязненность ЛВ, получаемых из растительного сырья сопутствующими природными соединениями. Таким образом, все факторы загрязнения делятся на «технологические» (1 и 4 ч.) и «приобретенные» (2. 3.).

Все примеси можно разделить на две группы: примеси, оказывающие влияние на фармакологическое действие лекарственного препарата, и примеси, указывающие на степень очистки вещества. Последние не влияют на фармакологический эффект, но присутствие их в больших количествах снижает концентрацию и соответственно уменьшает активность препарата. Поэтому фармакопеи устанавливают определенные пределы этих примесей в лекарственных препаратах.

Таким образом, основным критерием доброкачественности лекарственного препарата являются

- наличие допустимых пределов физиологически неактивных примесей и
- отсутствие токсичных примесей.

Понятие отсутствие условно и связано с чувствительностью способа испытания.

Общие требования, которые предъявляются к испытаниям на чистоту, — чувствительность, специфичность и воспроизводимость используемой реакции, а также пригодность ее применения для установления допустимых пределов содержания примесей.

Определить максимальное содержание примесей в испытуемом препарате можно двумя путями (эталонным и безэталонным). Один из них основан на *сравнении с эталонным раствором* (стандартом). При этом в одинаковых условиях наблюдают окраску или помутнение, возникающие под действием какого-либо реактива. Второй путь — установление предела содержания примесей по *отсутствию положительной реакции*. При этом

используют химические реакции, чувствительность которых ниже, чем предел обнаружения допустимых примесей.

5 КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Количественные методы химического анализа подразделяют на гравиметрический, титриметрический, газометрический анализ и количественный элементный анализ.

Гравиметрический (весовой) метод

Гравиметрический метод основан на взвешивании осажденного вещества в виде малорастворимого соединения или отгонки органических растворителей после извлечения лекарственного вещества. Метод точен, но длителен, так как предусматривает такие операции, как фильтрование, промывание, высушивание (или прокаливание) до постоянной массы.

Из неорганических лекарственных веществ гравиметрическим методом можно определять сульфаты, переводя их в нерастворимые соли бария, и силикаты, предварительно прокаливая до диоксида кремния.

Титриметрические (объемные) методы

Наибольшее применение получил титриметрический метод. Название происходит от слова "титр" (фр.) – концентрация. Основная операция метода – титрование, заключающаяся в постепенном приливании к раствору анализируемого вещества титрованного раствора до точки эквивалентности. По измеренному объему титрованного раствора рассчитывают количественное содержание вещества.

Титриметрический метод анализа получил широкое распространение потому, что он позволяет использовать разнообразные химические реакции и определять вещества, учитывая их свойства и строение. Он выполняется быстро, с большой степенью точности, не нуждается в сложном оснащении и может использоваться как в лабораториях, так и в аптеках.

Для количественного определения лекарственного вещества титриметрическим методом необходимы

- титрованный (стандартный) раствор,
- набор простой лабораторной посуды (бюретки, пипетки, мерные колбы колбы для титрования),
- средств фиксации точки эквивалентности (конечной точки титрования).

Последнюю фиксируют как с помощью индикаторов, так и с помощью физико-химических методов, измеряя приборами физическую константу системы (потенциометрическое, амперометрическое титрование и др.

способы). Однако не всякая химическая реакция может быть применима для процесса титрования. К реакциям, используемым в титриметрическом методе, предъявляются следующие требования:

- возможность фиксировать точку эквивалентности (конечную точку титрования);
- количественное протекание реакции, т. е. в реакцию должно вступить 100 % анализируемого вещества. Для этого необходимо строго соблюдать определенные условия титрования:
- реакция должна протекать быстро;
- не допускаются побочные реакции.

В зависимости от типа реакции, положенной в основу титрования, различают;

- кислотно-основное титрование;
- осадительное титрование;
- комплексиметрическое титрование;
- комплексонометрическое титрование;
- окислительно-восстановительное титрование.

➤ Кислотно-основное титрование осуществляется в воде и в неводных средах. Данный метод используется в 40 процентах методик, применяющихся для анализа лекарственных веществ. Им определяют концентрацию кислот, оснований, солей. В основе титрования лежит реакция взаимодействия протонов с гидроксид-ионами:



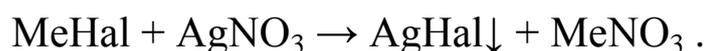
Титрованными (стандартными растворами являются растворы сильных кислот и сильных оснований. В процессе титрования изменяется рН системы. В зависимости от свойств определяемого вещества точка эквивалентности при титровании в воде может соответствовать различным величинам рН: Очевидно важно подобрать индикатор таким образом, чтобы величина рН в точке эквивалентности находилась в интервале перехода окраски выбранного индикатора.

В качестве индикаторов служат красители, изменяющие окраску в широком интервале рН от 1,2 до 10,5. Наиболее часто используются индикаторы:

- метиловый оранжевый (3,1—4,4);
- метиловый красный (4,8—6,0);
- фенолфталеин (8,2—10,0);
- тимол-фталеин (9,4—10,6).

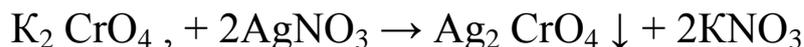
Осадительное титрование

В основу метода положена реакция образования малорастворимого соединения. В фармацевтическом анализе широко используют аргентометрию, которая предполагает взаимодействие галогенов с нитратом серебра:



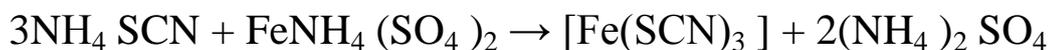
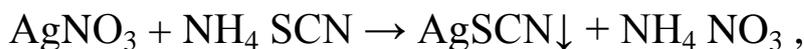
Применяется метод в виде прямого (методы Мора, Фаянса) и обратного титрования (метод Фольгарда) Титрантами являются растворы нитрата серебра и тиоцианата аммония.

- По методу Мора титрование раствором нитрата серебра выполняют в присутствии водного раствора хромата калия в качестве индикатора. В процессе титрования образуются малорастворимые галогениды серебра, и, когда и осаждение закончится полностью, образуется красный осадок хромата серебра, свидетельствующий о достижении точки эквивалентности:



Этим методом определяют концентрацию хлоридов и бромидов

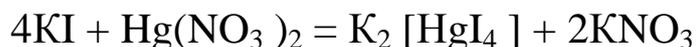
- Метод Фаянса применяется для определения концентрации йодидов, но он может использоваться также для хлоридов и бромидов. В отличие от метода Мора, титрование выполняется не только в нейтральной среде, но и в среде уксусной кислоты с водным раствором эозината натрия в качестве индикатора. В точке эквивалентности наблюдается появление ярко-розового окрашивания осадка. Хлориды и бромиды титруют в среде уксусной кислоты, индикатором служит раствор бром-фенолового синего. В точке эквивалентности зеленовато-желтое окрашивание переходит в сине-фиолетовое.
- Метод Фольгарда используется для определения концентрации хлоридов, бромидов, йодидов способом обратного титрования. Индикатором является раствор железоаммониевых квасцов. Анализ производится в среде азотной кислоты. К отобранному для определения концентрации раствора кислоты, 10 капель раствора железоаммониевых квасцов и титруют раствором тиоцианата аммония до появления розовой окраски:



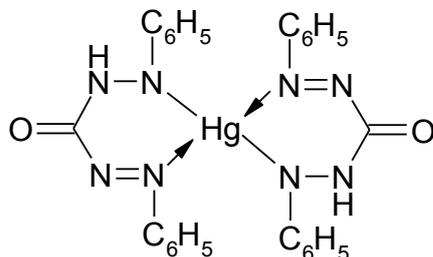
Комплексиметрический метод

Метод основан на образовании комплексного соединения.

- Меркуриметрия используется для определения концентрации галогенидов, тиоцианатов, цианидов с помощью титрованного раствора – нитрата ртути (II). Титрованные растворы готовят с добавлением соответствующих кислот. При определении йодидов в процессе титрования образуется бесцветное комплексное соединение:

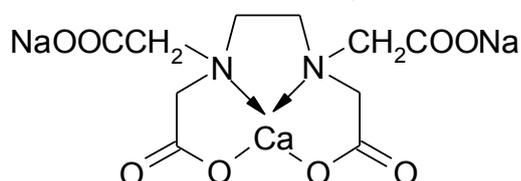


Титрование выполняется в присутствии этанола. Точку эквивалентности устанавливают потенциометрически или с помощью индикатора дифенилкарбазида, образующего с избытком соли ртути (II) сине-фиолетовое соединение:



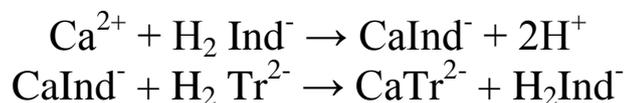
Комплексонометрический метод

Метод основан на реакции образования прочных комплексов полиаминокарбоновых кислот с ионами металлов (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} , Bi^{2+} и др.). В качестве рабочего раствора наиболее широко применяется динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (трилон Б). Трилон Б наряду с карбоксильными группами содержит аминный азот. Вследствие такого строения он является кислотой и комплексообразующим веществом. Многие металлы заменяют атомы водорода карбоксильных групп, одновременно связываясь координационно с азотом аминогруппы и образуя прочные комплексы трилона Б с металлом. Двухзарядный катион (например, Ca^{2+}) образует комплексное соединение следующего состава:



Титрование солей металлов трилоном Б проводят в присутствии аммиачного буфера. Для установления точки эквивалентности применяются специальные индикаторы, которые являются органическими красителями. К ним относятся кислотный хром темно-синий, кислотный хром черный специальный, называемый эриохром черный Т и др.

Процесс комплексонометрического титрования заключается в том, что к исследуемому раствору, содержащему определяемый катион, при строго определенном значении рН прибавляют индикатор, при этом образуется хорошо растворимое в воде окрашенное комплексное соединение индикатора с ионом определяемого металла. При титровании трилоном Б этот комплекс разрушается и образуется более прочный, как правило бесцветный, комплекс иона металла с трилоном Б. При этом выделяется анион индикатора, который окрашивает раствор в цвет, присущий свободному индикатору при данном значении рН:



Комплексонометрическое титрование осуществляется как методом прямого, так и методом обратного титрования. Оно позволяет определять количественное содержание солей, оксидов металлов магния, кальция, цинка, свинца, висмута, ртути и др. Метод пригоден также для отдельного определения солей металлов в смеси.

Окислительно-восстановительное титрование

Окислительно-восстановительное титрование основано на окислительных или восстановительных свойствах анализируемых веществ и титрантов. В процессе титрования происходит изменение окислительно-восстановительных потенциалов взаимодействующих систем.

В фармацевтическом анализе применяют такие методы окислительно-восстановительного титрования, как перманганатометрия, йодометрия, йодхлорометрия, йодатометрия, броматометрия, дихроматометрия, цериметрия.

- Перманганатометрия основана на использовании окислительных свойств титранта – перманганата калия в кислой и щелочной средах.



В кислой среде продуктом восстановления являются практически бесцветные соли марганца (II). Поэтому при прямом перманганатометрическом титровании индикатор в анализируемый раствор не добавляют, им является титрант, избыток которого придает раствору розовое окрашивание.

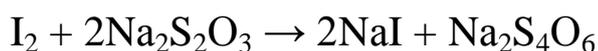
Прямое титрование используется для определения восстановленного железа, препаратов пероксида водорода.

В случае медленного протекания окислительно-восстановительного процесса применяется обратное титрование. Например, при определении нитрита натрия, левомецетина. Избыток титранта оттитровывают йодометрически.

- Йодометрия основана на использовании окислительных свойств свободного йода и восстановительных свойств йодид-ионов:



Методом йодометрии количественно определяют неорганические и органические лекарственные вещества, способные окисляться или восстанавливаться, а также образовывать с йодом продукты замещения. Кроме того, йодометрию используют для определения избытка титранта в обратном окислительно-восстановительном титровании. Свободный йод, образовавшийся в избытке при обратном йодометрическом титровании, оттитровывают тиосульфатом натрия:



Индикатором обычно служит раствор крахмала, образующий с йодом соединение синего цвета. Прямое титрование йодом применяют для определения тиосульфата натрия и препаратов мышьяка (III).

ВОПРОСЫ

для оценки остаточных знаний по материалу IV семестра

1. Перечислите категории нормативной документации на ЛП.
2. Общие методы исследования ЛС.
3. Фармацевтический анализ, определение, специфические особенности.
4. Критерии фармацевтического анализа.
5. Определение термина «описание» используемое в фармакопейных статьях.
6. Определение термина «цвет» используемое в фармакопейных статьях.
7. Определение понятия «растворитель» используемое в фармакопейных статьях.
8. Градация растворимости в зависимости от соотношения «вещество-растворитель».
9. Определение золы. Зола общая, сульфатная зола.
10. Выражение состава растворов (массовая, объёмная, мольная доли, молярная и нормальная концентрации).
11. Плотность. Зависимость плотности от различных факторов.
12. Колоночная адсорбционная хроматография.
13. Хроматография в тонком слое.
14. Ионное произведение воды. Водородный показатель.