

Министерство сельского хозяйства
Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
профессионального образования
«Московская государственная академия
ветеринарной медицины и биотехнологии
имени К. И. Скрябина»

**Н. В. Данилевская,
А. А. Дельцов**



ОСНОВЫ АРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

**Учебное
пособие**

**(фармакопейные методы
анализа лекарственных
веществ)**

**Москва
2014**



Министерство сельского хозяйства
Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего профессионального образования
«Московская государственная академия
ветеринарной медицины и биотехнологии
имени К. И. Скрябина»

Н. В. Данилевская, А. А. Дельцов

ОСНОВЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

**(фармакопейные методы анализа
лекарственных веществ)**

Учебное пособие



Москва
Издательский дом
«НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА»

2014

УДК 615.1:543.7(075.8)
ББК 52.8
Д 18

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

Л. А. Гнездилова,

доктор ветеринарных наук, профессор кафедры диагностики болезней и терапии животных ФГБОУ ВПО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии им. К. И. Скрябина»

А. Н. Нюкканов,

доктор биологических наук, профессор кафедры внутренних незаразных болезней, фармакологии и акушерства ФГБОУ ВПО «Якутская государственная сельскохозяйственная академия»

Данилевская Н. В., Дельцов А. А.

Д 18 Основы фармацевтической химии (фармакопейные методы анализа лекарственных веществ): учебное пособие. – М.: Издательский дом «НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА». 2014. – 168 с.

ISBN 978-5-906660-28-2

Учебное пособие составлено в соответствии с ФГОС ВПО по специальности «Ветеринария», специализации «Ветеринарная фармация».

Учебное пособие охватывает важные разделы общей фармацевтической химии, касающиеся общих принципов и требований к определению подлинности, чистоты, относительных показателей качества и количественного определения лекарственных веществ в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи РФ. В пособии изложены теоретические положения вопросов идентификации лекарственных веществ, определения посторонних веществ в лекарственных средствах, определения относительных показателей качества, а также основные положения количественного анализа. В конце каждого раздела приведены вопросы для самоконтроля усвоенного материала.

Учебное пособие предназначено для студентов, обучающихся по специальности «Ветеринария», слушателей ФПК, ветеринарных врачей и специалистов, работающих в сфере обращения лекарственных средств для ветеринарного применения.

Допущено Учебно-методическим объединением высших учебных заведений Российской Федерации по образованию в области зоотехнии и ветеринарии в качестве учебного пособия для студентов высших учебных заведений, обучающихся по направлению подготовки (специальности) 111801 Ветеринария (квалификация (степень) «специалист»).

УДК 615.1:543.7(075.8)

ББК 52.8

ISBN 978-5-906660-28-2

© Данилевская Н. В., Дельцов А. А., 2014

© Издательский дом «НАУЧНАЯ
БИБЛИОТЕКА», 2014

Оглавление

Введение	6
ГЛАВА I	7
1. Основные принципы фармацевтического анализа	7
2. Критерии фармацевтического анализа	9
3. Ошибки, возможные при проведении фармацевтического анализа	12
4. Идентификация лекарственных веществ	14
5. Требования, предъявляемые к методам, используемым для определения подлинности лекарственных веществ	15
6. Нормативная документация, используемая при идентификации лекарственных веществ	16
7. Реакции для определения частовстречающихся структурных частей в лекарственных веществах	18
8. Специфические реакции, используемые для идентификации лекарственных веществ	22
9. Особенности фармацевтического анализа неорганических лекарственных веществ	24
10. Особенности фармацевтического анализа органических лекарственных веществ	44
Вопросы для самоконтроля знаний по теме «Идентификация лекарственных веществ»	73
ГЛАВА II	74
1. Требования к чистоте лекарственных веществ. Природа и характер примесей, их классификация с учетом требований, предъявляемых к качеству лекарственных средств	74

2. Требования к методам, используемым для оценки степени чистоты лекарственных средств	75
3. Эталонные растворы, используемые для определения допустимых частовстречающихся примесей	76
4. Нормативная документация, используемая при испытании лекарственных веществ на чистоту	79
5. Аналитические реакции для обнаружения частовстречающихся примесей	81
6. Определение специфических примесей	86
Вопросы для самоконтроля знаний по теме «Требования к чистоте лекарственных веществ»	88
ГЛАВА III	90
Определение относительных показателей качества лекарственных средств	90
1. Контроль внешнего вида	90
2. Определение растворимости	91
3. Определение прозрачности и цветности	94
4. Определение кислотности и щелочности или определение рН	95
5. Определение летучих веществ и воды	98
6. Определение плотности	102
Вопросы для самоконтроля знаний по теме «Определение относительных показателей качества лекарственных средств»	104
ГЛАВА IV	106
Количественный анализ лекарственных веществ	106
1. Общие положения	106

2. Гравиметрический (весовой) метод анализа	109
3. Титриметрический (объемный) метод анализа	110
4. Классификация методов титриметрического анализа ...	122
5. Основные погрешности титриметрического метода	140
Вопросы для самоконтроля знаний по теме «Количес- твенный анализ лекарственных веществ»	142
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	143
Тестовые задания для рубежного контроля	154
Литература	165

ВВЕДЕНИЕ

Фармацевтическая химия является одной из профильных дисциплин. В качестве объекта изучения фармацевтической химии выступает лекарственное вещество. Согласно терминологическому словарю лекарственное вещество – это лекарственное средство, представляющее собой индивидуальное химическое соединение или биологически активное вещество. Лекарственные средства разрешены к применению в медицинской практике в установленном порядке, и они должны быть оценены с медико-биологических позиций, т.е. позиций эффективности и безопасности. Соблюдение этих требований должно быть гарантировано посредством оценки качества лекарственного вещества в соответствии с нормативным документом (НД). В качестве НД выступает фармакопейная статья (ФС), фармакопейная статья предприятия (ФСП), Государственная фармакопея (ГФ) и список сроков годности. ФС включает комплекс испытаний лекарственного вещества, который состоит из четырех блоков:

1. Испытание на подлинность;
2. Испытание на чистоту;
3. Определение относительных показателей качества (растворимости, кислотности–щелочности, прозрачности, цветности и др.);
4. Количественное определение.

ГЛАВА I

1. Основные принципы фармацевтического анализа

Фармацевтический анализ – это наука о химической характеристике и измерении биологически активных веществ на всех этапах производства: от контроля сырья до оценки качества полученного лекарственного вещества, изучения его стабильности, установления сроков годности и стандартизации готовой лекарственной формы. 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, элементарно-органические, 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.

Способы фармацевтического анализа нуждаются в систематическом совершенствовании в связи с непрерывным повышением требований к качеству лекарственных средств, причем растут требования как к степени чистоты лекарственных веществ, так и к количественному содержанию. Поэтому необходимо широкое использование не только химических, но и более чувствительных физико-химических методов для оценки качества лекарств.

К фармацевтическому анализу предъявляют высокие требования. Он должен быть достаточно специфичен и чувствителен, точен по отношению к нормативам, обуслов-

ленным ГФ XI, ВФС, ФС и другой НТД, выполняться в короткие промежутки времени с использованием минимальных количеств испытуемых лекарственных препаратов и реактивов.

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.

Заключение о качестве лекарственного средства можно сделать только на основании анализа пробы (выборки). Порядок ее отбора указан либо в частной статье, либо в общей статье ГФ XI (вып. 2). Отбор пробы производят только из неповрежденных укупоренных и упакованных в соответствии с требованиями НТД упаковочных единиц. При этом должны строго соблюдаться требования к мерам предосторожности работы с ядовитыми и наркотическими лекарственными средствами, а также к токсичности, огнеопасности, взрывоопасности, гигроскопичности и другим свойствам лекарств. Для испытания на соответствие требованиям НТД проводят многоступенчатый отбор проб. Число ступеней определяется видом упаковки. На последней ступени (после контроля по внешнему виду) берут пробу в количестве, необходимом для четырех полных физико-химических анализов (если проба отбирается для контролирующих организаций, то на шесть таких анализов).

Из расфасовки «ангро» берут точечные пробы, взятые в равных количествах из верхнего, среднего и нижнего слоев каждой упаковочной единицы. После установления однородности все эти пробы смешивают. Сыпучие и вязкие лекарственные средства отбирают пробоотборником, изготовленным из инертного материала. Жидкие лекарственные средства перед отбором проб тщательно перемешивают. Если это делать затруднительно, то отбирают точечные пробы из разных слоев. Отбор выборок готовых лекарственных средств осуществляют в соответствии с требованиями частных статей или инструкций по контролю, утвержденных МЗ РФ.

Выполнение фармакопейного анализа позволяет установить подлинность лекарственного средства, его чистоту, определить количественное содержание фармакологически активного вещества или ингредиентов, входящих в состав лекарственной формы. Несмотря на то, что каждый из этих этапов имеет свою конкретную цель, их нельзя рассматривать изолированно. Они взаимосвязаны и взаимно дополняют друг друга. Так, например, температура плавления, растворимость, рН среды водного раствора и т.д. являются критериями как подлинности, так и чистоты лекарственного вещества.

2. 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. Термин «предел обнаружения» введен вместо такого понятия, как «открываемый минимум», им пользуются также взамен термина «чувствительность». 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. Для установления чувствительности реакций все шире используют показатель поглощения (удельный или молярный), устанавливаемый спектрофотометрическим методом. В химическом анализе чувствительность устанавливают по величине предела обнаружения данной реакции. Высокой чувствительностью отличаются физико-химические методы анализа. Наиболее высокочувствительны радиохимические и масс-спектральный методы, позволяющие определять 10⁻⁸–10⁻⁹% анализируемого вещества, полярографические и флуориметрические 10⁻⁶–10⁻⁹%; чувствительность спектрофотометрических методов 10⁻³–10⁻⁶%, потенциометрических 10–2%.

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. В современных бюретках в зависимости от класса их точности максимальная ошибка отмеривания около $\pm 0,02$ мл. Ошибка от натекания тоже равна $\pm 0,02$ мл. Если при указанной общей ошибке отмеривания и натекания $\pm 0,04$ мл на титрование расходуется 20 мл титранта, то относительная ошибка составит 0,2%. При уменьшении навески и количества миллилитров титранта точность соответственно уменьшается. Таким образом, титриметрическое определение можно выполнять с относительной погрешностью $\pm(0,2-0,3)\%$.

Точность титриметрических определений можно повысить, если пользоваться микробюретками, применение которых значительно уменьшает ошибки от неточного отмеривания, натекания и влияния температуры. Погрешность допускается также при взятии навески.

Отвешивание навески при выполнении анализа лекарственного вещества осуществляют с точностью до $\pm 0,2$ мг. При взятии обычной для фармакопейного анализа навески 0,5 г препарата и точности взвешивания $\pm 0,2$ мг относительная ошибка будет равна 0,4%. При анализе лекарственных форм, выполнении экспресс-анализа такая точность при отвешивании не требуется, поэтому навеску берут с точностью $\pm(0,001-0,01)$ г, т.е. с предельной относительной ошибкой 0,1–1%. Это можно отнести и к точности отвешивания навески для колориметрического анализа, точность результатов которого $\pm 5\%$.

3. Ошибки, возможные при проведении фармацевтического анализа

При выполнении количественного определения любым химическим или физико-химическим методом могут быть допущены три группы ошибок: грубые (промахи), систематические (определенные) и случайные (неопределенные).

Грубые ошибки являются результатом просчета наблюдателя при выполнении какой-либо из операций определения или неправильно выполненных расчетов. Результаты с грубыми ошибками отбрасываются как недоброкачественные.

Систематические ошибки отражают правильность результатов анализа. Они искажают результаты измерений обычно в одну сторону (положительную или отрицательную) на некоторое постоянное значение. Причиной систематических ошибок в анализе могут быть, например, гигроскопичность препарата при отвешивании его навески; несовершенство измерительных и физико-химических приборов; неопытность аналитика и т.д. Систематические ошибки можно частично устранить внесением поправок, калибровкой прибора и т.д. Однако всегда необходимо добиваться того, чтобы систематическая ошибка была соизмерима с ошибкой прибора и не превышала случайной ошибки.

Случайные ошибки отражают воспроизводимость результатов анализа. Они вызываются неконтролируемыми переменными. Среднее арифметическое случайных ошибок стремится к нулю при постановке большого числа опытов в одних и тех же условиях. Поэтому для расчетов необходимо использовать не результаты единичных измерений, а среднее из нескольких параллельных определений.

Правильность результатов определений выражают абсолютной ошибкой и относительной ошибкой.

Абсолютная ошибка представляет собой разность между полученным результатом и истинным значением. Эта ошибка выражается в тех же единицах, что и определяемая величина (граммах, миллилитрах, процентах).

Относительная ошибка определения равна отношению абсолютной ошибки к истинному значению определяемой

величины. Выражают относительную ошибку обычно в процентах (умножая полученную величину на 100). Относительные ошибки определений физико-химическими методами включают как точность выполнения подготовительных операций (взвешивание, отмеривание, растворение), так и точность выполнения измерений на приборе (инструментальная ошибка).

Значения относительных ошибок находятся в зависимости от того, каким методом выполняют анализ и что представляет собой анализируемый объект – индивидуальное вещество или многокомпонентную смесь. Индивидуальные вещества можно определять при анализе спектрофотометрическим методом в УФ- и видимой областях с относительной погрешностью $\pm(2-3)\%$, ИК-спектрофотометрией $\pm(5-12)\%$, газо-жидкостной хроматографией $\pm(3-3,5)\%$; полярографией $\pm(2-3)\%$; потенциометрией $\pm(0,3-1)\%$.

При анализе многокомпонентных смесей относительная погрешность определения этими методами возрастает примерно в два раза. Сочетание хроматографии с другими методами, в частности использование хроматооптических и хроматоэлектрохимических методов, позволяет выполнять анализ многокомпонентных смесей с относительной погрешностью $\pm(3-7)\%$.

Точность биологических методов намного ниже, чем химических и физико-химических. Относительная ошибка биологических определений достигает 20–30 и даже 50%. Для повышения точности в ГФ XI введен статистический анализ результатов биологических испытаний.

Относительная ошибка определения может быть уменьшена за счет увеличения числа параллельных измерений. Однако эти возможности имеют определенный предел. Уменьшать случайную ошибку измерений, увеличивая число опытов, целесообразно до тех пор, пока она станет меньше систематической. Обычно в фармацевтическом анализе выполняют 3–6 параллельных измерений. При статистической обработке результатов определений с целью получения достоверных результатов выполняют не менее семи параллельных измерений.

4. Идентификация лекарственных веществ

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, т.к. лекарственные средства разрешены к применению в медицинской практике и поступление их без наименования следует рассматривать как чрезвычайное происшествие. Исходя из этого под подлинностью понимают установленное в нормативном смысле 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.

Ряд химических соединений характеризуется наличием специфических внешних признаков: цвет, запах, форма кристаллов. При определении подлинности лекарственного вещества эти признаки также могут быть использованы, т.к. они обусловлены химической структурой вещества. Например, многие эфиры, альдегиды имеют характерный запах; ряд веществ, имеющих в структуре хромофорные группы, имеют характерную окраску.

Таким образом, для веществ, обладающих специфическими свойствами, внешние признаки могут выступать в качестве показателей подлинности вещества. Кроме того, они в ряде случаев отражают состав лекарственного вещества. Так, например, это относится к кристаллогидратам,

Научное издание

Данилевская Н. В., Дельцов А. А.

ОСНОВЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ
(фармакопейные методы анализа
лекарственных веществ)

Учебное пособие

Компьютерная верстка *С. Ю. Кирьянов*

Подписано в печать 09.09.2014. Формат 60x90/16.

Бумага офсетная. Печать офсетная.

Объем 10,5 п.л. Тираж 500 экз. Заказ _____

Издательский дом

«НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА»

Телефон: 8 (495) 592-2998

Адрес сайта: www.sciencelib.ru

E-mail: idnb11@yandex.ru, info@sciencelib.ru

