

Тема лекции №1 «ОСНОВЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКО Й ХИМИИ»



ДОЦ., К.В.Н. ПОПОВА О.С.

ПЛАН ЛЕКЦИИ:

1. Предмет и задачи фармацевтической химии
 2. Классификация лекарственных веществ
 3. Основные этапы разработки лекарственных веществ
 4. Фармацевтическая терминология и фармаконадзор.
 5. Основные критерии фармацевтического анализа.
 6. Общие принципы испытаний на подлинность.
 7. Методы количественного определения лекарственных веществ.
-

ЛИТЕРАТУРА

Соколов В.Д. Ветеринарная фармация. - СПб.: «Лань», 2011. – 512с.

Фармацевтическая химия. Под.ред. А.П. Арзамасцева. М.: «Геотар-Медиа» 2008.

Государственная фармакопея РФ XIV издание, Том 1-3, 2018.

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

- Лекарственное вещество (ЛВ) или субстанция – это индивидуальное вещество растительного, животного или синтетического происхождения, обладающее фармакологической активностью.
- Лекарственное средство (ЛС) – это неорганическое или органическое соединения, обладающее фармакологической активностью, полученное путем синтеза, из растительного сырья, минералов, крови, плазмы крови, органов, тканей человека или животного, а также с применением биологических технологий.
- Лекарственная форма (ЛФ) – придаваемое лекарственному средству или лекарственному растительному сырью удобное для применения состояние, при котором достигается необходимый лечебный эффект.
- Лекарственные препараты (ЛП) – дозированные ЛС в определенной ЛФ, готовые к применению.

Фармацевтическая химия – наука, изучающая способы получения, строение, физические и химические свойства лекарственных веществ; взаимосвязь между их химической структурой и действием на организм; методы контроля качества лекарств и изменения, происходящие при их хранении

▣ **Фармацевтическая химия** изучает источники и способы получения природных и синтетических лекарственных соединений, исследует их строение, физические и химические свойства, а также взаимосвязь химической структуры вещества и его биологической и фармакологической активности

-
- Фармацевтическая химия разрабатывает способы контроля качества лекарственных средств, условия их хранения и транспортировки с целью повысить их стабильность и сроки хранения.

КЛАССИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- по агрегатному состоянию (твердые; жидкие; мягкие; газообразные);
- по дозировке (дозированные и недозированные);
- в зависимости от пути введения: энтеральные и парентеральные;
- в зависимости от способа получения
- химическая ;
- фармакологическая ;
- фармакотерапевтическая .

Химическая классификация ЛС, основанная на общности их химической структуры и свойств:

- лекарственные средства **неорганической природы**. Они делятся в соответствии с положением в Периодической системе элементов Д. И. Менделеева (s-, p- и d-элементы первой, второй, третьей и т.д. групп) и основным классам (оксиды, кислоты, соли, комплексные соединения и др.);

- лекарственные средства **органической природы**. Делятся по двум признакам:

а) По структуре углеродной цепи или цикла: алифатические и циклические (гетероциклические и карбоциклические соединения).

б) По природе функциональной группы алифатические и ароматические углеводороды разделяют на галогенопроизводные, спирты, фенолы, простые и сложные эфиры, альдегиды и их производные, кетоны, карбоновые кислоты и их производные и т.д.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПО СТРУКТУРЕ УГЛЕРОДНОЙ ЦЕПИ И ЦИКЛА



В зависимости от способа получения:
природные, синтетические,
полусинтетические.

Недостатком этой классификации
является то, что в ряде случаев
близкие по химическому строению
вещества обладают различным
физиологическим действием.

Фармакологическая классификация – в ней отражаются принципы преимущественного действия препарата на ту или иную физиологическую систему (сердечно-сосудистую, ЦНС, ЖКТ). В каждой из этих групп препараты классифицируются по химическому строению.

Фармакотерапевтическая классификация – ЛС группируются в зависимости от применения для лечения определенного заболевания. Внутри её проводится химическая классификация.

Фармакологическая и фармакотерапевтическая классификации являются комбинированными. Их недостаток состоит в том, что в одну группу объединяют различные по химическому составу вещества.

Так как каждый вид классификации имеет свои недостатки, поэтому многие авторы используют смешанные классификации, в которых учитываются многие признаки.

НОРМАТИВНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

- ❑ **С 12.04.2010: федеральный закон № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».**
- ❑ **Приказы МЗ РФ и Минздравсоцразвития РФ**
- ❑ **Основным документом, регламентирующим фармацевтический анализ в Российской Федерации, является Государственная Фармакопея (ГФ).**
(Европейская Фармакопея (ЕФ), Фармакопея США (USP), Великобритании (BP), Японии (JP) и другие.)

- **Государственная фармакопея (ГФ)** – это сборник обязательных общегосударственных стандартов и положений, нормирующих качество лекарственных средств (ЛС).
- **ГФ** – это официальное руководство, содержащее:
 - описание свойств ЛС,
 - методов установления подлинности ЛС,
 - методов определения чистоты ЛС,
 - методов количественного определения
 - условий хранения ЛС,

European Pharmacopoeia

7.0



ГОСУДАРСТВЕННАЯ
ФАРМАКОПЕЯ
РЕСПУБЛИКИ
КАЗАХСТАН

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ
И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ МЕДИЦИНСКОГО
ПРИМЕНЕНИЯ» ГОСДРАМДЗОРА

XII

ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАКОПЕЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ЧАСТЬ 1

Москва
2007

ГОСУДАРСТВЕННАЯ
ФАРМАКОПЕЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Контроль качества
фармацевтических субстанций

www.akademkniga.by

Державна
Фармакопея
України



2009

СТРУКТУРА ФАРМАКОПЕИ

Отдельные разделы ГФ называются фармакопейными статьями.

- ▣ **Общая фармакопейная статья**
- ▣ **Фармакопейная статья или частная фармакопейная статья –**

▣ **Общая фармакопейная статья**

– это Государственный стандарт качества ЛС,
содержащий:

а) описание стандартных методов контроля качества ЛС. (ОФС на методы контроля качества ЛС – определение температуры плавления, плотности, оптического вращения, мутности, цветности, растворимости и т.д.)

б) основные требования к лекарственной форме (ОФС на лекарственные формы: на мази, таблетки, порошки, суппозитории, экстракты и др.);

в) описание лекарственного растительного сырья

ЭТАПЫ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

1. Идея создания нового лекарственного средства.
2. Синтез предварительно отобранных веществ.
3. Фармакологический скрининг.
4. Клиническая проверка.
5. Разработка технологий производства нового лекарственного препарата и наиболее рациональных лекарственных форм.
6. Подготовка нормативной технической документации, включающей способы контроля качества, как самого лекарственного препарата, так и его лекарственных форм.
7. Внедрение препарата в промышленное производство и отработка всех стадий его получения в заводских условиях.

Изыскание новых лекарственных веществ состоит из трех основных этапов:

- ~~химический синтез~~
- **установление фармакологической активности**
- **безвредности (токсичности)**

Используется эмпирический поиск и направленный поиск

К эмпирическому поиску относится принцип модификации молекул, при помощи которого синтезирован ряд полусинтетических антибиотиков, анестетиков, противоопухолевых и других средств.

Все варианты эмпирического поиска объединяет метод скрининга (просеивания), который постоянно совершенствуется и в настоящее время используется один из его вариантов – метод расчетного скрининга, при этом методе широко используются ЭВМ, что позволяет практически конструировать лекарственные вещества с заданными параметрами.

Изыскание новых лекарственных веществ состоит из трех основных этапов:

- химический синтез**
- установление фармакологической активности**
- безвредности (токсичности)**

Используется эмпирический поиск и направленный поиск

К эмпирическому поиску относится принцип модификации молекул, при помощи которого синтезирован ряд полусинтетических антибиотиков, анестетиков, противоопухолевых и других средств.

Все варианты эмпирического поиска объединяет метод скрининга (просеивания), который постоянно совершенствуется и в настоящее время используется один из его вариантов – метод расчетного скрининга, при этом методе широко используются ЭВМ, что позволяет практически конструировать лекарственные вещества с заданными параметрами.

-
- ▣ **Химическая несовместимость лекарственных веществ обусловлена вступлением их в химическую реакцию (восстановления, окисления, Нейтрализации, гидролиза, реакции двойного обмена и т. д.).**

-
- Одной из причин химической несовместимости лекарственных веществ является их **окисление**. Значительным окислительным потенциалом обладает глюкоза, окисляющая адреналин, норадреналин, мезатон, эфедрин, сердечные гликозиды, спотворные средства, эуфиллин, аскорбиновую кислоту и др.

-
- Часто результатом химической несовместимости **является образование осадков**. Например, в гипотензивной микстуре, состоящей из натрия бромида, калия йодида и папаверина гидрохлорида, образуется осадок йод-гидрата папаверина.

-
- В других случаях образование осадков может зависеть от рН среды.
 - Нерациональна распространенная пропись глазных капель, содержащих сульфацил-натрий и дикаин: щелочная среда сульфацил-натрия **способствует выпадению дикаина в осадок**

-
- В кислой среде инактивируются с возможным образованием осадка сердечные гликозиды, антибиотики (особенно группы пенициллина) и др.

▣ ***Гидролиз органических веществ***

- ▣ Под влиянием натрия гидрокарбоната и капель нашатырно-анисовых гидролизуются сердечные гликозиды из настоя травы горичвета.

□ **Окислительно-восстановительные реакции**

- KMnO_4 несовместим с большинством органических лекарственных веществ. В кислой среде восстанавливается $\text{Mn}^{7+} \rightarrow \text{Mn}^{2+}$ в нейтральной и щелочной среде Mn^{7+} восстанавливают до Mn^{4+} .

-
- KMnO_4 , являясь сильным окислителем, несовместим с натрием нитратом (окисление в нитрат), соляной кислотой и ее солями (образование свободного хлора), бромидами (окисление до свободного брома), йодидами (выделение свободного йода), водорода пероксидом (выделение кислорода в кислой среде). Он окисляет этанол в альдегид уксусный и уксусную кислоту

-
- ▣ При растирании $KmнO_4$ с серой, глицерином, этанолом, танином, маслами, сахаром, активированным углем и др. органическими веществами может произойти даже взрыв.

Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 27.12.2018) "Об обращении лекарственных средств"

Статья 4. Основные понятия, используемые в настоящем Федеральном законе

Общая фармакопейная статья - документ, утвержденный уполномоченным федеральным органом исполнительной власти и содержащий перечень показателей качества и (или) методов контроля качества конкретной лекарственной формы, лекарственного растительного сырья, описания биологических, биохимических, микробиологических, физико-химических, физических, химических и других методов анализа лекарственного средства, а также требования к используемым в целях проведения данного анализа реактивам, титрованным растворам, индикаторам; (в ред. Федерального закона от 22.12.2014 N 429-ФЗ)

Фармакопейная статья - документ,
утвержденный уполномоченным
федеральным органом исполнительной
власти и содержащий перечень
показателей качества и методов контроля
качества лекарственного средства;
(в ред. Федерального закона от 22.12.2014
N 429-ФЗ)

Стандартные образцы - вещества, посредством сравнения с которыми осуществляется контроль качества исследуемых лекарственных средств с помощью физико-химических и биологических методов в целях подтверждения соответствия лекарственных средств требованиям нормативной документации, установленным при осуществлении государственной регистрации, и которые применяются для калибровки стандартных образцов производителя лекарственных средств, используемых для контроля качества и иных целей при обращении лекарственных средств;
(введен ФЗ от 22.12.2014 N 429-ФЗ)

Фармакопейный стандартный образец - стандартный образец, произведенный в соответствии с фармакопейной статьей;
(п. 19.2 введен ФЗ от 22.12.2014 N 429-ФЗ)

Валидация — оценка и документальное подтверждение соответствия производственного процесса и качества продукции утвержденным требованиям.

Общий технический документ - комплект документов и материалов, состоящий из нескольких разделов - документации административного характера, химической, фармацевтической и биологической документации, фармакологической, токсикологической документации, клинической документации и представляемый одновременно с заявлением о государственной регистрации лекарственного препарата для медицинского применения в формате, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти; (введен ФЗ от 22.12.2014 N 429-ФЗ)

Качество лекарственного средства - соответствие лекарственного средства требованиям фармакопейной статьи либо в случае ее отсутствия нормативной документации или нормативного документа;

Безопасность лекарственного средства - характеристика лекарственного средства, основанная на сравнительном анализе его эффективности и риска причинения вреда здоровью;

Эффективность лекарственного препарата - характеристика степени положительного влияния лекарственного препарата на течение, продолжительность

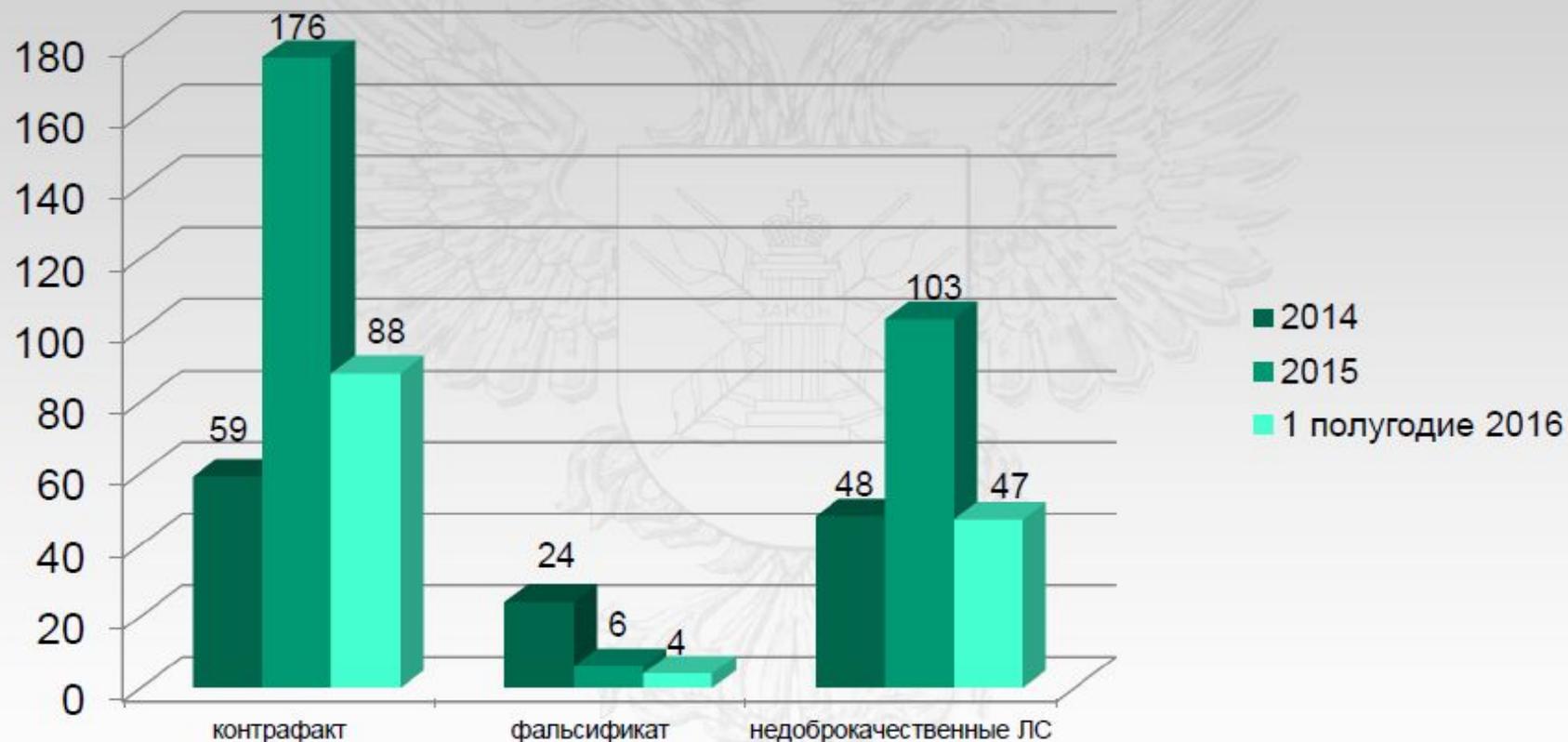
Регистрационное удостоверение

лекарственного препарата - документ, подтверждающий факт гос. регистрации лекарственного препарата;

Регистрационный номер - кодовое обозначение, присвоенное лекарственному препарату при его государственной регистрации;

Обращение лекарственных средств - разработка, доклинические исследования, клинические исследования, экспертиза, государственная регистрация, стандартизация и контроль качества, производство, изготовление, хранение, перевозка, ввоз в РФ, вывоз из РФ, реклама, отпуск, реализация, передача, применение, уничтожение лек. средств; (в ред. ФЗ от 06.12.2011 N 409-ФЗ)

Количество случаев выявления контрафактных, фальсифицированных и недоброкачественных лекарственных средств для ветеринарного применения

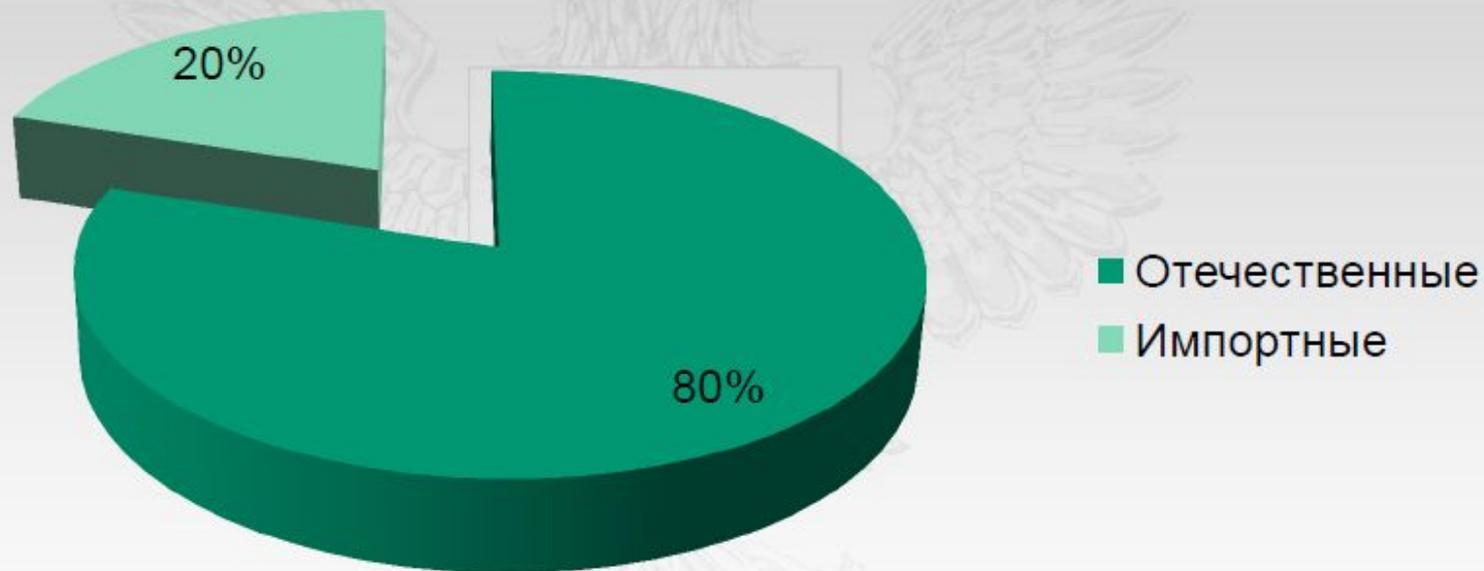


Выявление контрафактных, фальсифицированных и недоброкачественных лекарственных средств

Вид выявленных лекарственных средств для ветеринарного применения	2015		Первое полугодие 2016 года	
	Количество наименований выявленных препаратов	Количество единиц первичных упаковок препаратов	Количество наименований выявленных препаратов	Количество единиц первичных упаковок препаратов
Контрафактные	339	5796	185	11905
Фальсифицированные	11	28	10	62
Недоброкачественные	526	5581	134	2312



Отношение выявленных контрафактных препаратов



Регионы, в которых наиболее часто выявляются контрафактные, фальсифицированные и недоброкачественные лекарственные средства

Алтайский край

Республика Алтай

Астраханская область

Волгоградская область

Вологодская область

Воронежская область

Краснодарский край

Республика Адыгея

Курская области

Г. Москва

Московская область

Новгородская область

Новосибирская область

Орловская

Пензенская область

Республика Калмыкия

Республика Мордовия

Ростовская область

Самарская область

Тульская область

Координация усилий



- ▲ С 2015 года работает Правительственная комиссия по противодействию незаконному обороту промышленной продукции, в.т.ч. Специальная подкомиссия по лекарственным средствам
- ▲ Объединены усилия Минпромторга России, Минздрава России, Минсельхоза России, Россельхознадзора, Росздравнадзора, МВД России, ФТС России и Генеральной Прокуратуры РФ
- ▲ Созданы условия для оперативного обмена информацией и быстрого реагирования
- ▲ Проводятся совместные мероприятия по выявлению контрафактных, фальсифицированных и других небезопасных препаратов

Информационные системы Россельхознадзора в сфере контроля за оборотом ветпрепаратов



«ИРЭНА» - регистрация лекарственных средств для ветеринарного применения и кормовых добавок и кормов, содержащих ГМО

«ГЕРМЕС» - осуществление лицензирования производства лекарственных средств и фармацевтической деятельности в сфере обращения лекарственных средств для ветеринарного применения

«ГАЛЕН» - мониторинг безопасности лекарственных средств для ветеринарного применения (сбор, обработка и анализ периодических отчетов по безопасности лекарственных препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации)



ВитОкей

Ретинол, холекальциферол, токоферол, менадион, тиамин, рибофлавин, никотинамид, пиридоксин, цианокобаламин, кальция пантотенат, фолиевая кислота, биотин.

Комбинированный витаминный препарат

РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

100 мл

Россельхознадзор возобновляет обращение до истечения срока годности следующих лекарственных препаратов (24.01.2019):

- - «Сурфагон» (серия 1040418, срок годности 04.2020), производства ООО «НПК «Асконт+», Московская область;
- - «Габивит-Se» (серия 6010318, срок годности 03.19), производства ООО «НПК «Асконт+», Московская область;
- - «Утеротон[®]» (серия 782020218, срок годности 01.02.2021), производства ООО «НИТА-ФАРМ», г. Саратов;
- - «Натрия хлорид изотонический 0,9% раствор для инъекций» (серия 0040817, срок годности 08.2019), производства ООО «СПАЗ-ФАРМ», Саратовская область;
- - Такое решение было принято Службой после проведения производителем мероприятий по устранению замечаний в части показателя «Несоответствие качества лекарственного средства для ветеринарного применения», и подтверждения качества данных лекарственных препаратов

МЕТОДЫ УСТАНОВЛЕНИЯ СТРУКТУРЫ ОРГАНИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Для определения молекулярной массы в зависимости от свойств испытуемого вещества пользуются физическими методами, такими как эбулиоскопический, криоскопический, изотермический, дистилляция, газометрический. Если исследуемое соединение представляет собой кислоту или основание, то используют также химический метод. Кроме того для определения молекулярной массы используют вискозиметрию, осмометрию, измерение светорассеяния и седиментационный анализ.

«Методы анализа лекарственных средств»

ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Фармацевтический анализ — основа фармацевтической химии.

Это наука о химической характеристике и измерении БАВ на всех этапах производства (от контроля сырья до оценки качества полученных лекарств), изучения их стабильности, установления срока годности и стандартизации готовой лекарственной формы.

КРИТЕРИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Фармацевтический анализ имеет свои особенности, отличающие его от других видов анализа. Они заключаются в том, что анализу подвергают вещества различной химической природы:

- ▣ **неорганические,**
- ▣ **элементоорганические,**
- ▣ **радиоактивные,**
- ▣ **органические соединения от простых алифатических до сложных природных БАВ.**

ФАРМАКОПЕЙНЫЙ АНАЛИЗ

Фармакопейный анализ позволяет установить

- подлинность лекарственного средства,
- его чистоту,
- определить количественное содержание фармакологически активного вещества или ингредиентов, входящих в состав лекарственных форм.

КРИТЕРИИ ИССЛЕДОВАНИЯ

На различных этапах фармацевтического анализа имеют значение такие критерии, как

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

МЕРА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Мерой чувствительности реакций является предел обнаружения.

На предел обнаружения влияют такие факторы, как

- объем растворов реагирующих компонентов,
- концентрация реактивов,
- рН среды,
- температура,
- продолжительность опыта.

ТОЧНОСТЬ АНАЛИЗА

Точность анализа у каждого метода различна и зависит от многих факторов:

- калибровки измерительных приборов,
- точности отвешивания или отмеривания,
- опытности аналитика и т. д.

ВИДЫ ОШИБОК

При выполнении количественного анализа любым физическим или физико-химическим методом могут быть допущены следующие виды ошибок:

- 1. грубые (промахи),**
- 2. систематические (определенные) и**
- 3. случайные (неопределенные).**
- 4. Абсолютные**
- 5. Относительные**

2. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ИСПЫТАНИЙ ПОДЛИННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

- Испытание на подлинность - это подтверждение идентичности анализируемого лекарственного вещества.**
- Испытания выполняют физическими, химическими, физико-химическими и биологическими методами.**

Подлинность подтверждают:

- агрегатное состояние (твердое вещество, жидкость, газ);
- окраска, запах, форма кристаллов или аморфность вещества;
- гигроскопичность или степень выветриваемое на воздухе;
- устойчивость к воздействию света, кислорода воздуха;
- летучесть, подвижность, воспламеняемость.

ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ ФИЗИЧЕСКИМИ КОНСТАНТАМИ

- температуры плавления, затвердевания или кипения,
- ПЛОТНОСТЬ,
- ВЯЗКОСТЬ,
- растворимость в воде, кислотах, щелочах, органических растворителях (эфире, хлороформе, ацетоне, бензоле, этиловом и метиловом спиртах, маслах и др.).

ТЕМПЕРАТУРЫ ПЛАВЛЕНИЯ, ЗАТВЕРДЕВАНИЯ ИЛИ КИПЕНИЯ

- **Температура плавления** является постоянной величиной для индивидуального вещества.
- **Температура затвердевания** называют наиболее высокую, остающуюся в течение короткого времени постоянной температуру во время перехода вещества из жидкого состояния в твердое.
- **Температура кипения** – это интервал между начальной и конечной температурой кипения при нормальном давлении 760 мм рт. ст.

ПЛОТНОСТЬ

- При установлении плотности берут массу вещества определенного объема и устанавливают ее с помощью пикнометра или ареометра, строго соблюдая температурный режим.



ВЯЗКОСТЬ

Различают вязкость

- динамическую,
- кинематическую,
- относительную,
- удельную,
- приведенную и
- характеристическую.

ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ УСТАНОВЛЕНИЯ ПОДЛИННОСТИ

-
- ▣ **Реакции осаждения анионов и катионов.**
 - ▣ **Окислительно-восстановительные реакции.**
 - ▣ **Реакции нейтрализации и разложения анионов.**
 - ▣ **Изменение окраски бесцветного пламени.**

СПОСОБЫ ИСПЫТАНИЙ НА ЧИСТОТУ

- устанавливают содержание в лекарственных средствах примесей, которые условно делят на две группы: примеси, влияющие на фармакологическое действие препарата, и примеси, указывающие на степень очистки вещества.**

□ Сочетание групповых и специфических реакций, характерных для каждого ЛС, наряду с учетом всех физических и химических свойств позволяет надежно идентифицировать ЛС.

ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Идентификация неорганических лекарственных веществ

Реакции осаждения анионов и катионов

используют для обнаружения наибольшего числа катионов и анионов, входящих в состав молекул вещества.

Окислительно-восстановительные реакции.

Реакции восстановления металлов из оксидов или солей используют для испытания подлинности препаратов серебра, меди.

Реакции нейтрализации и разложения анионов. Карбонаты и гидрокарбонаты под действием минеральных кислот образуют газообразный гидроксид углерода.

Изменение окраски бесцветного пламени. Соли натрия при внесении в бесцветное пламя горелки окрашивают его в желтый цвет, калия – в фиолетовый, кальция – в кирпично-красный.

ОБЩИЕ ХИМИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

- 1. Реакция нитрования и нитрозирования.**
Нитрование ароматического ядра применяют для идентификации ряда препаратов (фенобарбитала, фенацетина, дикаина). Появляющееся характерное желтое окрашивание обусловлено образованием моно-, ди- и тринитропроизводных.
- 2. Реакции диазотирования и азосочетания.**
Реакции диазотирования и азосочетания используют для идентификации сложных эфиров, фенолов, ароматических ацилированных аминов и нитропроизводных.

3. **Реакции галогенирования и дегалогенирования.**
Их применяют для количественного анализа непредельных соединений, спиртов, фенолов, ароматических аминов и др. лекарственных веществ.
4. ***Реакции десульфирования.*** Используют для анализа производных сульфоната натрия.
5. ***Реакции конденсации карбонильных соединений.*** Используют для идентификации лекарственных веществ, содержащих в молекуле аминогруппу, альдегидную и кетогруппу.

6. Реакции этерификации и гидролиза. Для выявления веществ, содержащих в молекуле спиртовой гидроксил и карбоксильную группу, используют реакцию этерификации, а для идентификации сложных эфиров – обратный процесс – гидролиз. Этерификация протекает в присутствии концентрированной серной кислоты, а гидролиз – в кислой или щелочной среде.

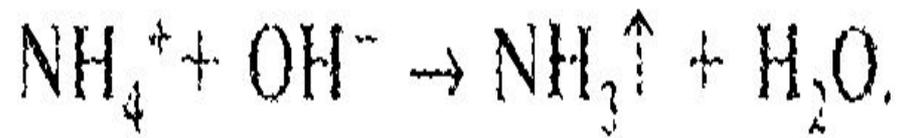
7. Реакции окисления-восстановления. Лежащие в основе многих химических реакций, эти реакции используют для испытания подлинности лекарственных веществ.

- Большое количество лекарственных веществ содержат один и тот же ион или одну и ту же функциональную группу. Это позволило создать унифицированные методики для их идентификации с помощью химических реакций на ионы или функциональные группы и объединить в **ФС «Общие реакции на подлинность»**.

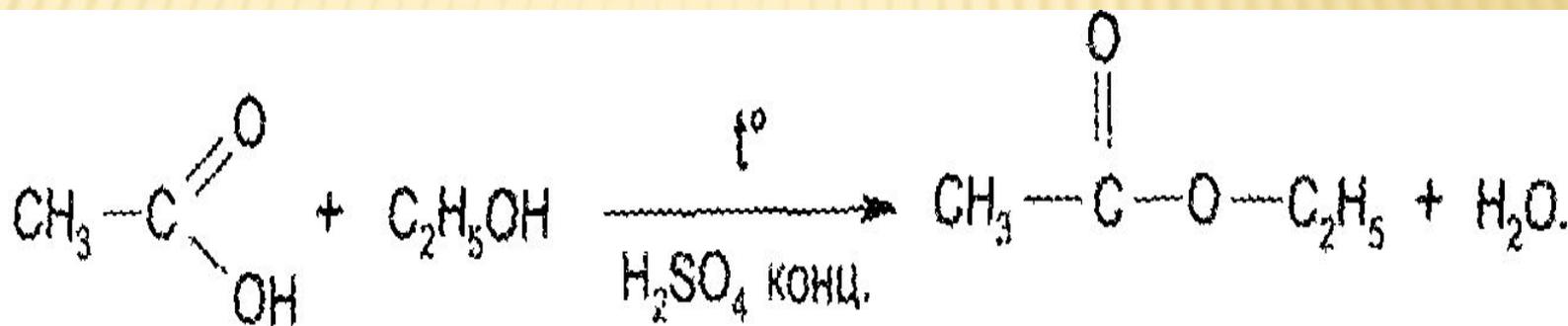
-
- Групповой является мурексидная реакция на **пуриновые алкалоиды**, идентификацию же отдельных алкалоидов этой группы проводят с помощью специфических реакций

▣ **Амины ароматические первичные.** Для лекарственных веществ, содержащих первичную ароматическую аминогруппу, характерна реакция диазотирования и азосочетания, в результате которой образуется азокраситель

□ **Аммоний.** При нагревании растворов солей аммония с растворами щелочей выделяется аммиак, который может быть обнаружен по характерному запаху и посинению влажной красной лакмусовой бумаги:



- **Ацетаты.** Ацетаты определяют по реакции образования сложного эфира — этилацетата, имеющего характерный запах свежих яблок:



В условиях проведения реакции обнаруживаются ацетат-ион и ацетильный радикал в органических соединениях.

▣ **Содержание нитратов и нитритов**

регистрируют по отрицательной реакции с 1 мл дифениламина в концентрированной серной кислоте (не должно появляться голубое окрашивание). При проведении испытания к 5 мл воды осторожно прибавляют указанный объем реактива

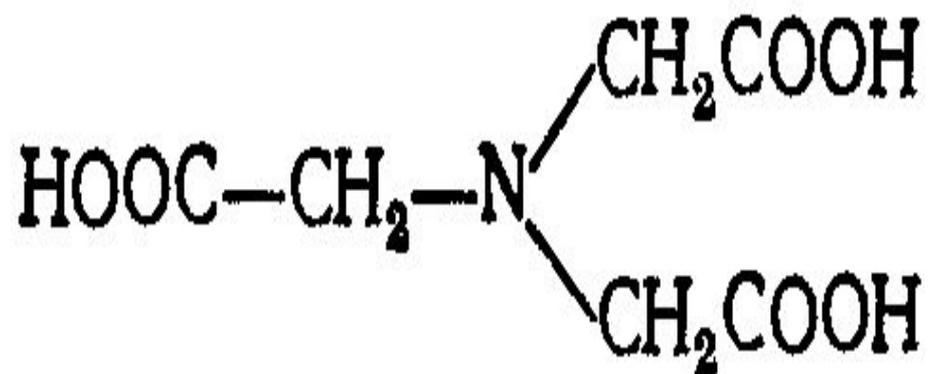
-
- **Иодиды.** Иодиды являются выраженными восстановителями, поэтому слабые окислители выделяют молекулярный йод из йодидов. Йод окрашивает крахмал в синий цвет; раствор йода в хлороформе окрашен в фиолетовый цвет.

РЕАКЦИИ ОСАЖДЕНИЯ АНИОНОВ И КАТИОНОВ

- Используют для обнаружения наибольшего числа катионов и анионов, входящих в состав молекул вещества. Образующиеся нерастворимые в воде вещества могут быть охарактеризованы по окраске, растворимости (в кислотах, щелочах, органических растворителях), способности образовывать растворимые в избытке реактивов комплексные соединения и т. д.

-
- ▣ Среди объемных методов анализа, принятых ГФ XIII для количественного определения лекарственных веществ, широкое распространение получил **комплексометрический метод**, основанный на реакции образования прочных комплексов

КОМПЛЕКСОМЕТРИЧЕСКИЙ МЕТОД ТИТРОВАНИЯ



МЕТОД КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО ТИТРОВАНИЯ В НЕВОДНЫХ СРЕДАХ

- В последние годы в аналитической практике широко используется метод кислотно-основного титрования в неводных средах как разновидность классической титрометрии.
- Этот метод имеет определенные преимущества перед титрованием в водных средах и поэтому включен в ГФ XIII

- Основное преимущество этого метода заключается прежде всего в том, что он позволяет титровать с достаточной четкостью не только сильные кислоты и основания, но также слабые, очень слабые кислоты, основания, их соли и многокомпонентные смеси часто без их предварительного разделения. Так, этот метод позволяет определять физиологически активную часть в солях алкалоидов

-
- Большинство фармацевтических препаратов являются слабыми кислотами, основаниями, либо их солями, которые в водной среде определить трудно. **Для подобных препаратов ГФ XIII и ввела метод кислотно-основного титрования в неводных средах.**

□ Титрование слабых оснований.

Амидопирин. В данном случае в качестве растворителя применяется безводная уксусная кислота. Титрантом служит хлорная кислота HClO_4 , индикаторами— кристаллический фиолетовый, метилоранж. В среде протогенного растворителя (CH_3COOH) усиливаются основные свойства амидопирина и он количественно титруется хлорной кислотой

РЕАКЦИИ ОБРАЗОВАНИЯ СОЛЕЙ КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Эти реакции с использованием неорганических солей железа, меди, серебра, ртути, свинца и т.д. широко используют для испытания подлинности карболовых кислот, производных барбитуровой кислоты, спиртов, фенолов, СФА, гормонов, некоторых алкалоидов, антибиотиков.

ПРЕПАРАТЫ ГАЛОГЕНИДОВ

- В эту группу входят препараты бескислородных соединений галогенов: кислота хлористоводородная (соляная), натрия хлорид, калия хлорид, натрия бромид, калия бромид, натрия Йодит и калия йодит (по терминологии ГФ XIII).

-
- Хлорид-ион можно обнаружить с помощью нитрата серебра или при нагревании с диоксидом марганца. Определяют содержание хлороводорода в препаратах методом нейтрализации, титруя раствором гидроксида натрия в присутствии индикатора метилового оранжевого, а также аргентометрическим методом по хлорид-иону.

ФИЗИЧЕСКИЕ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СПОСОБЫ АНАЛИЗА

- Оптические (рефрактометрия, поляриметрия)**
- Основанные на поглощении электромагнитного излучения (спектрофотометрия, фотоколориметрия)**
- Основанные на испускании излучения (атомно-абсорбционная)**
- Основанные на использовании магнитного поля (спектроскопия ядерного магнитного резонанса)**
- Электрохимические методы (потенциометрия, ионометрия, полярография)**
- Термические методы**
- Хроматографические**

□ Биологические испытания
наряду с химическими и
физико-химическими
методами, необходимы для
оценки чистоты и обеспечения
безопасности применения
фармацевтической субстанции

Набор LAL-тест предназначен для количественного определения эндотоксина в образцах культуральной среды, плазмы, сыворотки и других растворах хромогенным методом на основе ферментной реакции (по конечной точке). Тест основан на том факте, что бактериальный эндотоксин (пироген) вызывает мутность и загущение LAL (лизата амебоцитов мечехвоста *Limulus polyphemus*), этот процесс основан на энзиматической реакции. Простота и экономичность LAL-теста способствует его применению для анализа различных биологических жидкостей (включая сыворотки), устройств, (воздушных) фильтров и культуральных сред.

Limulus
Amebocyte
Lysate

- LAL-Reagent
- LAL-Test

Лизат
Амебоцитов
Limulus

- LAL-Reagent
- LAL-Test





Но самая замечательная черта крови мечехвостов — это не цвет. Это химическое соединение найденное только в амебоцитах клеток их крови, которое способно определить следы пребывания бактерий и захватить их в необратимый тромб.



3. МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

- Количественное определение лекарственных веществ можно проводить гравиметрическим (весовым) и титриметрическим (объемным) методами, газометрическим и количественным элементным анализом.**

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ !
