

Общие методы анализа лекарственных веществ

Лекция №2

**по курсу «Анализ и контроль
качества лекарственных средств»**

Краткий план лекции

- **1. Классификация ЛВ. Общая характеристика фармакопейного анализа ЛВ. Реактивы, используемые в фармакопейном анализе.**
- **2. Физико-химические свойства лекарственных веществ (агрегатное состояние, внешний вид, окраска, кристалличность, полиморфизм и методы его исследования. Растворимость. Кислотно-основные свойства лекарственных веществ).**
- **3. Физические константы лекарственных средств и методы их определения.**
- **4. Методы идентификации лекарственных средств**
- **5. Примеси в лекарственных средствах, классификация, методы идентификации и анализа. Понятие о стрессовых испытаниях**
- **6. Методы количественного анализа лекарственных средств**

Классификация ЛВ

- 1. Неорганические вещества (производные s-, p- и d-элементов).
- 2. Органические вещества
 - 2.1. Алифатические соединения (алканы, галогеналканы, спирты, альдегиды, простые эфиры, углеводы, аминокислоты, карбоновые кислоты)
 - 2.2. Ароматические соединения (фенолы, ароматические карбоновые кислоты, ароматические аминокислоты, фенилалкиламины, сульфаниламиды);
 - 2.3. Стероидные соединения, простагландины

Классификация ЛВ (продолжение)

- 2.3. Гетероциклические соединения
- 2.3.1. Соединения, содержащие один гетероатом (производные фурана, бензофурана, пиридина, хинолина, изохинолина и др.);
- 2.3.2. Соединения содержащие два и более одинаковых гетероатома (производные пиразола, имидазола, бензимидазола, пурина, птеридина и др.).
- 2.3.3. Соединения содержащие два и более разных гетероатомов (производные тиазола, бензотиазола, оксазолидины и др.).
- 2.4. Элементорганические вещества.
- 3. Радиофармацевтические препараты.
- 4. Биотехнологические (высокомолекулярные) лекарственные вещества

Фармацевтический анализ (анализ ЛВ и ЛС)

- **Фармацевтический анализ** – это раздел науки о химической характеристике и измерении БАВ на всех этапах производства – от контроля сырья до оценки качества полученного ЛВ, изучения его стабильности (установления сроков годности) и стандартизации ЛФ и ЛС.
- **Особенности:**
 - 1. Проводится анализ совершенно различных по природе, структуре и свойствам веществ
 - 2. Измеряемые концентрации (содержания) находятся в диапазоне от 10^{-9} (1 ppb) до 100%.
 - 3. Анализируются не только индивидуальные ЛВ, но и их смеси.

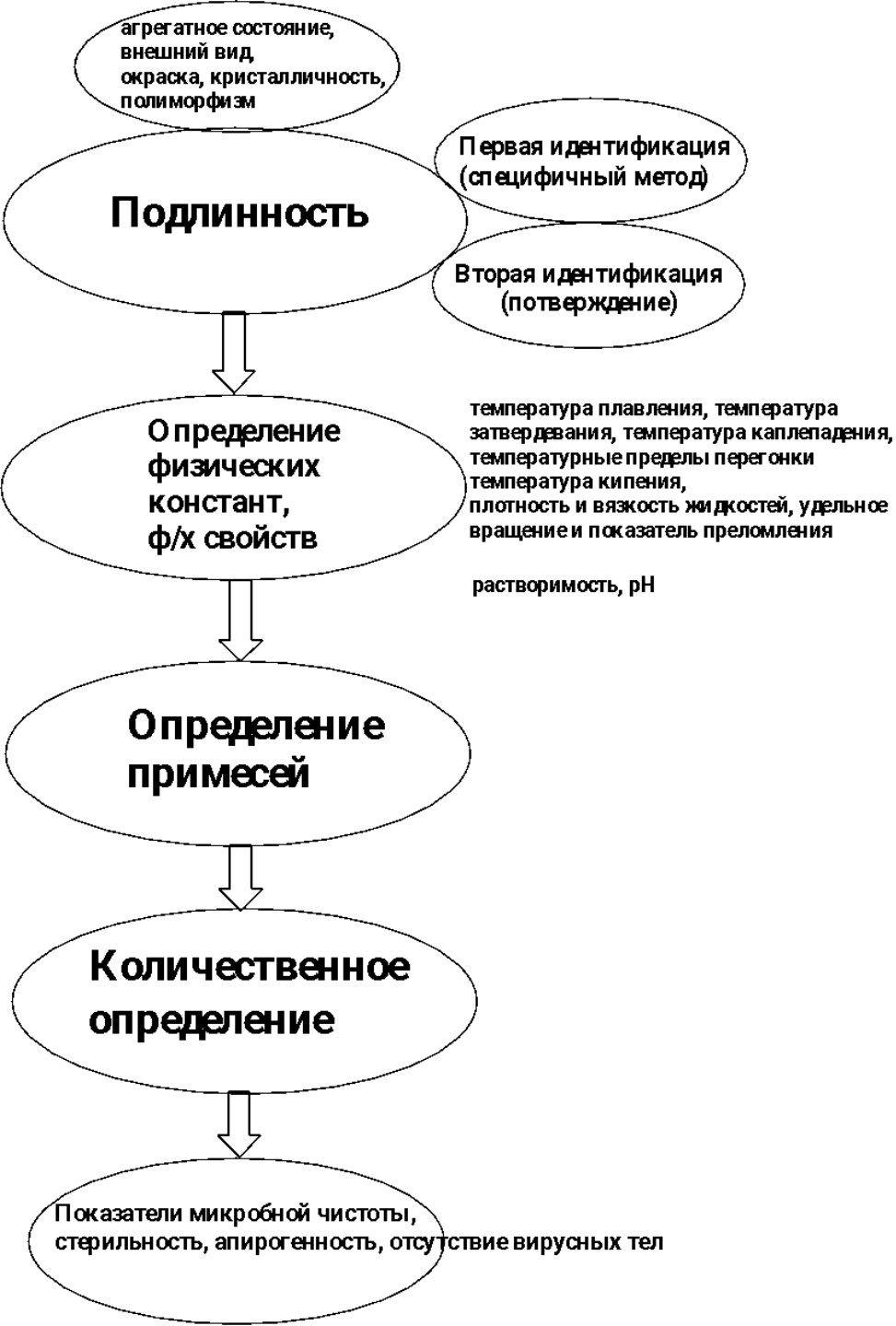
Фармацевтический анализ (классификации)

- **В зависимости от поставленных задач:**
 - 1. Фармакопейный анализ
 - 2. Постадийный контроль производства ЛВ и ЛС
 - 3. Анализ индивидуальных ЛС
 - 4. Аптечный экспресс-анализ
 - 5. Биофармацевтический анализ
- **В зависимости от результата:**
 - 1. Качественный
 - 2. Количественный
 - 3. Полуколичественный (предельные испытания)

Критерии фармацевтического анализа

- **1. Избирательность** (специфичность, селективность) – способность однозначно оценивать определяемый компонент выбранным методом независимо от других присутствующих веществ (примесей, продуктов распада и др.) в испытуемом образце в пределах заданного диапазона применения.
- **2. Чувствительность**
 - 2.1. Предел обнаружения
 - 2.2. Предел определения
- **3. Правильность** – отражение разницы между истинным содержанием определяемого компонента и экспериментальным результатом анализа.
- **4. Воспроизводимость** (прецизионность) – характеристика «рассеивания» результатов возле среднего значения определяемой величины.
- **5. Робастность** – характеристика устойчивости методики во времени.
- Эти критерии устанавливаются в процессе **валидации** методов (методик)

Фармакопейный анализ ЛВ (общая структура)



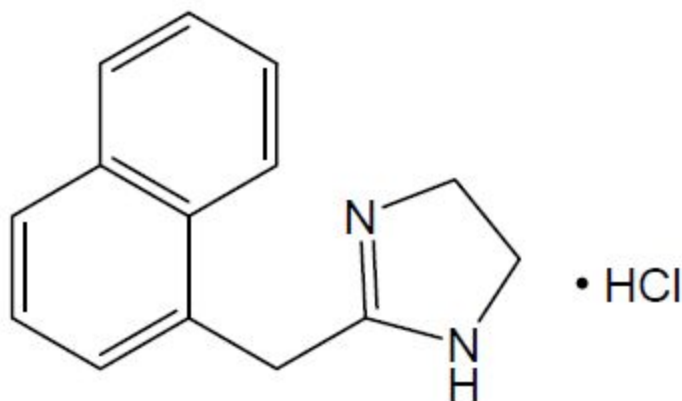
Химическое название

- Используется номенклатура IUPAC (International Union Pure Applied Chemistry) – Международный союз чистой и прикладной химии)
 - (гораздо реже – тривиальные названия)
 - 1) определяют тип номенклатуры (заместительная, радикально-функциональная);
 - 2) определяют тип характеристической группы, которую следует принять за главную;
 - 3) определяют родоначальную структуру (главную цепь, старшую циклическую систему);
 - 4) дают название исходной структуре и основным группам;
 - 5) дают название префиксам;
 - 6) проводят нумерацию;
 - 7) объединяют частичные названия в общее полное название, придерживаясь алфавитного порядка для всех определяемых префиксов.
- Помимо названия указывают структурную химическую формулу и брутто-формулу.

Пример оформления

Naphazolini hydrochloridum

NAPHAZOLINE HYDROCHLORIDE*



$C_{14}H_{14}N_2 \cdot HCl$

М.м. 246,7

- 2-(нафтален-1-илметил)-4,5-дигидро-1*H*-имидазола гидрохлорид

Пример построения химического названия органического ЛВ

Выбор нумерации: от атома азота, ближайшего к старшему заместителю (C=O-группе).

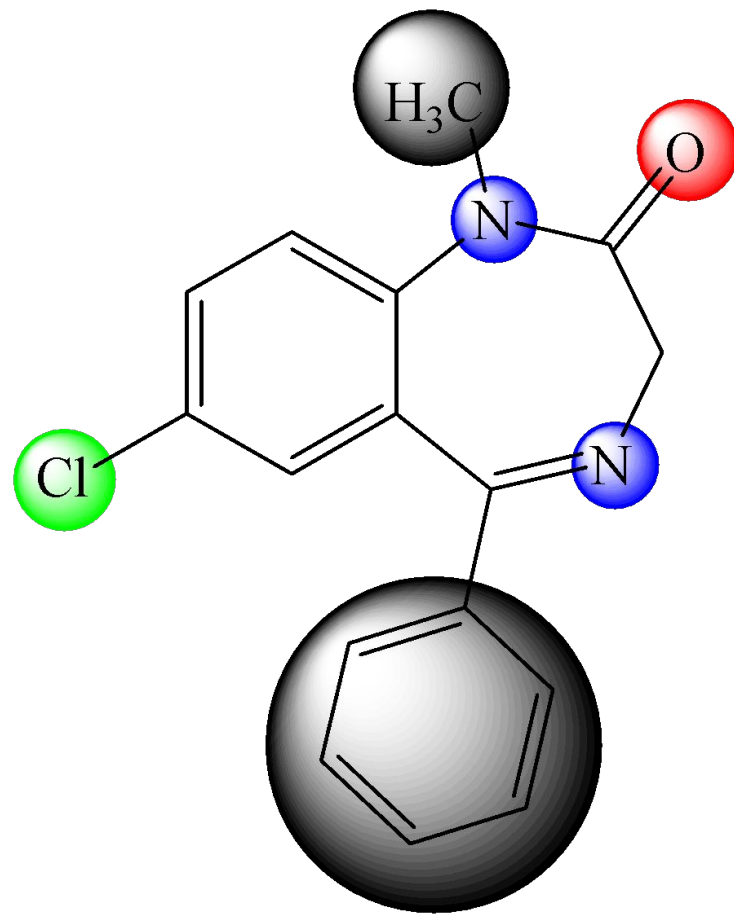
Установление родоначальной структуры: 1,4-бензодиазепин;

Название с учетом заместителей: 2,3-дигидро-2*H*-1,4-бензодиазепин-2-он;

Перечисление заместителей: по алфавиту – 7-Cl-1-Me-5-Ph

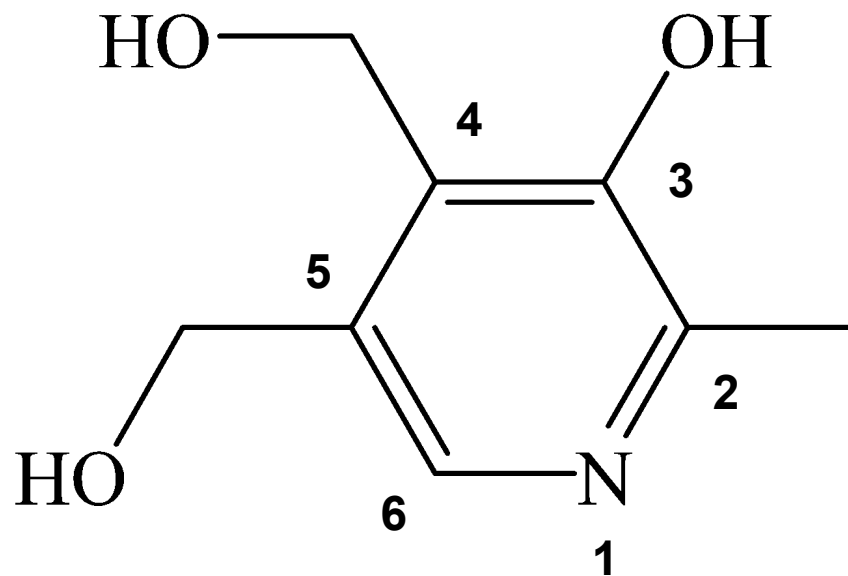
Итого:

7-хлор-1-метил-5-фенил-2,3-дигидро-2*H*-1,4-бензодиазепин-2-он



Пример построения химического названия органического ЛВ (2)

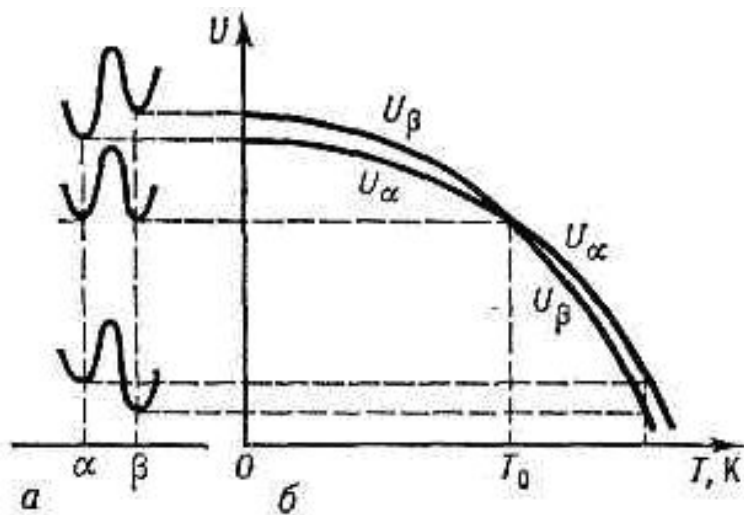
2-метил-3-
гидрокси-4,5-ди
(гидроксиметил)-
пиридин



Описание ЛВ

- 1. Агрегатное состояние (жидкость, газ, твердое вещество, кристалличность), цвет, запах, особые свойства (гигроскопичность, легкая окисляемость на воздухе и др.), размер частиц (для тв. веществ).
- 2. Полиморфизм – явление, характерное для твердых веществ – способность вещества в твердом состоянии существовать в различных кристаллических формах при одном и том же химическом составе.
- При описании сольватов (гидратов) используется термин «псевдополиморфизм» (изменчивость состава сольвата или гидрата).

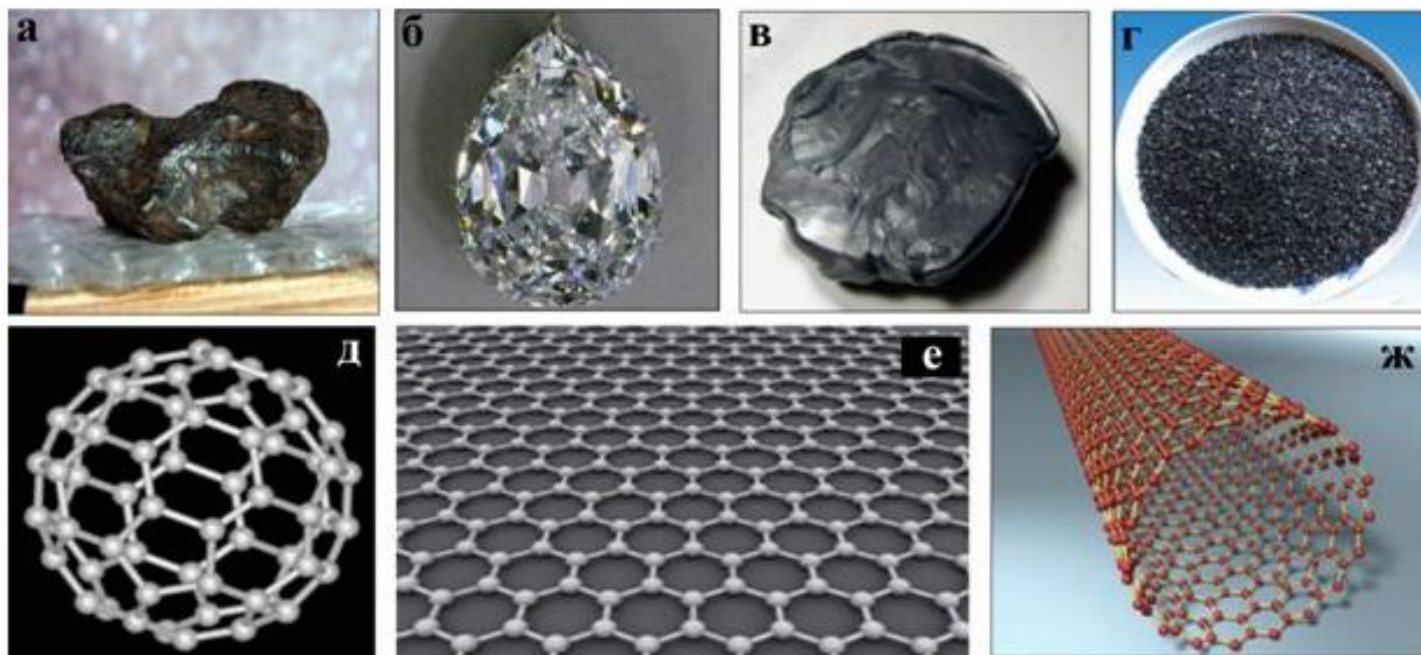
Описание ЛВ - полиморфизм



- Полиморфные формы проявляют одинаковые химические свойства в растворах и расплавах, но в твердом состоянии их физические (плотность, T плавл, сжимаемость) и физико-химические свойства (растворимость и как следствие биодоступность) могут существенно различаться.

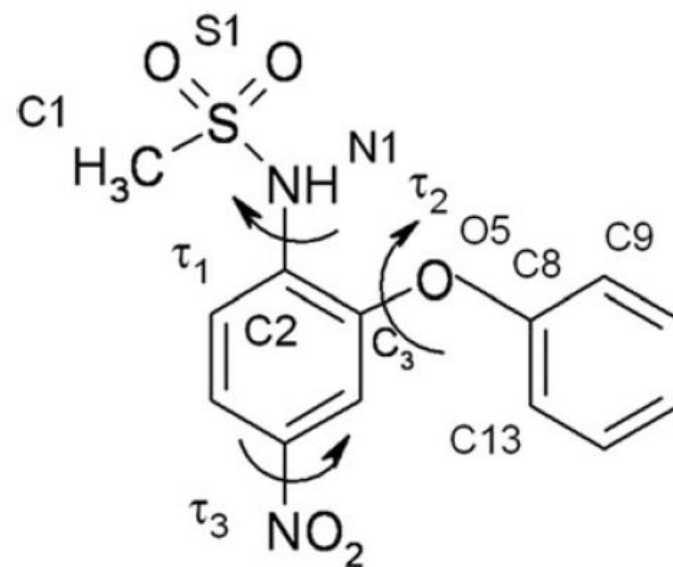
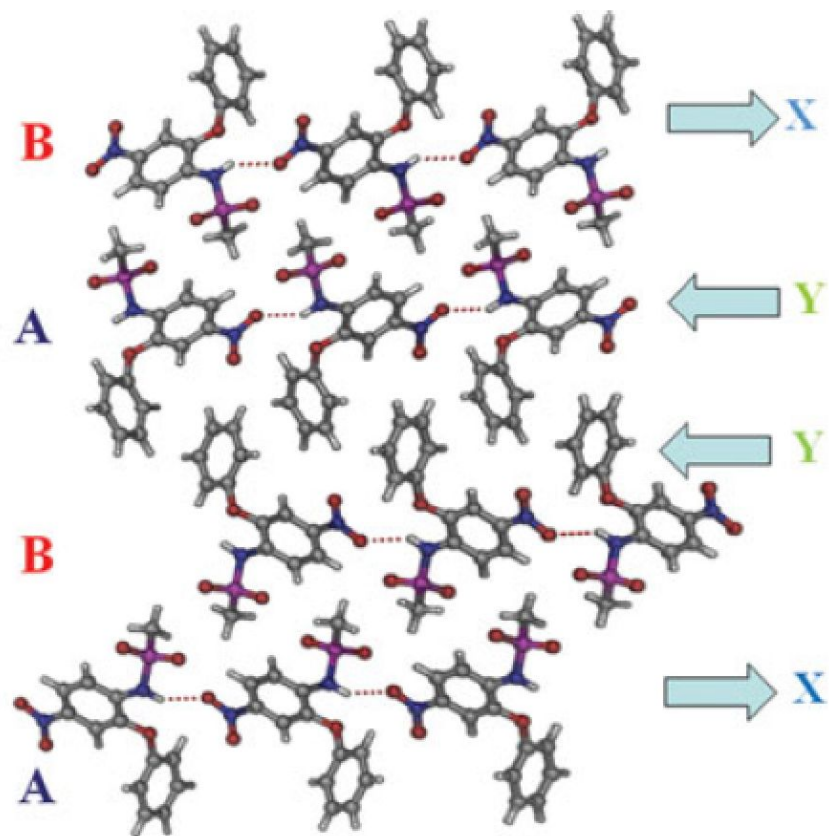
Та из полиморфных форм, которая имеет меньшее значение свободной энтальпии, является наиболее термодинамически стабильной, а остальные формы могут находиться в т.н. «метастабильном» состоянии.

Полиморфизм (примеры)



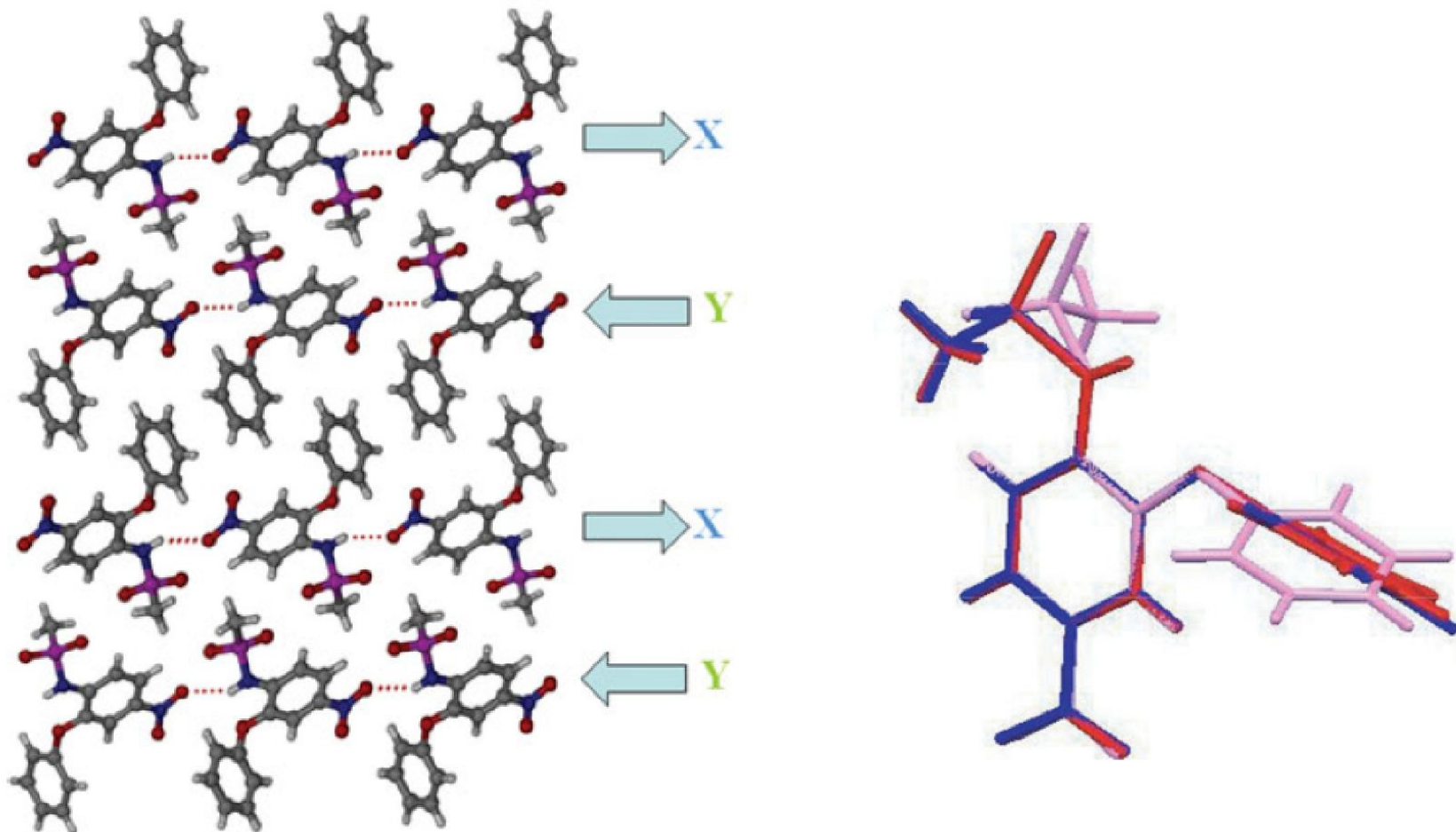
- Аллотропные формы углерода: а) лонсдейлит; б) алмаз;
- в) графит; г) аморфный углерод; д) C₆₀ (фуллерен);
- е) графен; ж) однослойная нанотрубка

Полиморфизм (примеры)



- Нимесулид (на формуле показаны торсионные вращения и упаковка, соответствующая полиморфной форме I)

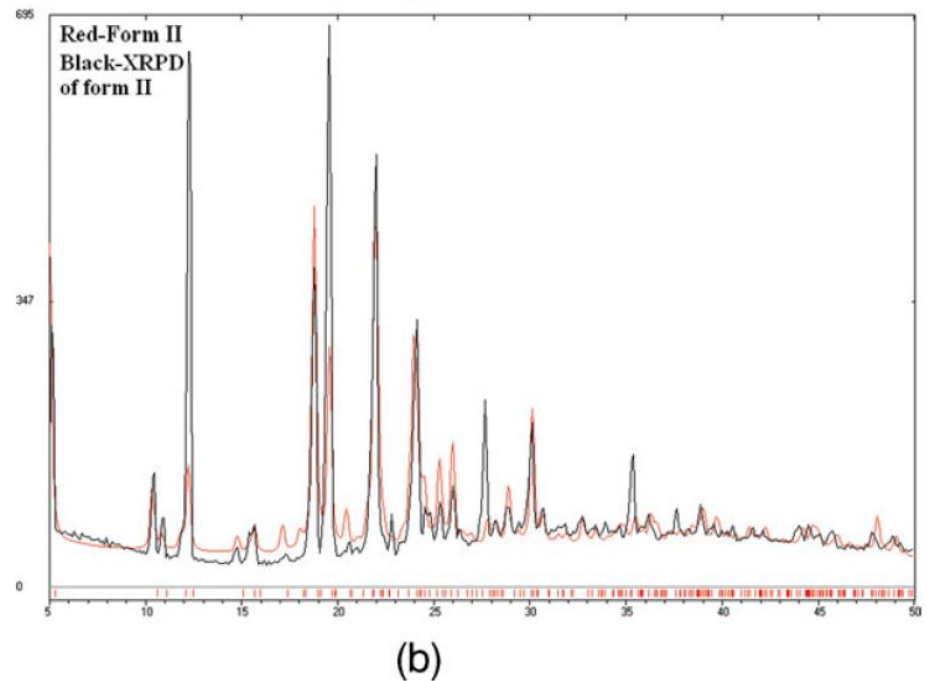
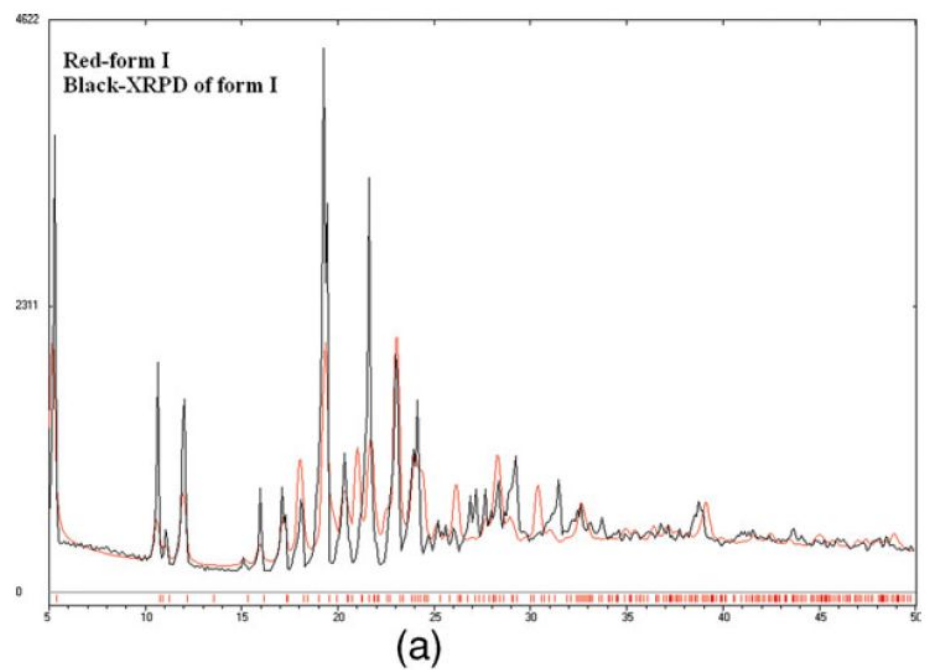
Полиморфизм (примеры)



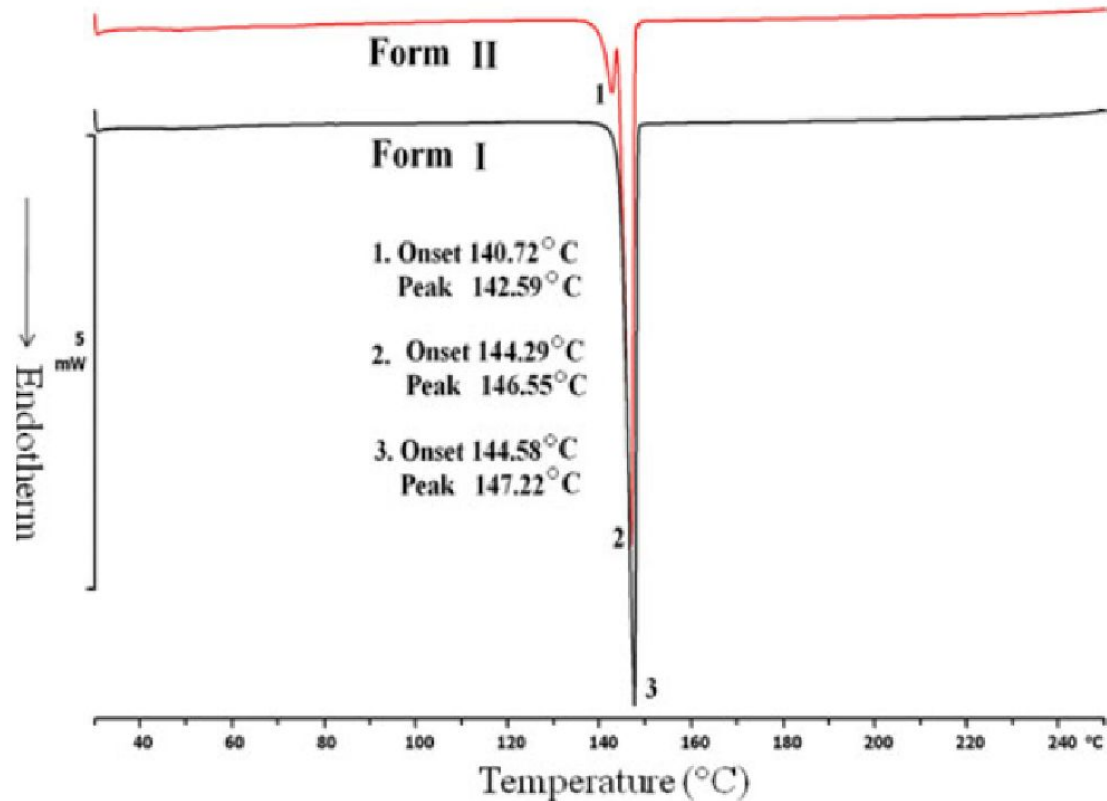
- Нимесулид (на формуле показаны суммарные торсионные вращения и упаковка, соответствующая полиморфной форме II)₁₇

Полиморфизм (примеры)

- Данные рентгеновской дифракции для форм I и II нимесулида

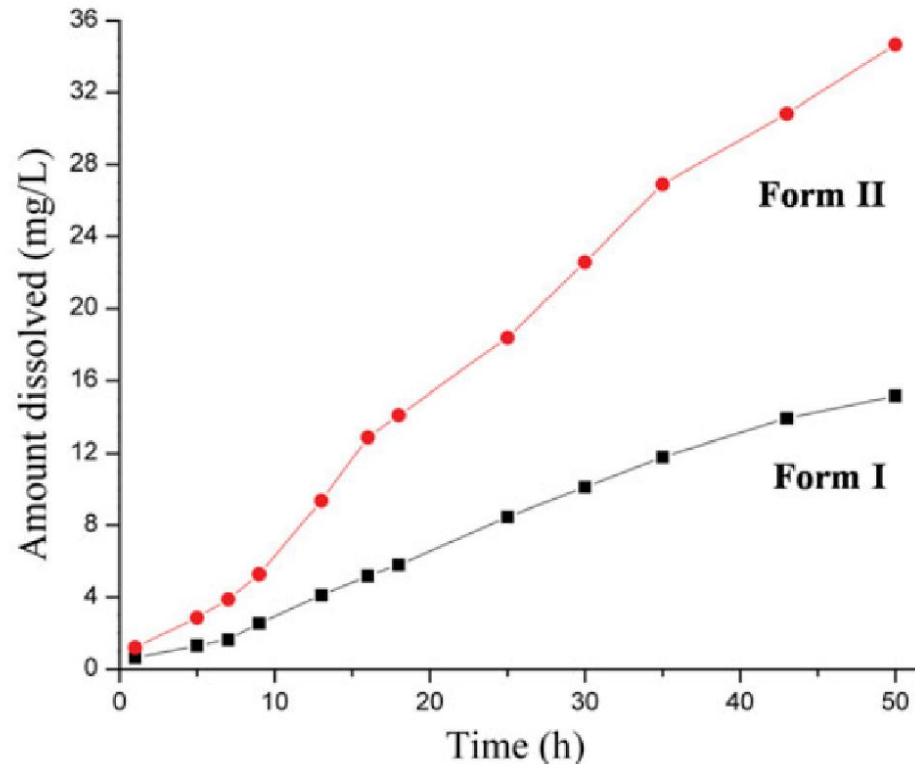


Полиморфизм (примеры)



Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC) полиморфных форм нимесулида

Полиморфизм и биодоступность



- Кинетика растворения двух полиморфных форм нимесулида (37С, рН 7,5)

Методы исследования полиморфных форм

- 1. Рентгеновская дифракция (порошок и кристаллы)
- 2. Дифференциальная сканирующая калориметрия, микрокалориметрия
- 3. Термогравиметрия
- 4. Анализ поглощения влаги
- 5. ИК-Фурье-спектроскопия
- 6. Рамановская спектроскопия
- 7. Изучение растворимости (кинетики растворения)

Размер частиц (порошки, пеллеты)

- Для определения размера частиц использую наборы сит с квадратными отверстиями, изготовленные из инертных материалов. Степень измельчения указывается с использованием номера сита (размер стороны отверстия в мкм).
- Современные методы – методы лазерного сканирования

U.S. Mesh	Inches	Microns
3	0.2650	6730
4	0.1870	4760
5	0.1570	4000
6	0.1320	3360
7	0.1110	2830
8	0.0937	2380
10	0.0787	2000
12	0.0661	1680
14	0.0555	1410
16	0.0469	1190
18	0.0394	1000
20	0.0331	841
25	0.0280	707
30	0.0232	595
35	0.0197	500
40	0.0165	400
45	0.0138	354
50	0.0117	297
60	0.0098	250
70	0.0083	210
80	0.0070	177
100	0.0059	149
120	0.0049	125
140	0.0041	105
170	0.0035	88
200	0.0029	74
230	0.0024	63
270	0.0021	53
325	0.0017	44
400	0.0015	37

Растворимость

- Данные о растворимости вещества означают приблизительную растворимость при температуре 20°C, если нет других указаний. Выражение «растворим в стольких-то частях» следует понимать как указание на число миллилитров растворителя (представленное указанным числом частей), в которых растворим 1 г твердого вещества. Иногда для обозначения растворимости вещества используются описательные термины (легко, плохо, трудно и т.д.).
- Классическое описание растворимости (справочники) – 1 г вещества растворяется в X г растворителя при температуре T.

Растворимость

Таблица 1.4.-1

Термин	Примерное количество растворителя (мл), необходимое для растворения 1 г вещества	
Очень легко растворим	до	1
Легко растворим	от	1 до 10
Растворим	от	10 до 30
Умеренно растворим	от	30 до 100
Мало растворим	от	100 до 1000
Очень мало растворим	от	1000 до 10000
Практически нерастворим	более	10000
Частично растворим	Термин используется для характеристики смесей, содержащих как растворимые, так и нерастворимые компоненты	
Смешивается с...	Термин используется для характеристики жидкостей, смешивающихся с указанным растворителем во всех соотношениях	

Примечание: Для определения растворимости навеску вещества вносят в отмеренное количество растворителя и непрерывно встряхивают в течение 10 минут при температуре $20 \pm 5^\circ\text{C}$. Предварительно образец может быть растерт. Для медленно растворимых образцов, требующих для своего растворения более 10 минут, допускается также нагревание на водяной бане до 30°C ; наблюдение производят после охлаждения раствора до температуры $20 \pm 5^\circ\text{C}$ и энергичного встряхивания в течение 1-2 минут. Вещество считают растворившимся, если в растворе при наблюдении в проходящем свете не обнаруживаются частицы вещества. Для веществ, образующих при растворении мутные растворы, соответствующее указание должно быть приведено в частной фармакопейной статье. Если указано, что субстанция растворима в жирных маслах, то имеется в виду, что она растворима в любом масле, относящемся к классу жирных масел.

Кислотно-основные свойства

- Не приводятся в нормативных документах по контролю качества ЛВ, но имеют решающее значение при проведении испытаний, растворимости в водных средах, выборе методик и методов анализа, а также всасыванию, распределению, биодоступности ЛВ.
- По кислотно-основным свойствам все вещества делятся на **неионогенные** (не кислота/не основание) и **ионогенные** – кислоты (проявляющие в основном кислотные свойства), основания, амфолиты.

Методы определения физических констант

- 1. Гравиметрия
- 2. Рефрактометрия
- 3. Поляриметрия
- 4. Вискозиметрия (капиллярная, ротационная)
- 5. Термометрия

Относительная плотность (d_{20})

- *Относительная плотность d* представляет собой отношение массы определенного объема вещества к массе равного его объема воды при температуре 20°C .
- *Относительную плотность d* определяют с помощью пикнометра, плотномера, гигростатических весов или ареометра с точностью до десятичных знаков, обозначенных в частной статье. Атмосферное давление при взвешивании не учитывают, так как связанная с ним ошибка не превышает единицы в третьем десятичном знаке.
- Кроме того, обычно используют два других определения.
- *Относительная плотность* вещества представляет собой отношение массы определенного объема вещества при температуре 20°C к массе равному ему объема воды при температуре 4°C .
- *Плотность ρ_{20}* - это отношение массы вещества к его объему при температуре 20°C . Плотность выражают в килограммах на кубический метр ($1 \text{ кг/м}^3 = 10^{-3} \text{ г/см}^3$). Чаще всего измерение плотности выражается в граммах на кубический сантиметр (г/см^3).

Относительная плотность

Плотность ρ_{20} (г/см³) вычисляют по формуле:

$$\rho_{20} = \frac{(m_2 - m) \cdot 0,99703}{m_1 - m} + 0,0012,$$

где:

- m - масса пустого пикнометра, в граммах;
- m_1 - масса пикнометра с водой P , в граммах;
- m_2 - масса пикнометра с испытуемой жидкостью, в граммах;
- 0,99703 - значение плотности воды при 20°C (в г/см³ с учетом плотности воздуха);
- 0,0012 - плотность воздуха при 20°C и барометрическом давлении 1011 гПА (760 мм рт.ст).



Рефрактометрия

Явление: преломление света на границе жидкость-воздух

$$n_{\lambda}^{t^{\circ}} = \frac{v_{\text{образец}}}{v_{\text{воздух}}}$$

Аналитический сигнал: показатель преломления

Зависимость: $(n-n_0) \sim c$, n – для раствора, n_0 – для растворителя

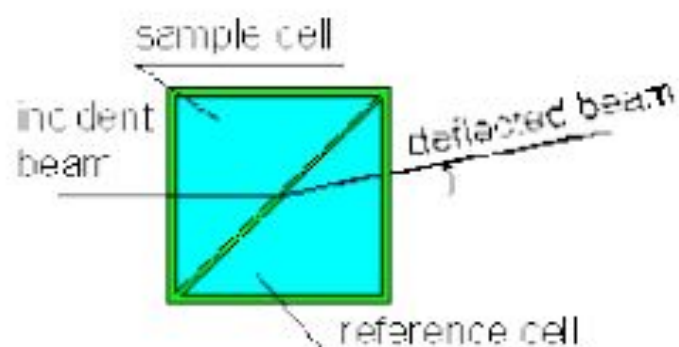
Определяемые объекты: подлинность и испытания жидких ФС (глицерин, бензилбензоат, раствор CaCl_2), эфирных масел

n зависит от:

- температуры
- длины волны света
- концентрации вещества в растворе
- природы растворителя

n_D^{20} значит при 20°C и $589,3 \text{ нм}$ (D-линия спектра натрия)

$$n = n_0 + \sum_i x_i^{\%} F_i^{1\%}$$



Показатель преломления

Показатель преломления n_λ среды относительно воздуха равняется отношению синуса угла падения луча света в воздухе к синусу угла преломления луча света в данной среде.

Абсолютным показателем преломления называют отношение скорости распространения света в вакууме к скорости распространения света в испытуемом веществе. Относительный показатель преломления – это отношение скорости распространения света в воздухе к скорости распространения света в испытуемом веществе.

Если нет других указаний в частной статье, определение показателя преломления проводят при температуре $(20 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ при длине волны линии D спектра натрия ($\lambda = 589,3$ нм); показатель преломления, определенный в таких условиях, обозначают индексом n_D^{20} .

Показатель преломления зависит от температуры и длины волны света, при которой проводят определение. В растворах показатель преломления зависит также от концентрации вещества и природы растворителя.

Определение показателя преломления применяется для установления подлинности и чистоты вещества. Метод применяют также для определения концентрации вещества в растворе, которую находят по графику зависимости показателя преломления от концентрации.

Рефрактометры



Поляриметрия

Явление: способность хиральных соединений вращать плоскость поляризации линейно поляризованного света

Аналитический сигнал: угол оптического вращения

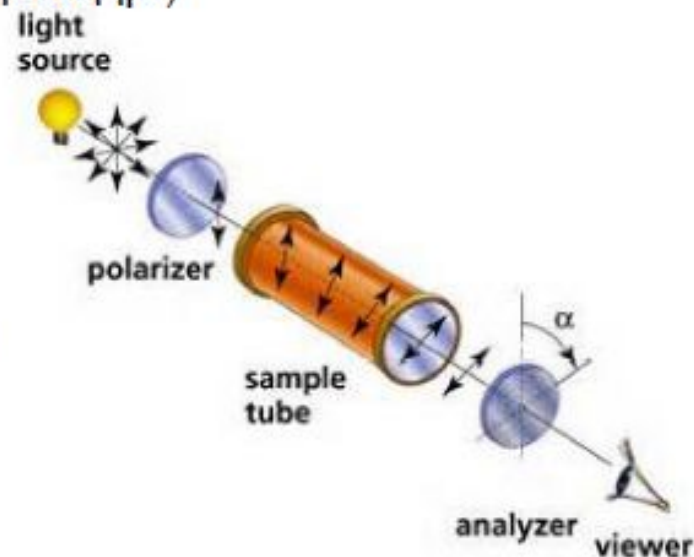
Зависимость: жидк : $\alpha = [\alpha]_D^{20} \cdot l \cdot \rho \cdot x$ x – %

$p - pы$: $\alpha = \frac{1}{1000} [\alpha]_D^{20} \cdot l \cdot c$ c – г/л

Определяемые объекты: количественный анализ оптически активных жидкостей или растворов (антибиотики, аминокислоты, углеводы и др.)

α зависит от:

- температуры
- длины волны света
- длины оптического пути
- концентрации вещества в растворе
- природы растворителя



Оптическое вращение

Оптическое вращение – это свойство вещества вращать плоскость поляризации поляризованного света.

Оптическое вращение считается положительным (+) для правовращающих веществ (то есть тех, которые вращают плоскость поляризации по часовой стрелке) и отрицательным (-) для левовращающих веществ.

Удельное оптическое вращение $[\alpha_m]_{\lambda}^t$, выраженное в радианах (рад), представляет собой вращение, вызванное слоем жидкости или раствора толщиной 1 метр, содержащим 1 килограмм оптически активного вещества в 1 метре кубическом при прохождении через него поляризованного света с длиной волны λ при температуре t . Для практических целей удельное оптическое вращение $[\alpha_m]_{\lambda}^t$ обычно выражают в миллирадиантах квадратных на килограмм ($mрад \cdot м^2 \cdot кг^{-1}$).

Угол оптического вращения жидких веществ представляет собой угол вращения α плоскости поляризации, выраженный в градусах ($^{\circ}$), при длине волны линии D спектра натрия ($\lambda = 589,3$ нм), измеренный при температуре $20^{\circ}C$ в толщине слоя 1 дециметр. Для растворов способ приготовления указывают в частной статье.

Удельное оптическое вращение $[\alpha]_D^{20}$ жидкости представляет собой угол вращения α плоскости поляризации, выраженный в градусах ($^{\circ}$), при длине волны линии D спектра натрия ($\lambda = 589,3$ нм), измеренный при температуре $20^{\circ}C$, рассчитанный для толщины слоя 1 дециметр испытуемого вещества и деленный на плотность, выраженную в граммах на кубический сантиметр.

Оптическое вращение

Удельное оптическое вращение вычисляют по формулам, обозначая правое и левое вращение соответственно (+) и (-).

Для жидкостей:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha}{l \cdot \rho_{20}}$$

Для веществ в растворе:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{1000 \cdot \alpha}{l \cdot c},$$

где:

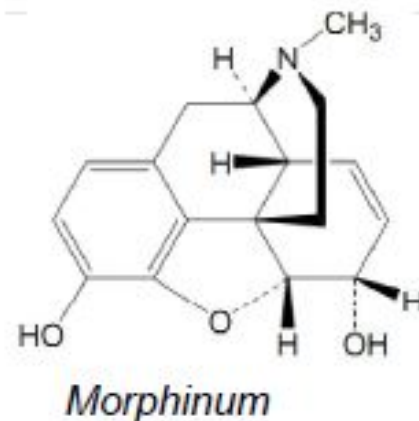
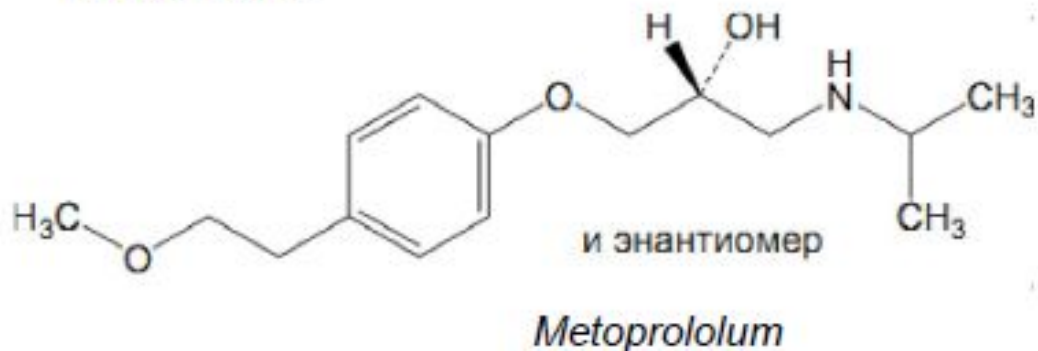
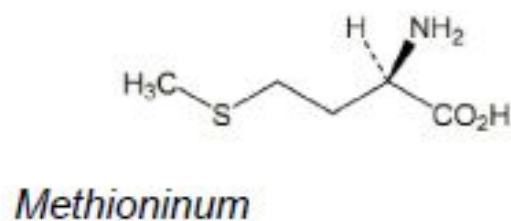
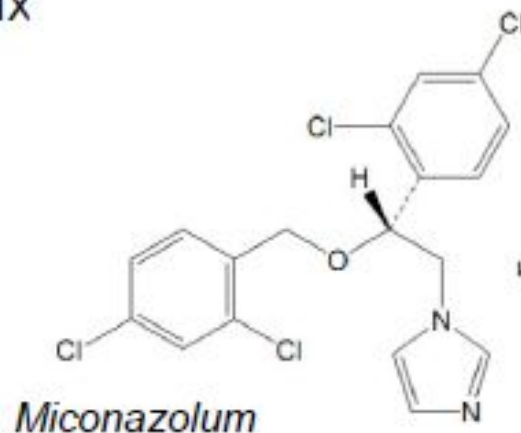
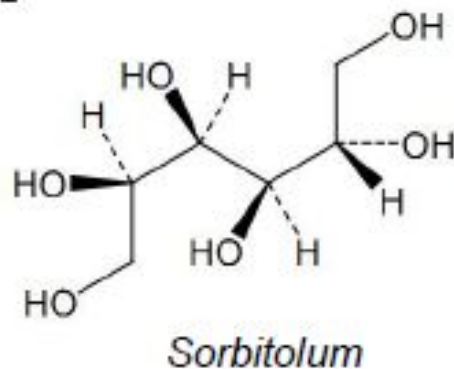
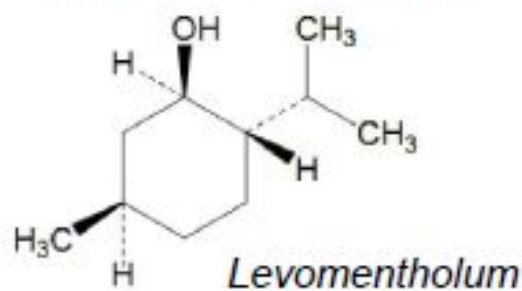
c – концентрация вещества в растворе, в г/л.

Содержание c или c' растворенного вещества, в г/л или процентах (м/м) соответственно, рассчитывают по формулам:

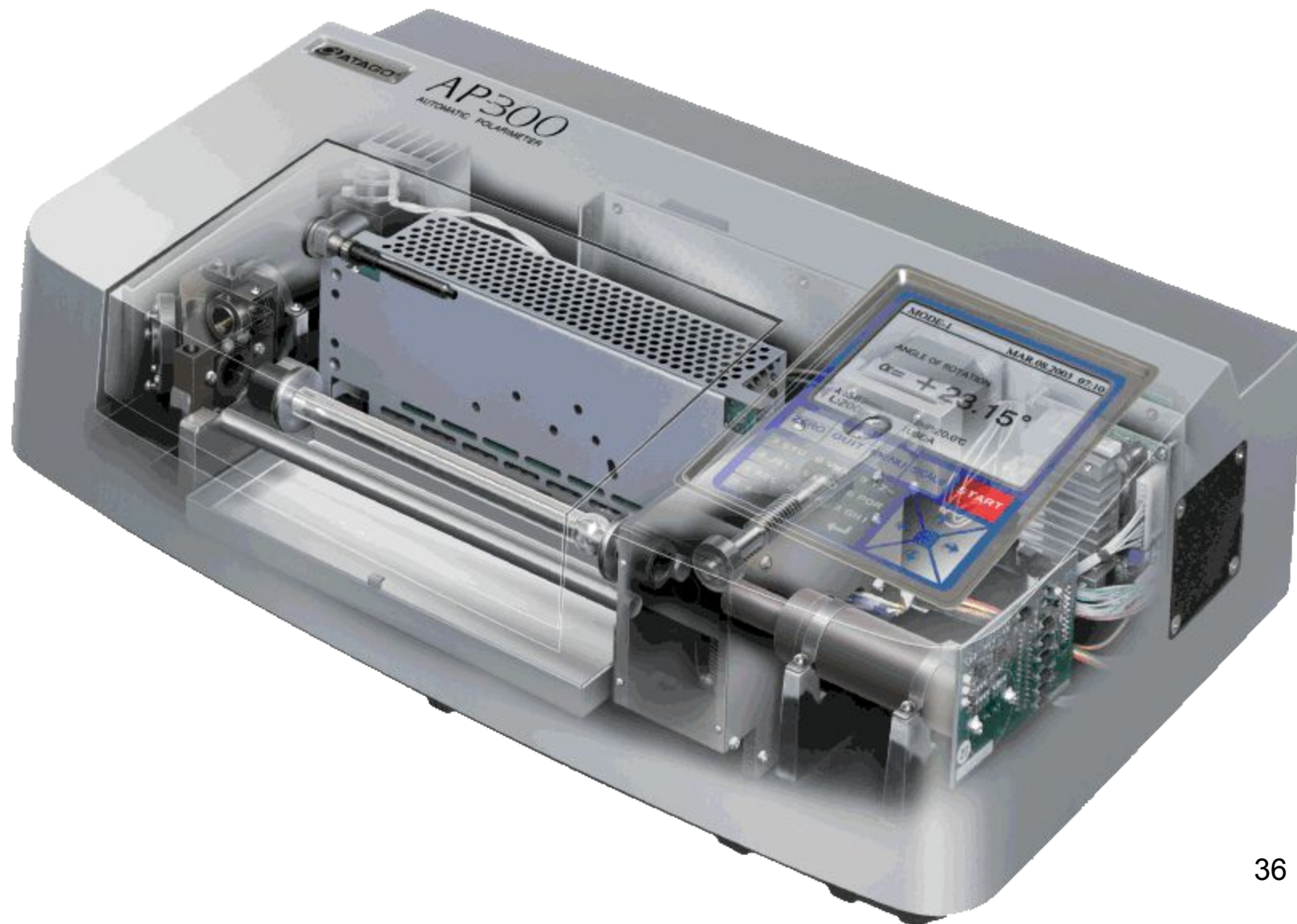
$$c = \frac{1000 \cdot \alpha}{l \cdot [\alpha]_D^{20}} \quad c' = \frac{100 \cdot \alpha}{l \cdot [\alpha]_D^{20} \cdot \rho_{20}},$$

Поляриметрия. Применение

подлинность, испытания оптически активных веществ (ментол, метионин, метопролол, миконазол, морфин)



Поляриметрия (оборудование)

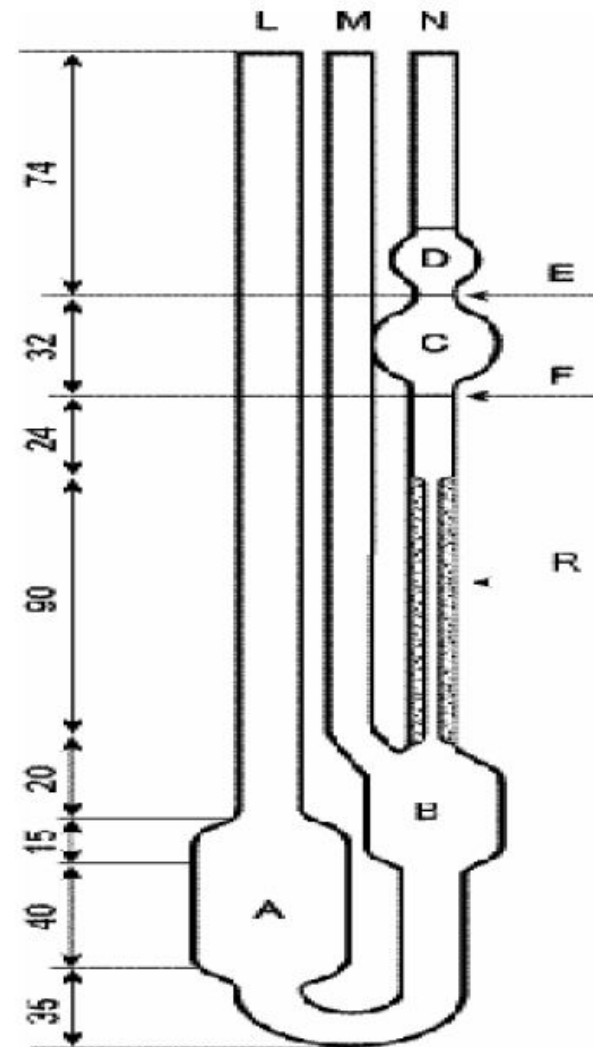


Вязкость

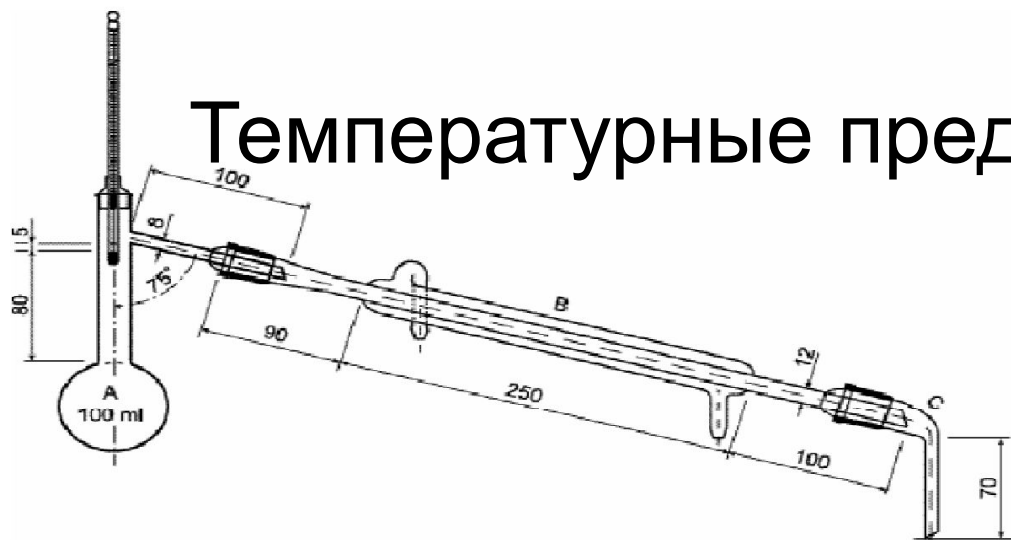
- *Вязкость* (внутреннее трение) – свойство текучих тел оказывать сопротивление передвижению одной их части относительно другой.
- Текучие тела могут иметь ньютоновский тип течения. Ньютоновскими жидкостями называют системы, вязкость которых не зависит от напряжения сдвига и является постоянной величиной в соответствии с законом Ньютона.
- Для ньютоновских жидкостей различают динамическую, кинематическую, относительную, удельную, приведенную и характеристическую вязкости. Для неньютоновских жидкостей характерна, главным образом, структурная вязкость.
- *Динамическая вязкость или коэффициент вязкости η* – это тангенциальная сила, приходящаяся на единицу поверхности, которая также называется *напряжением сдвига t* , выраженная в паскалях (Па), которую необходимо приложить для того, чтобы переместить слой жидкости площадью 1 м^2 со скоростью (v) 1 метр в секунду (м.с^{-1}), находящийся на расстоянии (x) 1 метр относительно другого слоя, параллельно площади скольжения.

Вязкость (капиллярный метод)

- Методика.* Испытуемую жидкость, имеющую температуру 20°C , если в частной статье не обозначена другая температура, заливают в вискозиметр через трубку (L) в таком количестве, чтобы заполнить расширение (A), но при этом уровень жидкости в расширении (B) должен остаться ниже выхода к вентиляционной трубке (M). Вискозиметр в вертикальном положении погружают в водяную баню при температуре $(20 \pm 0,1)^{\circ}\text{C}$, если в частной статье не указана другая температура, удерживая его в этом положении не менее 30 минут для установления температурного равновесия. Трубку (M) закрывают и повышают уровень жидкости в трубке (N) таким образом, чтобы она находилась примерно на 8 мм выше метки (E). Удерживают жидкость на этом уровне, закрыв трубку (N) и открыв трубку (M). Затем открывают трубку (N) и измеряют время, за которое уровень жидкости снизится от метки (E) до метки (F), секундомером с точностью до одной пятой секунды.



Температурные пределы перегонки



Методика. 50,0 мл испытуемой жидкости и несколько кусочков пористого материала помещают в колбу (А). Для жидкостей, кипящих при температуре ниже 150 °С, применяют охлаждение циркулирующей водой. Колбу нагревают таким образом, чтобы быстро достичь кипения, и отмечают температуру, при которой в цилиндр поступают первые капли отгона. Устанавливают нагревание, которое обеспечивает перегонку от 2 до 3 мл в минуту и отмечают температуру, при которой вся жидкость или некоторая ее фракция, объем которой измеряют при температуре 20°С, отогнаны. Отгон собирают в цилиндр вместимостью 50 мл с ценой деления 1 мл.

Вносят поправку в наблюдаемую температуру для приведения к нормальному давлению по формуле:

$$t_1 = t_2 + k(101,3 - b),$$

где:

t_1 – исправленная температура, в градусах Цельсия;

t_2 – наблюдаемая температура при давлении b , в градусах Цельсия;

k – поправочный коэффициент в соответствии с Таблицей 2.2.11.-1;

b – барометрическое давление во время перегонки, в килопаскалях.

Температура плавления

- **1. Капиллярный метод определения температуры плавления.** Температура плавления, определенная капиллярным методом, представляет собой температуру, при которой последняя твердая частичка уплотненного столбика вещества в капиллярной трубке переходит в жидкую фазу.
- **2. Открытый капиллярный метод** - применяют для веществ, имеющих аморфную структуру, не растирающихся в порошок и плавящихся ниже температуры кипения воды, таких как жиры, воск, парафин, вазелин, смолы.
- **3. Метод мгновенного плавления** - применяют для твердых веществ, легко превращаемых в порошок.
- **4. Температура каплепадения** - температура, при которой в условиях, приведенных ниже, первая капля расплавленного испытуемого вещества падает из чашечки (жиры, воски, масла).
- **5. Температура затвердевания** – максимальная температура, при которой происходит затвердевание переохлажденной жидкости.

Определение температуры плавления (инструментальное)



Видео процесса плавления

Цветное видео высокого разрешения позволяет изучать вещества, которые плавятся с разложением или имеют окраску. С помощью приборов можно также изучать явления термохромизма.

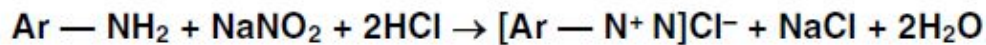
Подлинность (методы)

- **1. Химические реакции подлинности:**
- А. Общие реакции на подлинность по функциональным группам (первичные ароматические амины, алкалоиды, сложные эфиры и др.)
- Б. Специфичные реакции на ионы
- В. Специфичные реакции на органические вещества

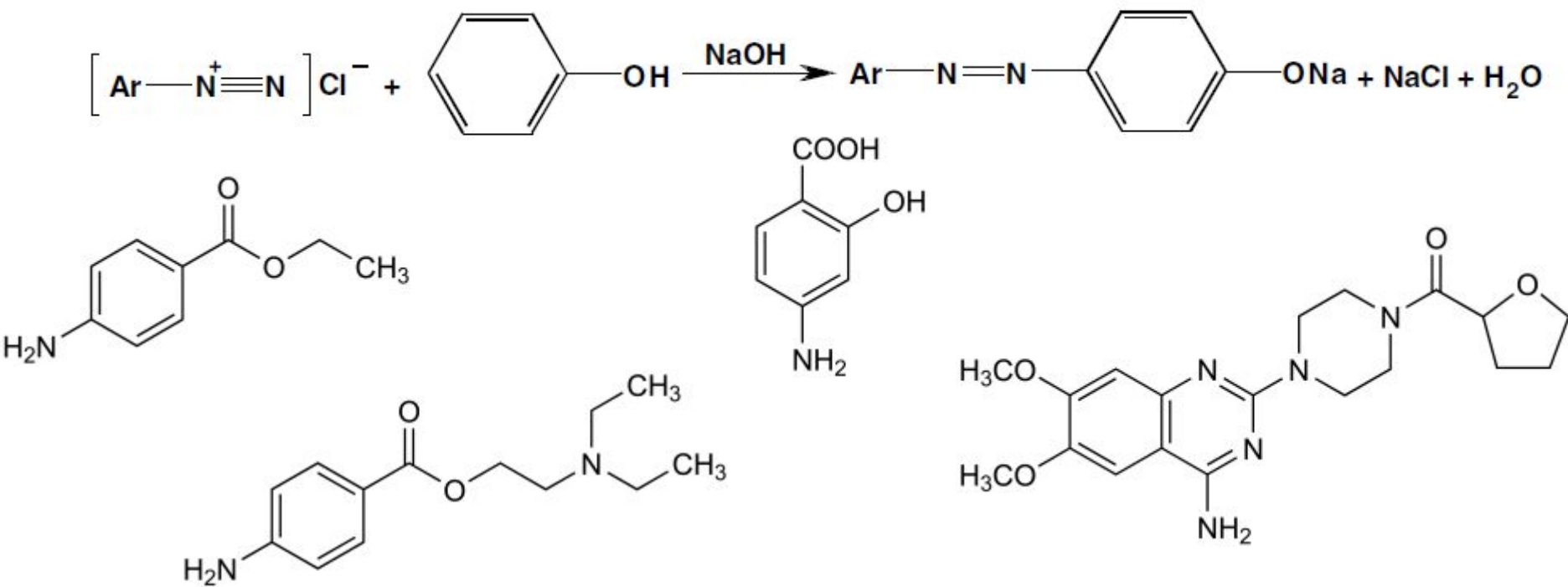
Примеры реакций идентификации по функциональным группам

Реакция на первичную ароматическую аминогруппу:

1. Диазотирование (получение соли диазония):

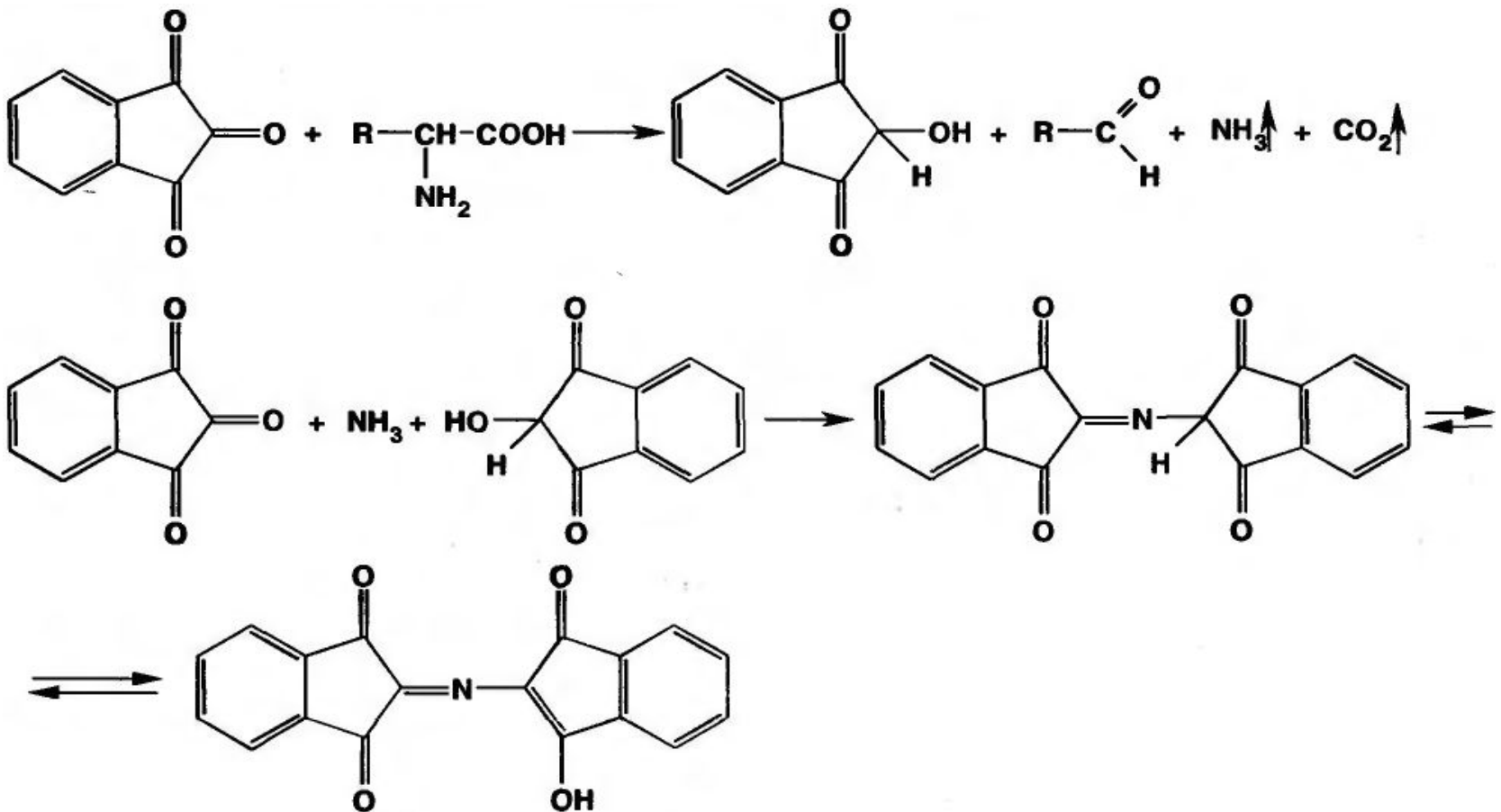


2. Азосочетание (взаимодействие соли диазония с фенолом или ароматическим амином). Сочетание происходит в *орто*- или *пара*-положениях по отношению к гидроксильной или аминогруппе, но идет легче в *пара*-положении:



Примеры реакций идентификации по функциональным группам

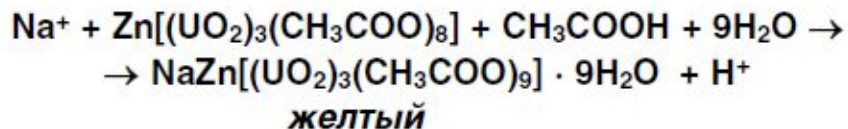
- Реакция на первичную аминогруппу (нингидриновая реакция):



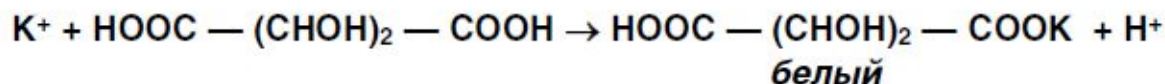
Специфические реакции на ионы

Реакции осаждения основаны на образовании нерастворимых в воде продуктов реакции, аналитический эффект можно охарактеризовать по окраске или по растворимости осадков (в органических растворителях, кислотах, щелочах).

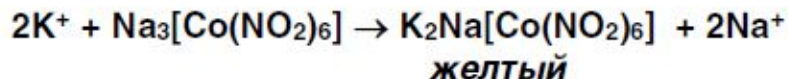
Ионы натрия осаждают цинкуранилацетатом:



Ионы калия осаждают винной кислотой:



Ионы калия можно осадить раствором гексанитрокобальтата (III) натрия:

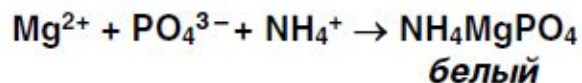


Ионы кальция осаждают оксалатом аммония:



Некоторые реакции осаждения можно использовать для обнаружения и катионов, и анионов.

Ионы магния образуют в присутствии фосфат- и аммоний-ионов осадок фосфата магния-аммония:



Специфические реакции на ионы

Окислительно-восстановительные реакции, используемые для испытаний подлинности, сопровождаются изменением окраски образующихся продуктов взаимодействия.

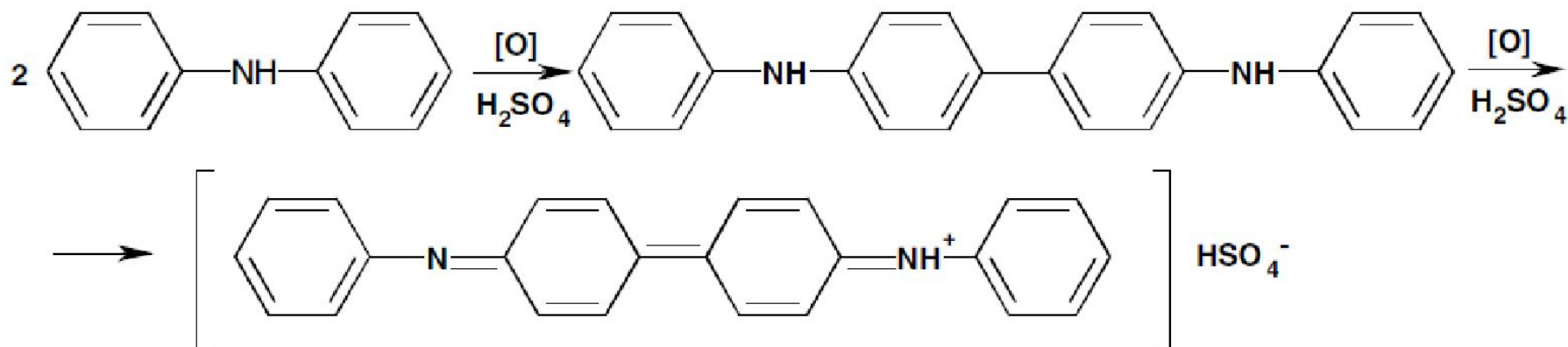
Бромид- и йодид-ионы окисляют хлором (хлорамином, другими окислителями):



Выделившийся бром окрашивает слой хлороформа в оранжевый цвет, а йод — в фиолетовый. Йод обнаруживают также по синему окрашиванию крахмального клейстера.

Нитрат- и нитрит-ионы обнаруживают путем окисления дифениламина до дифенилбензидина, а затем до дифенилдифенохинондиимина гидросульфата (синее окрашивание) в присутствии концентрированной серной кислоты:

Нитрит-ионы (в отличие от нитратов) обесцвечивают раствор перманганата калия, подкисленный серной кислотой:

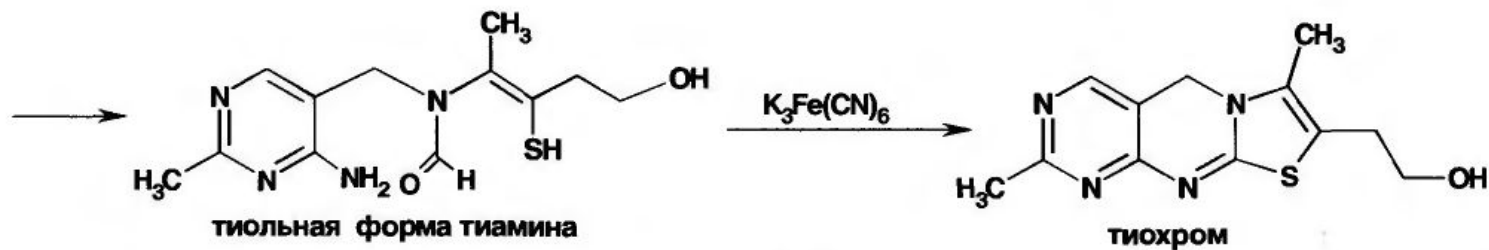
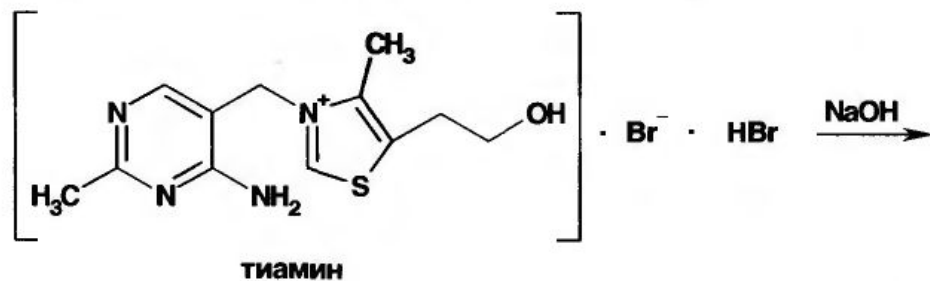
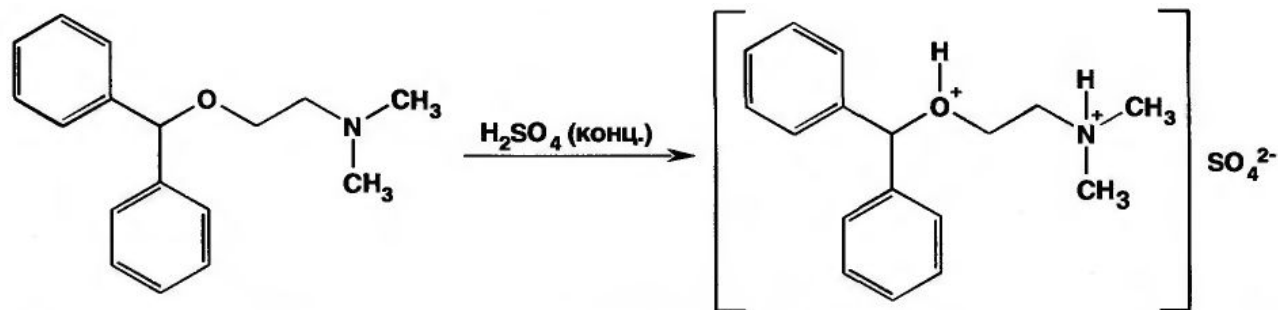
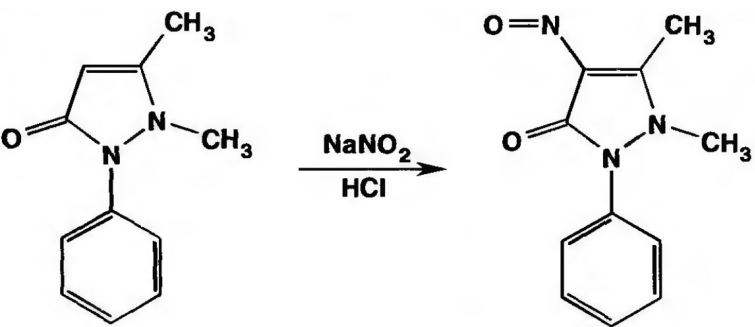


Специфические реакции на ионы

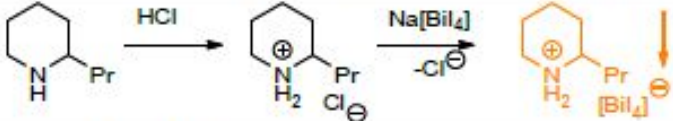
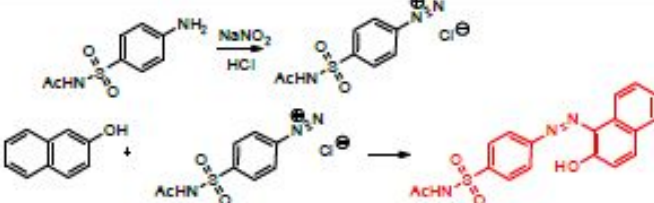
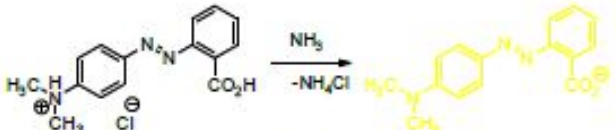
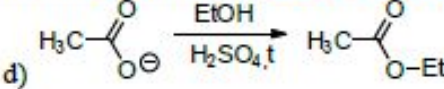
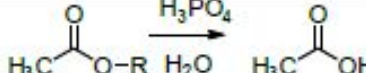
Специфические реакции на ионы подразделяются:

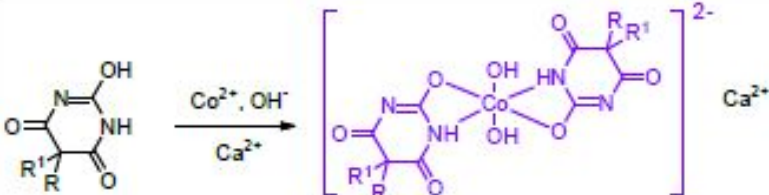
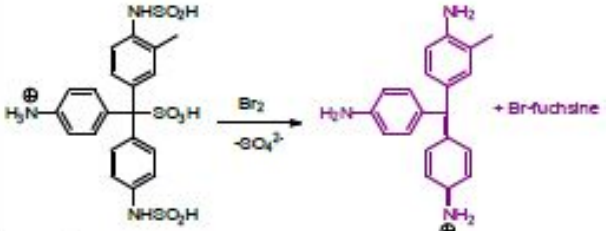
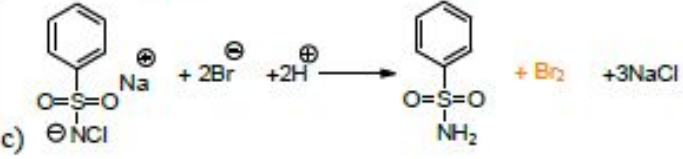
- 1. Реакции осаждения**
- 2. ОВ реакции**
- 3. Реакции разложения**
- 4. Реакции комплексообразования**

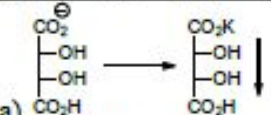
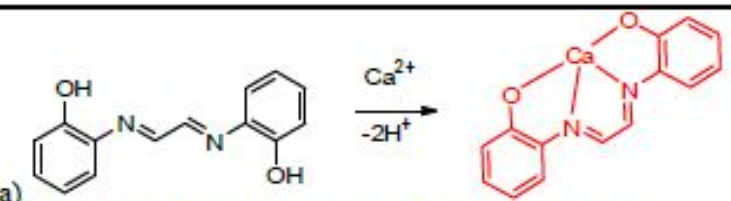
Специфические реакции подлинности



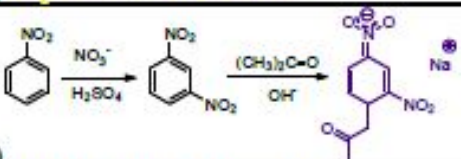
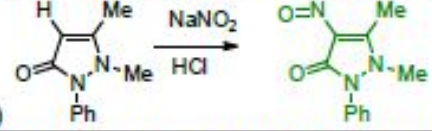

РЕАКЦИИ ПОДЛИННОСТИ НА ИОНЫ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ГРУППЫ

Алкалоиды		оранжевый или красный осадок
Алюминий	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{S})=\text{NH}_2 \xrightarrow[\text{HCl}]{\text{H}_2\text{O}} \text{CH}_3\text{COOH} + \text{NH}_4\text{Cl} + \text{H}_2\text{S}$ $\text{Al}^{3+} + 3\text{OH}^- \rightarrow \text{Al}(\text{OH})_3\downarrow$ $\text{Al}(\text{OH})_3 + \text{OH}^- \rightarrow [\text{Al}(\text{OH})_4]^-$ $[\text{Al}(\text{OH})_4]^- + \text{NH}_4^+ \rightarrow \text{Al}(\text{OH})_3\downarrow + \text{H}_2\text{O} + \text{NH}_3$	<p>тиоацетамид в кислой среде не образует осадка с Al^{3+}, в щелочной среде – белый, растворяющийся в избытке щелочи осадок. После добавления хлорида аммония осадок снова выпадает.</p>
Амины первичные ароматические		оранжевое или красное окрашивание, осадок
Аммония соли и соли летучих оснований	$\text{MgO} + 2\text{NH}_4^+ \rightarrow \text{Mg}^{2+} + 2\text{NH}_3 + \text{H}_2\text{O}$  $[\text{Co}(\text{NO}_2)_6]^{2-} + \text{NH}_4^+ \rightarrow [\text{NH}_4][\text{Co}(\text{NO}_2)_6]\downarrow$	желтая окраска индикатора, желтый осадок
Ацетаты	a) $\text{CH}_3\text{COO}^- + \text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4 \rightarrow \text{CH}_3\text{COOH} + \text{HC}_2\text{O}_4^-$	запах уксусной кислоты
	b) $\text{CH}_3\text{COO}^- + \text{La}^{3+} + \text{I}_2 + \text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{LaO}(\text{CH}_3\text{COO}) \cdot \text{I}_2\downarrow + \text{NH}_4^+$	синий осадок, синий раствор
	c) $\text{CH}_3\text{COO}^- + \text{Fe}^{3+} \rightarrow [\text{Fe}_3(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{OH})_2](\text{CH}_3\text{COO})$	красный раствор
	d) 	запах сложного эфира
Ацетил	 $\text{CH}_3\text{COOH} + \text{La}(\text{NO}_3)_3 + \text{I}_2 + \text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{LaO}(\text{CH}_3\text{COO}) \cdot \text{I}_2\downarrow + \text{NH}_4^+$	синий осадок

Барбитураты (кроме замещенных)	N- 	фиолетово-синее окрашивание, осадок
Бензоаты	a) $6C_6H_5COO^- + 2Fe^{3+} + 10H_2O \rightarrow (C_6H_5COO)_3Fe \cdot Fe(OH)_3 \cdot 7H_2O \downarrow + 3C_6H_5COOH$	розовато-желтый осадок
	b) $C_6H_5COO^- + H^+ \rightarrow C_6H_5COOH \downarrow$	возгонка салициловой кислоты – белый налет на стенках пробирки
	c) $C_6H_5COO^- + H^+ \rightarrow C_6H_5COOH \downarrow$	белый осадок
Бромиды	a) $Br^- + Ag^+ \rightarrow AgBr \downarrow$ $AgBr + 2NH_3 \rightarrow [Ag(NH_3)_2]Br$	светло-желтый осадок, который медленно растворяется в растворе аммиака
	b) $PbO_2 + 2Br^- + 4H^+ \rightarrow Pb^{2+} + Br_2 + 2H_2O$ 	фиолетовое окрашивание
	c) 	желто-бурая окраска хлороформного слоя
Висмут	a) $Bi^{3+} + H_2O \rightarrow BiO^+ \downarrow + 2H^+$ $2BiO^+ + 3S^{2-} + 4H^+ \rightarrow Bi_2S_3 \downarrow + 4H_2O$	белый осадок, черно-коричневый осадок
	b) $Bi^{3+} + 3(NH_2)_2CS \rightarrow [Bi_3((NH_2)_2CS)_6]^{3+}$	желтое окрашивание или осадок
	c) $Bi^{3+} + 3I^- \rightarrow BiI_3 \downarrow$ $BiI_3 + I^- \rightarrow [BiI_4]^-$	черный осадок, оранжевый раствор
Железо	a) $Fe^{2+} + [Fe(CN)_6]^{3-} \rightarrow Fe[Fe(CN)_6] \downarrow$	синий осадок
	b) $Fe^{3+} + SCN^- \rightarrow [Fe(SCN)_3]^{(3-)}$	красное окрашивание, розовое

	$\text{Hg}^{2+} + [\text{Fe}(\text{SCN})_6]^{3-} \rightarrow \text{Fe}^{3+} + [\text{Hg}(\text{SCN})_4]^{2-}$	окрашивание в изоамиловом спирте, обесцвечивание при добавлении ртути (II) хлорида
	c) $\text{Fe}^{3+} + [\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-} \rightarrow \text{Fe}[\text{Fe}(\text{CN})_6] \downarrow$	синий осадок
Иодиды	a) $\text{Ag}^+ + \text{I}^- \rightarrow \text{AgI} \downarrow$	желтый осадок, нерастворимый в растворе аммиака
	b) $6\text{I}^- + \text{Cr}_2\text{O}_7^{2-} + 14\text{H}^+ \rightarrow 6\text{I}_2 + 2\text{Cr}^{3+} + 7\text{H}_2\text{O}$	фиолетовая окраска хлороформного слоя
	c) $2\text{I}^- + 4\text{H}^+ + \text{SO}_4^{2-} \rightarrow \text{I}_2 \downarrow + \text{SO}_2 + 2\text{H}_2\text{O}$	фиолетовые пары
Калий	a) 	белый осадок
	b) $[\text{Co}(\text{NO}_2)_6]^{3-} + 2\text{K}^+ \rightarrow \text{K}_2[\text{Co}(\text{NO}_2)_6] \downarrow$	оранжево-желтый осадок
	c) окрашивание пламени	фиолетовое пламя
Кальций	a) 	красная окраска хлороформного слоя
	b) $\text{Ca}^{2+} + 2\text{NH}_4^+ + [\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-} \rightarrow \text{Ca}(\text{NH}_4)_2[\text{Fe}(\text{CN})_6] \downarrow$	белый кристаллический осадок
	c) $\text{Ca}^{2+} + \text{C}_2\text{O}_4^{2-} \rightarrow \text{CaC}_2\text{O}_4 \downarrow$	белый осадок, нерастворимый в уксусной кислоте и растворе аммиака, но растворимый в растворах минеральных кислот
	d) окрашивание пламени	оранжево-красное пламя
Карбонаты и гидрокарбонаты	a) $\text{CO}_3^{2-} + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \uparrow$ $\text{HCO}_3^- + \text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \uparrow$ $\text{CO}_2 + \text{Ba}^{2+} + 2\text{OH}^- \rightarrow \text{BaCO}_3 \downarrow + 2\text{H}_2\text{O}$ $\text{BaCO}_3 + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{CO}_2 + \text{Ba}^{2+} + \text{H}_2\text{O}$	выделение газа белый осадок осадок растворяется в кислотах
	b) $\text{Mg}^{2+} + \text{CO}_3^{2-} \rightarrow \text{MgCO}_3 \downarrow$ $\text{Mg}^{2+} + 2\text{HCO}_3^{2-} \rightarrow \text{MgCO}_3 \downarrow + \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \uparrow$ (кипячение)	белый осадок

	<p>c)</p>	красное окрашивание
Ксантины		красно-фиолетовое окрашивание
Лактаты		темно-зеленое окрашивание
Магний	$\text{Mg}^{2+} + 2\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Mg}(\text{OH})_2 \downarrow + 2\text{NH}_4^+$ $\text{Mg}(\text{OH})_2 + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{Mg}^{2+} + 2\text{H}_2\text{O}$ $\text{Mg}^{2+} + \text{NH}_4^+ + \text{HPO}_4^{2-} \rightarrow \text{Mg}(\text{NH}_4)\text{PO}_4 \downarrow + \text{H}^+$	белый осадок, растворяется при добавлении хлорида аммония, при добавлении гидрофосфата натрия образуется белый кристаллический осадок
Мышьяк	a) $\text{As}^{\text{III}} + \text{H}_3\text{PO}_2 \rightarrow \text{AsI} + \text{H}_3\text{PO}_3$	коричневый осадок
	b) $2\text{AsO}_3^{3-} + 3\text{S}^{2-} + 6\text{H}^+ \rightarrow \text{As}_2\text{S}_3 \downarrow + 3\text{H}_2\text{O}$	желтый осадок
	$\text{As}_2\text{S}_3 + 6\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O} \rightarrow (\text{NH}_4)_3\text{AsS}_3 + (\text{NH}_4)_3\text{AsO}_3 + 3\text{H}_2\text{O}$	растворяется в растворе аммиака
	c) $\text{Mg}^{2+} + \text{NH}_4^+ + \text{AsO}_4^{3-} \rightarrow \text{Mg}(\text{NH}_4)\text{AsO}_4 \downarrow$	белый кристаллический осадок, растворим в HCl
Натрий	a) $2\text{Na}^+ + \text{Sb}_2\text{O}_7^{4-} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow 2\text{NaHSbO}_4 \downarrow$	белый осадок
	<p>b)</p>	белый осадок, растворим в аммиаке

<p>Нитраты</p>	<p>c) окрашивание пламенем</p>  <p>a)</p> <p>b) $MnO_4^- + H^+ + NO_3^- \rightarrow \#\#$</p> <p>$(5NO_2^- + 2MnO_4^- + 6H^+ \rightarrow 2Mn^{2+} + 5NO_3^- + 3H_2O)$</p>	<p>желтое окрашивание</p> <p>темно-фиолетовое окрашивание</p>
<p>Нитриты</p>	 <p>a)</p> <p>b) $2NO_2^- + 2H^+ \rightarrow NO\uparrow + NO_2\uparrow + H_2O$</p>	<p>зеленое окрашивание</p> <p>бурые пары</p>
<p>Ртуть</p>	<p>a) $Hg^{2+} + Cu \rightarrow Cu^{2+} + Hg\downarrow$</p> <p>b) $Hg^{2+} + 2OH^- \rightarrow HgO\downarrow + H_2O$</p> <p>c) $Hg^{2+} + 2I^- \rightarrow HgI_2\downarrow + H_2O$</p> <p>$HgI_2 + 2I^- \rightarrow [HgI_4]^{2-}$</p>	<p>темное пятно на медной фольге, исчезающее при нагревании</p> <p>желтый осадок</p> <p>красный осадок, растворимый в избытке калия йодида</p>
<p>Салицилаты</p>	 <p>a)</p> <p>b)</p>	<p>фиолетовое (pH=2-3), красное (pH=3-8) или желтое (pH=8-10) окрашивание, при подкислении соляной кислотой выпадает белый осадок</p> <p>белый осадок</p>
<p>Свинец</p>	<p>a) $Pb^{2+} + CrO_4^{2-} \rightarrow PbCrO_4\downarrow$</p> <p>$PbCrO_4 + 6OH^- \rightarrow [Pb(OH)_6]^{4-} + CrO_4^{2-}$</p> <p>b) $Pb^{2+} + I^- \rightarrow PbI_2\downarrow$</p>	<p>желтый осадок, растворяется в щелочи</p> <p>золотистый осадок</p>
<p>Серебро</p>	<p>a) $Cl^- + Ag^+ \rightarrow AgCl\downarrow$</p> <p>$AgCl + 2NH_3 \rightarrow [Ag(NH_3)_2]Cl$</p> <p>b) $2Ag^+ + 2OH^- \rightarrow Ag_2O\downarrow + H_2O$</p>	<p>белый осадок, растворимый в растворе аммиака</p> <p>черный осадок, растворимый в растворе</p>

	$\text{Ag}_2\text{O} + \text{NH}_3 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow [\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]\text{OH}$ $2\text{Ag}(\text{NH}_3)_2^+ + \text{CH}_2\text{O} \rightarrow 2\text{Ag}\downarrow + \text{HCOO}^- + \text{NH}_4^+ + 3\text{NH}_3$	аммиака, при добавлении раствора формальдегида образуется блестящий черный осадок
Силикаты	$\text{SiO}_3^{2-} + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{SiO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}\downarrow$ $\text{SiO}_2 + \text{F}^- + \text{H}^+ \rightarrow \text{SiF}_4\downarrow + \text{H}_2\text{O}$ $\text{SiF}_4 + 2\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{SiO}_2\downarrow + 4\text{HF}$	белое кольцо вокруг капли воды
Сульфаты	<p>a) $\text{Ba}^{2+} + \text{SO}_4^{2-} \rightarrow \text{BaSO}_4\downarrow$</p> <p>b) $\text{BaSO}_4 + \text{I}_2 \rightarrow \#$</p> <p>$(\text{SO}_3^{2-} + \text{I}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{SO}_4^{2-} + 2\text{I}^- + 2\text{H}^+)$</p> <p>$(\text{S}_2\text{O}_4^{2-} + 3\text{I}_2 + 4\text{H}_2\text{O} \rightarrow 2\text{SO}_4^{2-} + 6\text{I}^- + 8\text{H}^+)$</p> <p>$\text{Sn}^{2+} + \text{I}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{SnO}_2\downarrow + 2\text{I}^- + \text{H}^+$</p> <p>$(5\text{Sn}^{2+} + 2\text{IO}_3^- + 4\text{H}_2\text{O} \rightarrow 5\text{SnO}_2\downarrow + \text{I}_2 + 8\text{H}^+)$</p> <p>$(3\text{Sn}^{2+} + \text{SeO}_4^{2-} + 2\text{H}_2\text{O} \rightarrow 3\text{SnO}_2\downarrow + \text{Se}\downarrow + 4\text{H}^+)$</p> <p>$(\text{WO}_4^{2-} + \text{Sn}^{2+} + \text{H}^+ \rightarrow \text{SnO}_2\downarrow + \{\text{W}_{10}\text{O}_{28}\text{OH} + \text{W}_3\text{O}_8\text{OH} + \text{W}_2\text{O}_5\text{OH}\}\downarrow$ (вольфрамовая синь))</p>	белый осадок раствор йода не обесцвечивается, при добавлении олова (II) хлорида, окраска йода исчезает, при кипячении осадок не окрашивается
Сульфиты	<p>a) $\text{SO}_3^{2-} + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{SO}_2\downarrow$</p> <p>b) $\text{SO}_3^{2-} + \text{I}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{SO}_4^{2-} + 2\text{I}^- + 2\text{H}^+$</p>	резкий запах сернистого газа обесцвечивание раствора
Сурьма	$\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6^{2-} + \text{Sb}^{3+} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Sb}(\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6)\text{OH}_{(\text{раск.})} + \text{H}^+$ $2\text{Sb}(\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6)\text{OH}_{(\text{раск.})} + 3\text{S}^{2-} \rightarrow \text{Sb}_2\text{S}_3\downarrow + 2\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6^{2-} + 2\text{OH}^-$ $\text{Sb}_2\text{S}_3 + 4\text{OH}^- \rightarrow [\text{Sb}(\text{OH})_4]^- + [\text{SbS}_3]^{3-}$	желтый осадок, растворим в растворе щелочи
Тартраты	<p>a)</p> <p>b)</p>	неустойчивое желтое окрашивание, которое при добавлении раствора щелочи переходит в синее фиолетовое окрашивание, при разбавлении водой - красное

Фосфаты	<p>a) $\text{Ag}^+ + \text{PO}_4^{3-} \rightarrow \text{Ag}_3\text{PO}_4\downarrow$ $\text{Ag}_3\text{PO}_4 + 6\text{NH}_3 \rightarrow 3[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]^+ + \text{PO}_4^{3-}$</p> <p>b) $2\text{PO}_4^{3-} + 22\text{MoO}_4^{2-} + 2\text{VO}_3^- + n\text{H}_2\text{O} + 52\text{H}^+ \rightarrow \text{P}_2\text{O}_5, \text{V}_2\text{O}_5, 22\text{MoO}_3, n\text{H}_2\text{O} + 26\text{H}_2\text{O}$</p> <p>c) $\text{PO}_4^{3-} + 12\text{MoO}_4^{2-} + 3\text{NH}_4^+ + 24\text{H}^+ \rightarrow (\text{NH}_4)_3[\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}] + 12\text{H}_2\text{O}$</p> <p>d) $\text{Mg}^{2+} + \text{NH}_4^+ + \text{PO}_4^{3-} \rightarrow \text{Mg}(\text{NH}_4)\text{PO}_4\downarrow$</p>	<p>желтый осадок, растворим в растворе аммиака</p> <p>желтый осадок</p> <p>желтый осадок</p> <p>белый кристаллический осадок</p>
Хлориды	<p>a) $\text{Cl}^- + \text{Ag}^+ \rightarrow \text{AgCl}\downarrow$ $\text{AgCl} + 2\text{NH}_3 \rightarrow [\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]^+ + \text{Cl}^-$</p> <p>b) $6\text{Cl}^- + \text{Cr}_2\text{O}_7^{2-} + 14\text{H}^+ \rightarrow 3\text{Cl}_2 + 2\text{Cr}^{3+} + 7\text{H}_2\text{O}$</p> <p></p>	<p>белый осадок, растворимый в растворе аммиака</p> <p>фиолетовое окрашивание фильтровальной бумаги, смоченной раствором дифенилкарбазида</p>
Цинк	<p>a) $\text{Zn}^{2+} + 2\text{OH}^- \rightarrow \text{Zn}(\text{OH})_2\downarrow$ $\text{Zn}(\text{OH})_2 + 2\text{OH}^- \rightarrow [\text{Zn}(\text{OH})_4]^{2-}$ $[\text{Zn}(\text{OH})_4]^{2-} + 2\text{NH}_4^+ \rightarrow \text{Zn}(\text{OH})_2\downarrow + 2\text{H}_2\text{O} + 2\text{NH}_3$</p> <p>b) $3\text{Zn}^{2+} + 2[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-} + 2\text{K}^+ \rightarrow \text{K}_2\text{Zn}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]_2\downarrow$</p>	<p>белый осадок, растворяется при добавлении избытка щелочи, снова выпадает при добавлении аммония хлорида</p> <p>белый осадок, нерастворим в хлористоводородной кислоте</p>

Цитраты	$\begin{array}{c} \ominus \text{O}_2\text{C}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CO}_2\ominus \\ \\ \text{CO}_2\ominus \end{array} \xrightarrow[\text{MnO}_4^-]{\text{H}^+} \text{CH}_3\text{C}(=\text{O}) + \text{CO}_2$ $\text{a) } \left[\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{NC}-\text{Fe}-\text{CN} \\ \\ \text{CN} \end{array} \right]^{2-} \xrightarrow[\text{NH}_3]{\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})} \left[\begin{array}{c} \text{O}=\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{HC}-\text{N}-\text{O} \\ \\ \text{NC}-\text{Fe}-\text{CN} \\ \\ \text{CN} \end{array} \right]^{4-}$	фиолетовое окрашивание, переходящее в синее
	$\text{b) } \begin{array}{c} \ominus \text{O}_2\text{C}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CO}_2\ominus \\ \\ \text{CO}_2\ominus \end{array} \xrightarrow{\text{Ca}^{2+}} \left[\begin{array}{c} \ominus \text{O}_2\text{C}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CO}_2\ominus \\ \\ \text{CO}_2\ominus \end{array} \right]_2 \xrightarrow{\text{Ca}^{2+}} \downarrow$ $\text{Ca}_3(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_2 + 6\text{H}^+ \rightarrow 3\text{Ca}^{2+} + 2\text{H}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$	белый осадок, растворимый в хлористоводородной кислоте
	$\text{c) } \begin{array}{c} \ominus \text{O}_2\text{C}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CO}_2\ominus \\ \\ \text{CO}_2\ominus \end{array} \xrightarrow{\text{H}^+} \text{HO}_2\text{C}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CO}_2\text{H} \xrightarrow[\text{-H}_2\text{O}]{\text{Ac}_2\text{O}} \text{HO}_2\text{C}-\text{CH}=\text{C}(\text{CO}_2\text{H})-\text{CO}_2\text{H} \xrightarrow[\text{-H}_2\text{O}]{-\text{CO}_2} \text{C}_6\text{H}_4(\text{O})_2\text{COAc}$	красное окрашивание
Эфиры сложные	$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}' \xrightarrow[\text{-R}'\text{OH}]{\text{NH}_2\text{OH}} \text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}-\text{OH} \xrightarrow{\text{Fe}^{3+}} \left[\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{OH})-\text{O}^- \right]_3 \text{Fe}$	красное окрашивание

Подлинность (методы)

- **2. Инструментальные методы**
- 2.1. ИК-спектроскопия (ИК-Фурье)
- 2.2. Абсорбционная спектрофотометрия в УФ и/или видимой области спектра
- 2.3. Хроматографические методы (ТСХ, ГХ, ЖХ)
- 2.4. Электрофорез, капиллярный электрофорез (включая пептидное картирование)

Подлинность (методы)

- **3. Физические методы (определение физических констант):**
- 3.1. Температура плавления, кипения, температурные пределы перегонки.
- 3.2. Относительная плотность.
- 3.3. Показатель преломления.
- 3.4. Угол оптического вращения.
- 3.5. Определение вязкости.

Подлинность (доказательство)

- Установление подлинности ЛВ проводится как минимум **2** методами!
- **Первая идентификация** – специфичный инструментальный метод (как правило ИК-спектрометрия) + дополнительный метод (например, хроматографический или химический метод)
- **Вторая идентификация** – подтверждение подлинности (используются определение физических констант, дополнительных химических методов, абсорбционная спектрофотометрия и др.).

Примеси (классификация)

- 1. **Общие технологические примеси** – попадающие в процессе производства.
 - 1.1. Реагентные примеси (SO_4^{2-} , Cl^- , сульфатная зола и др.)
 - 1.2. Примеси от контакта с технологическим оборудованием (НМ, As, Pb, Cd, Fe и др.)
 - 1.3. Остаточные органические растворители
 - 1.4. Вода, влага
- 2. **Специфические примеси** – характерны для конкретного ЛВ и включают:
 - 2.1. Полупродукты синтеза и специфические реагенты
 - 2.2. Побочные продукты синтеза
 - 2.3. Сопутствующие примеси (химически родственные аналоги и остаточные кол-ва пестицидов и супертоксикантов – для ЛВ природного происхождения)
 - 2.4. Стереоизомеры-примеси (примеси энантиомеров)
 - 2.5. Продукты разложения и взаимодействия с технологическими примесями, влагой, кислородом воздуха, органическими растворителями и др.
- 3. **Механические примеси**

Примеси

- 1. Летучие (характеризуются потерей в массе при высушивании).
- 2. Неорганические (устанавливаются при определении сульфатной золы, тяжелых металлов и т.д.).
- 3. Родственные по структуре примеси (определяются хроматографическими методами или электрофорезом).

- Отдельно классифицируют **токсичные** (оказывают влияние на фармакологический эффект – т.е. являются недопустимыми) и **нетоксичные** (указывают на степень очистки ЛВ) примеси.

Потеря в массе при высушивании (метод гравиметрии)

Определение потери в массе при высушивании проводят одним из приведенных способов и выражают в процентах (*масса/масса*).

Методика. Указанное в частной статье количество испытуемого вещества помещают во взвешенный бюкс, предварительно высушенный в условиях, описанных для испытуемого вещества. Вещество сушат до постоянной массы или в течение времени, указанного в частной статье, одним из следующих способов:

а) «в эксикаторе»: высушивание проводят над *фосфора (V) оксидом P* при атмосферном давлении и комнатной температуре;

б) «в вакууме»: высушивание проводят над *фосфора (V) оксидом P* при давлении от 1,5 кПа до 2,5 кПа и комнатной температуре;

в) «в вакууме» в пределах указанного температурного интервала: высушивание над *фосфора (V) оксидом P* при давлении от 1,5 кПа до 2,5 кПа и температуре, указанной в частной статье;

с) «в пределах указанного температурного интервала»: высушивание в сушильном шкафу при температурном интервале, указанном в частной статье;

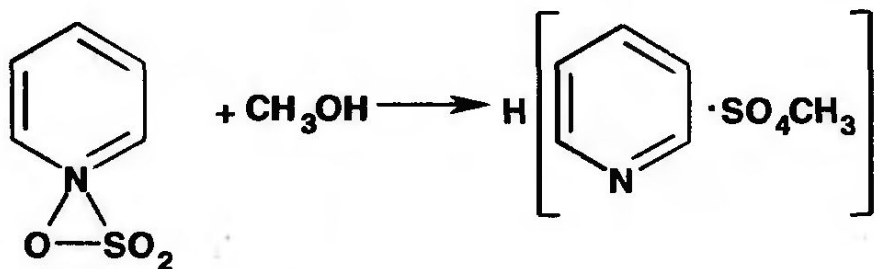
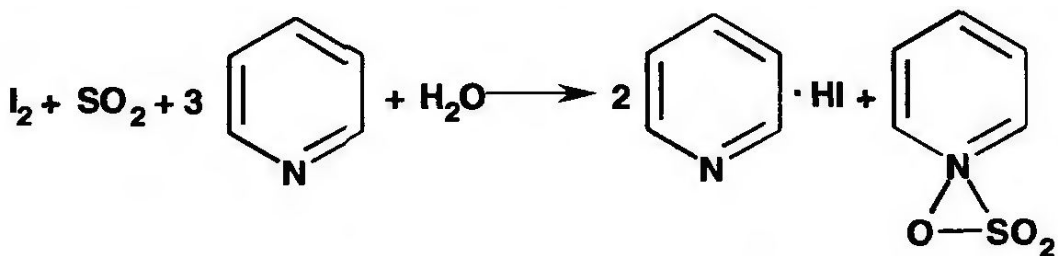
д) «в глубоком вакууме»: высушивание над *фосфора (V) оксидом P* при давлении не более 0,1 кПа и температуре, указанной в частной статье.

Если указаны иные условия, используемая методика полностью описывается в частной статье.

Является суммарным неспецифичным показателем, характеризующим наличие воды (влаги), остаточных органических растворителей в ЛВ

Определение воды

- 1. Дистилляция (отгонка) – для жидкостей
- 2. Титриметрический метод (метод К. Фишера, микрометод) – для твердых веществ



Физические и химические свойства, характеризующие чистоту

- **Прозрачность и степень мутности.** Прозрачные растворы – при освещении их электролампой на черном фоне не наблюдается присутствие нерастворенных частиц. Степень мутности устанавливают путем сравнения испытуемого вещества с эталоном (или с растворителем).
- Окраску жидкостей устанавливают путем сравнения испытуемых растворов с равным объемом одного из эталонов при дневном освещении на матово-белом фоне.
- Адсорбционная способность – устанавливается по обесцвечиванию красителя (метиленовый синий) в растворе ЛВ определенной концентрации.
- **Примеси окрашенных веществ** (светопоглощающие примеси) – для неокрашенных веществ определяется абсорбция раствора ЛВ в воде или органическом растворителе в видимой области спектра.

Определение золы

- **Метод гравиметрии**
- 1. Общая зола (ЛРС, ряд органических ЛВ) – сжигание навески (1.0000 г) испытуемого образца в тигле при T около 500°C (30 мин), после охлаждения определяют массу остатка.
- 2. Сульфатная зола - навеску смачивают 1 мл H_2SO_4 и далее поступают как при определении общей золы.

Определение «тяжелых» металлов

- **А. Стадия пробоподготовки:**
- 1. **Растворение в воде** (для ЛВ, хорошо растворимых в воде) или в смеси с органическими растворителями (ацетон, диоксан);
- 2. **«Мокрая» минерализация** (для органических веществ) –
- 2.1. сжигание ЛВ со смесью $MgSO_4$ и H_2SO_4 ($T=800^{\circ}C$).
- 2.2. минерализация смесью H_2SO_4 и HNO_3 (нагревание до $200^{\circ}C$).
- 2.3. минерализация с использованием СВЧ-нагревания (тефлоновые сосуды, 2,5 ГГц).
- 3. **«Сухая» минерализация** – сплавление с MgO ($T=600^{\circ}C$).
- **Б. Качественный и/или полуколичественный анализ (химическая реакция с сульфид-ионом):**
- 1. Качественный – безэталонный (отсутствие окраски с реагентом)
- 2. Полуколичественный анализ – сравнение окраски с эталоном, содержащим предельное количество ионов свинца (эталона).
- **В. Количественный анализ** – метод ААС или АЭС.

Остаточные органические растворители (классификация)

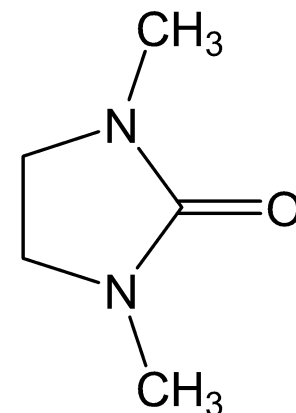
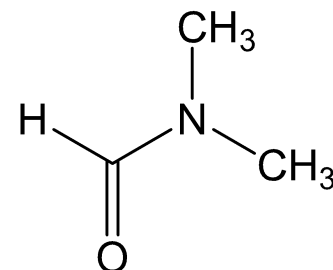
- В основе классификации лежит потенциальная опасность растворителей для организма человека и окружающей среды.
- **Класс 1.** Растворители, использования которых следует избегать (канцерогенные вещества и супертоксиканты окружающей среды – бензол, ТХУ, 1,2-дихлорэтан, 1,1-дихлорэтен, 1,1,1-трихлорэтан).
- **Класс 2.** Растворители, использование которых следует ограничивать (негенотоксичные канцерогены, вещества с существенной токсичностью) – ацетонитрил, гексан, диоксан, ксилол, метанол, нитрометан, пиридин, хлороформ, толуол, этилглицоль и др.

Остаточные органические растворители (классификация, продолжение)

- **Класс 3.** Малотоксичные растворители (с низким потенциалом токсичности у человека, не требуют установления предельных содержаний – менее 5000 ppm (мкг/г) или 0,5%) – ацетон, бутанол-1, бутанол-2, гептан, ДМСО, пентан, уксусная кислота, пропанол-1, пропанол-2, этанол, ТГФ, пентан и др.
- **Класс 4.** Растворители, для которых отсутствуют необходимые данные о токсичности (изооктан, петролейный эфир, трифторуксусная кислота и др.).

Остаточные органические растворители

- **Метод газовой хроматографии (ГХ-скрининг)**
- **А. Подготовка образца и раствора сравнения**
- 1. Растворение навески испытуемого образца в воде (для ЛВ, растворимых в воде).
- 2. Растворение навески испытуемого образца в диметилформамиде (ДМФА).
- 3. Растворение навески испытуемого образца в 1,3-диметил-2-имидазолидиноне.
- *Поскольку большинство органических растворителей «включены» в кристаллическую решетку (или в структуру в виде сольватов) ЛВ, пробоподготовка должна включать полное растворение образца с «разрушением» решетки и возможных сольватов.*



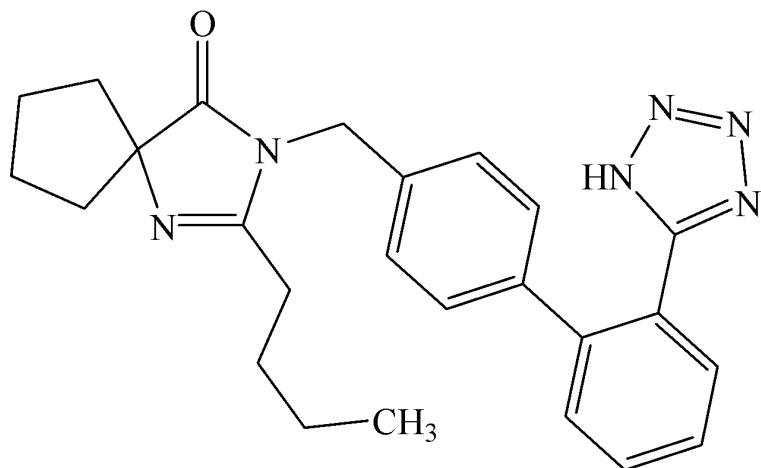
Остаточные органические растворители (анализ)

- **Б. Парофазовая пробоподготовка** – проводится для перевода ООР из раствора в парогазовую фазу (нагревание в герметично закупоренном сосуде).
- **В. Газохроматографический анализ** парогазовой фазы (полуколичественный анализ с разделением на капиллярной колонке средней полярности).

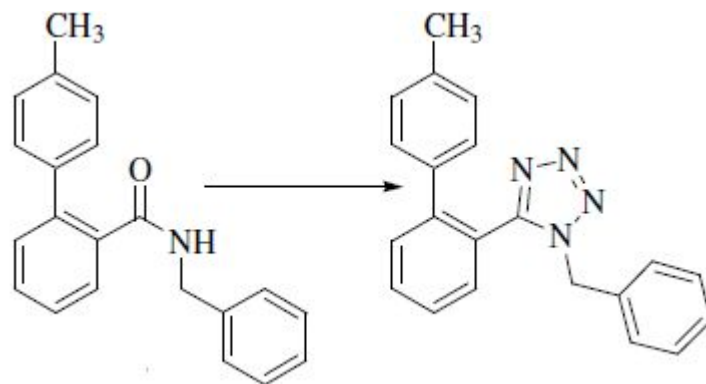


Специфические примеси

- 1. Полупродукты синтеза и специфические реагенты (включая катализаторы)
- 1.1. Неорганические вещества – катионы, анионы, комплексные соединения
- 1.2. Органические вещества
- 1.3. Генетически-модифицированные микроорганизмы, вирусы и др.

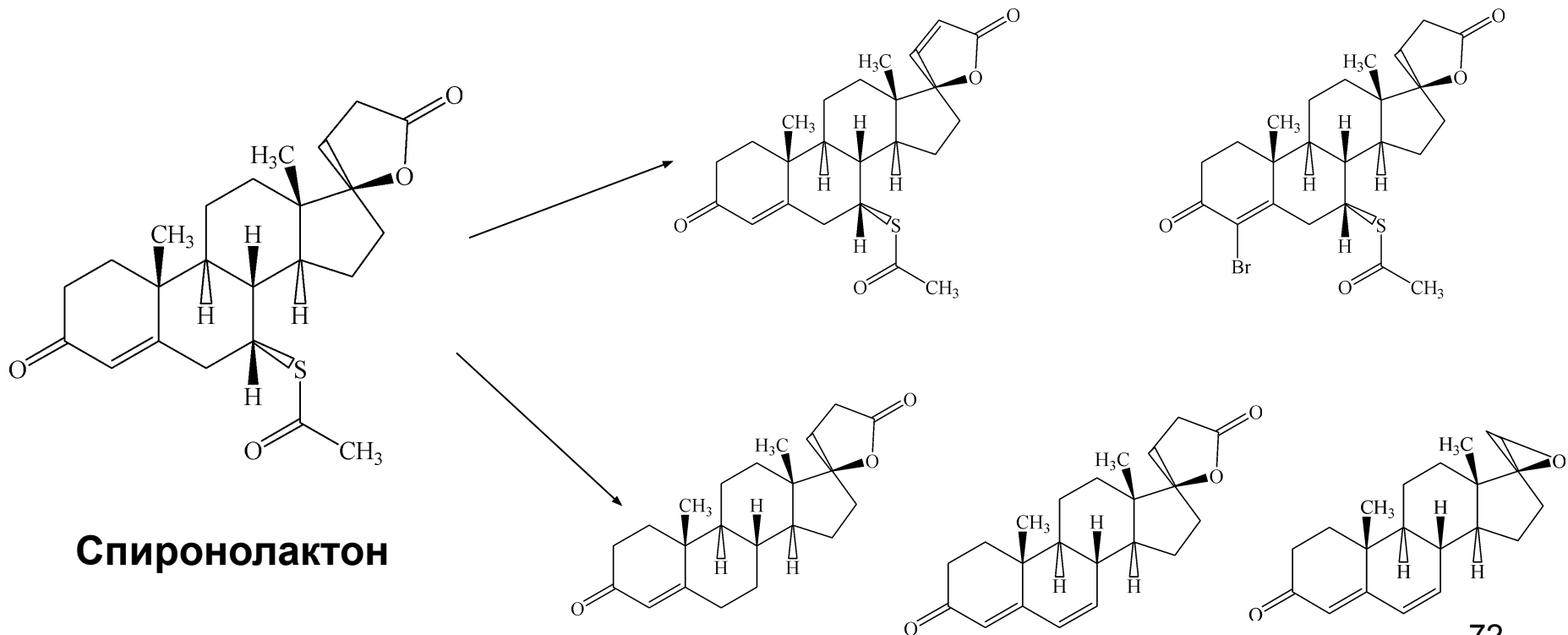


Ирбесартан (примесь азид-иона)



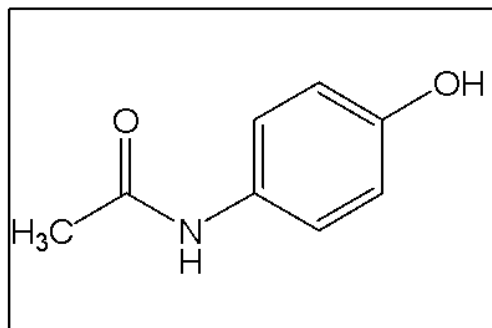
Специфические примеси

- Наибольшая группа примесей в органических ЛВ – родственные по химической структуре химические вещества (число их ограничено пока только возможностями методов разделения и детекции). Чем сложнее хим. структура – тем большее количество примесей необходимо нормировать.

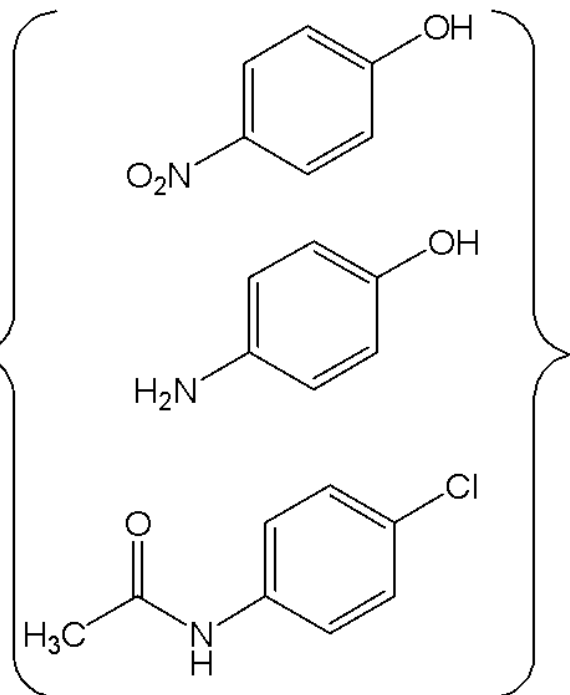
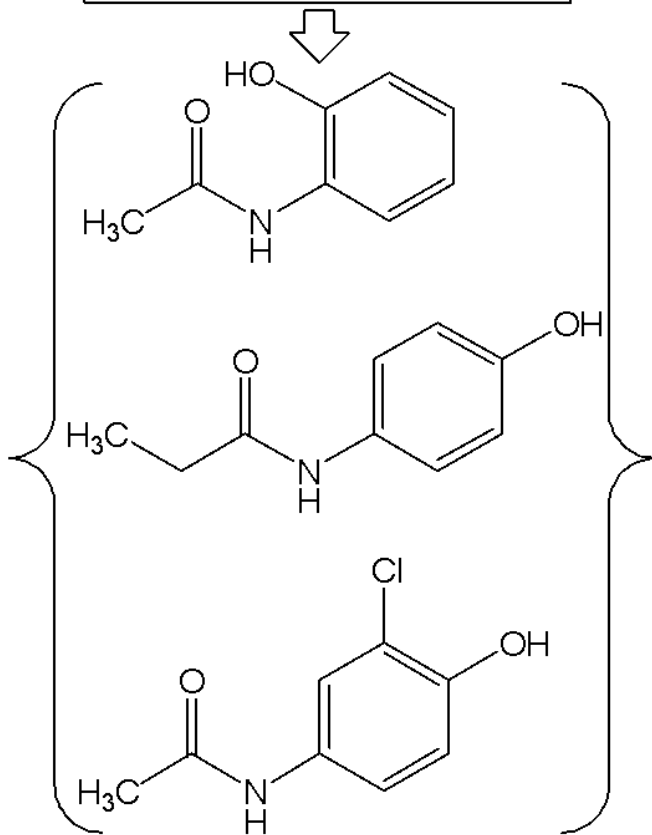


Специфические примеси

Парацетамол



Побочные продукты синтеза

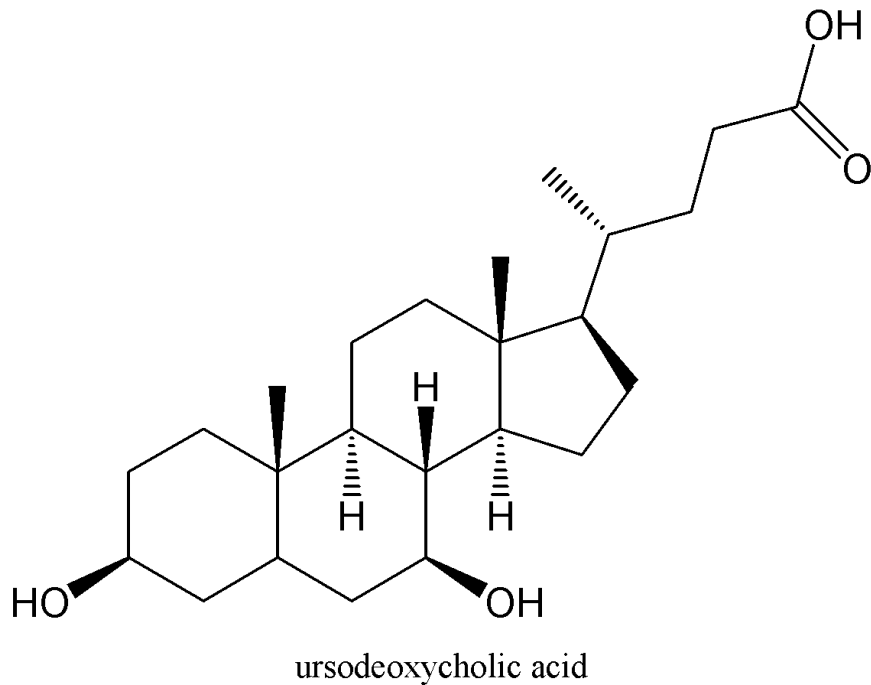


Промежуточные продукты синтеза

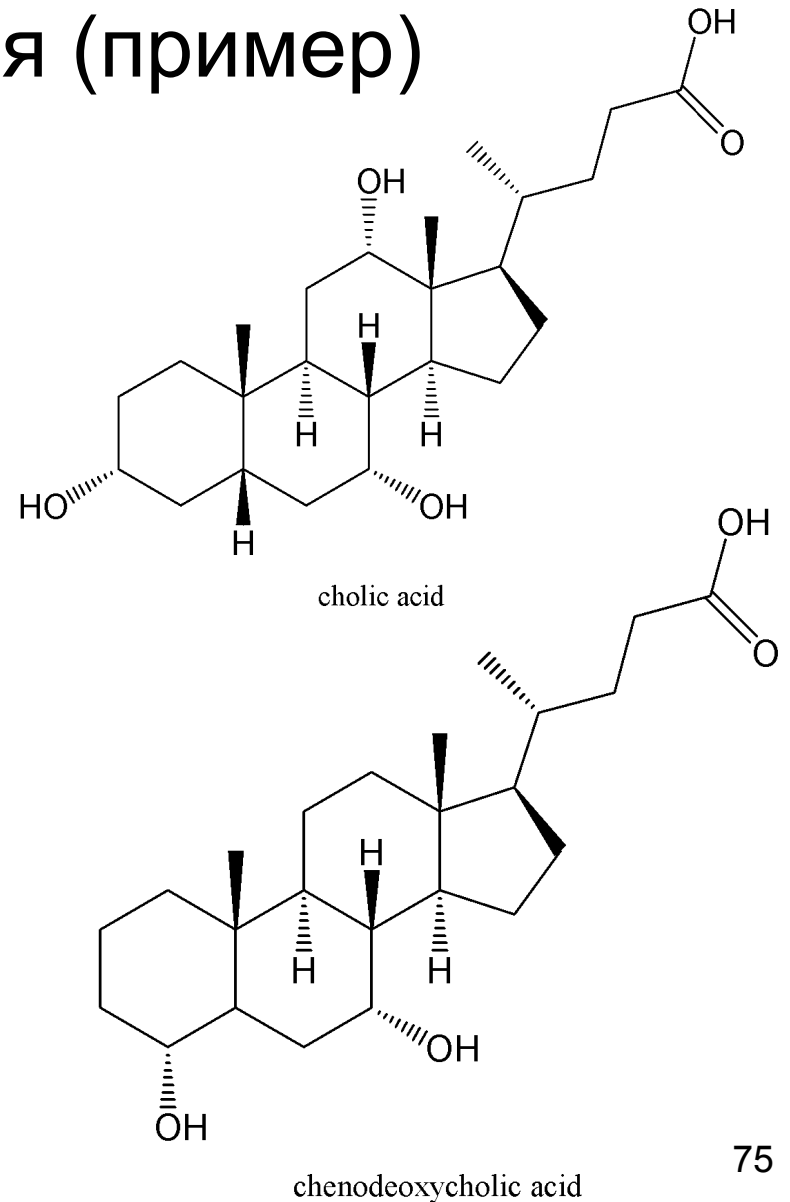
Специфические примеси

- Сопутствующие примеси в ЛВ природного происхождения:
- **А. химически родственные аналоги** (обладают биологической (фармакологической) активностью, могут быть потенциально опасны для организма)
- **Б. остаточные кол-ва пестицидов и супертоксикантов** (полихлордиоксины, полихлорбифенилы), **продукты жизнедеятельности микроорганизмов** (афлатоксины) – безусловные токсические вещества, жестко нормируемые на уровне ррт и ррв (мкг/г или нг/г)

Сопутствующие примеси в ЛВ природного происхождения (пример)



Урсодезоксихолевая кислота
(выделяется из медвежьей желчи)



Специфические примеси

- **Продукты разложения и взаимодействия:**
- 1. с технологическими примесями (тяжелыми металлами (d-элементы являются катализаторами многих ОВ-реакций, в том числе с участием O_2), ионами железа, остатками реагентов с реакционноспособными функциональными группами),
- 2. с влагой (возможны реакции гидролиза (сложные эфиры, амиды, карбаматы и др.), поглощение влаги всегда связано с уменьшением содержания активного вещества),
- 3. с кислородом воздуха (кислородочувствительные вещества, например, полиненасыщенные жирные кислоты, сильные восстановители),
- 4. с остаточными органическими растворителями (ряд органических растворителей – этиленоксид, дихлорметан, дихлорэтан, уксусная кислота и др. – достаточно реакционноспособны и реагируют с ЛВ при хранении).

Стрессовые испытания -

- Испытания устойчивости ЛВ под воздействием ряда факторов (температура, реагенты, освещение) с целью доказательства селективности методов оценки примесей, изучения образования и идентификации примесей, дополнительного изучения стабильности ЛВ при хранении.

Стрессовые испытания (условия)

- 1. **Температура** – последовательное повышение температуры при хранении образца ЛВ на 10°C (50, 60 и т.д.);
- 2. **Влажность** (повышение отн. влажности воздуха при хранении образца ЛВ до 75% и выше).
- 3. **Реагенты** – растворы кислот (1М HCl), щелочей (1М или 0,1М NaOH), H_2O_2 (3-30%) при нагревании.
- 4. **Воздействие света** (УФ-свет, интенсивность - не менее $200 \text{ Вт}\cdot\text{ч}/\text{м}^2$)

Количественное определение

- Методы анализа (классификация, краткая характеристика, применение для анализа ЛВ и ЛС, сравнительная оценка) – **это тема следующих как минимум 3 лекций!**
- Благодарю за внимание!