Министерство здравоохранения Российской Федерации
Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ имени И. М. СЕЧЕНОВА

Под редакцией
Г. В. Раменской

РУКОВОДСТВО К ЛАБОРАТОРНЫМ ЗАНЯТИЯМ ПО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

ЛАБОРАТОРИЯ ПИЛОТ

Под редакцией
Г. В. Раменской

РУКОВОДСТВО К ЛАБОРАТОРНЫМ ЗАНЯТИЯМ ПО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Рекомендовано Координационным советом по области образования "Здравоохранение и медицинские науки" в качестве учебного пособия для использования в образовательных учреждениях, реализующих программы высшего образования по направлению подготовки 33.05.01 "Фармация" по дисциплине "Фармацевтическая химия"

Регистрационный номер рецензии № 018 ЭКУ от 23 июня 2016 года Министерства образования и науки РФ Координационного совета по области образования "Здравоохранение и медицинские науки" ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова

Москва
Лаборатория знаний

УДК 615.1/4 (076)
ББК 52.8я73
Р85

Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии : практикум / под ред. Г. В. Раменской. — М. : Лаборатория знаний, 2016. — 352 с. : ил.

Р85

ISBN 978-5-906828-18-7

Учебное пособие по курсу фармацевтической химии составлено на основе многолетнего опыта работы студенческого практикума по фармацевтической химии фармацевтического факультета Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова. Содержит методики синтеза веществ различных классов. Изложены общие правила и методы работы в органическом практикуме, даны общие указания по интерпретации спектров веществ.

Пособие подготовлено в комплекте с учебником «Фармацевтическая химия» (под редакцией Г. В. Раменской), составленном в соответствии с программой по дисциплине «Фармацевтическая химия» по специальности «33.05.01, 060301, 060108 — Фармация».

Для студентов, аспирантов и преподавателей фармацевтических вузов и факультетов медицинских университетов.

УДК 615.1/4 (076)
ББК 52.8я73

Учебное издание

РУКОВОДСТВО К ЛАБОРАТОРНЫМ ЗАНЯТИЯМ ПО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Практикум

Редакторы канд. биол. наук *Т. Е. Толстихина* и *Л. Н. Коробкова*
Художник *В. Е. Шкерин*
Корректор *В. К. Крылова*
Компьютерная верстка: *В. И. Савельев*

Подписано в печать 28.06.16. Формат 70×100/16.
Усл. печ. л. 28,60. Тираж 500 экз. Заказ

Издательство «Лаборатория знаний»
125167, Москва, проезд Аэропорта, д. 3
Телефон: (499) 157-5272
e-mail: info@pilotLZ.ru, http://www.pilotLZ.ru

ISBN 978-5-906828-18-7

© Лаборатория знаний, 2016
© ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России, 2016

Дорогому учителю — Александру Павловичу Арзамасцеву

25.03.1933–23.12.2008

Александр Павлович Арзамасцев — выдающийся ученый, первый академик РАМН в области фармации, заслуженный деятель науки, лауреат премии правительства Российской Федерации в области науки и техники, доктор фармацевтических наук, профессор.

Ведущий специалист в области фармакопейного анализа и фармацевтической химии, руководил фармакопейным комитетом Министерства здравоохранения РФ. Более 20 лет возглавлял фармацевтический факультет и более 30 лет (до последнего дня жизни) заведовал кафедрой фармацевтической химии ММА им. И. М. Сеченова (в настоящее время Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова).

Автор приоритетных исследований по синтезу, стандартизации, контролю качества и фармакокинетике лекарственных средств; пяти монографий, учебников, более 450 научных статей и 26 изобретений.

Под его руководством подготовлено 10 докторов и 75 кандидатов фармацевтических наук. Его ученики работают по всей России и во многих странах.

Двери его кабинета всегда были открыты для каждого.

Предисловие

Фармацевтическая химия — одна из основополагающих наук современного фармацевтического образования. Главные задачи фармацевтической химии: моделирование и синтез новых лекарственных веществ, изучение фармакокинетики и др.; особое место занимают вопросы стандартизации и оценки качества лекарственных средств.

Фармакопейный анализ лекарственных веществ включает оценку качества по множеству показателей. Первоначально для такого анализа применяли исключительно химические методы: реакции подлинности, реакции на содержание примесей, титрование при количественном определении. В современных условиях обеспечение качества лекарственных средств достигается за счет повышения уровня стандартизации и приведения нормативной базы в соответствие с международными требованиями.

В этих условиях возрастает исключительная роль фармакопеи как основного документа, направленного на унификацию и стандартизацию испытаний и норм, обеспечивающих надлежащее качество лекарственных средств. Стандартизации подвергаются общие и частные статьи при обеспечении их научного уровня в соответствии с современными достижениями в химии синтетических и природных лекарственных веществ, путем установления новых характеристик (кристалличность, дифракция рентгеновских лучей и др.), разработки новейших технологий их получения.

Для оценки подлинности, посторонних примесей, тестов растворения, однородности дозирования, количественного определения и других показателей широко применяются спектральные методы (инфракрасная и ультрафиолетовая спектрофотометрия), спектроскопия ЯМР, различные виды хроматографии — тонкослойная, высокоэффективная, газовая.

Руководство составлено в соответствии с программой по дисциплине «Фармацевтическая химия» по специальности «33.05.01, 060301, 060108 — Фармация» и предназначено для студентов фармацевтических вузов и факультетов, аспирантов и провизоров.

Авторский коллектив

Аксенова Элеонора Николаевна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова

Андрианова Ольга Павловна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова

Арзамасцев Александр Павлович, доктор фармацевтических наук, академик РАМН, профессор кафедры фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова

Горпинченко Наталия Васильевна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова

Коваленко Людмила Ивановна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова

Кузина Вера Николаевна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова

Ноздрин Константин Владимирович, кандидат фармацевтических наук, ассистент кафедры фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова

Печенников Валерий Михайлович, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова

Прокофьева Вера Ивановна, доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова

Раменская Галина Владиславовна, доктор фармацевтических наук, заведующая кафедрой фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова

Рыженкова Александра Петровна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова

Садчикова Наталья Петровна, доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова

Чернова Светлана Викторовна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова

Чугаев Дмитрий Владиславович, кандидат фармацевтических наук, ассистент кафедры фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова

Щепочкина Ольга Юрьевна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова

Общие методы и приемы исследования качества лекарственных средств

Глава 1

Физические и физико-химические методы исследования лекарственных средств

1.1. Рефрактометрия

Общие положения

Если луч света пересекает границу раздела двух прозрачных однородных сред, то направление луча изменяется — происходит его преломление, или *рефракция*. Согласно закону преломления света, отношение синусов углов падения и преломления — величина постоянная:

$$n = \frac{\sin\alpha}{\sin\beta}$$

Коэффициент n называется *показателем преломления*. Это безразмерная величина, которая указывает, во сколько раз скорость света в «среде 1» больше скорости света в «среде 2» (рис. 1.1):

$$n = \frac{v_1}{v_2}$$

Если «среда 1» — это вакуум, то v_1 — скорость света в вакууме ($\approx 3 \cdot 10^8$ м/с), а коэффициент n — *абсолютный показатель преломления* (обычно его определяют для газов). Для жидкостей и твердых тел наиболее часто определяют показатель преломления относительно воздуха. В этом случае n — *относительный*

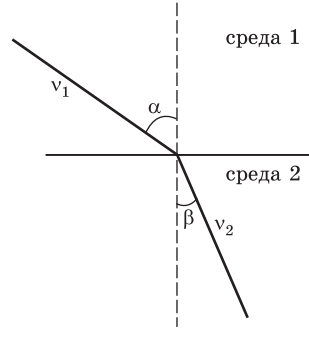

Рис. 1.1. Показатель преломления

показатель преломления вещества. Связь между абсолютным $n_{абс}$ и относительным $n_{отн}$ показателями преломления имеет вид:

$$n_{абс} = n_{возд} \times n_{отн}$$

где $n_{возд}$ — абсолютный показатель преломления воздуха (≈1,00027). Проводить подобный расчет, однако, обычно нет необходимости, так как в рефрактометрических таблицах для жидких и твердых веществ (и для растворов лекарственных веществ) также приводят значения $n_{отн}$.

В **фармакопейном анализе** метод рефрактометрии в основном применяется для установления подлинности и анализа чистоты лекарственных веществ (в последнем случае — как косвенный показатель). В экспресс-анализе (т. е. **нефармакопейном**) данный метод широко используется для количественного анализа растворов лекарственных веществ. С этой целью применяются рефрактометры, позволяющие определять показатель преломления с относительно высокой точностью: $n \pm 0{,}0001$.

Анализ жидких лекарственных форм, содержащих одно растворенное вещество

В этом разделе мы рассмотрим рефрактометрический анализ двухкомпонентных систем, состоящих из растворителя и растворенного лекарственного вещества.

Наиболее точный количественный рефрактометрический анализ возможен только в определенном диапазоне концентраций. Для большинства лекарственных веществ верхний предел этого диапазона находится в области ***20—30%***. При этом важно отметить, что регламентируется и нижний предел концентрации: ***в общем случае*** он составляет ***3%***. Это связано с тем, что при низком содержании вещества в растворе недопустимо возрастает относительная погрешность рефрактометрического анализа. В частности, необходимо отметить, что *изотонический раствор натрия хлорида* (*т. е. 0,9%*) *не анализируют методом рефрактометрии*.

Для определения концентрации раствора по показателю преломления существуют два подхода:

Первый подход заключается в использовании рефрактометрических таблиц, в которых приводятся значения показателей преломления и соответствующих им концентраций (или наоборот). В том случае, если в таблице отсутствует найденная экспериментально величина, для нахождения промежуточных значений используют метод интерполяции.

Методика

Раствора магния сульфата 25% — 10 мл.

Измеренный показатель преломления составил 1,3551. Находим в рефрактометрической таблице ближайшие значения — 1,3550 и 1,3560. Им соответствуют концентрации 24,70% и 25,92%. Рассчитываем, на сколько изменяется концентрация при изменении показателя преломления на 0,0001: (25,92% — 24,70%) / 10 = 0,122%. Отсюда, показателю преломления 1,3551 соответствует концентрация:

$$24{,}70\% + 0{,}122\% \approx 24{,}82\%$$

Сущность *второго подхода* состоит в нахождении уравнения, описывающего зависимость показателя преломления раствора от концентрации растворенного вещества (и наоборот). Если эта зависимость линейна, то искомое уравнение в общем случае имеет вид:

$$n = n_0 + F_X \cdot {}^{\circ}C_X$$

где n_0 — показатель преломления растворителя (для воды $n_D^{20} \approx 1{,}3330$);
F_X — фактор показателя преломления вещества X, физический смысл которого заключается в том, что он равен величине прироста показателя преломления при увеличении концентрации на 1%;
C_X — концентрация раствора вещества X, %.

Отсюда, для нахождения концентрации раствора вещества X в процентах по показателю преломления, определенному с помощью рефрактометра, расчет ведут по формуле:

$$C_X = \frac{n - n_0}{F_X} \qquad (1)$$

Если содержание определяемого компонента в препарате необходимо получить в граммах (m_X), расчет ведут по формуле:

$$m_X = \frac{n - n_0}{F_X} \times \frac{V_{\text{ПРЕПАРАТА}}}{100} \qquad (2)$$

где $V_{\text{ПРЕПАРАТА}}$ — общий объем препарата, мл;
100 — коэффициент, служащий для перевода концентрации из процентов (г/100 мл) в г/мл.

В рефрактометрических таблицах всегда указывается, какому способу выражения концентрации (массовая доля или массо-объемная концентрация) соответствуют приводимые показатели преломления и факторы показателей преломления.

Значение F находят для каждого конкретного вещества на основании экспериментальных данных. Примером линейной зависимости показателя преломления раствора от массообъемной концентрации растворенного вещества могут служить водные растворы глюкозы. Для этого лекарственного вещества фактор показателя преломления для массообъемной концентрации $F = 0{,}00142\%^{-1}$, и линейное уравнение имеет вид:

$$n = 1{,}3330 + 0{,}00142 \cdot {}^{\circ}C \qquad (3)$$

Для большинства лекарственных веществ во всем диапазоне концентраций зависимость n от C нелинейна, т. е. фактор показателя преломления F меняется вместе с концентрацией. Учитывая это, на основании экспериментальных данных были рассчитаны значения F для конкретных концентраций и составлены соответствующие таблицы зависимости фактора показателя преломления F от концентрации для ряда веществ. В этом случае для расчета C_X в формулу подставляют то значение F, которое соответствует предполагаемой концентрации вещества X.

Рассчитаем концентрацию с использованием фактора F на примере **раствора магния сульфата 25%**. Фактор показателя преломления F для этой концентрации, найденный по рефрактометрической таблице, равен 0,00089. Измеренный с помощью рефрактометра показатель преломления n = 1,3551. По формуле рассчитываем концентрацию анализируемого раствора:

$$C = (1{,}3551 - 1{,}3330) / 0{,}00089 = 24{,}83\%$$

Методика

Раствора глюкозы 10% — 100 мл.

Измерение показателя преломления раствора при 18 °С дало результат 1,3475. Требуется найти концентрацию глюкозы.

Первый подход. По формуле (3) рассчитываем, что при 20 °С показатель преломления должен быть равен 1,3473. По рефрактометрической таблице находим (с привлечением метода интерполяции), что такому значению n соответствует концентрация глюкозы 10,07%. Можно также по рефрактометрической таблице найти, что фактор показателя преломления F для растворов глюкозы равен 0,00142, и рассчитать по формуле (1) концентрацию глюкозы:

$$C = (1{,}3473 - 1{,}3330) / 0{,}00142 = 10{,}07\%$$

Второй подход. Используя вышеуказанное правило для водных растворов твердых веществ, измеряем при той же температуре показатель преломления воды очищенной — 1,3332. По рефрактометрической таблице находим, что фактор показателя преломления F для растворов глюкозы равен 0,00142. Подставляем найденные значения в формулу (1):

$$C = (1{,}3475 - 1{,}3332)/0{,}00142 = 10{,}07\%$$

Часто для расчета содержания глюкозы в водном растворе приводят следующую формулу:

$$C = \frac{n - n_0}{0{,}00142 \cdot 100}$$

где n и n_0 — показатели преломления соответственно раствора и растворителя, а 0,00142 — фактор показателя преломления водных растворов глюкозы. При этом значение 100 в знаменателе служит для перевода концентрации глюкозы из процентов (г/100 мл) в г/мл, если в нормативной документации концентрация указана в г/мл.

Анализ многокомпонентных лекарственных форм

Рефрактометрический анализ смесей лекарственных веществ основывается на правиле аддитивности (сложения) показателей преломления:

$$n = n_0 + n_1 + n_2 + \ldots + n_i = n_0 + C_1F_1 + C_2F_2 + \ldots + C_iF_i$$

Показатель преломления раствора равен сумме показателей преломления всех его компонентов — растворителя и растворенных веществ. Из этого уравнения можно вывести формулу для расчета концентрации одного из компонентов смеси:

$$C_1 = \frac{n - (n_0 + C_2F_2 + \ldots + C_iF_i)}{F_1} \qquad (4)$$

При этом имеется в виду, что все остальные компоненты смеси определяются какими-либо другими методами, например титриметрически, и перед проведением расчета по формуле (4) все концентрации, кроме C_1, уже известны.

Если содержание определяемого компонента в препарате необходимо получить в граммах (m_1), расчет ведут по формуле:

$$m_1 = \frac{n-(n_0+C_2F_2+\ldots+C_iF_i)}{F_1} \times \frac{V_{\text{ПРЕПАРАТА}}}{100} \qquad (5)$$

где $V_{\text{ПРЕПАРАТА}}$ — общий объем препарата, мл; 100 — коэффициент, служащий для перевода концентрации из процентов (г/100 мл) в г/мл.

Пример

Натрия бромида — 2,0 мл.

Магния сульфата — 5,0 мл.

Раствора глюкозы 20% — 200,0 мл.

В этом случае натрия бромид определяют методом аргентометрии (титрант — 0,1 М раствор нитрата серебра), магния сульфат — методом комплексонометрии (титрант — 0,05 М раствор трилона Б). Глюкозу в присутствии натрия бромида целесообразно определить рефрактометрическим методом. Расчет содержания глюкозы в процентах ($C_{\text{ГЛК}}$) выполняют по формуле (4):

$$C_{\text{ГЛК}} = \left[n-(n_0+C_{\text{NaBr}} \times F_{\text{NaBr}} + C_{\text{MgSO}_4} \times F_{\text{MgSO}_4})\right]/F_{\text{ГЛК}}$$

где n — показатель преломления раствора;

n_0 — показатель преломления воды очищенной, измеренный при той же температуре;

C_{NaBr} — концентрация натрия бромида в растворе, определенная методом аргентометрии;

F_{NaBr} — фактор показателя преломления раствора натрия бромида для найденной концентрации;

C_{MgSO_4} — концентрация магния сульфата ($MgSO_4 \cdot 7H_2O$) в растворе, определенная методом комплексонометрии;

F_{MgSO_4} — фактор показателя преломления раствора магния сульфата ($MgSO_4 \cdot 7H_2O$) для найденной концентрации;

$F_{\text{ГЛК}}$ — фактор показателя преломления раствора глюкозы.

1.2. Поляриметрия

Рассмотрим методику анализа таблеток валидола в качестве примера использования поляриметрии для количественного определения (*подробнее см. Учебник*).

Анализ таблеток валидола

Около 15 г порошка растертых таблеток (точная навеска) помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 15—20 мл петролейного эфира и взбалтывают в течение 5 мин; затем взвеси дают отстояться и осторожно декантируют жидкость с осадка на стеклянный фильтр № 2 в мерную колбу вместимостью 50 мл. К осадку вновь прибавляют 6 мл петролейного эфира и перемешивают содержимое колбы в течение 3 мин. Взвеси дают отстояться и фильтруют через тот же фильтр и в ту же колбу. Извлечение повторяют

еще 3 раза, прибавляя к осадку по 10 мл петролейного эфира. Объем фильтрата в мерной колбе доводят петролейным эфиром до метки. В растворе определяют угол вращения плоскости поляризации. Показания поляриметра наблюдают 5 раз и берут среднюю арифметическую величину. Содержание валидола в одной таблетке в граммах вычисляют по приведенной выше формуле (5).

1.3. Спектрофотометрия в инфракрасной области спектра

Инфракрасная (ИК) область электромагнитного спектра, используемая в фармацевтическом анализе, охватывает интервал 4000—250 $см^{-1}$.

ИК-спектрофотометрия, впервые введенная в Государственной фармокопее (ГФ X) для идентификации фторотана и натриевых солей полусинтетических пенициллинов — метициллина и оксациллина, в последнее время все чаще применяется в анализе различных классов лекарственных веществ.

Приборы. Спектрофотометры, применяемые в ИК-области, в основном аналогичны приборам для видимой и ультрафиолетовой (УФ) областей и отличаются от последних в отношении источников получения, оптических материалов и детекторов.

Наиболее распространенные приборы отечественного и зарубежного производства работают при длине волны 4000—670 $см^{-1}$.

Для калибровки шкалы длин волн измеряют спектр пленки полистирола, которая обычно прилагается к прибору.

Факторы, влияющие на воспроизводимость и правильность результатов. Подготовка образца для анализа наиболее важна при определениях в ИК-области спектра. Жидкие вещества можно испытывать непосредственно или в подходящем растворе. Ни один растворитель при достаточной толщине слоя полностью не прозрачен во всей области ИК-спектра. Чаще всего используют четыреххлористый углерод, хлороформ и дихлорметан. При интерпретации спектров необходимо учитывать возможное перекрывание полос поглощения вещества за счет поглощения растворителя.

Для **подготовки образцов твердых веществ** можно использовать один из следующих методов.

Метод 1. Растирают небольшое количество вещества с минимальным количеством подходящего минерального масла или другой подходящей жидкости до получения однородной пасты; 2—5 мг испытуемого вещества обычно достаточно для приготовления требуемой пасты, которая должна быть полупрозрачной на свет. Сжимают часть пасты между двумя пластинками натрия хлорида или другого материала.

Метод 2. Растирают твердое вещество с сухим мелкоизмельченным галогенидом калия (бромид или хлорид калия для ИК-спектроскопии) в соотношении 1 : 200 для призменных приборов или 1 : 300 для приборов с дифракционной решеткой. Часть смеси помещают в специальную матрицу и в условиях вакуума прессуют. Полученный прозрачный диск помещают в прибор и проводят измерения. Диск считают непригодным, если при визуальном просмо-

тре обнаруживается отсутствие гомогенности или пропускание примерно при 2000 $см^{-1}$ в отсутствие специфической полосы поглощения составляет менее 75% без компенсации.

Наибольшее отклонение, возникающее из-за различий в разрешающей силе прибора, может отмечаться при длине волн от 4000 до 2000 $см^{-1}$.

В тех случаях, когда отсутствует стандартный образец или не опубликован атлас спектров, допускается приводить в нормативной документации (НД) рисунок спектра с указанием условий его снятия. Для установления подлинности должно выполняться требование полного совпадения полученного в эксперименте спектра со спектром, приведенным на рис. 1.2.

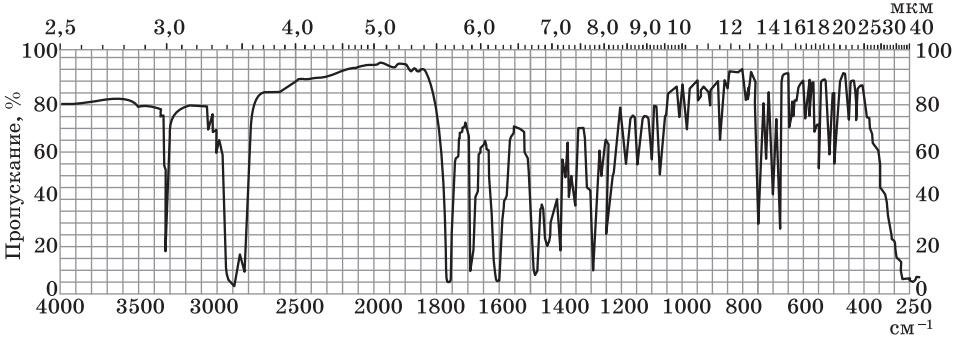

Рис. 1.2. ИК-спектр бензилпенициллина натриевой соли

При проведении практических занятий по идентификации лекарственных веществ методом ИК-спектрофотометрии первое вводное занятие уделяется общим основам ИК-спектрофотометрии и принципам получения и оценки ИК-спектров.

Необходимо подчеркнуть универсальность метода ИК-спектрофотометрии и рассмотреть на нескольких примерах ИК-спектры пленки полистирола, вазелинового масла и одного из растворителей (хлороформа или ацетона).

ИК-спектры могут быть получены на приборе любой конструкции. На ИК-спектрофотометре работают группами (не более 5 человек), после ознакомления с работой и общей схемой прибора и обсуждения материала.

Подтверждение правильности калибровки шкалы длин волн и степени разрешения прибора проводят путем оценки ИК-спектра пленки полистирола. Для этого определяют длины волн в $см^{-1}$ на спектре полистирола, полученном на приборе, и сопоставляют с теоретическими величинами, приведенными в табл. 1.1.

Таблица 1.1

Проверка шкалы длин волн

Полосы поглощения, $см^{-1}$				**Степень разрешения прибора как разность в процентах пропускания**	
Теор.	3027	2850	1944	2870	1589
	1802	1601	1583	2851	1483
	1154	1028	906		
Найдено					
Разность					

Разность в процентах пропускания между минимумом при 2870 $см^{-1}$ и максимумом при 2851 $см^{-1}$ должна быть более 18, а разность между минимумом при 1589 $см^{-1}$ и максимумом при 1583 $см^{-1}$ должна быть более 12.

Если полоса полистирола при определенной длине волны смещена по сравнению с теоретической величиной, то положение полос образца должно быть исправлено на эту величину смещения.

Для оценки ИК-спектра вазелинового масла, применяемого для приготовления паст лекарственных веществ, получают спектр вазелинового масла в чистом виде и производят отнесение полос поглощения. Вазелиновое масло состоит из насыщенных углеводородов. На спектре отмечают валентные колебания С—Н: 2950, 2920 и 2850 $см^{-1}$, а также деформационные колебания С—Н: 1460, 1375 $см^{-1}$, слабая полоса при 722 $см^{-1}$.

Пасты с вазелиновым маслом из-за простоты их приготовления и удобства применения наиболее часто используются в анализе лекарственных веществ, поэтому рекомендуется запомнить частоты длин волн, характерных для данного разбавителя [см. далее оценку ИК-спектров пенициллинов (β-лактамидов)].

Изучение ИК-спектров β-лактамидов. Получают спектр любого из пенициллинов (предпочтительнее натриевых солей бензилпенициллина и оксациллина), используя в качестве пробы пасту с вазелиновым маслом.

Сравнивают полученные спектры с аналогичными (рис. 1.2 и 1.3), отмечают сходство и различие спектров, указывая соответствующие характеристические полосы.

Для удобства оценки полос поглощения рекомендуется весь спектр разделить условно на три области: от 4000 до 3000 $см^{-1}$, от 1800 до 1500 $см^{-1}$ и от 1500 до 650 $см^{-1}$.

Общие характеристические полосы поглощения пенициллинов находятся в области 1800—1500 $см^{-1}$, на которую приходится интенсивная полоса поглощения при 1775—1755 $см^{-1}$, соответствующая β-лактамному кольцу, сопряженному с тиазоловым циклом.

Амидная группа пенициллинов обусловливает первую и вторую амидные полосы вторичного нециклического амида соответственно в областях 1690—

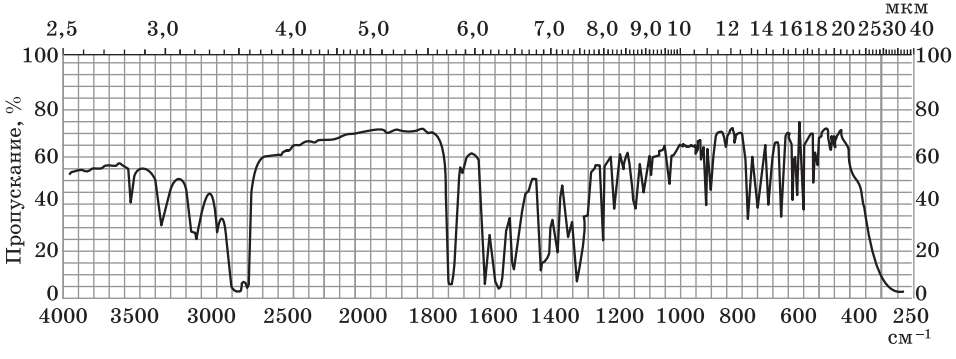

Рис. 1.3. ИК-спектр оксациллина натриевой соли

1645 $см^{-1}$, вызванные валентными колебаниями C=O, и 1585—1550 $см^{-1}$, соответствующие деформационным колебаниям группы NH.

Большинство пенициллинов — соли, поэтому в препаратах этой группы карбоксильные группы ионизированы, что подтверждается наличием полосы при 1615—1600 $см^{-1}$.

Наличие полос поглощения в области 3500—3200 $см^{-1}$ иногда обусловлено валентными колебаниями свободной гидроксильной группы, на характер которой могут влиять водородные связи, а также колебания вторичных амидов и аминов.

Для ИК-спектров оксациллина натриевой соли кристаллогидрата (см. рис. 1.3) характерны четко выраженные полосы поглощения, соответствующие общим группировкам пенициллинов. Так, интенсивная полоса поглощения при 1760 $см^{-1}$ обусловлена наличием β-лактамной группировки, полоса поглощения при 1645 $см^{-1}$ — наличием амидной группы. Последняя иногда обозначается как полоса амид-1. Полоса интенсивного поглощения при 1600 $см^{-1}$ обусловлена валентными колебаниями ионизированной карбоксильной группы. Для ИК-спектров пенициллинов характерно также при 1600—1500 $см^{-1}$ наличие сильной полосы — около 1550 $см^{-1}$, соответствующей вторичной амидной группировке (полоса амид-2).

Кроме того, в области 4000—3000 $см^{-1}$ имеется интенсивная полоса при 3410 $см^{-1}$, соответствующая валентным колебаниям группы NH вторичного амида. Наличие второй амидной группировки в оксациллине проявляется в виде дублета полос при 3210 и 3180 $см^{-1}$, которое относят к *транс*- и *цис*-изомерам. Полоса валентных колебаний группы NH около 3060 $см^{-1}$ очень слабо выражена. Эту полосу можно рассматривать как соответствующую обертону полосы амид-2. Полоса валентных колебаний группы OH кристаллогидрата проявляется в виде интенсивного поглощения при 3610 $см^{-1}$.

ИК-спектр натриевой соли оксациллина для инъекций, получаемой лиофильной сушкой, отличается от спектра кристаллогидрата. Широкая полоса поглощения при 3380—3400 $см^{-1}$ с максимумом 3400 $см^{-1}$ указывает на наличие оксациллина, частично потерявшего при сушке воду. При дальнейшей

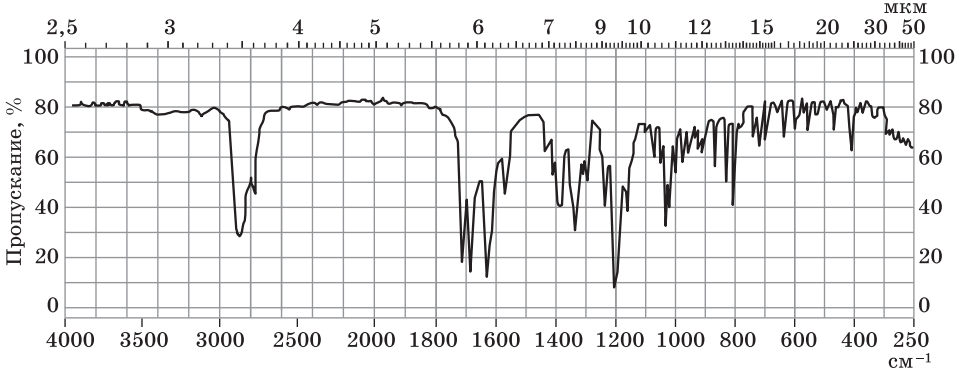

Рис. 1.4. ИК-спектр дезоксикортикостерона ацетата

перекристаллизации вещества получают спектр, присущий кристаллогидрату. Для выяснения более подробных корреляций между ИК-спектром и структурой β-лактамидов рекомендуется сопоставить ИК-спектры других пенициллинов и характерных для них кислот.

В связи с тем, что большинство кортикостероидов применяется в медицине в виде сложных эфиров, чаще всего ацетатов, рассмотрим наиболее типичный для этой группы ИК-спектр дезоксикортикостерона ацетата (ДОКА), для которого пока не описаны полиморфные формы (рис. 1.4).

1.4. Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях спектра

Абсорбционная УФ-спектрофотометрия основывается на измерении количества поглощенного веществом электромагнитного излучения в определенной узковолновой области. Обычно для УФ-измерений используют приближенно монохроматическое излучение в области от 190 до 380 нм.

Спектрофотометрия в видимой области — измерение количества поглощенного немонохроматического излучения в области 380—780 нм.

Терминология, используемая при описании спектрофотометрических испытаний, в настоящее время еще не унифицирована. Поэтому, действуя согласно ГФ XIII, указываем также на некоторые особенности терминологии, принятые в III издании Международной Фармакопеи (МФ IV).

Согласно МФ IV, *поглощение* — десятичный логарифм обратной величины пропускания (*T*). В ГФ XIII используются термины «*оптическая плотность*» (*A*), а также «*экстинкция*» (*E*).

Пропускание (*T*) — частное от деления интенсивности света, прошедшего через вещество, на интенсивность света, падающего на вещество.

Поглощаемость (*a*) — частное от деления поглощения (*A*) на концентрацию вещества (*C*), выраженную в граммах на литр, и длину слоя поглощения в сантиметрах (*b*)

$$a = A / b \cdot C$$

В ГФ XIII и других фармакопеях чаще применяется термин «*удельный показатель экстинкции*» $A^{1\%}_{1\,\text{см}}$, когда концентрацию (*C*) выражают в граммах на 100 мл; таким образом,

$$A^{1\%}_{1\,\text{см}} = 10\,a$$

Молярная поглощаемость (ε) — частное от деления поглощения (*A*) на концентрацию вещества (*C*), выраженную в молях на литр, и длину слоя поглощения в сантиметрах (*b*). Следовательно,

$$\varepsilon = a \cdot \text{мол. м}, \quad \text{или} \quad \varepsilon = \frac{A^{1\%}_{1\,\text{см}} \cdot \text{мол. м.}}{10}$$

Спектр поглощения — графическое выражение отношения поглощения (или любой функции) к длине волны (или любой функции длины волны).

Приборы. Для обеспечения единства измерений рекомендуется при эксплуатации прибора точно придерживаться установленных рабочих условий. Особенно важно обеспечить метрологическое обслуживание приборов в отношении их калибровки как по шкале длин волн, так и по фотометрической шкале. Это обслуживание, как правило, проводят соответствующие государственные метрологические организации.

Факторы, влияющие на воспроизводимость и правильность результатов. Для получения достоверных данных необходимо строго следовать инструкции по уходу за прибором и его эксплуатации, обращать внимание на такие факторы, как точность толщины кювет и их спектральная пропускаемость. **Кюветы**, применяемые для испытуемого и контрольного растворов, должны быть одинаковыми и иметь одну и ту же спектральную пропускаемость, если они содержат только один растворитель. В ином случае необходимо внести соответствующую поправку.

Особое внимание следует обращать на чистоту кювет. Нельзя касаться пальцами наружных поверхностей кюветы, на них не должна попадать жидкость (растворитель или испытуемый раствор). Следует также учитывать возможные ограничения, связанные с использованием **растворителей** (*см. табл. 1.5 Учебника*).

Приемы, связанные с **испытаниями на подлинность** лекарственных веществ методом УФ-спектрофотометрии, сводятся к следующему. Сравнение спектров испытуемого раствора стандартного образца: должно наблюдаться совпадение положений максимумов, минимумов, плеч и точек перегиба. Расхождение между наблюдаемыми и указанными длинами волн не должно превышать 2 нм. Указание длин волн при максимумах поглощения является лишь ориентировочной характеристикой, так как не позволяет судить об общем виде спектра.

Спектральные характеристики некоторых лекарственных веществ, используемые для идентификации, представлены в табл. 1.2.

Таблица 1.2

Спектральные характеристики некоторых лекарственных веществ

Лекарственное вещество	Растворитель	Концентрация, %	λ_{max}, нм
Никотиновая кислота	0,1 М раствор хлороводородной кислоты	0,001 0,002	261 ± 2 278 ± 2
Цианокобаламин	Вода		361 ± 2 550 ± 2
Изониазид	0,1 М раствор хлороводородной кислоты	0,002	266 ± 2
α-Токоферола ацетат	95% спирт	0,01	285 ± 2
Нитроксолин	95% спирт	0,001	242 ± 2 356 ± 2 455 ± 2
Сульфапиридазин	0,1 М раствор натрия гидроксида	0,001	255 ± 2
Цефалексин[1]	Вода	0,002	260 ± 1
Метандростенолон	95% спирт	0,001	245 ± 2

[1] Спектр поглощения цефалексина представлен на рис. 1.5.

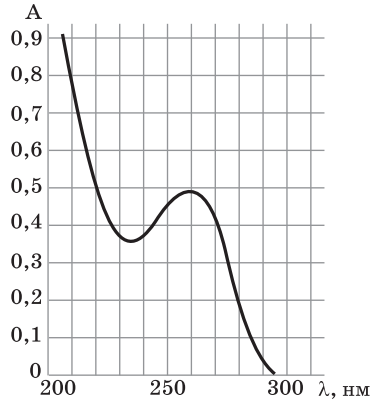

Рис. 1.5. Спектр поглощения 0,002% раствора цефалексина

Чаще приводят максимумы при определенных длинах волн и указывают соответствующие им величины поглощения.

Спектр поглощения раствора пиридоксина гидрохлорида в фосфатном буферном растворе (pH 6,9) с концентрацией 0,5 мг/мл в области от 230 до 350 нм имеет максимумы при 254 и 324 нм; поглощение в кювете с толщиной слоя 1 см при этих максимумах — соответственно 0,18 и 0,35 (МФ III).

Удобным приемом при испытаниях на подлинность является определение отношения величин поглощения при двух максимумах. Такая методика, как указывается в МФ III, «уменьшает влияние переменных характеристик прибора на испытание и исключает необходимость использования стандартного образца».

Например, для натрия *пара*-аминосалицилата отношение оптических плотностей 0,001% раствора при длинах волн 265 и 299 нм должно быть в пределах 1,50—1,56 при измерении в кювете с толщиной слоя 1 см.

Некоторые испытания на подлинность с использованием УФ-спектрофотометрии требуют применения стандартных образцов лекарственных веществ. В этом случае проба стандартного образца должна быть изготовлена и одновременно определена в тех же условиях, что и испытуемое вещество.

УФ-спектр 0,0005% раствора этинилэстрадиола в 95% спирте имеет максимумы и минимумы при тех же длинах волн, что и раствор стандартного образца одинаковой концентрации и одновременно измеренный; соответствующие величины поглощения, рассчитанные на сухое вещество, при максимуме поглощения около 281 нм не отличаются более чем на 3%. Этот прием обеспечивает наиболее достоверные результаты, однако связан с обязательным применением стандартного образца.

Иногда величину поглощения при определенной длине волны указывают в виде удельного показателя $A_{1\,\text{см}}^{1\%}$. Удельный показатель поглощения левомицетина $A_{1\,\text{см}}^{1\%}$ при длине волны 278 нм составляет 290—305.

В ряде случаев (производные барбитуровой кислоты, сульфаниламиды, фенолы и др.) характер спектра может изменяться в зависимости от значения pH

раствора, поэтому в частной фармакопейной статье указывается значение pH, при котором проводится изменение.

Испытания на чистоту. УФ-характеристики в ряде случаев используются при испытаниях на чистоту и при исследовании стабильности лекарственных веществ, если изменения в характере спектра позволяют судить об изменениях вещества. При этом, как правило, продукты разрушения поглощают в области, отличной от поглощения исследуемого вещества.

Примером может служить определение примесей адреналона и норадреналона соответственно в адреналине и норадреналине. Полоса поглощения «кетонов» около 310 нм, для основных веществ — около 278 нм.

Предел содержания поглощающих примесей может быть установлен по величинам отношений поглощения при различных максимумах (ФС «Цианокобаламин», «Ретинола ацетат», «Токоферола ацетат»).

Количественное определение. Спектрофотометрия в УФ-области широко используется для количественного определения лекарственных средств и включена во все современные фармакопеи. Чувствительность метода определяется в основном способностью вещества к поглощению и выражается, как было указано выше, молярным коэффициентом поглощения. Предельные концентрации веществ, анализируемые при помощи спектрофотометрии, как правило, меньше, чем в титриметрических или гравиметрических методах. Этим объясняется использование спектрофотометрии при определении небольших количеств веществ, особенно в различных лекарственных формах.

Основное условие для количественного анализа — соблюдение закона Бугера—Ламберта—Бера в пределах соответствующих концентраций. Для проверки соответствия закону строят график зависимости (поглощения от концентрации) или рассчитывают фактор для каждого стандартного раствора и определяют область концентраций, в пределах которой величина A / C остается постоянной.

Существуют и применяются два принципиально различных способа спектрофотометрических количественных определений. По одному из них содержание вещества в процентах (x) рассчитывают ***на основании предварительно вычисленной величины поглощения***, чаще по величине удельного показателя поглощения ($A_{1\,\text{см}}^{1\%}$):

$$x = \frac{A \cdot b}{A_{1\,\text{см}}^{1\%} \cdot a} \qquad (1)$$

где A — оптическая плотность;
b — разведение;
a — масса навески, г.

Примером может служить определение содержания кортизона ацетата в таблетках.

Основным недостатком приведенного определения является общеизвестный факт: различные спектрофотометры (даже различные приборы одной и той же модели и одного производства) дают значительные отклонения по величине поглощения для одного и того же стандартного раствора.

[. . .]

Оглавление

Авторский коллектив 5

ОБЩИЕ МЕТОДЫ И ПРИЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ 7

Глава 1. Физические и физико-химические методы исследования лекарственных средств 7

1.1. Рефрактометрия 7
Общие положения 7
Анализ жидких лекарственных форм, содержащих одно растворенное вещество 8
Анализ многокомпонентных лекарственных форм 10

1.2. Поляриметрия 11
Анализ таблеток валидола 11

1.3. Спектрофотометрия в инфракрасной области спектра 12

1.4. Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях спектра 16
1.4.1. Спектрофотометрия в ультрафиолетовой области спектра 21
1.4.1.1. Определение стероидных гормонов и синтетических аналогов 21
Определение преднизолона в таблетках по 0,001 г и 0,005 г 21
Определение преднизолона и преднизолона ацетата в мази 21
Определение метилтестостерона в таблетках по 0,005 г 22
Определение диэтилстильбэстрола и синэстрола в таблетках по 0,001 г 22
1.4.1.2. Определение производных бензодиазепина 23
Определение феназепама в таблетках по 0,0005 г и 0,001 г . . 23
1.4.1.3. Определение фенолов 24
Определение резорцина в растворе резорцина спиртового 1% и 2% 24
1.4.2. Спектрофотометрия в видимой области спектра 24
1.4.2.1. Определение стероидных гормонов 24
Определение преднизолона в мази 24
Определение метилтестостерона и прегнина в таблетках по 0,005 г и 0,01 г соответственно 26
1.4.2.2. Определение производных индола 27
Определение резерпина 27

1.5. Фотоэлектроколориметрия 28
Определение новокаина гидрохлорида 28
Определение левомицетина 29
Определение фурацилина. 29
Определение рибофлавина 30
1.6. Хроматография 30
1.6.1. Распределительная хроматография 30
1.6.2. Адсорбционная хроматография 31
1.6.3. Ионообменная хроматография 31
Определение натрия цитрата для инъекций 31
1.6.4. Хроматография на бумаге 32
1.6.5. Хроматография в тонком слое 32
Определение подлинности пармидина в таблетках 33
Определение подлинности компонентов таблеток «Пенталгин ICN». 34
Определение посторонних примесей и продуктов разложения нитразепама 34
Определение посторонних примесей в фуразолидоне 35
1.6.6. Газовая хроматография 35
Определение компонентов аэрозоля «Каметон» 36
1.6.7. Высокоэффективная жидкостная хроматография 38
1.7. Потенциометрия 43
1.7.1. Потенциометрическое измерение pH 43
1.7.2. Потенциометрическое титрование 44
Количественное определение феназепама 44

Глава 2. Определение подлинности лекарственных средств 45

2.1. Характеристика внешнего вида 45

2.2. Растворимость 46

2.3. Реакции на азотсодержащие органические основания с общеалкалоидными осадительными реактивами 46
Определение посторонних примесей в кофеине 49
Количественное определение тиамина бромида 51

Глава 3. Анализ чистоты лекарственных средств 52

3.1. Прозрачность, степень мутности, бесцветность, степень окраски жидкостей 53

3.2. Кислотность, щелочность, pH 54

3.3. Определение примесей ионов 54

МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ 56

Глава 4. Количественное определение лекарственных средств 56

4.1. Гравиметрический метод 56
Определение хинина гидрохлорида 57
Определение тиопентала натрия. 58
Определение прогестерона 58

4.2. Титриметрические методы 59
4.2.1. Кислотно-основное титрование в водных и неводных средах 60
4.2.1.1. Титрование в водной среде 63
4.2.1.1.1. Титрование кислот и солей слабых оснований и сильных кислот 63
Определение хлороводородной кислоты 64
Определение аскорбиновой кислоты 64
Определение ацетилсалициловой кислоты 64
Определение фенобарбитала 65
Определение борной кислоты 65
Определение аминокислот алифатического ряда 66
Определение глутаминовой кислоты 67
Определение некоторых лекарственных средств методом косвенной нейтрализации 67
Определение теофиллина 67
Определение этинилэстрадиола 67
Определение фенолов, енолов и спиртов методом ацетилирования 68
Определение диэтилстильбэстрола 68
Определение солей органических оснований 69
Определение пиридоксина гидрохлорида 69
Определение хинозола 69
4.2.1.1.2. Титрование оснований и солей сильных оснований и слабых кислот 70
Определение кодеина 70
Определение гексаметилентетрамина 70
Определение натрия бензоата и натрия салицилата 70
Определение барбитал-натрия 71
Определение сложных эфиров 71
Определение ацетилсалициловой кислоты 71
4.2.1.2. Титрование в неводных растворителях 72
4.2.1.2.1. Титрование оснований и их солей 74
Титрование оснований в уксусной ледяной и муравьиной кислотах 75
Определение леводопы 75
Определение пармидина 77
Определение метронидазола 77
Определение изониазида 78
Титрование оснований в уксусном ангидриде 79
Определение кофеина 80
Определение нитразепама 81
Определение солей органических оснований 81
Определение адреналина гидротартрата 82
Определение кодеина фосфата 83
Определение солей галогенводородных кислот 84
Определение эфедрина гидрохлорида 85
Определение эмоксипина 85
Определение хинина гидрохлорида 85
Определение сульфатов органических солей 87
Определение атропина сульфата 87
Определение хинина сульфата 88

Определение лекарственных веществ в таблетках. 91
Определение лекарственных веществ в растворах для инъекций 91
4.2.1.2.2. Титрование кислот 91
Определение фенобарбитала 93
Определение фурадонина. 94
Определение метилурацила 95
Определение тиопентал-натрия 96
4.2.2. Методы окисления-восстановления 97
4.2.2.1. Йодометрия 97
Определение йода 99
Определение натрия тиосульфата 99
Определение анальгина 99
Определение аскорбиновой кислоты 100
Определение кофеина в кофеин-бензоате натрия 100
Определение меди сульфата 101
Определение формальдегида и глюкозы 102
Определение раствора формальдегида 102
Определение глюкозы 102
Определение изониазида 103
4.2.2.2. Броматометрия 103
Определение резорцина. 104
Определение натрия салицилата. 104
Определение изониазида 105
4.2.2.3. Перманганатометрия 105
Определение раствора пероксида водорода 106
4.2.2.4. Цериметрия 106
Определение викасола. 107
Определение токоферола ацетата 108
4.2.3. Нитритометрия 109
Титрование с натрия нитритом 110
Определение сульфадиметоксина 110
Определение парацетамола. 111
Определение левомицетина 111
Определение новокаина гидрохлорида 112
Определение ниаламида 112
4.2.4. Метод осаждения (аргентометрия) 113
Метод Мора 113
Определение натрия хлорида и калия хлорида 113
Определение калия бромида и натрия бромида 114
Метод Фольгарда 114
Определение теофиллина в эуфиллине 114
Метод Фаянса. 115
Определение калия йодида и натрия йодида. 116
4.2.5. Комплексонометрия 116
4.2.5.1. Методы титрования растворами ЭДТА 118
Определение катионов магния. 120
Определение катионов висмута 121
Определение катиона цинка 121
Определение катиона кальция 121
Определение кальция хлорида 122
Определение кальция глюконата 123
Определение магния сульфата 123

4.2.6. Определение азота в органических соединениях методом Кьельдаля 123
4.2.6.1. Общая статья «Определение азота в органических соединениях методом Кьельдаля» по ГФ . . . 124
1. Метод Кьельдаля . . . 124
2. Микрометод Кьельдаля . . . 125
3. Метод Кьельдаля (обратное титрование) . . . 126
Определение дипрофиллина . . . 126
Определение никотинамида . . . 127
4.2.7. Метод сжигания веществ в колбе с кислородом . . . 128
Определение йода . . . 129
Определение тиреоидина . . . 129
4.2.8. Определение воды методом титрования реактивом К. Фишера . . . 130
Определение воды реактивом К. Фишера . . . 131
Определение воды в бензилпенициллина новокаиновой соли 132
Определение воды в оксациллина натриевой соли . . . 133

АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ . . . 134

Глава 5. Неорганические лекарственные средства . . . 134

5.1. Соединения кислорода . . . 134
5.1.1. Водорода пероксид . . . 134
Кислотные свойства водорода пероксида . . . 134
Окислительные свойства водорода пероксида. . . . 134
Восстановительные свойства водорода пероксида . . . 134
Образование надхромовых кислот. . . . 134

5.2. Галогены и их соединения . . . 135
5.2.1. Йод. . . . 135
5.2.2. Спиртовые растворы йода . . . 136
5.2.3. Хлороводородная кислота . . . 137
Восстановительные свойства хлороводородной кислоты . . . 137
5.2.4. Натрия и калия хлориды . . . 137
Реакции на ион натрия . . . 137
Реакция на ион натрия с гексагидроксостибат-ионом . . . 138
5.2.5. Натрия и калия бромиды . . . 138
5.2.6. Натрия и калия йодиды. . . . 138
Образование йодида свинца . . . 139

5.3. Соединения углерода . . . 139
5.3.1. Натрия гидрокарбонат . . . 139

5.4. Соединения бария, кальция, магния . . . 140
5.4.1. Бария сульфат . . . 140
Определение подлинности бария сульфата . . . 140
5.4.2. Кальция хлорид. Кальция сульфат жженый. Магния сульфат. Магния оксид . . . 140
Качественные реакции кальция хлорида и магния сульфата 140
Реакции определения подлинности ионов кальция, магния, хлорид- и сульфат-ионов . . . 141

5.5. Соединения бора . . . 141
Определение подлинности соединений бора . . . 141

5.6. Соединения висмута, цинка, меди, серебра и железа. 142
5.6.1. Висмута нитрат основной 142
Реакция с раствором аммиака 142
Реакция осаждения сульфидами. 142
Реакция комплексообразования с калия йодидом 142
Специфическая реакция на висмута нитрат основной. 143
5.6.2. Цинка оксид. Цинка сульфат 143
Реакция с раствором аммиака 143
Реакция осаждения сульфидами. 143
Реакция осаждения калия гексацианоферратом (II) 144
5.6.3. Серебра нитрат. 144
Реакция с раствором аммиака 144
Реакции осаждения 144
Реакция восстановления (серебряного зеркала). 144
Реакция серебряного зеркала 145
5.6.4. Коллоидные препараты серебра. Колларгол. Протаргол 145
Реакции коллоидных препаратов серебра 145
5.6.5. Меди сульфат. 145
Реакция с раствором аммиака 145
Реакция осаждения сульфидами 146
Реакция осаждения калия гексацианоферратом (II) 146
Реакция восстановления металлами. 146
Окрашивание пламени 146
5.6.6. Железа (II) сульфат 146
Реакция с раствором аммиака 147
Реакция осаждения с калия гексацианоферратом (III). 147
Реакция осаждения сульфидами 147
5.7. Схема анализа неизвестного лекарственного вещества неорганической природы. 147
Физические свойства 147
Химические свойства 149

Глава 6. Органические лекарственные средства 150
6.1. Алифатические и алициклические соединения 150
6.1.1. Альдегиды. 150
6.1.1.1. Реакции нуклеофильного присоединения 150
6.1.1.2. Реакции окисления 151
Реакции окисления альдегидов 152
6.1.1.3. Реакции нуклеофильного присоединения и конденсации 153
Реакция с хромотроповой кислотой. 153
Определение атропина сульфата. 154
6.1.2. Углеводы 154
6.1.2.1. Глюкоза 154
Особенности определения удельного вращения. 155
Химические свойства 155
Преобразование глюкозы в оксиметилфурфурол 156
6.1.3. Карбоновые кислоты и их производные 156
Образование комплексных соединений с солями тяжелых металлов 157
Образование сложных эфиров 157

6.1.4. Лактоны полиоксикарбоновых кислот (аскорбиновая кислота) 157
Реакции кислотного типа 158
Реакции окисления 158
6.1.5. Аминокислоты 159
Нингидриновая проба 161
Образование пирролидонкарбоновой кислоты 161
Обнаружение тиольной группировки 162
6.1.6. β-Лактамиды 162
6.1.6.1. Пенициллины 162
Химическое строение 162
Физические и физико-химические свойства 163
Химические свойства и реакции подлинности 163
Гидроксамовая реакция 163
Образование пенилловой и пеницилленовой кислот, их использование в анализе 163
Реакции для подтверждения катионов в солях пенициллинов . . 164
Реакция на калий 164
Реакция на натрий 164
Реакция на новокаин — основание в новокаиновой соли бензилпенициллина 164
Реакции на азотистое основание 165
Реакция некоторых пенициллинов с хромотроповой кислотой 165
Реакция с реактивом Марки 166
Реакция на остаток аминокислоты в ампициллине и амоксициллине 167
Реакция образования азокрасителя на амоксициллин 167
Испытания на чистоту 167
Определение йодсорбирующих примесей 167
Методы количественного определения 168
Йодометрический метод определения суммы пенициллинов в солях бензилпенициллина и в феноксиметилпенициллине 168
Приготовление 0,3 М раствора ацетатного буфера с pH 4,50 ± 0,05 170
Определение бензилпенициллина в его солях 170
Количественное определение бензилпенициллина калиевой соли 171
Количественное определение бензилпенициллина натриевой соли 172
Количественное определение бензилпенициллина новокаиновой соли 172
Определение суммы пенициллинов в феноксиметилпенициллине 173
Определение феноксиметилпенициллина 173
Спектрофотометрический метод определения ампициллина натриевой соли 173
Количественное определение оксациллина натриевой соли 174
Определение ампициллина 175
6.1.6.2. Цефалоспорины 175
Химическое строение 175

Физические и физико-химические свойства цефалоспоринов . . 175
Химические свойства 176
Реакции подлинности 176
Реакция окисления (за счет атома серы) 176
Гидроксамовая реакция (за счет β-лактамного кольца) 176
Реакции на остаток кислоты α-фениламиноуксусной цефалексина 176
Количественное определение (йодометрический метод) 176
6.1.7. Аминогликозиды 176
Физические и физико-химические свойства. 177
Химические свойства 177
Реакции подлинности 177
Стрептомицина сульфат 178
Мальтольная реакция на остаток стрептозы 178
Реакции на альдегидную группу в остатке L-стрептозы 178
Реакция конденсации с фенолами 179
Реакция конденсации и окисления с резорцином 180
Реакции на остатки гуанидина 180
Реакции на сульфаты с бария хлоридом 181
Количественное определение стрептомицина сульфата фотоэлектроколориметрическим методом на основе мальтольной реакции 181
6.1.8. Терпены 182
Взаимодействие с альдегидами в присутствии концентрированной кислоты серной с образованием различно окрашенных продуктов 182
Реакции подлинности сульфокамфокаина. 183
Дегидратация терпингидрата в присутствии серной кислоты 183
6.1.9. Производные циклопентанпергидрофенантрена. 183
6.1.9.1. Общие реакции карденолидов и стероидных гормонов. 183
Реакция с серной кислотой концентрированной 183
Реакция Либермана—Бурхарда 185
6.1.9.2. Определение подлинности карденолидов. 185
6.1.9.2.1. Реакции на агликон 185
Реакция Бальета 186
Реакция Раймонда 186
Реакция Легаля 186
6.1.9.2.2. Реакция на углеводы 186
Реакция с реактивом Фелинга 187
Реакции на 2,6-дезоксисахара 187
Реакция Келлера—Килиани 187
Реакция Пезеца. 187
6.1.9.3. Определение подлинности стероидных гормонов 188
6.1.9.3.1. Установление подлинности по Δ^4-3-оксогруппе 188
Поглощение в УФ-области спектра 188
Реакции присоединения—элиминирования. 188
6.1.9.3.2. Реакции, обусловленные наличием α-кетольной группировки 188
С реактивом Фелинга 188
С аммиачным раствором серебра нитрата 188
Реакция с 2,3,5-трифенилтетразолия хлоридом 188

6.1.9.3.3. Реакция, обусловленная сложноэфирной группой (гидроксамовая реакция) . . . 189
6.1.9.3.4. Реакции, обусловленные фенольным гидроксилом эстрогенов и их аналогов . . . 189
Образование азокрасителя . . . 190
6.1.9.3.5. Идентификация некоторых стероидных гормонов и карденолидов методом хроматографии в тонком слое сорбента . . 190
Определение стероидных гормонов . . . 190
Определение карденолидов . . . 190
6.1.10. Схема анализа неизвестного лекарственного вещества из класса алифатических и алициклических соединений . . . 191
Физические свойства . . . 191
Химические свойства . . . 192
Реакции гидролитического разложения и деструкции . . . 193
Реакции нуклеофильного присоединения, электрофильного замещения, конденсации и образование красителей . . . 193
Некоторые реакции на производные циклопентанпергидрофенантрена (сердечные гликозиды и их синтетические аналоги) . . . 194
6.2. Ароматические соединения . . . 195
6.2.1. Фенолы, хиноны, ароматические кислоты и их производные . . . 195
6.2.1.1. Фенол и его производные . . . 195
Кислотность фенола и образование солей . . . 196
Реакции с тяжелыми металлами . . . 196
Реакция с железа (III) хлоридом на фенолы . . . 196
Реакции электрофильного замещения . . . 197
Нитрование . . . 197
Бромирование . . . 197
Реакция сочетания фенолов с солью диазония в щелочной среде . . . 197
Реакции окисления . . . 198
Индофеноловая проба . . . 198
Нитрозирование (нитрозореакция Либермана) . . . 198
Реакции с формальдегидом и серной кислотой концентрированной . . . 199
Частные реакции . . . 199
Реакция тимола с азотной кислотой концентрированной . . . 199
Реакция тимола с хлороформом . . . 200
Реакция резорцина с фталиевым ангидридом . . . 200
6.2.1.2. Хиноны (викасол) . . . 201
Взаимодействие со щелочью . . . 201
Взаимодействие с кислотой . . . 201
6.2.1.3. Ароматические кислоты и их производные . . . 201
Кислотность ароматических кислот и образование солей . . . 202
Реакция с железа (III) хлоридом на бензоат-ион . . . 202
Реакция с железа (III) хлоридом на салицилат-ион . . . 203
Реакции с меди сульфатом . . . 204
Реакция с серебра нитратом . . . 204
Реакция выделения нерастворимой ароматической кислоты из натрия бензоата и салицилата . . . 204

Образование простых и сложных эфиров 204
Частные реакции 204
Реакции электрофильного замещения на салициловую кислоту
Бромирование 204
Реакции сочетания с солью диазония. 205
Реакции окисления 205
Индофеноловая проба. 205
Реакции с формальдегидом и серной кислотой концентрированной 205
Реакции гидролитического расщепления 205
Щелочной гидролиз 205
Кислотный гидролиз 206
Гидролиз под действием воды 206
Реакции на катионы 206
Определение натрия в натрия бензоате, натрия салицилате 206
Анализ экстемпоральных лекарственных форм, содержащих ароматические кислоты 206
ПРОПИСЬ 1 206
ПРОПИСЬ 2 207
ПРОПИСЬ 3 208
6.2.2. Тетрациклины 208
Реакция с серной кислотой концентрированной 210
Реакция изомеризации под действием натрия гидроксида . . 210
Реакция с железа (III) хлоридом 210
Реакция образования азокрасителя 210
Реакция образования ангидротетрациклина с хлороводородной кислотой концентрированной 210
6.2.3. Производные *пара*-аминофенола 210
Кислотные свойства 211
Реакция комплексообразования с железа (III) хлоридом . . . 211
Реакции окисления 211
Окисление калия дихроматом 211
Реакция окисления слабыми окислителями (без предварительного гидролиза). Реакция с серебра нитратом. . 211
Реакции конденсации и окисления. Реакция с реактивом Марки 211
Реакция гидролитического расщепления. 211
Реакция образования азокрасителя после кислотного гидролиза 211
Реакция замещения (без предварительного гидролиза). Реакция образования азокрасителя 212
6.2.4. Ароматические аминокислоты и их производные 212
Реакции, основанные на кислотно-основных свойствах. 212
Реакция диклофенака с кислотой 213
Реакция на натрия *пара*-аминосалицилат с железа (III) хлоридом 213
Реакции солеобразования натрия диклофенака. 213
Реакции на первичную ароматическую аминогруппу 213
Реакция диазотирования и азосочетания. 214
Сочетание с ароматическими аминами. 214
Сочетание с фенолами 214

Реакции окисления 214
Реакции окисления анестезина и новокаина гидрохлорида . . 214
Реакции окисления натрия диклофенака 215
Реакция конденсации с формальдегидом 215
Реакция на сложноэфирную группу (гидроксамовая проба) . . . 215
Частные реакции 216
Йодоформная проба на остаток этилового спирта (реакция на анестезин) 216
Реакции натрия *пара*-аминосалицилата и натрия диклофенака 216
6.2.5. Арилалкиламины и их производные 216
6.2.5.1. Производные фенилалкиламинов, оксифенилалкиламинов. . . 216
Кислотно-основные свойства 217
Выделение органического основания из солей 217
Реакция комплексообразования 217
Реакции окисления 218
6.2.5.2. Производные нитрофенилалкиламинов. Левомицетин. 218
Реакции восстановления нитрогруппы, диазотирования и азосочетания 218
Реакция гидролитического расщепления натрия гидроксидом 218
Реакция комплексообразования с меди (II) сульфатом 219
6.2.6. Йодированные производные ароматических и арилалифатических аминокислот 219
Кислотно-основные свойства 219
Реакции выявления органически связанного йода 219
Частные реакции 220
Реакция с нингидрином. 220
Реакция с натрия нитритом 220
6.2.7. Бензолсульфониламиды и их производные 220
Физические, физико-химические свойства 220
Общие химические свойства 221
Кислотно-основные свойства 221
Комплексообразование с солями тяжелых металлов 222
Гидролитическое расщепление. 223
Гидролиз в кислой среде букарбана 223
Реакция образования ауринового красителя с динатриевой солью хромотроповой кислоты 224
Частные реакции. Производные сульфаниламида 224
Реакция диазотирования и азосочетания. 224
Реакции окисления 225
Образование индофеноловых красителей 225
Пиролиз сульфаниламинов. 225
Частные реакции (уросульфан, фталазол) 225
6.2.8. Схема анализа неизвестного лекарственного вещества из класса ароматических соединений 226
Физические свойства 226
Растворимость в воде 227
Химические свойства 227
Реакции, обусловленные основными свойствами. 227
Кислотные свойства 227

6.3. Гетероциклические соединения 229
6.3.1. Производные фурана 229
Физико-химические свойства 229
Химические свойства и методы анализа 229
Кислотно-основные свойства 229
Реакция с водным раствором натрия гидроксида 231
Реакция подлинности фурадонина и фуразолидона 231
Гидролитическое расщепление 231
Методы количественного анализа 231
6.3.2. Производные бензопирана 232
6.3.2.1. Неодикумарин 232
Физико-химические свойства 232
Химические свойства и методы анализа 232
Кислотные свойства 232
Реакция с раствором железа (III) хлорида 232
Метод алкалиметрии 232
Кислотно-основное титрование в неводной среде 232
Гидролитическое разложение 233
6.2.3.2. Рутин (рутозид) 234
Физические свойства 234
Химические свойства и методы анализа 234
Реакции на фенольный гидроксил 234
Реакции на сахарный компонент 234
Окисление сахаров реактивом Фелинга 235
Образование цианидинового красителя (цианидиновая проба) 235
6.3.3. Производные пиразола 235
Физико-химические свойства антипирина 235
Химические свойства и методы анализа 236
Реакция комплексообразования 236
Реакции электрофильного замещения (с раствором йода и натрия нитрита в кислой среде) 236
Реакция образования нитрозоантипирина 237
6.3.3.1. Анальгин (метамизол-натрий) 237
Физико-химические свойства 237
Химические свойства и методы анализа 237
Способность к окислению 237
Взаимодействие с калия йодатом в кислой среде 237
Реакция с раствором серебра нитрата 237
Взаимодействие с раствором йода 238
Окисление хлорамином (или известью хлорной) 238
Образование берлинской лазури 238
Реакция гидролитического расщепления 238
6.3.3.2. Бутадион (фенилбутазон) 239
Физические свойства 239
Химические свойства и методы анализа 239
Кислотно-основные свойства 239
Реакция с раствором меди (II) сульфата 240
Способность к окислению 240
Реакция окисления бутадиона 240
Реакции электрофильного замещения 241
Количественное определение бутадиона 241

6.3.4. Производные бензимидазола 241
6.3.4.1. Дибазол (бендазола гидрохлорид) 241
Физико-химические свойства 241
Химические свойства и оценка качества 241
Реакции с общеалкалоидными реактивами 241
Реакция с раствором йода в кислой среде 242
Кислотные свойства дибазола 242
Количественное определение дибазола 242
6.3.5. Производные пиридина 242
Общие реакции 242
Пиролиз 242
Получение производного глутаконового альдегида (реакция Цинке) 243
Образование дианилглутаконового альдегида 243
Частные реакции 243
Реакции кислотно-основного типа 243
Реакция с никотиновой кислотой 243
Реакция комплексообразования с железа (III) хлоридом . . . 243
Окислительно-восстановительные реакции 244
Взаимодействие изониазида с сульфатом меди 244
Реакции гидролитического расщепления 244
Реакции электрофильного замещения 245
6.3.6. Производные хинолина 245
Таллейохинная проба 245
Образование эритрохина 245
Флуоресценция сернокислых растворов 245
Образование герепатита 245
6.3.6.1. Производные 8-оксихинолина 246
Выделение основания (8-оксихинолина) 246
Реакции на фенольный гидроксил 246
Реакция с солью диазония 246
Реакция комплексообразования хинозола с солями магния, меди, железа 246
6.3.6.2. Производные 4-аминохинолина 247
Окисление хлорохина 247
6.3.6.3. Производные 4-хинолона 247
Определение подлинности 247
6.3.7. Производные изохинолина 247
6.3.7.1. Производные бензилизохинолина 247
Восстановительные свойства папаверина гидрохлорида 247
Коралиновая проба 248
6.3.7.2. Производные фенантренизохинолина 248
6.3.8. Производные пиримидина 248
Реакция гидролитического расщепления 248
Кислотные свойства 249
Взаимодействие кислотных форм барбитуратов с раствором щелочи 249
Гидролиз натриевых солей — производных барбитуровой кислоты 249
Выделение кислотной формы барбитуратов из натриевых солей 250

Реакции комплексообразования с солями тяжелых металлов. . . 250
Реакция комплексообразования раствором серебра нитрата 250
Реакция комплексообразования раствором кобальта нитрата 250
Реакция комплексообразования с раствором меди сульфата 251
Реакции конденсации барбитуратов с альдегидами. 252
Частные реакции 253
Обнаружение фенобарбитала 253
Обнаружение серы в тиопентале натрия 253
Реакция гексенала на непредельную связь. 253
Реакция гексенала с раствором железа (III) хлорида и меди сульфата 253
Реакция гексамидина с раствором динатриевой соли хромотроповой кислоты 254
Реакции производных пиримидин-2,4-диона 254
6.3.9. Производные пиримидилметилтиазола 254
6.3.9.1. Тиамина хлорид (бромид) 254
Реакция с общеалкалоидными осадительными реактивами 254
Гидролитическое расщепление щелочью. 254
Окисление тиамина в тиохром 255
6.3.10. Производные пурина 256
Кислотно-основные свойства 256
Доказательство основных свойств. 256
Доказательство кислотных свойств 257
Реакция образования мурексида. 257
Реакция образования азокрасителя на теофиллин 258
Определение этилендиамина в эуфиллине. 259
Ультрафиолетовые спектры поглощения 259
6.3.11. Производные птеридина 259
6.3.11.1. Фолиевая кислота 259
Кислотно-основные свойства 259
Способность к окислению 260
Реакция образования азокрасителя 260
6.3.12. Производные изоаллоксазина 261
6.3.12.1. Рибофлавин. 261
Физико-химические свойства 261
Химические свойства и реакции подлинности 261
Кислотно-основные свойства и реакции комплексообразования 261
Реакция комплексообразования с серебра нитратом. 261
Окислительно-восстановительные свойства. 261
Идентификация рибофлавина 262
Взаимодействие с кислотой серной концентрированной . . . 262
6.3.13. Производные фенотиазина. 263
Определение подлинности 263
Выделение оснований при действии растворов щелочей . . . 263
Образование пикратов 263
Реакция окисления 263
6.3.14. Производные 1,4-бензодиазепина. 264
Химические свойства и определение подлинности 264
Кислотно-основные свойства 264
Флуоресценция окрашенных солей 1,4-бензодиазепинов 264
Гидролитическое расщепление. 265

Образование азокрасителя после кислотного гидролиза . . . 266
Щелочной гидролиз . . . 267
Реакции на галогены . . . 268
Образование окрашенных плавов . . . 268
6.3.15. Схема анализа неизвестного лекарственного вещества из класса гетероциклических соединений . . . 268
Описание объекта анализа . . . 268
Растворимость образца в воде . . . 269
Химические испытания кислотно-основного типа . . . 269
Этапы работы . . . 269
Образование растворимых солей . . . 269
Выделение осадков органических кислот и оснований из их солей . . . 270
Образование солей и комплексов с ионами тяжелых металлов . . . 270
Осадочные реакции с общеалкалоидными осадительными реактивами . . . 271
Химические испытания окислительно-восстановительного типа . . . 271
Реакции гидролитического разложения . . . 272
Реакция образования азокрасителя . . . 272
Реакции получения индофенолового и ауринового красителя 272
Вывод . . . 272
Схема проведения анализа . . . 273

Глава 7. Фармацевтический анализ лекарственных форм промышленного и внутриаптечного производства . . . 274

7.1. Анализ лекарственных форм промышленного производства . . . 274
7.1.1. Таблетки . . . 274
7.1.1.1. Общие требования к качеству таблеток по ГФ . . . 274
Определение количественного содержания лекарственных веществ в таблетках . . . 275
Испытание однородности дозирования . . . 275
7.1.1.2. Общие требования к качеству таблеток по Международной Фармакопее (МФ III, т. 4) . . . 276
Визуальная проверка . . . 276
Маркировка . . . 276
Хранение . . . 277
Требования к конкретным типам таблеток . . . 277
Таблетки без оболочки . . . 277
Растворимые таблетки (таблетки для приготовления растворов) . . . 277
Шипучие таблетки . . . 277
Таблетки для использования в полости рта (подъязычные, защечные) и жевательные таблетки . . . 278
Таблетки, покрытые оболочкой . . . 278
Таблетки длительного действия . . . 279
Таблетки с кишечнорастворимой оболочкой . . . 279
7.1.1.3. Таблетки натрия *пара*-аминосалицилата по 0,5 г, покрытые оболочкой . . . 279

7.1.1.4. Таблетки дибазола по 0,002 г, 0,003 г, 0,004 г и 0,02 г. 280
Приготовление раствора рабочего стандартного образца дибазола 281
7.1.1.5. Таблетки никотиновой кислоты по 0,05 г 281
7.1.1.6. Таблетки фурадонина 0,05 г 282
7.1.1.7. Таблетки парацетамола 0,2 г 283
7.1.2. Парентеральные лекарственные формы 284
7.1.2.1. Общие требования по ГФ 284
7.1.2.2. Общие требования по МФ III, т. 4 285
Требования к определенным категориям парентеральных лекарственных средств 288
1. Лекарственные средства для инъекций 288
2. Лекарственные средства для внутривенного вливания . . . 288
3. Порошки для инъекций 289
7.1.2.3. Растворы для инъекций 289
Раствор изониазида 10% для инъекций. 289
Раствор анальгина 25% и 50% для инъекций. 290
Раствор никотиновой кислоты 1% для инъекций. 291
7.1.2.4. Порошки для инъекций 292
Бензилпенициллина калиевой соли порошок для инъекций 292
7.2. Анализ лекарственных средств внутриаптечного производства . . 294
Жидкие лекарственные формы 298
Порошки 298
Мази 298
7.2.1. Анализ однокомпонентных жидких лекарственных форм (концентраты, микстуры, скоропортящиеся и нестойкие лекарственные формы) 301
Раствор аммония хлорида 20% 301
Раствор гексаметилентетрамина 10%; 2% 301
Растворы калия бромида 20%; 3% 302
Растворы калия йодида 20%; 3%; 2% 302
Раствор калия хлорида 10% 302
Растворы кальция хлорида 50%; 10% 303
Раствор натрия хлорида изотонический 0,9% 303
Растворы натрия бромида 20%; 3% 303
Растворы натрия йодида 2%; 3% 303
Раствор натрия бензоата 10%. 304
Раствор натрия гидрокарбоната 5% 304
Раствор натрия салицилата 10% 304
Раствор натрия тиосульфата 60%; 30% 304
Раствор хлористоводородной кислоты 10%; 2%. 305
Раствор аскорбиновой кислоты 5%; 2% 305
Раствор кофеин-бензоата натрия 10% 305
Раствор магния сульфата 50% 306
Раствор глюкозы 5% 306
Раствор протаргола 2% 306
Раствор новокаина гидрохлорида 2%; 1%; 0,5%; 0,25% 306
Раствор хлоралгидрата 10% 307
Раствор водорода пероксида 3% 308
Раствор йода спиртовой 5%. 308

Раствор формальдегида 308
7.2.2. Анализ лекарственных смесей. Общие положения 309
7.2.3. Анализ многокомпонентных жидких лекарственных форм 310
Раствора кальция хлорида 10,0—200,0,
калия йодида
калия бромида по 4,0 310
Раствор фурацилина 0,02% — 10,0
натрия хлорида 0,09 311
Раствора цинка сульфата 0,25% — 10,0
борной кислоты 0,2 312
Раствор цинка сульфата 0,25% — 10,0
борной кислоты 0,2
резорцина 0,05 313
Хлористоводородной кислоты разведенной 4,4 — 100,0
натрия хлорида 5,2 313
Раствора хлористоводородной кислоты 1% — 200,0
аскорбиновой кислоты 1,0 314
Натрия гидрокарбоната 0,2
натрия тетрабората 0,1
воды очищенной 10,0 314
7.2.4. Анализ порошков 315
Дибазола 0,03
сахара 0,25 315
Папаверина гидрохлорида 0,02
сахара 0,25 315
Глутаминовой кислоты и сахара по 0,2 316
Бутадиона 0,1
сахара 0,2 316
Аскорбиновой кислоты 0,1
глюкозы 0,5 316
7.2.5. Анализ мазей 317
Мазь борная 2% 317

Глава 8. Вопросы и задачи 318

ПРИЛОЖЕНИЯ 327

Приложение 1. Рефрактометрические таблицы 327

Приложение 2. Меры предосторожности при работе в лаборатории и оказание первой медицинской помощи 334

Фармацевтическая химия — одна из ведущих профильных дисциплин в системе высшего фармацевтического образования.

Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии составлено на основе многолетнего опыта работы студенческого практикума по фармацевтической химии фармацевтического факультета Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова.

Пособие содержит методики синтеза веществ различных классов. Изложены общие правила и методы работы в органическом практикуме, даны общие указания по интерпретации спектров. Руководство помогает сформировать навыки выполнения всех видов фармакопейного анализа и умения использовать их в практической деятельности, связанной с контролем качества и стандартизацией лекарственных средств.

Подготовлено в комплекте с **учебником «Фармацевтическая химия»** (под редакцией Г. В. Раменской), написанным сотрудниками кафедры фармацевтической и токсикологической химии фармацевтического факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова. Комплект отвечает всем требованиям к современному учебнику и соответствует Федеральному государственному образовательному стандарту высшего профессионального образования последнего поколения.