

Chimica Analitica Farmaceutica

Teresa GIANFERRARA

PARTE 1

La Chimica Analitica è la disciplina scientifica che sviluppa e applica metodi, strumenti e strategie per ottenere informazioni sulla composizione e natura della materia nello spazio e nel tempo.

In particolare, la Chimica Analitica include la separazione, l'identificazione (analisi qualitativa) e la determinazione quantitativa (analisi quantitativa) dei componenti di un campione di materia.

La Chimica Analitica risponde a due fondamentali domande:

1. che tipo di analita è presente nel campione?
2. a che concentrazioni l'analita è presente nel campione?

La Chimica Analitica è la disciplina scientifica che sviluppa e applica metodi, strumenti e strategie per ottenere informazioni sulla composizione e natura della materia nello spazio e nel tempo.

SI INDIVIDUANO DUE LIVELLI DI ANALISI:

Analisi qualitativa → È il processo di identificazione delle specie presenti nel campione

Analisi quantitativa → È il processo che serve a stabilire in termini numerici la quantità di uno o più componenti presenti in un campione.

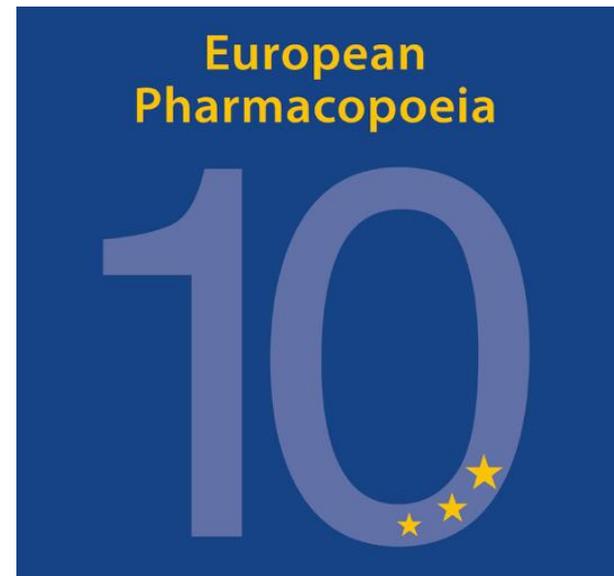
Chimica Analitica **FARMACEUTICA...?**

Farmacopea!

Farmacopea Ufficiale della
Repubblica Italiana



European Pharmacopoeia



The International Pharmacopoeia

La World Health Organization (WHO) definisce nel 1952 la Farmacopea come:

"La norma farmaceutica obbligatoria destinata ad assicurare in un'unità politica, l'uniformità della origine, della composizione, della concentrazione dei medicinali".



The International Pharmacopoeia (Ph. Int.) constitutes a collection of recommended procedures for analysis and specifications for the determination of pharmaceutical substances and dosage forms that is intended to serve as source material for reference or adaptation by any WHO Member State wishing to establish pharmaceutical requirements. The pharmacopoeia, or any part of it, shall have legal status, whenever a national or regional authority expressly introduces it into appropriate legislation. Further explanation or the role of *The International Pharmacopoeia* is provided in the paragraphs entitled "Scope and function" at the end of the Preface of this edition.

Compared to other pharmacopoeias, priority is given to medicines included in the WHO Model List of Essential Medicines and to medicines which are important for WHO health programmes and for which other pharmacopoeias do not offer any test specifications. The quality control specifications published in *The International Pharmacopoeia* are developed independently via an international consultative procedure. The needs of developing countries are taken into account. The ultimate goal of *The International Pharmacopoeia* is to provide quality control specifications so as to help enabling access to quality medicines worldwide.

[International Pharmacopoeia](#)

Farmacopea Ufficiale

Testi in vigore:

FU XII edizione italiana

in vigore dal 31 marzo 2009 (G.U. n. 304 del 31-12-2008).

Aggiornamento e correzione della XII Edizione della Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana

Ph Eur 10th Edition

in vigore da luglio 2019

(versione corrente 10.8 luglio 2022)

(Ph Eur 11th Edition → gennaio 2023)



Ministero della Salute

La Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana costituisce il “codice farmaceutico italiano”, inteso come il complesso di disposizioni tecnico/scientifiche e amministrative di cui il farmacista si serve, per il controllo della qualità dei medicinali, delle sostanze e/o dei preparati finali, attraverso metodi di verifica analitica e tecnologica delle specifiche di qualità, dei metodi di preparazione o della formulazione.

Oltre a definire le specifiche di qualità e tecnologiche delle sostanze e dei metodi di preparazione dei medicinali in farmacia, in armonia con le norme previste dalla Farmacopea Europea, la Farmacopea Italiana, tra l’altro, identifica i medicinali di cui le farmacie devono essere provvisti obbligatoriamente, le apparecchiature e gli utensili indispensabili, nonché le altre regole volte a garantire l’esercizio corretto della farmacia.

Si tratta di un testo indispensabile alla professione del farmacista, la cui detenzione in farmacia, è obbligatoria. È, inoltre, ostensibile al pubblico: pochi sanno infatti che chiunque voglia consultarla può richiederne la visione.

Farmacopea Ufficiale

→ ↻ iss.it/farmacopea-ufficiale-italiana

Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana

🕒 Pubblicato 20/01/2020 - Modificato 05/01/2022

La qualità delle sostanze per uso farmaceutico, come garanzia per la loro sicurezza d'uso ed efficacia, deve essere valutata in base a norme continuamente aggiornate nei confronti del processo scientifico e tecnologico, pubblicate nella farmacopea di riferimento.

Per i Paesi dell'Unione Europea tale farmacopea è costituita dai testi in vigore della Farmacopea Europea e delle eventuali farmacopee nazionali quali, in Italia, la Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana e il suo Segretariato.

Il Segretariato è una struttura tecnica che coordina le attività relative alla revisione e all'elaborazione della Farmacopea ufficiale e al recepimento della Farmacopea Europea, inoltre, costituisce l'interfaccia nazionale con la Farmacopea Europea e con il Direttorato europeo per la qualità dei medicinali (European Directorate for the Quality of Medicines, EDQM) per tutte le attività della Commissione della Farmacopea Europea e dei Gruppi di esperti ad essa relativi.

Farmacopea Ufficiale

È un **codice farmaceutico**, cioè un **testo di riferimento in materia di farmaci**.

- DISPOSIZIONI TECNICHE ED AMMINISTRATIVE per il **controllo della qualità** dei *medicamenti, sostanze e preparati finali*, mediante l'indicazione di **metodiche di verifica analitica e tecnologica**, delle **specifiche di qualità**, dei **metodi di preparazione** o della **formulazione**
- ELENCO UFFICIALE in cui sono registrati i **nomi di tutti i preparati medicinali** in uso, con la **descrizione** delle loro **formule**, dei **requisiti analitici**, dei **metodi di preparazione**
- DISPOSIZIONI OPPORTUNE E NECESSARIE a regolare l'esercizio della farmacia

Farmacopea Europea

<https://pheur.edqm.eu/home>

Table of contents ↻

- European Pharmacopoeia...
- 00 Introduction
- 01 General notices
- 02 Methods of analysis
- 03 Materials for contain...
- 04 Reagents
- 05 General Texts
- 06 General Monographs
- 07 Dosage forms
- 08 Vaccines
- 09 Immunosera
- 10 Radiopharmaceutica...
- 11 Sutures
- 12 Herbal drugs and he...
- 13 Homoeopathic prep...
- 14 Monographs A-C**
- 15 Monographs D-K
- 16 Monographs L-P
- 17 Monographs Q-Z
- 18 Index

EUROPEAN PHARMACOPOEIA 10.5

edqm
European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare | Direction européenne de la qualité des médicaments & soins de santé

TERESA GIANFERRARA ▾

My queries ▾

monografie delle sostanze

riportano le caratteristiche delle sostanze per uso farmaceutico ed i requisiti di qualità cui esse devono soddisfare

Implementation date: e.g. 01/2020 (10.0) Correction date: e.g. 01/2020 (10.0)

Chemical formula: e.g. C₁₃H₁₇NO₄,H₂O

Section content

Subsection content

Farmacopea Europea

monografie delle sostanze

- *NOME COMPOSTO* (inglese e latino)
- *FORMULA* (bruta, di struttura) e *MASSA MOLECOLARE*
- ***DEFINIZIONE***
- *CARATTERI*: stato fisico, solubilità, punto di fusione
- *IDENTIFICAZIONE*: conferma, con accettabile livello di sicurezza, che il prodotto è conforme alla descrizione riportata sull'etichetta
- *SAGGI*: ad esempio potere rotatorio specifico, HPLC
- ***DETERMINAZIONE QUANTITATIVA*: titolazione**
- *CONSERVAZIONE*: condizioni ottimali di conservazione
- *IMPUREZZE*



Document en Français



PDF



Knowledge Database

General Notices apply to all monographs and other texts.
 See the information section on [general monographs](#).

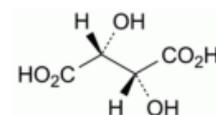
Tools ▾



01/2017:0460

TARTARIC ACID

Acidum tartaricum

C₄H₆O₆M_r 150.1

[87-69-4]

DEFINITION

(2R,3R)-2,3-Dihydroxybutanedioic acid.

The substance is of natural origin, obtained by extraction of lees during winemaking.

Content: 99.5 per cent to 101.0 per cent (dried substance).**CHARACTERS***Appearance*: white or almost white, crystalline powder or colourless crystals.*Solubility*: very soluble in water, freely soluble in ethanol (96 per cent).



IDENTIFICATION

- A. Solution S (see Tests) is strongly acid (2.2.4).
B. It gives the reactions of tartrates (2.3.1).

TESTS

Solution S. Dissolve 5.0 g in [distilled water R](#) and dilute to 50 mL with the same solvent.

Appearance of solution. Solution S is clear (2.2.1) and not more intensely coloured than reference solution Y₆ (2.2.2, Method II).

Specific optical rotation (2.2.7): + 12.0 to + 12.8 (dried substance).

Dissolve 5.00 g in [water R](#) and dilute to 25.0 mL with the same solvent.

Oxalic acid: maximum 360 ppm, calculated as anhydrous oxalic acid.

Dissolve 0.80 g in 4 mL of [water R](#). Add 3 mL of [hydrochloric acid R](#) and 1 g of [zinc R](#) in granules and boil for 1 min. Allow to stand for 2 min. Collect the liquid in a test-tube containing 0.25 mL of a 10 g/L solution of [phenylhydrazine hydrochloride R](#) and heat to boiling. Cool rapidly, transfer to a graduated cylinder and add an equal volume of [hydrochloric acid R](#) and 0.25 mL of a 50 g/L solution of [potassium ferricyanide R](#). Shake and allow to stand for 30 min. Any pink colour in the solution is not more intense than that in a standard prepared at the same time in the same manner using 4 mL of a 0.1 g/L solution of [oxalic acid R](#).

Chlorides (2.4.4): maximum 100 ppm.

Dilute 5 mL of solution S to 15 mL with [water R](#).

Sulfates (2.4.13): maximum 150 ppm.

Dilute 10 mL of solution S to 15 mL with [distilled water R](#).

Calcium (2.4.3): maximum 200 ppm.

To 5 mL of solution S add 10 mL of a 50 g/L solution of [sodium acetate R](#) in [distilled water R](#).

Loss on drying (2.2.32): maximum 0.2 per cent, determined on 1.000 g by drying in an oven at 105 °C.

Sulfated ash (2.4.14): maximum 0.1 per cent, determined on 1.0 g.

ASSAY

Dissolve 0.650 g in 25 mL of [water R](#). Titrate with 1 M [sodium hydroxide](#) using 0.5 mL of [phenolphthalein solution R](#) as indicator, until a pink colour is obtained.

1 mL of 1 M [sodium hydroxide](#) is equivalent to 75.05 mg of C₄H₆O₆.



Document
en Français



PDF



Knowledge
Database

General Notices apply to all monographs and other texts.
See the information section on [general monographs](#).

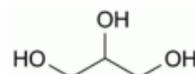
 Tools ▾



01/2019:0496
corrected 10.0

GLYCEROL

Glycerolum



$C_3H_8O_3$

[56-81-5]

M_r 92.1

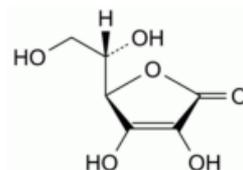
DEFINITION

Propane-1,2,3-triol.

Content: 98.0 per cent *m/m* to 101.0 per cent *m/m* (anhydrous substance).

ASCORBIC ACID

Acidum ascorbicum



$C_6H_8O_6$

[50-81-7]

M_r 176.1

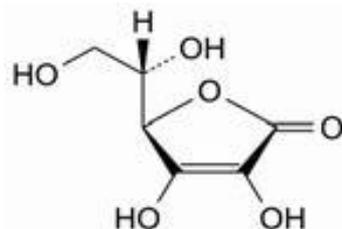
DEFINITION

(5*R*)-5-[(1*S*)-1,2-Dihydroxyethyl]-3,4-dihydroxyfuran-2(5*H*)-one.

Content: 99.0 per cent to 100.5 per cent.



ASCORBIC ACID



$C_6H_8O_6$

Mr 176.1

(5*R*)-5-[(1*S*)-1,2-Dihydroxyethyl]-3,4-dihydroxyfuran-2(5*H*)-one

Content: 99.0 per cent to 100.5 per cent.

ASSAY

Dissolve 0.150 g in a mixture of 10 mL of *dilute sulfuric acid R* and 80 mL of *carbon dioxide-free water R*. Add 1 mL of *starch solution R*. Titrate with 0.05 M *iodine* until a persistent violet-blue colour is obtained.

1 mL of 0.05 M iodine is equivalent to 8.81 mg of $C_6H_8O_6$.



Monographs ▶ Pharmaceutical substances

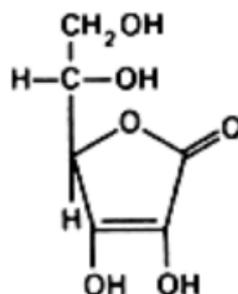
PDF format

Ascorbic acid (Acidum ascorbicum)

Molecular formula. $C_6H_8O_6$

Relative molecular mass. 176.1

Graphic formula.



Definition. Ascorbic acid contains not less than 99.0% and not more than 100.5% of $C_6H_8O_6$.

Assay. Dissolve about 0.20 g, accurately weighed, in a mixture of 25 mL of carbon-dioxide-free water R and 25 mL of sulfuric acid (~100 g/l) TS. Titrate the solution at once with iodine (0.05 mol/l) VS using starch TS as indicator, added towards the end of the titration, until a persistent blue colour is obtained. Each mL of iodine (0.05 mol/l) VS is equivalent to 8.806 mg of $C_6H_8O_6$.



Document
en Français



PDF



Knowledge
Database

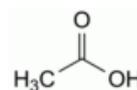


General Notices apply to all monographs and other texts.
 See the information section on [general monographs](#).

01/2017:0590

ACETIC ACID, GLACIAL

Acidum aceticum glaciale

C₂H₄O₂M_r 60.1

[64-19-7]

DEFINITION

Content: 99.0 per cent m/m to 100.5 per cent m/m.



Document
en Français



PDF



Knowledge
Database

[General Notices](#) apply to all monographs and other texts.
See the information section on [general monographs](#).

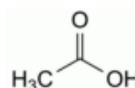
 Tools ▾



01/2017:0590

ACETIC ACID, GLACIAL

Acidum aceticum glaciale



$C_2H_4O_2$

M_r 60.1

[64-19-7]

ASSAY

Weigh accurately a conical flask with a ground-glass stopper containing 25 mL of water R. Add 1.0 mL of the substance to be examined and weigh again accurately. Add 0.5 mL of phenolphthalein solution R and titrate with 1 M sodium hydroxide.

1 mL of 1 M sodium hydroxide is equivalent to 60.1 mg of $C_2H_4O_2$.



Document
en Français



PDF



Knowledge
Database

General Notices apply to all monographs and other texts.
See the information section on [general monographs](#).

 Tools ▾



01/2017:0002

HYDROCHLORIC ACID, CONCENTRATED

Acidum hydrochloridum concentratum

HCl

M_r 36.46

[7647-01-0]

DEFINITION

Content: 35.0 per cent m/m to 39.0 per cent m/m.



Document
en Français



PDF



Knowledge
Database

General Notices apply to all monographs and other texts.
See the information section on [general monographs](#).



01/2017:0002

HYDROCHLORIC ACID, CONCENTRATED

Acidum hydrochloridum concentratum

HCl

M_r 36.46

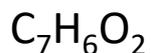
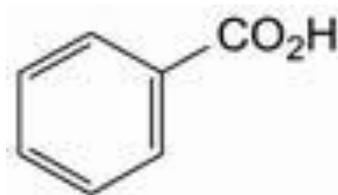
[7647-01-0]

ASSAY

Weigh accurately a ground-glass-stoppered flask containing 30 mL of [water R](#). Introduce 1.5 mL of the acid to be examined and weigh again. Titrate with 1 M [sodium hydroxide](#),  determining the end-point potentiometrically (2.2.20) .

1 mL of 1 M [sodium hydroxide](#) is equivalent to 36.46 mg of HCl.

BENZOIC ACID



Mr 122.1

Benzenecarboxylic acid.

Content: 99.0 per cent to 100.5 per cent.

ASSAY

Dissolve 0.200 g in 20 mL of *ethanol (96 per cent) R* and titrate with 0.1 M sodium hydroxide, using 0.1 mL of *phenol red solution R* as indicator, until the colour changes from yellow to violet-red.

1 mL of 0.1 M sodium hydroxide is equivalent to 12.21 mg of C₇H₆O₂.

SODIUM CHLORIDE

NaCl

Mr 58.44

Content: 99.0 per cent to 100.5 per cent (dried substance).

ASSAY

Dissolve 50.0 mg in *water R* and dilute to 50 mL with the same solvent. Titrate with *0.1 M silver nitrate* determining the end-point potentiometrically.

1 mL of *0.1 M silver nitrate* is equivalent to 5.844 mg of NaCl.

Definizione

Riporta il nome chimico e i **limiti del contenuto (intervallo di purezza)**.

Può essere calcolato sul materiale 'dried o sul materiale 'anhydrous'.

Differenze:

The term '**dried substance**' takes into account the **loss on drying test** (including class 3 solvents), whereas '**anhydrous substance**' refers to the result obtained by **water determination**.

Acetic acid
Heptane
Acetone
Isobutyl acetate
Anisole
Isopropyl acetate
1-Butanol
Methyl acetate
2-Butanol
3-Methyl-1-butanol
Butyl acetate
Methylethylketone
tert-Butylmethyl ether
Methylisobutylketone

Cumene
2-Methyl-1-propanol
Dimethyl sulfoxide
Pentane
Ethanol
1-Pentanol
Ethyl acetate
1-Propanol
Ethyl ether
2-Propanol
Ethyl formate
Propyl acetate
Formic Acid



Class 3 Residual Solvents

Definizione

Gli intervalli di purezza dipendono dalla sostanza:

- più ristretti per una sostanza sintetica
- meno ristretti per una sostanza naturale (es. antibiotico ottenuto per fermentazione).

La tecnica analitica influenza i limiti del contenuto:

- Titolazioni classiche → 99-101% → più riproducibili
- Analisi UV-vis → 97-103% → precisione più limitata
- Metodi cromatografici liquidi (LC) → 98-102% → le impurezze non contribuiscono al valore finale del dosaggio

“A non-specific assay can also be applied provided that it is justified and that other supporting analytical procedures are used to achieve overall specificity, for example, a combination of a volumetric titration and a suitable selective test for impurities.”

Ph. Eur. → combinare un metodo di analisi meno specifico con un test cromatografico più specifico per le sostanze correlate.

Vantaggio delle titolazioni → non è necessaria una sostanza di riferimento con un contenuto dichiarato ufficialmente (test più costosi!). Svantaggi → buona precisione nel dosaggio, minore accuratezza a causa dell'interferenza delle impurezze

Sostanze di riferimento → devono essere esaminate per determinare il contenuto del principio attivo → si eseguono titolazioni, cromatografia liquida e/o altre tecniche per determinare le impurezze, perdita all'essiccamento e/o il contenuto di acqua e gascromatografia (GC) per determinare i componenti volatili.

Considerazioni generali sui metodi di analisi

I metodi di analisi non devono essere sensibili, ma devono essere accurati e riproducibili. La specificità contribuisce a una migliore precisione.

I saggi UV sono quasi assenti nelle nuove monografie. I metodi UV utilizzano valori di assorbanza specifici o una sostanza di riferimento. Quest'ultimo porta a una migliore riproducibilità, ma ovviamente è più costoso. I metodi UV non sono selettivi.

I metodi di titolazione sono riproducibili, ma non molto accurati poiché anche le impurità possono reagire.

I test LC sono ora introdotti più frequentemente, in primo luogo perché vengono utilizzati anche per test simultanei di sostanze correlate, ma anche perché sono più selettivi e accurati. Un altro argomento a favore di LC è che la parte attiva della molecola è determinata, mentre in molte titolazioni il controione è titolato. Inizialmente, LC è stato introdotto per gli antibiotici naturali semisintetici e meno complessi, ma più recentemente LC viene utilizzato anche per quelli più complessi e quando necessario vengono sommati diversi componenti attivi per dare il valore del contenuto finale.