

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
**"Приволжский исследовательский медицинский университет"**  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

---

Кафедра фармацевтической химии и фармакогнозии

**Фармакопейный анализ неорганических  
лекарственных веществ.**

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Нижний Новгород  
2018

УДК 615.31:546

ББК 52.81

Ф-247

СОСТАВИТЕЛИ:

**Мельникова Нина Борисовна** – д.х.н., профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

**Жильцова Ольга Евгеньевна** – к.х.н., доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

**Музыкаина Валентина Михайловна** – к.фарм.н., старший преподаватель кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

**Пантелеев Дмитрий Александрович** – к.х.н., доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

**Гордецов Александр Сергеевич** – д.х.н., профессор, заведующий кафедрой общей химии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

**Спицкая Ирина Вячеславовна** – к.фарм.н., директор Государственного автономного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Нижегородский областной центр по контролю качества и сертификации лекарственных средств»

Ф-247      Фармакопейный анализ неорганических лекарственных веществ : учебное пособие / Н.Б. Мельникова, О.Е. Жильцова, В.М. Музыкаина и др. – Нижний Новгород: Изд-во «ПИМУ», 2018. – 120 с.

Методические рекомендации к лабораторно-практическим занятиям составлены для студентов 3 курса фармацевтического факультета по изучению особенностей фармакопейного анализа неорганических лекарственных веществ. В пособии рассмотрены методики оценки качества неорганических лекарственных веществ для установления их подлинности, доброкачественности и количественного содержания в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи и действующих фармакопейных статей.

Утверждено и рекомендовано к изданию цикловой методической комиссией по фармацевтическим дисциплинам (протокол № \_ от « » \_\_\_\_\_ 2018 г.) и центральным методическим советом ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (протокол № \_ от « » \_\_\_\_\_ 2018 г.)

© Мельникова Н.Б., Жильцова О.Е., Музыкаина В.М., Пантелеев Д.А., 2018

© Приволжский исследовательский медицинский университет, 2018

ISBN

## Содержание

Занятие 1. Определение качества лекарственных веществ по внешнему виду, растворимости, потери в массе при высушивании. ....	4
Занятие 2. Определение качества лекарственных веществ по окраски, прозрачности и степени мутности. Тест на растворение твердых лекарственных форм. ....	11
Занятие 3. Определение подлинности неорганических лекарственных веществ. ....	23
Занятие 4. Определение примесей неорганических ионов в лекарственных веществах .....	33
Занятие 5-6. Приготовление реактивов, индикаторов, буферных и титрованных растворов .....	48
Занятие 7. Анализ воды очищенной. ....	65
Занятие 8. Применение аргентометрии в фармацевтическом анализе галогенсодержащих лекарственных веществ неорганической природы. ....	71
Занятие 9. Применение перманганатометрии в фармацевтическом анализе лекарственных веществ соединений элементов VI и V групп периодической системы Д.И. Менделеева. ....	83
Занятие 10. Кислотно-основной метод титрования в фармацевтическом анализе. Фармакопейный анализ лекарственных веществ соединений элементов III группы периодической системы Д.И. Менделеева. ....	88
Занятие 11. Применение комплексонометрии в фармацевтическом анализе. Фармакопейный анализ лекарственных веществ соединений элементов V и II групп периодической системы Д.И. Менделеева. ....	93
Приложение. Тестовые задания для самоподготовки .....	106
СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ .....	120

**Определение качества лекарственных веществ по внешнему виду, растворимости, потери в массе при высушивании.**

**Цель занятия:**

- приобрести практические навыки по оценке качества лекарственных препаратов по внешнему виду, растворимости.
- овладеть методами оценки качества лекарственных веществ по потере в массе при высушивании.

**Объекты исследования:** см. табл.1, табл. 2.

**Самостоятельная подготовка.** Определение внешнего вида, растворимости. Методы определения летучих веществ и воды в лекарственных веществах.

**Конкретные задачи занятия:**

- ответить на вопросы входного контроля;
- определить качество выданного лекарственного вещества по показателю: “Описание”, “Растворимость”, согласно требованиям НД;
- определить качество лекарственного вещества по потере в массе при высушивании согласно требованиям НД.

В процессе самоподготовки и на занятии студент должен приобрести следующие знания и умения:

**Знать:**

- основные понятия и термины, используемые в фармакопейном анализе для определения качества лекарственных веществ по показателям “Описание”, “Растворимость”;
- методики проведения доброкачественности лекарственных веществ по внешнему виду и растворимости;
- принципы и методики определения потери в массе лекарственного вещества методом высушивания;
- формулы, латинские, русские и химические названия объектов исследования.

**Уметь:**

- ориентироваться в структуре отечественных фармакопей (XI, XII, XIII изд.);
- работать с нормативными документами регламентирующими качество лекарственных веществ (ФСП, ФС, ВФС).
- работать на аналитических, технических и аптечных весах;
- работать с сушильным шкафом, эксикатором.

**Задание на занятие:**

Каждый студент получает для анализа образец. Необходимо:

1. Оценить качество субстанции по показателям “Описание” и “Растворимость”.
2. Оценить качество лекарственного вещества по потере в массе при высушивании.
3. Результаты оформить в виде табл. 3, 4, 5.

**Таблица 1****Описание и растворимость некоторых лекарственных веществ.**

<b>Название препарата</b>	<b>Описание</b>	<b>Растворимость</b>
<b>Аскорбиновая кислота</b>	Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы; на свету постепенно темнеет.	Легко растворим в воде, практически не растворим в хлороформе.
<b>Кальция глюконат</b>	Белый или почти белый зернистый или кристаллический порошок без запаха.	Легко растворим в кипящей воде, умеренно (медленно) растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96%.
<b>Глутаминовая кислота</b>	Бесцветные, белые кубические кристаллы или белый мелкокристаллический порошок без запаха, солонгорького вкуса.	Растворим в 0,75 ч. воды, в 12 ч. спирта и 2,5 ч. глицерина.
<b>Магния сульфат</b>	Белый кристаллический порошок или бесцветные призматические кристаллы.	Легко растворим в воде, очень легко растворим в кипящей воде, практически нерастворим в спирте 96%.
<b>Новокаин гидрохлорид</b>	Белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.	Очень легко растворим в воде, растворим в спирте 96%, мало растворим в хлороформе.

Таблица 2

## Определение потери в массе при высушивании

Лекарственное вещество	Масса, г	Температура и условия высушивания	Допустимая потеря в массе, %
Глютаминовая кислота	1	100-105°C до постоянной массы	Не более 0,5
Димедрол	1,0	100-105°C до постоянной массы	Не более 0,5
Кальция глюконат	0,5	100-105°C до постоянной массы	Не более 1,0
Никотиновая кислота	1,0	100-105°C до постоянной массы	Не более 0,5
Новокаин гидрохлорид	1,0	100-105°C до постоянной массы	Не более 0,5
Парацетамол	1,0	100-105°C до постоянной массы	Не более 0,5

Таблица 3

## Результаты определения качества лекарственного вещества

Название препарата (латинское название, формула)	Описание по НД	Результаты по описанию	Растворимость по НД	Результаты по растворимости	Заключение

Таблица 4

## Условия определения потери в массе при высушивании

Лекарственное вещество	Масса, г	Температура и условия высушивания	Допустимая потеря в массе, %

Таблица 5

## Результаты определения потери в массе при высушивании

Масса до высушивания, г	Масса после высушивания, г			Потеря в массе, %	Заключение о соответствии требованиям НД
	1	2	3		

### Вопросы и ситуационные задачи для входного контроля

1. Написать определение «растворимости» по ГФ XIII.
2. В чем особенности определения растворимости медленно растворимых лекарственных веществ в соответствии с требованиями ГФ XIII?
3. Заполнить пустые строки в таблице 4.

Таблица 4

Условные термины	Количество растворителя (мл), необходимое для растворения 1 г вещества
Очень легко растворим	До 1
?	Более 1 до 10
Растворим	?
Умеренно растворим	Более 30 до 100
Мало растворим	Более 100 до 1000
Очень мало растворим	?
?	Более 10000

4. При каких температурах проводят испытание на растворимость?
5. Напишите формулу для расчета содержания влаги в лекарственном веществе при использовании метода высушивания (X).
6. Когда при высушивании постоянная масса лекарственного вещества считается достигнутой?
7. В каком документе указана температура, при которой проводят высушивание лекарственного вещества?
8. При определении потери в массе при высушивании пероксида магния масса бюкса - 18,3176 г; масса бюкса с навеской вещества до высушивания - 18,8342 г, после высушивания; 1<sup>ое</sup> взвешивание - 18,8086 г, 2<sup>ое</sup> взвешивание - 18,8084 г. Рассчитайте потерю в массе при высушивании магния пероксида (%). Соответствует ли она требованиям фармакопеи (не более 4,52 %)?
9. При определении потери в массе при высушивании пероксида магния масса бюкса - 18,3176 г; масса бюкса с навеской вещества до высушивания - 18,8342 г, после высушивания; 1<sup>ое</sup> взвешивание - 18,8086 г, 2<sup>ое</sup> взвешивание - 18,8084 г. Рассчитайте потерю в массе при высушивании магния пероксида (%). Соответствует ли она требованиям фармакопеи (не более 4,52 %)?
10. Как проводят качество лекарственного вещества по показателю «Описание» в соответствии с требованиями ГФ XIII?

### Определение запаха, внешнего вида

**Запах.** Определение запаха в препарате проводят сразу после вскрытия упаковки. Для этого 1-2 г препарата равномерно распределяют на часовом стекле и через 2 мин определяют запах на расстоянии 4-6 см.

**Внешний вид.** Небольшое количество вещества помещают тонким слоем в чашку Петри и рассматривают на белом фоне.

### **Определение растворимости (ОФС.1.2.1.0005.15, ГФ XIII)**

В фармакопейном анализе понятие растворимости приводится в качестве характеристики приблизительной растворимости фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ при фиксированной температуре. Испытание, если нет других указаний в фармакопейной статье, следует проводить при температуре  $(20 \pm 2)$  °С.

Если растворимость является показателем чистоты вещества, то в фармакопейной статье должны быть представлены конкретные количественные соотношения вещества и растворителей.

Рекомендуется использовать растворители разной полярности (обычно три); не рекомендуется использование легкокипящих и легковоспламеняющихся (например, диэтиловый эфир) или очень токсичных (например, бензол, метилен-хлорид) растворителей.

Растворимость вещества (в пересчете на 1 г вещества) выражают в следующих терминах, представленных в таблице.

<b>Термин</b>	<b>Примерное количество растворителя (мл), необходимое для растворения 1 г вещества</b>
Очень легко растворим	До 1 включительно
Легко растворим	От 1 до 10 включительно
Растворим	От 10 до 30 включительно
Умеренно растворим	От 30 до 100 включительно
Мало растворим	От 100 до 1000 включительно
Очень мало растворим	От 1000 до 10 000 включительно
Практически нерастворим	Более 10000

Вещество считают растворившимся, если в растворе при наблюдении в проходящем свете не обнаруживаются частицы вещества. В растворе могут присутствовать следовые количества физических примесей, например, таких как волокна фильтровальной бумаги. Для веществ, образующих при растворении опалесцирующие растворы, соответствующее указание должно быть приведено в фармакопейной статье.

Термин «смешивается с ...» используется для характеристики жидкостей, смешивающихся с указанным растворителем во всех соотношениях.

Если указано, что вещество растворимо в жирных маслах, то имеется в виду, что оно растворимо в любом масле, относящемся к классу жирных масел.

**Методика определения растворимости.** К навеске растертого в тонкий порошок вещества прибавляют отмеренное количество растворителя и непрерывно встряхивают в течение 10 мин. при  $(20 \pm 2)$ ° С.



Для медленно растворимых препаратов, требующих для своего растворения более 10 мин., допускается нагревание на водяной бане до 30° С. Наблюдение производят после охлаждения раствора до комнатной температуры и энергичного встряхивания в течение 1-2 мин.

Условия растворения медленно растворимых препаратов указывают в фармакопейных статьях.

*Для веществ с неизвестной растворимостью испытание* проводят по следующей методике.

К 1,0 г растертого вещества прибавляют 1,0 мл растворителя и проводят растворение, как описано выше. Если вещество полностью растворилось, оно очень легко растворимо.

Если вещество растворилось не полностью, к 100 мг растертого вещества прибавляют 1,0 мл растворителя и проводят растворение, как описано выше. Если вещество полностью растворилось, оно легко растворимо.

Если вещество растворилось не полностью, то добавляют 2,0 мл растворителя и продолжают растворение. Если вещество полностью растворилось, оно растворимо.

Если вещество растворилось не полностью, добавляют 7,0 мл растворителя и продолжают растворение. Если вещество полностью растворилось, оно умеренно растворимо.

Если вещество растворилось не полностью, к 10 мг растертого вещества прибавляют 10,0 мл растворителя и проводят растворение, как описано выше. Если вещество полностью растворилось, оно мало растворимо.

Если вещество растворилось не полностью, к 10 мг растертого вещества прибавляют 100 мл растворителя и проводят растворение, как описано выше. Если вещество полностью растворилось, оно очень мало растворимо.

Если вещество не растворилось, оно практически нерастворимо в данном растворителе.

*Для веществ с известной растворимостью* испытание проводят по описанной выше методике, но только для крайних значений, относящихся к указанному термину. Например, если вещество растворимо, то 100 мг растертого вещества не должны растворяться в 1,0 мл растворителя, но должны раствориться полностью в 3,0 мл растворителя.

### **Определение потери в массе лекарственных веществ методом высушивания (ОФС 1.2.1.0010.15 взамен ГФ X, взамен ст. ГФ XI, вып. 1)**

Высушивание проводят в сушильном шкафу, отрегулированном на необходимую температуру, указанную в соответствующей ФС.

Точную навеску испытуемого вещества, указанную в фармакопейной статье или нормативной документации, помещают в предварительно высушенный до постоянной массы и взвешенный в условиях проведения испытания бюкс. Пробу сушат с открытой крышкой бюкса до постоянной массы или

в течение времени, указанного в фармакопейной статье или нормативной документации, одним из следующих способов.

**Способ 1.** Если не указано иначе, пробу высушивают в течение 2 ч в сушильном шкафу в пределах температурного интервала, указанного в ФС или НД. Затем открытый бюкс вместе с крышкой помещают в эксикатор для охлаждения на 50 мин, после чего закрывают крышкой и взвешивают. Последующие взвешивания проводят после каждого часа высушивания до достижения постоянной массы. При отсутствии других указаний пробу сушат до постоянной массы при температуре от 100 до 105°C.

**Способ 2.** Высушивание проводят в эксикаторе над фосфора (V) оксидом одним из следующих методов:

- при атмосферном давлении и комнатной температуре;
- в вакууме при комнатной температуре или температуре, указанной в фармакопейной статье или нормативной документации;
- в «глубоком вакууме»: при давлении не более 0,1 кПа при температуре, указанной в фармакопейной статье или нормативной документации.

Возможно использование иных условий, указанных в фармакопейной статье или нормативной документации.

Потерю в массе при высушивании (X) рассчитывают в процентах по формуле:

$$X = \frac{m_2 - m_3}{m_2 - m_1} \times 100\%$$

где:  $m_1$  - масса бюкса, доведенного до постоянной массы, г;

$m_2$  - масса бюкса с испытуемым образцом до высушивания, г;

$m_3$  - масса бюкса с испытуемым образцом после высушивания, г.

### Контрольные вопросы и ситуационные задачи

1. Что подразумевается под термином «растворимость» в ГФ XIII?
2. Какие условные термины приняты ГФ XIII для обозначения растворимости и для каких соотношений лекарственного вещества и растворителя?
3. Как проводят испытание на отсутствие запаха?
4. По какой формуле определяется содержание влаги в лекарственном веществе при использовании метода высушивания?

**Определение качества лекарственных веществ по окраски, прозрачности и степени мутности. Тест на растворение твердых лекарственных форм.**

**Цель занятия:**

- приобрести практические навыки по оценке качества лекарственных препаратов по окраски, прозрачности и степени мутности. Тест на растворение твердых лекарственных форм.
- овладеть методами оценки качества твердых лекарственных форм по показателю тест на растворение.
- **Объекты исследования:** см. табл.1.

**Самостоятельная подготовка.** Определение окраски, прозрачности и степени мутности лекарственных веществ. Тест на растворение твердых лекарственных форм.

**Конкретные задачи занятия:**

- ответить на вопросы входного контроля;
- определить качество выданного лекарственного вещества по показателю: “Прозрачность и цветность”, согласно требованиям НД.

В процессе самоподготовки и на занятии студент должен приобрести следующие знания и умения:

**Знать:**

- основные понятия и термины, используемые в фармакопейном анализе для определения качества лекарственных веществ по показателю “Прозрачность и цветность”;
- принципы и методики определения окраски, прозрачности и степени мутности в лекарственных препаратах;
- состав и приготовления эталонных растворов используемых для определения окраски, прозрачности и степени мутности жидкостей;
- требования, предъявляемые к веществам, используемым для приготовления эталонных растворов;
- формулы, латинские, русские и химические названия объектов исследования.

**Уметь:**

- ориентироваться в структуре отечественных фармакопей (XI, XII, XIII изд.);
- работать с нормативными документами регламентирующими качество лекарственных веществ (ФСП, ФС, ВФС).
- работать на аналитических, технических и аптечных весах;
- готовить эталонные растворы на цветность, прозрачность и степень мутности.

**Задание на занятие:**

Каждый студент получает для анализа образец. Необходимо:

1. Провести определение показателя “Прозрачность и цветность раствора”.
2. Результаты оформить в виде табл. 2.

**Таблица 1**

**Условия проведения испытаний на прозрачность и степень мутности, цветность растворов лекарственных веществ**

<b>Лекарственное вещество</b>	<b>Условия приготовления раствора</b>	<b>Прозрачность и степень мутности</b>	<b>Цветность раствора</b>
<b>Магния сульфат</b>	2 г субстанции растворяют в воде и разбавляют водой до 20 мл.	Раствор должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.	
<b>Кальция глюконат</b>	1 г субстанции растворяют в 50 мл воды при температуре 60 град. С, охлаждают.	Раствор должен выдерживать сравнение с эталонной суспензией II.	Раствор должен выдерживать сравнение с эталоном У6.
<b>Димедрол</b>	1 г субстанции в 20 мл воды	Раствор должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.	Раствор должен выдерживать сравнение с эталоном ВУ6
<b>Глютаминовая кислота</b>	1 г субстанции растворяют при нагревании в 1 М растворе хлористоводородной кислоты и разбавляют 1 М раствором хлористоводородной кислоты до 10 мл.	Раствор должен выдерживать испытание с эталонным раствором I.	Раствор должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном В9.
<b>Аскорбиновая кислота</b>	1 г субстанции в 20 мл воды.	Раствор должен быть прозрачным или выдерживать	Раствор должен выдерживать сравнение с

		сравнение с эталоном I.	эталон ВУ7.
<b>Ацетилсалициловая кислота</b>	2 г субстанции в 20 мл спирта 96%.	Раствор должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.	Раствор должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном В9.

**Таблица 2**  
**Результаты определения окраски, прозрачности и степени мутности растворов лекарственных веществ**

Лекарственное вещество (латинское название и структурная формула)	Условия приготовления раствора	Прозрачность и степень мутности по НД	Прозрачность и степень мутности (результат)	Цветность раствора по НД	Цветность раствора (результат)	Заключение о соответствии требованиям НД

### Степень окраски жидкостей (ОФС 1.2.1.0006.15)

Окраску жидкостей определяют визуально одним из методов, приведенных ниже, путем сравнения с соответствующими эталонами. В статью включены методы контроля качества лекарственных средств по показателям "цветность" и "цветность раствора". Цветность является условно принятой количественной характеристикой для жидкостей, имеющих незначительную окраску.

Цвет – это восприятие или субъективная реакция наблюдателя на объективный раздражитель в виде энергии, излучаемой в видимой области спектра и охватывающей диапазон длин волн от 400 до 700 нм. Окраска двух растворов совпадает (при определенном источнике света), если их спектры поглощения и отражения идентичны и наблюдатель не замечает разницы между ними.

Ахроматизм или отсутствие окраски означает отсутствие у испытуемого раствора абсорбции в видимой области спектра.

Для визуальной оценки окраски жидкостей в зависимости от интенсивности в области коричневых, желтых и красных цветов используют один из двух методов, описанных в статье.

Бесцветной считается жидкость, если их окраска не отличается от воды (в случае растворов - от соответствующего растворителя) или она окрашена не более интенсивно, чем эталон В<sub>9</sub>.

Сравнение степени окраски жидкости с эталонами (В, ВУ, У, GY, R)<sub>1-3</sub> обычно проводят по методу 1; в случае использования эталонов В<sub>4-9</sub> (ВУ, У, GY, R)<sub>4-7</sub> применяют метод 2.

### Метод 1

Испытания проводят в одинаковых пробирках из бесцветного, прозрачного, нейтрального стекла с внутренним диаметром около 12 мм, используя равные объемы - 2,0 мл испытуемой жидкости и воды, или растворителя, или эталона сравнения, описанного в статье. Сравнивают окраску при рассеянном дневном свете, горизонтально (перпендикулярно оси пробирок) на матово-белом фоне.

### Метод 2

Испытания проводят в одинаковых пробирках из бесцветного, прозрачного, нейтрального стекла с внутренним диаметром от 15 до 25 мм, используя равные слои высотой 40 мм испытуемой жидкости и воды, или растворителя, или эталона сравнения, описанного в статье. Сравнивают окраску при рассеянном дневном свете сверху вдоль вертикальной оси пробирок на матово-белом фоне.

### Приготовление исходных растворов

**Желтый раствор.** 46 г (точная навеска) железа (III) хлорида ( $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ; М.м. 270,30) помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в 900 мл смеси, приготовленной из 25 мл концентрированной хлористоводородной кислоты и 975 мл воды, доводят объем раствора в колбе этой же смесью до метки и перемешивают. Определяют количественное содержание железа (III) хлорида в 1 мл раствора. Объем раствора железа (III) хлорида разбавляют этой же смесью таким образом, чтобы содержание железа (III) хлорида в 1 мл составляло 45,0 мг.

Раствор хранят в защищенном от света месте.

**Количественное определение:** 10,0 мл раствора железа (III) хлорида помещают в коническую колбу с притертой пробкой вместимостью 250 мл, прибавляют 15 мл воды, 5 мл концентрированной хлористоводородной кислоты и 4 г калия йодида, перемешивают, закрывают пробкой и оставляют на 15 мин. в темном месте, затем прибавляют 100 мл воды. Титруют выделив-

шийся йод раствором 0,1 М натрия тиосульфата, прибавляя 0,5 мл раствора крахмала 1% в конце титрования в качестве индикатора.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 27,03 мг железа(III) хлорида ( $\text{FeCl}_3 \times 6 \text{H}_2\text{O}$ ).

**Красный раствор.** 60 г (точная навеска) растертого кобальта(II) хлорида ( $\text{CoCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ ; М.м. 237,93) растворяют в 900 мл смеси, приготовленной из 25 мл концентрированной хлористоводородной кислоты и 975 мл воды, в мерной колбе вместимостью 1000 мл и доводят объем раствора в колбе этой же смесью до метки. Определяют количественное содержание кобальта хлорида в 1 мл раствора. Объем раствора кобальта хлорида разбавляют этой же смесью таким образом, чтобы содержание кобальта хлорида в 1 мл раствора составляло 59,5 мг.

*Количественное определение.* 5,0 мл раствора кобальта хлорида помещают в коническую колбу с притертой стеклянной пробкой вместимостью 250 мл, прибавляют 5 мл 3% раствора перекиси водорода и 30 мл 10% раствора натрия гидроксида. Смесью кипятят с обратным холодильником в течение 10 мин., затем охлаждают до комнатной температуры и прибавляют 60 мл 1 М раствора серной кислоты и 2 г калия йодида. Закрывают колбу и растворяют осадок, осторожно помешивая. Выделившийся йод титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата до бледно-розового окрашивания, используя в качестве индикатора 0,5 мл раствора крахмала 1% в конце титрования.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 23,79 мг кобальта(II) хлорида ( $\text{CoCl}_2 \times 6 \text{H}_2\text{O}$ ).

**Голубой раствор.** 63 г (точная навеска) меди (II) сульфата ( $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  М.м. 249,68) растворяют в 900 мл смеси, приготовленной из 25 мл концентрированной хлористоводородной кислоты и 975 мл воды, в мерной колбе вместимостью 1000 мл и доводят объем раствора в колбе этой же смесью до метки. Определяют количественное содержание меди сульфата в 1 мл раствора. Объем раствора меди сульфата разбавляют этой же смесью таким образом, чтобы содержание меди сульфата в 1 мл раствора составляло 62,4 мг.

*Количественное определение.* 10,0 мл раствора меди сульфата помещают в коническую колбу с притертой стеклянной пробкой вместимостью 250 мл, прибавляют 50 мл воды, 12 мл 2 М раствора уксусной кислоты и 3 г калия йодида и перемешивают. Выделившийся йод титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата до бледно-коричневого окрашивания, используя 0,5 мл раствора крахмала 1 % в качестве индикатора в конце титрования.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 24,97 мг меди(II) сульфата ( $\text{CuSO}_4 \times 5 \text{H}_2\text{O}$ ).

Приготовленные исходные и стандартные растворы помещают в сухие склянки с притертыми пробками и хранят при температуре  $(20 \pm 3) ^\circ\text{C}$  в защищенном от попадания прямых солнечных лучей месте.

Срок годности исходных и стандартных растворов - 1 год.

При хранении исходных и стандартных растворов следует перед употреблением убедиться в отсутствии в них мути, осадка и хлопьев. При наличии таковых растворы заменяют свежеприготовленными.

### Приготовление стандартных растворов

Стандартные растворы получают смешением исходных растворов железа хлорида, кобальта хлорида и меди сульфата с 1% раствором хлористоводородной кислоты, отмеривая их с помощью калибровочной пипетки или бюретки с точностью до 0,02 мл, представлены в табл. 1.

Таблица 3

#### Стандартные растворы

Стандартные растворы	Желтый исходный раствор, мл	Красный исходный раствор, мл	Голубой исходный раствор, мл	1% раствор хлористоводородной кислоты, мл
В (коричневый)	30,0	30,0	24,0	16,0
ВУ (коричнево-желтый)	24,0	10,0	4,0	62,0
У (желтый)	24,0	6,0	0	70,0
ГУ (зеленовато-желтый)	96,0	2,0	2,0	0
Р (красный)	10,0	20,0	0	70,0

#### Приготовление эталонов

Эталонные растворы готовят из пяти стандартных растворов путем разбавления их 1% раствором хлористоводородной кислоты.

Отмеривание исходных и стандартных растворов для приготовления шкал производят при помощи калиброванной пипетки или бюретки с точностью до 0,02 мл.

Эталонные растворы для определения степени окраски жидкостей по методу I хранят в ампулах из бесцветного прозрачного нейтрального стекла с наружным диаметром 12 мм, в защищенном от света месте в течение 1 года.

Эталонные растворы, используемые для определения степени окраски жидкостей по методу II, готовят из соответствующих стандартных растворов непосредственно перед использованием.

Количества компонентов для приготовления эталонов цветности приведены в табл. 2 - 6.



Таблица 4

## Эталонные коричневые оттенки (шкала В)

Эталонные шкалы В	Стандартный раствор В, мл	1% раствор хлористоводородной кислоты, мл
В <sub>1</sub>	75,0	25,0
В <sub>2</sub>	50,0	50,0
В <sub>3</sub>	37,5	62,5
В <sub>4</sub>	25,0	75,0
В <sub>5</sub>	12,5	87,5
В <sub>6</sub>	5,0	95,0
В <sub>7</sub>	2,5	97,5
В <sub>8</sub>	1,5	98,5
В <sub>9</sub>	1,0	99,0

Таблица 5

## Эталонные коричнево-желтые оттенки (шкала ВУ)

Эталонные шкалы ВУ	Стандартный раствор ВУ, мл	1% раствор хлористоводородной кислоты, мл
ВУ <sub>1</sub>	100,0	0,0
ВУ <sub>2</sub>	75,0	25,0
ВУ <sub>3</sub>	50,0	50,0
ВУ <sub>4</sub>	25,0	75,0
ВУ <sub>5</sub>	12,5	87,5
ВУ <sub>6</sub>	5,0	95,0
ВУ <sub>7</sub>	2,5	97,5

Таблица 6

## Эталонные желтые оттенки (шкала У)

Эталонные шкалы У	Стандартный раствор У, мл	1% раствор хлористоводородной кислоты, мл
У <sub>1</sub>	100,0	0,0
У <sub>2</sub>	75,0	25,0
У <sub>3</sub>	50,0	50,0
У <sub>4</sub>	25,0	75,0
У <sub>5</sub>	12,5	87,5
У <sub>6</sub>	5,0	95,0
У <sub>7</sub>	2,5	97,5

Таблица 7

## Эталонны зеленовато-желтых оттенков (шкала GY)

Эталонны шкалы GY	Стандартный рас- твор GY, мл	1% раствор хлористо- водородной кислоты, мл
GY <sub>1</sub>	25,0	75,0
GY <sub>2</sub>	15,0	85,0
GY <sub>3</sub>	8,5	91,5
GY <sub>4</sub>	5,0	95,0
GY <sub>5</sub>	3,0	97,0
GY <sub>6</sub>	1,5	98,5
GY <sub>7</sub>	0,75	99,25

Таблица 8

## Эталонны красных оттенков (шкала R)

Эталонны шкалы R	Стандартный рас- твор R, мл	1% раствор хлори- стоводородной кисло- ты, мл
R <sub>1</sub>	100,0	0,0
R <sub>2</sub>	75,0	25,0
R <sub>3</sub>	50,0	50,0
R <sub>4</sub>	37,5	62,5
R <sub>5</sub>	25,0	75,0
R <sub>6</sub>	12,5	87,5
R <sub>7</sub>	5,0	95,0

Степень окраски испытуемого раствора не должна превышать степень окраски соответствующего эталона. Цвет испытуемого образца должен быть максимально приближен к цвету соответствующего эталона.

При сравнении окраски испытуемого раствора с эталонами указывают, кроме номера эталона, букву шкалы. Например, окраска раствора не должна превышать эталон B<sub>7</sub>.

При необходимости могут быть использованы другие эталонны, приготовленные путем смешения стандартных растворов разных цветовых шкал с точным указанием их объемов для достижения нужной окраски, приближенной к окраске испытуемого раствора, если это предусмотрено частной статьей.

Для оценки окраски жидкостей возможно использование спектрофотометрического метода, при этом должны быть указаны: длина волны, при которой наблюдается максимум поглощения в видимой области спектра, тол-

щина кюветы и значение оптической плотности с допустимыми отклонениями, если это предусмотрено частной фармакопейной статьей.

### **Прозрачность и степень мутности жидкостей (ОФС 1.2.1.0007.15, ГФ XIII)**

Прозрачность и степень мутности жидкостей определяют путем сравнения испытуемой жидкости с растворителем или эталонами визуально или инструментальным методом.

Визуальное испытание проводят в одинаковых пробирках с притертой пробкой из прозрачного бесцветного и нейтрального стекла с внутренним диаметром около 15 мм. Для сравнения берут равные объемы эталона и испытуемой жидкости (5 или 10 мл). Испытание проводят при освещении электрической лампой матового стекла мощностью 40 Вт, расположенной над образцом, просматривая растворы перпендикулярно вертикальной оси пробирок на черном фоне через 5 мин. после приготовления эталона.

Испытуемую жидкость считают прозрачной, если она по прозрачности не отличается от воды или растворителя, используемого при приготовлении испытуемой жидкости, или ее опалесценция (мутность) не превышает опалесценцию (мутность) эталона I при просмотре в описанных выше условиях.

Эталонами служат взвеси из гидразина сульфата и гексаметилентетрамина.

***Приготовление раствора гидразина сульфата.*** 0,50 г гидразина сульфата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 40 мл воды, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Раствор выдерживают в течение 4-6 ч.

***Приготовление раствора гексаметилентетрамина.*** 3,00 г гексаметилентетрамина растворяют в 30,0 мл воды.

***Приготовление исходного эталона.*** К 25,0 мл раствора гидразина сульфата прибавляют 25,0 мл раствора гексаметилентетрамина, перемешивают и оставляют на 24 ч.

Исходный эталон стабилен в течение 2 мес. при хранении в стеклянной посуде, не имеющей дефектов поверхности (взвесь не должна прилипать к стеклу), с притертой пробкой.

***Приготовление основного эталона.*** 15,0 мл исходного эталона помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, доводят объем жидкости водой до метки и перемешивают.

Срок годности основного эталона - 24 ч.

***Приготовление эталонов сравнения.*** Отмеренное количество основного эталона, указанное в приведенной ниже таблице, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем жидкости водой до метки и перемешивают.

## Состав эталонов сравнения

	Эталонны сравнения			
	I	II	III	IV
<b>Основной эталон, мл</b>	<b>5,0</b>	<b>10,0</b>	<b>30,0</b>	<b>50,0</b>
<b>Вода, мл</b>	<b>95,0</b>	<b>90,0</b>	<b>70,0</b>	<b>50,0</b>

**Примечание.** Перед применением исходный, основной и эталоны сравнения перемешивают и встряхивают в течение 3 мин.

Эталонны сравнения I, II, III и IV должны быть свежеприготовленными.

Для оценки прозрачности и степени мутности жидкостей допускается использование спектрофотометров специальных приборов типа турбидиметров, нефелометров или эквивалентных, если это предусмотрено фармакопейной статьей. В таком случае в фармакопейной статье должны быть указаны необходимые условия проведения испытания.

**Растворение для твердых дозированных лекарственных форм**  
(ОФС.1.4.2.0014.15 – взамен ст. ГФ XI, вып.2, ОФС 42-0003-04)

Испытание «Растворение» предназначено для определения количества действующего вещества, которое в условиях, указанных в фармакопейной статье или нормативной документации, за определенный промежуток времени должно высвободиться в среду растворения из твердой дозированной лекарственной формы.

В фармакопейной статье или нормативной документации на конкретную твердую дозированную лекарственную форму указывают:

- тип аппарата;
- среду растворения – состав и объем;
- скорость вращения мешалки для аппаратов I и II или скорость потока среды растворения для аппаратов III;
- время отбора проб;
- аналитический метод количественного определения действующего вещества или действующих веществ, высвободившихся в среду растворения;
- количество действующего вещества, которое должно высвободиться в среду растворения за нормируемое время, выраженное в процентах от заявленного содержания.

Испытание «Растворение» проводится при контроле качества лекарственной формы для подтверждения постоянства ее свойств и надлежащих условий производственного процесса.

В зависимости от скорости высвобождения действующих веществ все твердые дозированные лекарственные формы подразделяются на группы:

*1 группа:* таблетки; таблетки, покрытые оболочкой; гранулы (время растворения которых превышает 5 мин); гранулы, покрытые оболочкой; капсулы;

*2 группа:* таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой; кишечнорастворимые капсулы, гранулы и другие кишечнорастворимые твердые дозированные лекарственные формы;

*3 группа:* таблетки, капсулы и гранулы с пролонгированным высвобождением.

Испытание «Растворение» для многокомпонентных твердых дозированных лекарственных форм допускается проводить по наименее растворимому действующему веществу.

### **Оборудование**

Выбор аппарата зависит от физико-химических свойств твердой дозированной формы.

Все части аппарата, которые могут контактировать с лекарственным средством и средой растворения, должны быть химически инертными и не влиять на результаты анализа. Металлические части аппарата должны быть изготовлены из нержавеющей стали или покрыты соответствующим материалом, чтобы гарантировать отсутствие их взаимодействия со средой растворения или действующим веществом.

Не должно быть частей аппарата или условий его сборки, которые могли бы вызвать вибрацию, движение или перемещение во время работы, кроме равномерного вращения перемешивающего устройства.

Аппараты для растворения должны соответствовать геометрическим и техническим параметрам, предусмотренным настоящей общей фармакопейной статьей.

#### ***Аппарат I «Вращающая корзина»***

Аппарат I (рис. 1) состоит из:

- сосуда для растворения (В) с полусферическим дном, изготовленного из боросиликатного стекла или другого подходящего прозрачного инертного материала. Номинальная вместимость сосуда для растворения составляет 1000 мл; высота -  $185 \pm 25$  мм; внутренний диаметр -  $102 \pm 4$  мм;

- двигателя с регулятором скорости, поддерживающим скорость вращения корзинки в пределах  $\pm 4\%$  от скорости вращения корзинки, указанной в фармакопейной статье или нормативной документации;

- перемешивающего элемента, который состоит из вертикального вала (А), к нижней части которого прикреплена цилиндрическая корзинка (Б). Ось вращения вала не должна отклоняться от вертикальной оси сосуда более чем на 2 мм. Вращение вала должно быть плавным, без существенных колебаний.

Корзинка состоит из двух частей: верхняя часть, имеющая отверстие диаметром  $2,0 \pm 0,5$  мм, должна быть приварена к валу и снабжена 3 упругими зажимами или другим подходящим приспособлением, позволяющую удалять нижнюю часть корзинки для введения испытуемого лекарственного средства.

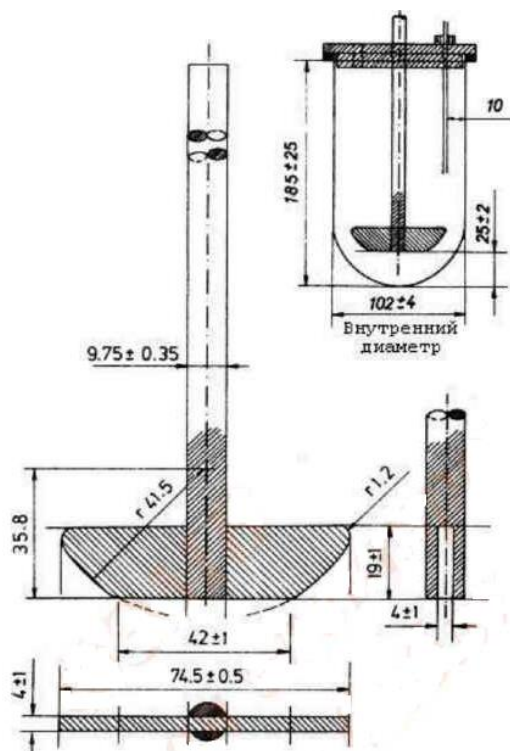
Съемная часть корзинки сделана из сваренной прямым швом металлической проволочной сетки, в которой проволока диаметром 0,21-0,31 мм образует отверстия размером 0,36-0,44 мм. Сетка имеет форму цилиндра и сверху и снизу ограничена металлической оправой.

При использовании агрессивных кислых растворов может использоваться корзинка, покрытая слоем золота толщиной 2,5 мкм.

Расстояние между дном сосуда для растворения и корзинкой должно составлять от 23 до 27 мм.

Для предотвращения испарения среды растворения сосуда для растворения должны закрываться крышками с центральным отверстием для прохождения оси корзинки, а также с отверстиями для термометра и отбора проб.

Для поддержания температуры среды растворения ( $37 \pm 0,5$ ) °С аппарат должен быть оснащен водяной баней с постоянным объемом термостатируемой жидкости.



**Рис. 1.** Аппарат I «Вращающаяся корзинка»  
Размеры указаны в мм

### Среда растворения

В качестве среды растворения могут применяться: вода очищенная, хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М, буферные растворы с рН 6,8-7,8, а также другие растворы, указанные в фармакопейной статье или нормативной документации.

### Методика для растворения таблеток тетрациклина.

Испытание проводят по ГФ XI, вып. 2, с. 159.

*Среда растворения* - 1000 мл 0,01 М кислоты хлористоводородной, температура растворения -  $37 \pm 1$  °С, скорость вращения корзинки – 100 об/мин, время растворения – 45 мин.

По истечении времени отбирают 30 мл среды, фильтруют, первые 10 мл фильтрата отбрасывают. Оставшиеся 20 мл фильтрата разводят в 20 раз 0,01 М раствором кислоты хлористоводородной. Измеряют оптическую плотность фильтрата на спектрофотометре при длине волны 353 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используют 0,01 М раствор кислоты хлористоводородной.

Общее содержание тетрациклина гидрохлорида (X, %), перешедшее в раствор, рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{D \cdot 1000 \cdot 0,01 \cdot 20}{310 \cdot A} \cdot 100 = \frac{D \cdot 2 \cdot 10^4}{310 \cdot A}$$

где D – оптическая плотность раствора;

A – содержание тетрациклина гидрохлорида в одной таблетке, г;

310 – экстинция ( $E_{1\text{см}}^{1\%}$ ) с учетом проведения измерений в 0,01 М растворе кислоты хлористоводородной;

1000 – объем среды растворения, мл;

20 – разведение фильтрата;

100 – коэффициент, учитывающий перевод в %;

0,01 – коэффициент перевода % раствора в г/мл.

Количество растворенного за 45 мин активного вещества должно быть не менее 75% от содержания в таблетке. Для каждой серии препарата количество препарата, перешедшего в раствор, рассчитывают как среднее для 5 таблеток. Допускается проверять выборочно одну серию из 5.

### **Контрольные вопросы для входного контроля**

1. Сколько эталонов окраски приведено в ГФ XIII? Как они готовятся?
2. 10% водный раствор калия иодида по ГФ XIII должен быть бесцветным. Как это доказать?
3. Какие жидкости по ГФ XIII считаются прозрачными и бесцветными?
4. В течение какого срока можно применять исходные, основные и эталонные растворы, приготовленные по ГФ XIII для определения окраски жидкостей?

### **Занятие 3.**

#### **Определение подлинности неорганических лекарственных веществ.**

##### **Цель занятия:**

- приобрести практические навыки по оценке качества лекарственных препаратов по показателю подлинность.
- освоить способы выполнения общих реакций подлинности неорганических лекарственных веществ.

**Объекты исследования:** см. табл.1.

**Самостоятельная подготовка.** Определение лекарственных веществ по показателю подлинность. Изучить химические реакции на катионы и анионы, которые могут входить в состав неорганических лекарственных веществ.

**Конкретные задачи занятия:**

- ответить на вопросы входного контроля;
- определить качество выданного лекарственного вещества по показателям: “Подлинность”;
- выполнить общие реакции на подлинность неорганических лекарственных веществ

В процессе самоподготовки и на занятии студент должен приобрести следующие знания и умения:

**Знать:**

- основные понятия и термины, используемые в фармакопейном анализе для определения качества лекарственных веществ по показателям “Подлинность”;
- рассчитывать навеску неорганического лекарственного вещества при определении подлинности по катиону и аниону в соответствии с требованиями ГФ XIII;
- общие химические реакции на катионы и анионы;
- формулы, латинские, русские и химические названия объектов исследования.

**Уметь:**

- ориентироваться в структуре отечественных фармакопей (XI, XII, XIII изд.);
- работать с нормативными документами регламентирующими качество лекарственных веществ (ФСЦ, ФС, ВФС).

**Задание на занятие:**

Каждый студент получает для анализа образец. Необходимо:

1. Оценить качество субстанции по показателям “Подлинность”.
2. Выполнить общие реакции на подлинность неорганических веществ.
3. Результаты оформить в виде таблицы 1.

**Таблица 1**

**Результаты на подлинность неорганических веществ**

Катион, анион	Уравнение реакции	Эффект реакции

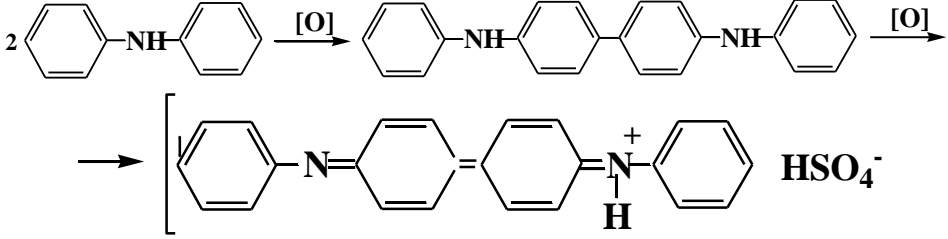
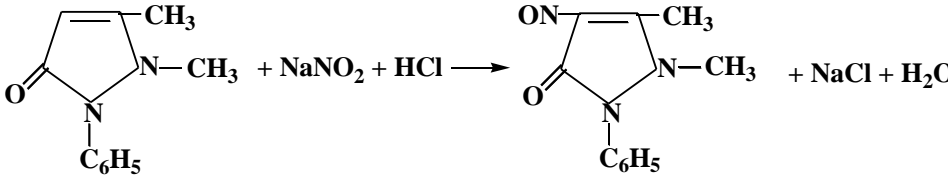


## Общие реакции на подлинность неорганических лекарственных веществ.

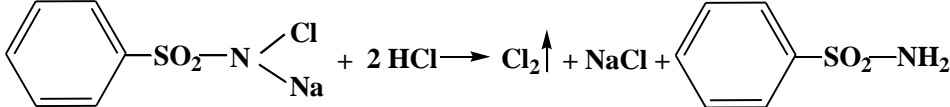
Катион, анион	Условия проведения	Эффект реакции
<p style="text-align: center;"><b>Аммоний</b> <b>NH<sub>4</sub><sup>+</sup></b></p>	<p>1 мл раствора соли аммония (2–6 мг аммоний-иона) нагревают с 0,5 мл 10 % раствора натрия гидроксида.</p> $\text{NH}_4\text{Cl} + \text{NaOH} \longrightarrow \text{NH}_3 \uparrow + \text{NaCl} + \text{H}_2\text{O}$	<p>Выделяется аммиак, обнаруживаемый по запаху и по посинению влажной красной лакмусовой бумаги.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Натрий</b> <b>Na<sup>+</sup></b></p>	<p><b>А.</b> К 2 мл раствора натриевой соли (7–10 мг натрий-иона) прибавляют 2 мл 15 % раствора калия карбоната и нагревают до кипения; осадок не образуется. К раствору прибавляют 4 мл раствора калия пуроантимоната и нагревают до кипения. Охлаждают в ледяной воде и при необходимости протирают внутренние стенки пробирки стеклянной палочкой.</p> <p><b>Б.</b> Соль натрия, смоченная хлористоводородной кислотой 25 % и внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в желтый цвет.</p>	<p>Образуется плотный осадок белого цвета.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Калий</b> <b>K<sup>+</sup></b></p>	<p><b>А.</b> К 2 мл раствора соли калия (10–20 мг калий-иона) прибавляют 1 мл 20 % раствора винной кислоты, 1 мл 10 % раствора натрия ацетата, 0,5 мл спирта 96 % и встряхивают.</p> $\begin{array}{ccc} \text{СНОН—СООН} & & \text{СНОН—СООК} \\   & + \text{KCl} \longrightarrow &   \\ \text{СНОН—СООН} & & \text{СНОН—СООН} \end{array} \downarrow + \text{HCl}$ <p><b>Б.</b> К 2 мл раствора соли калия (5–10 мг калий-иона), предварительно прокаленной для удаления солей аммония, прибавляют 0,5 мл уксусной кислоты разведенной 30 % и 0,5 мл 10 % раствора натрия кобальтинитрита.</p> $\text{Na}_3[\text{Co}(\text{NO}_2)_6] + 2 \text{KCl} \longrightarrow \text{K}_2\text{Na}[\text{Co}(\text{NO}_2)_6] \downarrow + 2 \text{NaCl}$ <p><b>В.</b> Соль калия, внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в</p>	<p>Постепенно образуется белый кристаллический осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах и растворах гидроксидов щелочных металлов.</p> <p>Образуется желтый кристаллический осадок.</p>

	фиолетовый цвет или при рассматривании через синее стекло – в пурпурно-красный.	
<b>Магний</b> <b>Mg<sup>2+</sup></b>	К 1 мл раствора соли магния (2–5 мг магний-иона) прибавляют 1 мл 10 % раствора аммония хлорида, 1 мл 10 % раствора аммиака и 0,5 мл 5 % раствора натрия фосфата $\text{MgSO}_4 + \text{Na}_2\text{HPO}_4 + \text{NH}_4\text{OH} \xrightarrow{\text{NH}_4\text{Cl}} \text{MgNH}_4\text{PO}_4 \downarrow + \text{Na}_2\text{SO}_4 + \text{H}_2\text{O}$	Образуется белый кристаллический осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах и уксусной кислоте.
<b>Кальций</b> <b>Ca<sup>2+</sup></b>	А. К 1 мл раствора соли кальция (2–20 мг кальций-иона) прибавляют 1 мл 4 % раствора аммония оксалата. $\text{CaCl}_2 + (\text{NH}_4)_2\text{C}_2\text{O}_4 \longrightarrow \text{CaC}_2\text{O}_4 \downarrow + 2 \text{NH}_4\text{Cl}$ Б. Соль кальция, смоченная хлористоводородной кислотой 25 % и внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в кирпично-красный цвет.	Образуется белый осадок, нерастворимый в уксусной кислоте разведенной 30 % и 10 % растворе аммиака, растворимый в разведенных минеральных кислотах.
<b>Цинк</b> <b>Zn<sup>2+</sup></b>	А. К 2 мл нейтрального раствора соли цинка (5–20 мг цинк-иона) прибавляют 0,5 мл 2 % раствора натрия сульфида или сероводорода. $\text{ZnSO}_4 + \text{Na}_2\text{S} \longrightarrow \text{ZnS} \downarrow + \text{Na}_2\text{SO}_4$ Б. К 2 мл раствора соли цинка (5–20 мг цинк-иона) прибавляют 0,5 мл 5 % раствора калия ферроцианида. $\text{ZnSO}_4 + \text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6] \longrightarrow \text{ZnK}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6] \downarrow + \text{K}_2\text{SO}_4$	Образуется белый осадок, нерастворимый в уксусной кислоте разведенной 30 % и легко растворимый в хлористоводородной кислоте разведенной 8,3 %.  Образуется белый осадок, нерастворимый в хлористоводородной кислоте разведенной 8,3 %.
<b>Висмут</b> <b>Bi<sup>3+</sup></b>	А. Указанное в частной фармакопейной статье количество лекарственного средства (около 50 мг висмут-иона) взбалтывают с 3 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и фильтруют. К фильтрату прибавляют 1 мл 2 % раствора натрия сульфида или сероводорода.	Образуется коричневатого-черный осадок, растворимый при прибавлении равного объема азотной кислоты концентрированной.

	$2 \text{Bi}(\text{NO}_3)_3 + 3 \text{Na}_2\text{S} \longrightarrow \text{Bi}_2\text{S}_3 \downarrow + 6 \text{NaNO}_3$ <p>Б. Указанное в частной фармакопейной статье количество лекарственного средства (около 50 мг висмут-иона) взбалтывают с 5 мл серной кислоты разведенной 16 % и фильтруют. К фильтрату прибавляют 2 капли 10 % раствора калия йодида.</p> $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 + 3 \text{KI} \longrightarrow \text{BiI}_3 \downarrow + 3 \text{KNO}_3$ $\text{BiI}_3 + \text{KI} \longrightarrow \text{KBiI}_4$	Образуется черный осадок, растворимый в избытке реактива с образованием раствора желтовато-оранжевого цвета.
Железо (III) $\text{Fe}^{3+}$	<p>А. К 2 мл раствора соли железа(III) (около 1 мг железо(III)-иона) прибавляют 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и 1–2 капли 5 % раствора калия ферроцианида.</p> $\text{FeCl}_3 + \text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6] \longrightarrow \text{KFe}[\text{Fe}(\text{CN})_6] \downarrow + 3 \text{KCl}$ <p>Б. К 2 мл раствора соли железа(III) (около 1 мг железо(III)-иона) прибавляют 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и 1–2 капли 5 % раствора аммония тиоцианата</p> $\text{FeCl}_3 + 3 \text{NH}_4\text{NCS} \longrightarrow \text{Fe}(\text{NCS})_3 + 3 \text{NH}_4\text{Cl}$ <p>В. К раствору соли железа(III) (около 1 мг железо(III)-иона) прибавляют раствор аммония сульфида.</p> $2 \text{FeCl}_3 + 3 (\text{NH}_4)_2\text{S} \longrightarrow \text{Fe}_2\text{S}_3 \downarrow + 6 \text{NH}_4\text{Cl}$	Образуется синий осадок.  Появляется красное окрашивание.  Образуется черный осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах.
Железо (II) $\text{Fe}^{2+}$	<p>К 2 мл раствора соли железа(II) (около 20 мг железо(II)-иона) прибавляют 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и 1 мл 5 % раствора калия феррицианида.</p> $\text{FeSO}_4 + \text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6] \longrightarrow \text{KFe}[\text{Fe}(\text{CN})_6] \downarrow + \text{K}_2\text{SO}_4$	Образуется синий осадок.
Нитраты $\text{NO}_3^-$	<p>А. К лекарственному средству (около 1 мг нитрат-иона) прибавляют 2 капли раствора дифениламина.</p>	Появляется синее окрашивание.

	 <p><b>Б.</b> К лекарственному средству (2–5 мг нитрат-иона) прибавляют по 2–3 капли воды и серной кислоты концентрированной, кусочек металлической меди и нагревают.</p> $\text{Cu} + 2 \text{NaNO}_3 + 2 \text{H}_2\text{SO}_4 \longrightarrow \text{CuSO}_4 + 2 \text{NO}_2 \uparrow + 2 \text{H}_2\text{O} + \text{Na}_2\text{SO}_4$	Выделяются пары бурого цвета.
<p><b>Нитриты</b> <math>\text{NO}_2^-</math></p>	<p><b>А.</b> К лекарственному средству (около 1 мг нитрит-иона) прибавляют 2 капли раствора дифениламина (см. нитраты).</p> <p><b>Б.</b> К лекарственному средству (около 30 мг нитрит-иона) прибавляют 1 мл серной кислоты разведенной 16 %.</p> $2 \text{NaNO}_2 + \text{H}_2\text{SO}_4 \longrightarrow \text{NO} \uparrow + \text{NO}_2 \uparrow + \text{H}_2\text{O} + \text{Na}_2\text{SO}_4$ <p><b>В.</b> Несколько кристаллов антипирина растворяют в фарфоровой чашке в 2 каплях хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %, прибавляют 2 капли раствора нитрита (около 1 мг нитрит-иона).</p> 	<p>Появляется синее окрашивание.</p> <p>Выделяются желто-бурые пары (отличие от нитратов).</p> <p>Появляется зеленое окрашивание (отличие от нитратов).</p>
<p><b>Фосфаты</b> <math>\text{PO}_4^{3-}</math></p>	<p><b>А.</b> К 1 мл раствора фосфата (10–30 мг фосфат-иона), нейтрализованного до pH около 7,0, прибавляют несколько капель 2 %</p>	Образуется желтый осадок, растворимый в азотной кислоте разведенной 16 % и 10 % рас-

	<p>раствора серебра нитрата.</p> $3\text{AgNO}_3 + \text{Na}_3\text{PO}_4 \longrightarrow \text{Ag}_3\text{PO}_4\downarrow + 3\text{NaNO}_3$ <p>Б. К 1 мл раствора фосфата (10–30 мг фосфат-иона) прибавляют 1 мл 10 % раствора аммония хлорида, 1 мл 10 % раствора аммиака и 0,5 мл 10 % раствора магния сульфата.</p> $\text{MgSO}_4 + \text{Na}_2\text{HPO}_4 + \text{NH}_4\text{OH} \xrightarrow{\text{NH}_4\text{Cl}} \longrightarrow \text{MgNH}_4\text{PO}_4\downarrow + \text{Na}_2\text{SO}_4 + \text{H}_2\text{O}$ <p>В. К 1 мл раствора фосфата (10–30 мг фосфат-иона) в азотной кислоте разведенной 16 % прибавляют 2 мл 10 % раствора аммония молибдата и нагревают.</p> $\text{H}_3\text{PO}_4 + 21\text{HNO}_3 + 12(\text{NH}_4)_2\text{MoO}_4 \longrightarrow \longrightarrow (\text{NH}_4)_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{MoO}_3\downarrow + 21\text{NH}_4\text{NO}_3 + 12\text{H}_2\text{O}$	<p>творе аммиака.</p> <p>Образуется белый кристаллический осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах.</p> <p>Образуется желтый кристаллический осадок, растворимый в 10 % растворе аммиака.</p>
Сульфаты $\text{SO}_4^{2-}$	<p>К 2 мл раствора сульфата (5–50 мг сульфат-иона) прибавляют 0,5 мл 5 % раствора бария хлорида.</p> $\text{BaCl}_2 + \text{Na}_2\text{SO}_4 \longrightarrow \text{BaSO}_4\downarrow + 2\text{NaCl}$	<p>Образуется белый осадок, нерастворимый в разведенных минеральных кислотах.</p>
Сульфиты $\text{SO}_3^{2-}$	<p>А. К 2 мл раствора сульфита (10–30 мг сульфит-иона) прибавляют 2 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и встряхивают.</p> $\text{Na}_2\text{SO}_3 + 2\text{HCl} \longrightarrow 2\text{NaCl} + \text{H}_2\text{O} + \text{SO}_2\uparrow$ <p>Б. К 2 мл раствора сульфита (2–20 мг сульфит-иона) прибавляют 0,5 мл 5 % раствора бария хлорида.</p> $\text{BaCl}_2 + \text{Na}_2\text{SO}_3 \longrightarrow \text{BaSO}_3\downarrow + 2\text{NaCl}$	<p>Постепенно выделяется сернистый газ, обнаруживаемый по характерному резкому запаху.</p> <p>Образуется белый осадок, растворимый в хлористоводородной кислоте разведенной 8,3 % (отличие от сульфатов).</p>
Хлориды	<p>К 2 мл раствора хлорида (2–10 мг хлорид-иона) прибавляют 0,5</p>	<p>Образуется белый творожистый осадок, нерас-</p>

<p><b>Cl<sup>-</sup></b></p>	<p>мл азотной кислоты разведенной 16 % и 0,5 мл 2 % раствора серебра нитрата.</p> $\text{NaCl} + \text{AgNO}_3 \longrightarrow \text{AgCl}\downarrow + \text{NaNO}_3$ $\text{AgCl} + 2 \text{NH}_4\text{OH} \longrightarrow [\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]\text{Cl} + 2 \text{H}_2\text{O}$	<p>творимый в азотной кислоте разведенной 16 % и растворимый в 10 % растворе аммиака. Для солей органических оснований испытание растворимости образовавшегося осадка проводят после отфильтровывания и промывания осадка водой.</p>
<p><b>Бромиды Br<sup>-</sup></b></p>	<p><b>А.</b> К 1 мл раствора бромида (2–30 мг бромид-иона) прибавляют 1 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %, 0,5 мл 5 % раствора хлорамина, 1 мл хлороформа и взбалтывают.</p>  $2\text{KBr} + \text{Cl}_2 \longrightarrow \text{Br}_2 + 2 \text{KCl}$ <p><b>Б.</b> К 2 мл раствора бромида (2–10 мг бромид-иона) прибавляют 0,5 мл азотной кислоты разведенной 16 % и 0,5 мл 2 % раствора серебра нитрата.</p> $\text{NaBr} + \text{AgNO}_3 \longrightarrow \text{AgBr}\downarrow + \text{NaNO}_3$ $\text{AgBr} + 2 \text{NH}_4\text{OH} \longrightarrow [\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]\text{Br} + 2 \text{H}_2\text{O}$	<p>Хлороформный слой окрашивается в желто-бурый цвет.</p> <p>Образуется желтоватый творожистый осадок, нерастворимый в азотной кислоте разведенной 16 % и трудно растворимый в 10 % растворе аммиака.</p>
<p><b>Иодиды I<sup>-</sup></b></p>	<p><b>А.</b> К 2 мл раствора йодида (3–20 мг йодид-иона) прибавляют 0,2 мл серной кислоты разведенной 16 %, 0,2 мл 10 % раствора натрия нитрита или 3 % раствора железа(III) хлорида и 2 мл хлороформа.</p> $2 \text{NaNO}_2 + 2 \text{KI} + 2 \text{H}_2\text{SO}_4 \longrightarrow \text{I}_2 + 2 \text{NO}\uparrow + \text{K}_2\text{SO}_4 + \text{Na}_2\text{SO}_4 + 2 \text{H}_2\text{O}$ <p><b>Б.</b> К 2 мл раствора йодида (2–10 мг йодид-иона) прибавляют 0,5 мл азотной кислоты разведенной 16 % и 0,5 мл 2 % раствора</p>	<p>При взбалтывании хлороформный слой окрашивается в фиолетовый цвет.</p> <p>Образуется желтый творожистый осадок, нерастворимый в азотной кислоте разведенной 16 % и 10 % растворе аммиака.</p>

	<p>серебра нитрата.</p> $\text{KI} + \text{AgNO}_3 \longrightarrow \text{AgI}\downarrow + \text{NaNO}_3$ <p><b>В.</b> При нагревании 0,1 г лекарственного средства с 1 мл серной кислоты концентрированной выделяются пары фиолетового цвета.</p> $8 \text{HI} + \text{H}_2\text{SO}_4 \longrightarrow 4 \text{I}_2 + \text{H}_2\text{S}\uparrow + 4 \text{H}_2\text{O}$	
<p><b>Карбонаты (гидрокарбонаты)</b> <math>\text{CO}_3^{2-}</math></p>	<p><b>А.</b> К 0,2 г карбоната (гидрокарбоната) или к 2 мл раствора карбоната (гидрокарбоната) (1:10) прибавляют 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %</p> $\text{Na}_2\text{CO}_3 + 2 \text{HCl} \longrightarrow 2 \text{NaCl} + \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$ $\text{Ca}(\text{OH})_2 + \text{CO}_2 \longrightarrow \text{CaCO}_3\downarrow + \text{H}_2\text{O}$ <p><b>Б.</b> К 2 мл раствора карбоната (1:10) прибавляют 5 капель насыщенного раствора магния сульфата.</p> $4\text{Na}_2\text{CO}_3 + 4 \text{MgSO}_4 + 4\text{H}_2\text{O} \longrightarrow$ $\longrightarrow 3 \text{MgCO}_3 \cdot \text{Mg}(\text{OH})_2 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}\downarrow + \text{Na}_2\text{SO}_4 + \text{CO}_2\uparrow$ <p><b>В.</b> Раствор карбоната (1:10) при прибавлении 1 капли 1 % раствора фенолфталеина окрашивается в красный цвет (отличие от гидрокарбоната).</p>	<p>Выделяется газ, при пропускании которого через раствор кальция гидроксида образуется белый осадок.</p> <p>Образуется белый осадок (гидрокарбонат образует осадок только при кипячении смеси).</p>

### **Контрольные вопросы и ситуационные задачи**

1. С помощью каких химических реакций можно отличить галогенид-ионы друг от друга?
2. Какова окраска образующихся при испытании подлинности осадков сульфидов висмута, ртути (II), железа (II), цинка?
3. Растворы нитратов и нитритов дают одинаковую окраску с раствором дифениламина. С помощью какого реактива можно различить эти анионы?
4. Какими химическими реакциями, можно различить фосфат-, бромид-, иодид-анионы?
5. С помощью каких химических реакций можно отличить карбонат-ион от гидрокарбоната?
6. Какие катионы и анионы идентифицируют с помощью реакций осаждения? Какие реактивы используются для этой цели?
7. Какие катионы можно открыть по окрашиванию бесцветного пламени? Какова методика этого испытания?



## Определение примесей неорганических ионов в лекарственных веществах

### Цель занятия:

- освоить методики оценки степени чистоты лекарственных веществ по содержанию допустимых и недопустимых общих примесей;
- приготовления эталонных растворов на примеси.

**Самостоятельная подготовка.** Изучить способы испытания на чистоту и допустимые пределы примесей в лекарственных веществах, приготовление эталонных растворов. Чувствительность химических реакций.

**Объекты исследования** приведены в табл. 1

### Конкретные задачи занятия:

- ответить на вопросы входного контроля;
- приготовления эталонных растворов на примеси;
- освоить методики испытаний на чистоту и допустимые пределы примесей

В процессе самоподготовки и на занятии студент должен приобрести следующие знания и умения:

### Знать:

- классификацию примесей в препаратах;
- суть эталонного и безэталонного способа определения примесей;
- общие требования при проведении испытаний на чистоту;
- суть методик, условия и химические реакции определения общих примесей;
- формулы, латинские, русские и химические названия объектов исследования.

### Уметь:

- рассчитывать навеску анализируемого препарата для проведения испытаний на чистоту и допустимые пределы примесей;
- готовить эталонные растворы на общие примеси.

### Задание на занятие:

Каждый студент получает для анализа образец. Необходимо:

1. Провести определение пределов содержания допустимых примесей.
2. Результаты оформить в виде табл. 2

Таблица 1

## Условия проведения испытаний на содержание допустимых примесей

Лекарственное вещество	Допустимое содержание примеси, % (по НД)	Условия приготовления растворов
<b>Ацетилсалициловая кислота</b>	Хлоридов не более 0,004  Сульфатов не более 0,02	1,5 г субстанции взбалтывают в течение 2 мин. с 30 мл воды и фильтруют. 10 мл фильтрата должны выдерживать испытание на хлориды  10 мл фильтрата, полученного в испытании на Хлориды, должны выдерживать испытание на сульфаты
<b>Магния сульфат</b>	Хлоридов не более 0,004  Тяжелые металлы не более 0,0005  Железо не более 0,002	2 г субстанции растворяют в воде и разбавляют водой до 20 мл. К 5 мл раствора, прибавляют 5 мл воды. Раствор должен выдерживать испытание на хлориды  10 мл раствора, полученного в испытании на Хлориды, должны выдерживать испытание на тяжелые металлы .  Раствор 1,5 г субстанции в 10 мл воды должен выдерживать испытание на железо.
<b>Никотиновая кислота</b>	Хлориды не более 0,02  Сульфатов не более 0,02	0,25 г субстанции растворяют в 25 мл воды. 10 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на хлориды.  К 0,5 г субстанции прибавляют 9 мл воды и 1 мл кислоты хлористоводородной разведенной, перемешивают до растворения и прибавляют 1 мл 5% раствора бария хлорида. Раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.
<b>Парацетамол</b>	Хлоридов не	0,5 г субстанции встряхивают в тече-

	более 0,01	ние 2 мин. с 25 мл воды и фильтруют. 10 мл фильтрата должны выдерживать испытание на хлориды.
	Сульфатов не более 0,05	10 мл фильтрата, полученного в испытании на Хлориды, должны выдерживать испытание на сульфаты.

**Таблица 2**

**Результаты испытания на содержание допустимых примесей**

Лекарственное вещество	Допустимое содержание примеси, % (по НД)	Схема реакции	Результаты испытания	Условия приготовления растворов	Заключение

### Вопросы и ситуационные задачи для входного контроля

1. Перечислите источники примесей в лекарственных веществах.
2. В чем заключается суть безэталлонного метода анализа?
3. Для определения примеси хлоридов в гексаметилентетраамине необходимо взять навеску лекарственного вещества массой 1,5 г. Можно ли отвесить её на ручных весах? С какой точностью проводится отвешивание при определении примесей?
4. Какие требования существуют к пробиркам, в которых проводят наблюдение?
5. В ФС на натрия хлорид при определении в нем примеси сульфатов указано, что раствор 2 г лекарственного вещества в 10 мл воды должен выдержать испытание на сульфаты. Каково предельно допустимое содержание данной примеси в указанном веществе, если эталон содержит в 1 мл 0,01 мг сульфат-иона?
6. Какие химические реакции лежат в основе способов обнаружения примесей солей тяжелых металлов, цинка, железа, кальция, а также хлоридов, сульфатов, аммиака? Указать реакции, лежащие в основе этих химических процессов.
7. Рассчитайте содержание цинк-иона в мг в 1 мл раствора Б, если 0,625г оксида цинка растворяют в 10 мл кислоты азотной в мерной колбе вместимостью 500 мл и доводят водой до метки (раствор А). 1 мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 4 капли кислоты азотной и доводят объем раствора водой до метки (раствор Б).
8. Рассчитайте навеску для приготовления 250 мл эталонного раствора хлор-

иона. 0,002 мг хлор-иона в 1 мл раствора дают по реакции с реагентом хорошо заметную опалесценцию.

9. Рассчитайте навеску для приготовления 1000 мл эталонного раствора цинк-иона. 0,005 мг цинк-иона в 1 мл раствора дают по реакции с реагентом хорошо заметную муть.

10. По фармакопейной статье в натрия хлориде реакция на примесь ионов калия с раствором винной кислоты должна быть отрицательной. В другом веществе — кальция хлориде — допускается содержание примеси солей щелочных металлов, в том числе и калия. Чем можно это объяснить?

11. При количественном определении натрия салицилата установлено, что содержание его равно 100%. Есть ли необходимость в этом случае проводить определение примесей или результаты количественного определения являются доказательством достаточной степени чистоты лекарственного вещества?

### **Анализ примесей в лекарственных веществах**

Анализ чистоты ЛС является неотъемлемой и важной частью контроля их качества, поскольку наличие примесных соединений может не только снизить фармакологический эффект (например, появление 4-эпитетрациклинов в тетрациклине) или оказать противоположное действие (примесь иона-антагониста по фармакологическому действию), но и сделать препарат более токсичным (наличие примеси броматов в калия бромиде) или опасным для здоровья (примесь минеральных кислот в кислоте борной, примесь растворимых солей бария в бария сульфате для рентгеноскопии).

Основным принципом в требованиях к чистоте ЛС является отсутствие или ограниченное содержание тех примесей, которые могут отрицательно влиять на их физические, химические и фармакологические свойства.

Источники примесей в лекарственных веществах - это технологический процесс получения (качество исходного сырья, растворители, аппаратура, полупродукты синтеза), окружающая среда, упаковка. Примеси появляются в ЛС и при их хранении (под действием  $O_2$ ,  $CO_2$ , влаги, света и других факторов).

В частной статье на каждое ЛС приведен перечень показателей, по которым устанавливается его чистота. Несоответствие лекарственного вещества хотя бы одному из предусмотренных НД показателей указывает на изменение его качества, наличие или появление примесей в процессе хранения.

В медицине применяется только лекарственное средство, отвечающее всем требованиям ГФ XII и ГФ XIII.

В ГФ XIII имеется общая статья «Испытания на чистоту и допустимые пределы примесей», в которой приведены унифицированные методики для определения примесей хлорид-ионов, сульфат-ионов, фосфат-ионов, ионов аммония, кальция, железа, цинка, тяжелых металлов, мышьяка. Приготовление испытуемых растворов на примесные соединения проводится по методикам частных ФС.

## Испытания на чистоту и допустимые примеси

Определение примесей в лекарственных средствах и оценку их содержания проводят с помощью:

- визуального сравнения с эталонными растворами, устанавливающими предел содержания данной примеси, после проведения реакции с испытуемым и эталонным растворами. О окраска или опалесценция/ помутнение испытуемого раствора должна быть не интенсивнее окраски или опалесценции/помутнения эталонного раствора;
- физико-химических методов (спектроскопические, хроматографические и другие методы).

### Общие замечания

1. Вода и все реактивы должны быть свободны от ионов, на содержание которых проводят испытания.

2. Пробирки, в которых проводят наблюдения, должны быть бесцветными, прозрачными, из нейтрального стекла с плоским дном, одинакового диаметра (около 1,5 см, если не указано иначе).

3. Если не указано иначе, навески для приготовления эталонных растворов отвешивают с точностью до 0,001 г.

4. Наблюдения мути и опалесценции растворов проводят в проходящем свете на темном фоне, а окраски - по оси пробирок при дневном отраженном свете на матово-белом фоне.

5. Прибавление реактивов к испытуемому и эталонному растворам проводят одновременно и в одинаковых количествах.

6. В случае, когда в соответствующей фармакопейной статье или нормативной документации указано, что в данной концентрации раствора не должно обнаруживаться той или иной примеси, поступают следующим образом. К 10 мл испытуемого раствора прибавляют применяемые для каждой реакции реактивы, указанные в методике, кроме основного реактива, открывающего данную примесь. Затем раствор делят на две равные части: к одной из них прибавляют основной реактив и оба раствора сравнивают между собой. Между ними не должно быть заметной разницы.

### **ХЛОРИДЫ** (ОФС 1.2.2.2.0009.15 взамен ГФ X, взамен ст. ГФ XI, вып. 1)

Растворы хлоридов в зависимости от их концентрации взаимодействуют с раствором серебра нитрата с образованием белого творожистого осадка, с появлением белого помутнения или опалесценции, не исчезающих при прибавлении азотной кислоты и легко исчезающих при прибавлении раствора аммиака. Предел чувствительности реакции 0,1 мкг/мл хлорид-иона. При концентрации хлорид-иона 2 мкг/мл получают хорошо заметную опалесценцию.

**Испытуемый раствор.** 10 мл раствора, приготовленного, как указано в частной фармакопейной статье.

**Эталонный раствор.** 10 мл стандартного раствора хлорид-иона (2 мкг/мл).

К испытуемому и эталонному растворам прибавляют по 0,5 мл азотной кислоты и 0,5 мл 2 % раствора серебра нитрата. Перемешивают и помещают пробирки в темное место. Через 5 мин сравнивают опалесценцию растворов.

Опалесценция, появившаяся в испытуемом растворе, не должна превышать опалесценцию эталонного раствора.

### **Стандартные растворы хлорид-иона**

#### **Стандартный раствор 400 мкг/мл хлорид-иона**

0,659 г (точная навеска) натрия хлорида, доведенного до постоянной массы путем прокаливания при 500-600 °С помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в воде, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

#### **Стандартный раствор 2 мкг/мл хлорид-иона**

5,0 мл стандартного раствора (400 мкг/мл хлорид-иона) помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Раствор используют свежеприготовленным.

### **СУЛЬФАТЫ (ОФС 1.2.2.2.0007.15 взамен ГФ X, взамен ст. ГФ XI, вып. 1)**

Определение содержания сульфат-ионов основано на их способности образовывать с растворами солей бария белый осадок или муть, нерастворимые в кислотах. Предельная чувствительность реакции 3 мкг/мл сульфат-иона. При концентрации 10 мкг/мл сульфат-иона через 10 мин наблюдают помутнение раствора.

#### **Метод 1**

**Испытуемый раствор.** 10 мл раствора, приготовленного, как указано в частной фармакопейной статье.

**Эталонный раствор** 10 мл стандартного раствора сульфат-иона (10 мкг/мл).

К испытуемому и эталонному растворам прибавляют по 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и 1 мл 5 % раствора бария хлорида, перемешивают.

Через 10 мин сравнивают мутность испытуемого и эталонного растворов. Мутность, появившаяся в испытуемом растворе, не должна превышать мутность эталонного раствора.

#### **Стандартный раствор 1000 мкг/мл сульфат-иона**

0,1814 г калия сульфата, высушенного при температуре от 100 до 150 °С до постоянной массы, помещают в мерную колбу вместимостью

100 мл, растворяют в воде, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

**Стандартный раствор 10 мкг/мл сульфат-иона**

1,0 мл стандартного раствора (1000 мкг/мл сульфат-иона) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Раствор используют свежеприготовленным.

**Метод 2**

К 4,5 мл стандартного раствора сульфат-иона спиртового (10 мкг/мл) прибавляют 3 мл 25 % раствора бария хлорида, встряхивают и выдерживают в течение 1 мин.

**Испытуемый раствор.** К 2,5 мл описанного выше раствора прибавляют 15 мл раствора лекарственного средства, приготовленного, как указано в частной фармакопейной статье, и 0,5 мл уксусной кислоты разведенной 30 %.

**Эталонный раствор** готовят с теми же количествами реактивов и в тех же условиях, используя вместо раствора лекарственного средства 15 мл стандартного раствора сульфат-иона (10 мкг/мл).

Через 5 мин сравнивают мутность испытуемого и эталонного растворов. Мутность, появившаяся в испытуемом растворе, не должна превышать мутность эталонного раствора.

**Стандартные растворы сульфат-иона**

**Стандартный раствор 1000 мкг/мл сульфат-иона спиртовой**

0,1814 г калия сульфата, высушенного при температуре от 100 до 150 °С до постоянной массы, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в спирте 30 %, доводят объем раствора спиртом 30 % до метки и перемешивают.

**Стандартный раствор 10 мкг/мл сульфат-иона спиртовой**

1,0 мл стандартного раствора (1000 мкг/мл сульфат-иона) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора спиртом 30 % до метки и перемешивают.

Раствор используют свежеприготовленным.

**ФОСФАТЫ (ОФС 1.2.2.2.0008.15)**

Определение фосфатов основано на их способности образовывать с молибдат-ионами в присутствии восстановителя соединения синего цвета – молибденовую синь.

**Испытуемый раствор.** 100 мл испытуемого раствора, имеющего нейтральную реакцию, приготовленного, как указано в частной фармакопейной статье.

**Эталонный раствор.** К 2 мл стандартного раствора фосфат-иона (5 мкг/мл) прибавляют 98 мл воды.

К испытываемому и эталонному растворам прибавляют по 4 мл сульфомолибденового реактива 2,5 %, встряхивают, добавляют по 0,1 мл раствора (2) олова (II) хлорида, перемешивают и через 10 мин сравнивают окраски, используя 20 мл каждого раствора.

Синяя окраска, появившаяся в испытываемом растворе, не должна превышать окраску эталонного раствора.

### ***Стандартные растворы фосфат-иона***

#### ***Стандартный раствор 5 мкг/мл фосфат-иона***

Навеску 0,716 г калия фосфата однозамещенного, в пересчете на безводный  $\text{KН}_2\text{PО}_4$ , помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки. Разводят водой в 100 раз, непосредственно перед использованием.

### **КАЛЬЦИЙ (ОФС 1.2.2.2.0003.15)**

Растворы солей кальция в зависимости от их концентрации дают с раствором аммония оксалата помутнение раствора белый мелкокристаллический осадок, не исчезающие от прибавления уксусной кислоты, но легко растворимые при прибавлении хлористоводородной или азотной кислоты. Предельная чувствительность реакции 3,5 мкг/мл кальций-иона. При концентрации кальций-иона 30 мкг/мл наблюдается помутнение раствора.

#### **Метод 1**

***Испытуемый раствор.*** 10 мл раствора, приготовленного, как указано в частной фармакопейной статье.

***Эталонный раствор.*** 10 мл стандартного раствора кальций-иона (30 мкг/мл).

К испытываемому и эталонному растворам прибавляют по 1 мл 10 % раствора аммония хлорида, 1 мл 10 % раствора аммиака и 1 мл 4 % раствора аммония оксалата, перемешивают.

Через 10 мин сравнивают мутность растворов. Мутность, появившаяся в испытываемом растворе, не должна превышать мутность эталонного раствора.

### ***Стандартные растворы кальций-иона***

#### ***Стандартный раствор 3000 мкг/мл кальций-иона***

0,749 г кальция карбоната, высушенного при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы, взбалтывают в мерной колбе вместимостью 100 мл с 10 мл воды, прибавляют постепенно хлористоводородную кислоту разведенную 8,3 % до растворения; после удаления пузырьков углерода диоксида доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

#### ***Стандартный раствор 30 мкг/мл кальций-иона***



1,0 мл стандартного раствора (3000 мкг/мл кальций-иона) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Раствор используют свежеприготовленным.

## **Метод 2**

При приготовлении всех растворов, применяемых в данном испытании, должна использоваться вода дистиллированная.

В каждую из двух пробирок помещают по 0,2 мл стандартного раствора кальций-иона спиртового (100 мкг/мл) и 1 мл 4 % раствора аммония оксалата.

**Испытуемый раствор.** Через 1 мин в одну из пробирок добавляют смесь 1 мл уксусной кислоты разведенной 12 % и 15 мл раствора, содержащего указанное в частной фармакопейной статье количество испытуемого вещества, и встряхивают.

**Эталонный раствор.** Во вторую пробирку, также через 1 мин добавляют смесь 10 мл стандартного раствора кальций-иона (10 мкг/мл), 1 мл уксусной кислоты разведенной 12 % и 5 мл воды.

Через 15 мин сравнивают мутность растворов. Мутность, появившаяся в испытуемом растворе, не должна превышать мутность эталонного раствора.

### **Стандартный раствор 100 мкг/мл кальций-иона спиртовой**

2,50 г кальция карбоната, высушенного при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы, растворяют в 12 мл уксусной кислоты разведенной 30 % в мерной колбе вместимостью 1000 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Раствор разводят спиртом 96 % в 10 раз непосредственно перед использованием.

### **Стандартный раствор 10 мкг/мл кальций-иона**

0,624 г кальция карбоната, высушенного при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы, растворяют в 3 мл уксусной кислоты разведенной 30 % в мерной колбе вместимостью 250 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Раствор разводят водой в 100 раз непосредственно перед использованием.

## **АММОНИЙ** (ОФС 1.2.2.2.0002.15 взамен ГФ X, взамен ст. ГФ XI, вып. 1)

Определение примеси ионов аммония в лекарственных средствах основано на образовании в зависимости от их концентрации желто-бурого осадка или желтого окрашивания с щелочным раствором калия тетраiodомеркурата (II) (реактивом Несслера). Предельная чувствительность реакции 0,3 мкг/мл аммоний-иона. При концентрации аммоний-иона 2 мкг/мл наблюдается выраженное желтое окрашивание.

**Испытуемый раствор.** 10 мл раствора, приготовленного, как указано в частной фармакопейной статье.

**Эталонный раствор.** К 10 мл стандартного раствора аммоний-иона (2 мкг/мл аммоний-иона) прибавляют 2 капли 10 % раствора натрия гидроксида и 3 мл 20 % раствора калия-натрия тартрата.

К испытуемому и эталонному растворам прибавляют по 0,15 мл реактива Несслера и перемешивают. Через 5 мин сравнивают окраску растворов.

### **Стандартные растворы аммоний-иона**

#### **Стандартный раствор 200 мкг/мл аммоний-иона**

0,593 г аммония хлорида, высушенного в эксикаторе над серной кислотой до постоянной массы, помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в воде, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

#### **Стандартный раствор 2 мкг/мл аммоний-иона**

1,0 мл стандартного раствора (200 мкг/мл аммоний-иона) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Раствор используют свежеприготовленным.

### **ЖЕЛЕЗО (ОФС 1.2.2.2.0011.15 взамен ГФ X, взамен ст. ГФ XI, вып. 1, ГФ XII, ч.1, ОФС 42-0058-07)**

Химические методы определения примеси железа в лекарственных средствах основаны на образовании окрашенных растворов при взаимодействии ионов железа с различными реагентами.

С сульфосалициловой кислотой соли двух- и трехвалентного железа в зависимости от концентрации образуют в аммиачной среде желтые или коричнево-красные растворы сульфосалицилатных комплексов (метод 1); в зависимости от природы испытуемого образца используются различные модификации этого метода.

С тиогликолевой кислотой в аммиачной среде (метод 2) или с аммония тиоцианатом в кислой среде (метод 3) соли трехвалентного железа в зависимости от концентрации образуют розовые или красные растворы соответствующих соединений. В этих методах двухвалентное железо переходит в трехвалентное под действием тиогликолевой кислоты или аммония персульфата.

После добавления соответствующих реактивов сравнивают интенсивность окраски испытуемого раствора сравнивают с окраской эталонного раствора. Окраска, появившаяся в испытуемом растворе, не должна превышать окраску эталонного раствора.

Предельно допустимое содержание солей железа, метод испытания, условия подготовки испытуемого образца и концентрация стандартного раствора железа должны быть указаны в частной фармакопейной статье.

## Определение железа в растворах лекарственных средств

### Метод 1

**Испытуемый раствор.** 10 мл раствора испытуемого образца, приготовленного, как указано в частной фармакопейной статье.

**Эталонный раствор.** 10 мл стандартного раствора железо(III)-иона (3 мкг/мл).

К испытуемому и стандартному растворам прибавляют по 2 мл 10% раствора сульфосалициловой кислоты, 1 мл 10% раствора аммиака, перемешивают и через 5 мин. сравнивают окраску растворов.

### Определение солей железа в соединениях магния

**Испытуемый раствор.** 10 мл раствора испытуемого образца, приготовленного, как указано в частной фармакопейной статье.

**Эталонный раствор.** 10 мл стандартного раствора железо(III)-иона (3 мкг/мл).

К испытуемому и стандартному растворам прибавляют по 2 мл 10% раствора сульфосалициловой кислоты, 0,5 мл аммония хлорида 10,7 % 1 мл аммиака раствора 10 % и через 5 мин сравнивают окраску растворов.

### Определение солей железа в соединениях алюминия

**Испытуемый раствор.** 10 мл раствора испытуемого образца, приготовленного, как указано в частной фармакопейной статье.

**Эталонный раствор.** 10 мл стандартного раствора железо(III)-иона (3 мкг/мл).

К испытуемому и стандартному растворам прибавляют по 5 мл 10% раствора сульфосалициловой кислоты, 2 мл натрия гидроксида раствора 10 % и через 5 мин сравнивают окраску растворов.

### Метод 2

**Испытуемый раствор.** 10 мл раствора испытуемого образца, приготовленного, как указано в частной фармакопейной статье.

**Эталонный раствор.** 10 мл стандартного раствора железо(III)-иона (3 мкг/мл).

К испытуемому и стандартному растворам прибавляют по 2 мл лимонной кислоты раствора 20% и 0,1 мл тиогликолевой кислоты, перемешивают, добавляют аммиака раствор 10 % до щелочной реакции по универсальной индикаторной бумаге, доводят объем до 20 мл, перемешивают и через 5 мин сравнивают окраску растворов.

### Метод 3

**Испытуемый раствор.** 10 мл раствора испытуемого образца, приготовленного, как указано в частной фармакопейной статье.

**Эталонный раствор.** К 3 мл стандартного раствора 1мкг/мл железозо(III)-иона прибавляют 7 мл воды.

К испытуемому и стандартному растворам прибавляют по 0,5 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, 10 мг аммония персульфата и 1,5 мл аммония тиоцианата раствора 15 %, перемешивают и через 5 мин сравнивают окраску растворов.

### **Определение солей железа в зольном остатке органических соединений**

**Испытуемый раствор.** Зольный остаток, полученный после сжигания навески испытуемого образца с серной кислотой концентрированной, обрабатывают при нагревании на водяной бане 2 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и прибавляют 2 мл воды.

Содержимое тигля, если нужно, фильтруют в пробирку, тигель и фильтр промывают 3 мл воды, присоединяя промывные воды к фильтрату. Раствор нейтрализуют аммиаком водным (контроль по универсальной индикаторной бумаге) и доводят объем раствора водой до 10 мл.

Эталонный раствор. В тигель помещают серную кислоту в количестве, взятом для сжигания испытуемого образца, и далее поступают как с испытуемым образцом, но объем раствора доводят водой до 9 мл, после чего прибавляют 1 мл стандартного раствора железа (III)-иона.

Далее определение проводят любым из описанных выше методов определения железа в растворах лекарственных веществ.

### **Стандартные растворы железозо(III)-иона**

#### **Стандартный раствор 200 мкг/мл железозо(III)-иона**

0,8634 г железозо(III) аммония сульфата или количество железозо(III) аммония сульфата (X), соответствующее 100,0 мг железозо(III)-иона, рассчитанное по формуле  $X = 100,0/Q$ , где Q - содержание железозо(III)-иона в миллиграммах в 1 грамме железозо(III) аммония сульфата (см. Примечание), растворяют в 25 мл раствора серной кислоты разведенной 9,8% при нагревании, переносят количественно в мерную колбу вместимостью 500 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

#### **Стандартный раствор 30 мкг/мл железозо(III)-иона**

15 мл стандартного раствора (200 мкг/мл железозо(III)-иона) перед использованием помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем водой до метки и перемешивают.

#### **Стандартный раствор 20 мкг/мл железозо(III)-иона**

10 мл стандартного раствора (200 мкг/мл железозо(III)-иона) перед использованием помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем водой до метки и перемешивают.

#### **Стандартный раствор 10 мкг/мл железозо(III)-иона**

5 мл стандартного раствора (200 мкг/мл железо(III)-иона) перед использованием помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем водой до метки и перемешивают.

***Стандартный раствор 3 мкг/мл железо(III)-иона***

15 мл стандартного раствора (20 мкг/мл железо(III)-иона) перед использованием помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем водой до метки и перемешивают.

**ТЯЖЕЛЫЕ МЕТАЛЛЫ** (ОФС 1.2.2.2.0012.15 взамен ГФ X, взамен ст. ГФ XI, вып. 1, ГФ XII, ч.1, ОФС 42-0059-07)

Описанные ниже методы определения содержания примесей тяжелых металлов (свинец, ртуть, висмут, сурьма, олово, кадмий, серебро, медь, молибден, ванадий, рутений, платина, палладий) в лекарственных средствах основаны на образовании окрашенных сульфидов. Кроме указанных элементов окрашенные сульфиды дают железо в количестве более 0,05% и мышьяк.

В качестве источника сульфидов используют раствор натрия сульфида (метод 1) или тиоацетамидный реактив (метод 2).

После проведения реакции интенсивность окраски испытуемого раствора сравнивают с окраской эталонного раствора. Окраска, появившаяся в испытуемом растворе, не должна превышать окраску эталонного раствора.

Определение считается достоверным, если в эталонном растворе наблюдается слабое коричневое окрашивание по сравнению с контрольным раствором.

Определение тяжелых металлов в растворах лекарственных средств возможно для субстанций, образующих прозрачные, бесцветные растворы и не влияющих на взаимодействие ионов металлов с сульфид-ионом вследствие комплексообразующих свойств. В остальных случаях определение проводят из сульфатной золы или после другого способа минерализации испытуемого лекарственного средства, описанного в частной фармакопейной статье.

Предельно допустимое содержание тяжелых металлов, метод испытания и условия подготовки испытуемого образца должны быть указаны в частной фармакопейной статье.

***Определение тяжелых металлов в растворах лекарственных средств***

***Испытуемый раствор.*** 10 мл раствора испытуемого образца, приготовленного, как указано в частной фармакопейной статье.

***Эталонный раствор.*** К 2 мл стандартного раствора свинец-иона (5 мкг/мл) прибавляют 8 мл воды.

Контрольный раствор. 10 мл воды.

**Примечание.** Если при приготовлении испытуемого раствора используется органический растворитель, то эталонный, контрольный и стандартный растворы свинец-иона готовят с использованием того же растворителя.

**Метод 1.**

К полученным растворам прибавляют по 1 мл уксусной кислоты разведенной 30%, 2 капли 2% раствора натрия сульфида, перемешивают и через 1 мин. сравнивают окраску растворов.

В сравниваемых растворах допустима лишь слабая опалесценция от выделившейся серы.

**Метод 2.**

К полученным растворам прибавляют по 2 мл ацетатного буферного раствора рН 3,5, перемешивают, прибавляют по 1 мл тиоацетамидного реактива, перемешивают и через 2 мин. сравнивают окраску растворов.

**Определение тяжелых металлов в зольном остатке органических лекарственных средств**

Испытуемый раствор. Зольный остаток, полученный после сжигания 1,0 г (если не указано иначе в фармакопейной статье) испытуемого образца в присутствии серной кислоты концентрированной, обрабатывают при нагревании на сетке 2 мл насыщенного раствора аммония ацетата, нейтрализованного раствором натрия гидроксида, прибавляют 3 мл воды и фильтруют в пробирку через беззольный фильтр, предварительно промытый 1 % раствором уксусной кислоты, а затем горячей водой. Тигель и фильтр промывают 5 мл воды, пропуская её через тот же фильтр в ту же пробирку.

Эталонный раствор 1. В тигель помещают серную кислоту концентрированную в количестве, взятом для сжигания испытуемого раствора, и далее поступают как с испытуемым образцом, но промывание тигля и фильтра производят лишь 3 мл воды, после чего к фильтрату прибавляют 2 мл стандартного раствора свинец-иона (5 мкг/мл).

Эталонный раствор 2. В тигель помещают серную кислоту концентрированную в количестве, взятом для сжигания испытуемого раствора, и далее поступают как с испытуемым образцом, но промывание тигля и фильтра производят лишь 3 мл воды, после чего к фильтрату прибавляют 2 мл стандартного раствора свинец-иона (10 мкг/мл).

Контрольный раствор. Готовят так же, как и испытуемый раствор, но без испытуемого образца.

Далее определение проводят любым из описанных выше методов определения тяжелых металлов в растворах лекарственных средств.

**Стандартные растворы свинец-иона**

**Стандартный раствор 100 мкг/мл свинец-иона**

0,0799 г свинца нитрата помещают в мерную колбу вместимостью 500,0 мл и растворяют в 50 мл воды с добавлением 0,5 мл азотной кислоты

концентрированной, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

***Стандартный раствор 10 мкг/мл свинец-иона***

10,0 мл стандартного раствора свинца нитрата (100 мкг/мл свинец-иона) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Срок хранения - 1 сут.

***Стандартный раствор 5 мкг/мл свинец-иона***

5,0 мл стандартного раствора свинец-иона (100 мкг/мл свинец-иона) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Срок хранения - 1 сут.

Приведенные выше методы не являются селективными и могут быть использованы только для определения предельного суммарного содержания перечисленных тяжелых металлов в лекарственных средствах.

Для количественного определения отдельных ионов следует использовать следующие методы:

- атомно-абсорбционную спектрометрию;
- атомно-эмиссионную спектрометрию с индуктивно связанной плазмой;
- масс-спектрометрию с индуктивно связанной плазмой.

Методики количественного определения тяжелых металлов в лекарственных средствах должны быть валидированы и описаны в фармакопейной статье.

### **Контрольные вопросы и ситуационные задачи**

1. Каковы причины и источники загрязнения веществ?
2. Могут ли примеси оказать влияние на результаты испытания подлинности и количественного определения лекарственных веществ? Ответ поясните.
3. Каковы общие требования к выполнению испытаний на наличие примеси?
4. Какие испытания на примеси вынесены в общую статью ГФ XII?
5. Можно ли с помощью методик, рекомендованных ГФ XII, судить о количественном содержании примеси в лекарственных веществах? Ответ поясните.
6. Почему необходимо делать выдержку во времени при выполнении испытаний на чистоту?
7. Как готовят эталоны для определения примесей неорганических ионов в лекарственных веществах? Приведите примеры.
8. При испытании доброкачественности кислоты ацетилсалициловой устанавливают примесь салициловой кислоты. Каковы возможные причины и источники её попадания в указанное лекарственное вещество?
9. Для определения примеси хлоридов в гексаметилентетраамине необходимо взять навеску лекарственного вещества массой 1,5 г. Можно ли отве-

сильнее её на ручных весах? С какой точностью проводится отвешивание при определении примесей?

10. При установлении степени чистоты различных лекарственных веществ нередко определяют примесь тяжелых металлов, хлоридов, сульфатов. Чем объяснить загрязненность этими примесями?

11. При определении примесей в лекарственном веществе не соблюдалась последовательность добавления реактивов. Может ли это отразиться на результатах испытаний? Приведите пример.

12. Окраска испытуемого раствора калия иодида при определении примеси железа признана одинаковой с окраской эталона. Раствор готовился добавлением к навеске лекарственного вещества массой 3,0 г 10 мл воды. Каково содержание примеси в испытуемом лекарственном веществе? Эталон содержит в 1 мл 3 мкг железа(III)-иона.

## Занятие 5-6.

### Приготовление реактивов, индикаторов, буферных и титрованных растворов

#### Цель занятия:

- приобрести умения по приготовлению реактивов по ГФ XII и ГФ XIII, используемые в фармацевтическом анализе;
- приобрести умения по приготовлению буферных растворов по ГФ XII и ГФ XIII;
- приобрести умения по приготовлению индикаторов по ГФ XII и ГФ XIII;
- приобрести умения по приготовлению титрованных растворов по ГФ XII и ГФ XIII;
- ориентироваться и уметь работать с ГФ XII и ГФ XIII.

#### Знать:

- способы выражения концентраций в титриметрическом анализе;
- способы приготовления титрованных растворов;
- хранение титрованных растворов и реактивов;
- буферные растворы

#### Уметь:

- приготовить реактивы, буферные растворы, эталонные растворы, исходные, титрованные растворы;
- установить молярность титрованного раствора;
- рассчитывать поправочный коэффициент;
- проводить расчеты для укрепления или разбавления растворов;
- практически укреплять или разбавлять раствор.

**Самостоятельная подготовка.** Титрованные растворы. Общая характеристика, использование в аналитической химии и фармацевтическом анализе, классификация (по методам анализа). Молярность, титр, титр титранта по



определяемому веществу, способы расчета молярности (М) и поправочного коэффициента. Методики приготовления титрованных растворов. Хранение титрованных растворов. Изучить общие статьи ГФ XIII «Индикаторы» и «Реактивы». Изучить формулы индикаторов и знать интервалы перехода их окраски. Способы приготовления индикаторов, индикаторных смесей и реактивов. Хранение.

**Объекты исследования:**

**Реактивы** см. табл.1

**Буферные растворы** см. табл.2

**Индикаторы** см. табл.3

**Титрованные растворы** см. табл.4

**Конкретные задачи занятия:**

- ответить на вопросы входного контроля;
- приготовить реактив, буферный раствор, эталонный раствор, титрованный раствор;
- установить молярность титрованного раствора;
- сделать заключение о качестве приготовленного титрованного раствора.

**Задание на занятие:**

Каждый студент получает объекты исследования. Необходимо:

1. Приготовить реактив.
2. Приготовить буферный раствор.
3. Приготовить индикатор.
4. Приготовить титрованный раствор и установить молярность приготовленного раствора.
5. Рассчитать поправочный коэффициент приготовленного титрованного раствора. Сделать заключение о приготовленном растворе.
6. Результаты оформить в виде таблиц 5,6,7,8.

**Ситуационные задачи и вопросы для входного контроля**

1. Дайте определение понятиям «титрованные растворы», «молярность», «титр». Укажите титрованные растворы, используемые в иодиметрии.
2. Рассчитайте навеску для приготовления 1000 мл титрованного раствора трилона Б (0,05 моль/л). М.м. трилона Б 372,24.
3. Рассчитать титр 0,1 М раствора аммония роданида.
4. Как приготовить 0,1 М раствор гидроксида натрия из фиксаля и из 1 М раствора гидроксида натрия?
5. Какое количество натрия нитрита следует взять для приготовления 100 мл 0,01 М титрованного раствора? Как установить его титр и молярность по ГФ XI?
6. Какие способы расчета молярности рекомендованы ГФ XII? Приведите

примеры расчета способа 1 и способа 2.

7. Опишите методику расчета поправочного коэффициента (К) по ГФ XII. Рассчитайте значение К, если молярность 0,1 М раствора оказалась 0,103 М.

8. Рассчитайте навеску калия бромата для приготовления 500 мл титрованного раствора (0,1 моль/л) УЧ (1/6  $KBrO_3$ ). М.м. калия бромата 167,01.

9. Рассчитайте навеску натрия оксалата для установления К раствора калия перманганата (0,1 моль/л) УЧ (1/5  $KMnO_4$ ), чтобы на титрование израсходовалось 20,00 мл титранта. М.м. натрия оксалата 134,00.

10. Какие растворы называют забуференные? Дайте определение буферной емкости?

11. В каких случаях необходимо укрепить или разбавить титрованный раствор?

12. Поправочный коэффициент титрованного раствора иодмоноклорида 0,1 моль/л оказался равным 1,05. Как следует поступить, чтобы привести его к 1,0?

13. Дайте определение понятиям «молярная концентрация эквивалента», «фактор эквивалентности». Укажите единицы измерения «молярной концентрации эквивалента».

14. Дайте определение понятию «индикатор», приведите классификацию индикаторов, на которых основаны титриметрические методы.

15. Опишите методику приготовления раствора индикатора и индикаторной смеси крахмала и иодкрахмальной бумаги.

16. Как следует хранить индикаторы, их растворы и индикаторные смеси?

17. Как пользуются индикаторной иодкрахмальной бумагой при нитритометрическом титровании? Какая реакция лежит в основе определения?

18. Укажите состав реактива Фелинга. На каких химических реакциях основано его получение и применение?

По условию методики, приведенной в табл. 1, приготовить раствор реактива. Предварительно рассчитать массу исходного вещества на 25 мл приготовленного раствора реактива.

**Таблица 1**

**Условия приготовления реактивов по ГФ XIII.**

<b>Реактив</b>	<b>Приготовление</b>
<b>Биуретовый реактив</b>	1,5 г меди (II) сульфата и 6,0 г калия-натрия тартрата растворяют в 500 мл воды, прибавляют 300 мл 10 % раствора натрия гидроксида, свободного от карбонатов, доводят объем раствора тем же растворителем до 1000 мл и перемешивают.
<b>Аммония ацетата раствор 15 %</b>	150 г аммония ацетата растворяют в воде, прибавляют 3 мл уксусной кислоты ледяной и доводят объем раствора водой до 1000 мл. Срок годности 7 суток.
<b>Борной кислоты раствор 4 %</b>	4 г борной кислоты растворяют при нагревании, охлаждают и доводят водой до 100 мл.
<b>Борной кислоты</b>	12,366 г борной кислоты растворяют при нагревании в 100-

<b>0,2 М раствор</b>	150 мл воды, разбавляют водой до объема 1000 мл.
<b>Железа (III) аммония сульфата раствор в азотной кислоте</b>	Встряхивают 30,0 г железа (III) аммония сульфата с 40 мл азотной кислоты концентрированной и доводят объем раствора водой до 100 мл. Если раствор мутный, его центрифугируют или фильтруют. Хранят в защищенном от света месте.
<b>Железа (III) хлорида раствор 3 %</b>	3 г железа (III) хлорида растворяют в воде и разбавляют водой до 100 мл.
<b>Бария хлорида раствор 5 %</b>	5 г бария хлорида растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 100 мл.
<b>Железа закисного сульфата 5 % раствор</b>	5 г железа закисного сульфата растворяют в 90 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды и прибавляют 10 мл серной кислоты концентрированной. Готовят непосредственно перед использованием.
<b>Калия йодовисмутата раствор</b>	К 0,85 г висмута нитрата основного прибавляют 40 мл воды, 10 мл уксусной кислоты ледяной и 20 мл 40 % раствора калия йодида.
<b>Висмута нитрата основного раствор</b>	5 г висмута нитрата основного растворяют в смеси 8,4 мл азотной кислоты концентрированной и 50 мл воды, доводят объем раствора водой до 250 мл и, если необходимо, фильтруют. <b>Кислотность.</b> К 10 мл висмута нитрата основного раствора прибавляют 0,05 мл 0,1 спиртового раствора метилового оранжевого; окраска раствора должна измениться при прибавлении от 5,0 мл до 6,25 мл 1 М раствора натрия гидроксида.
<b>Аммония хлорида раствор 10 %</b>	10 г аммония хлорида растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 100 мл.
<b>Гидроксиламина гидрохлорида раствор (1 М)</b>	6,95 г гидроксиламина гидрохлорида растворяют в 50 мл воды в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки.
<b>Крахмала раствор с калия йодидом</b>	0,75 г калия йодида растворяют в 100 мл воды, нагревают до кипения и прибавляют при перемешивании раствор 0,5 г крахмала растворимого в 35 мл воды. Кипятят в течение 2 мин и охлаждают.
<b>Калия гидрокарбоната и калия карбоната раствор</b>	4 г калия гидрокарбоната растворяют в 15 мл воды (при нагревании), прибавляют 2,5 г кристаллического калия карбоната и доводят объем раствора водой до 20 мл.
<b>Калия йодида йодированный раствор</b>	2 г йода и 4 г калия йодида растворяют в 10 мл воды, после полного растворения доводят объем раствора водой до 100 мл.

<b>Калия бихромата раствор в серной кислоте</b>	1 г калия бихромата растворяют в 60 мл воды и осторожно приливают 7,5 мл концентрированной серной кислоты.
<b>Натрия сульфида водно-глицериновый</b>	5 г натрия сульфида растворяют в 10 мл воды и добавляют 30 мл глицерина.
<b>Цинка хлорида раствор йодированный</b>	20 г цинка хлорида и 6,5 г калия йодида растворяют в 10,5 мл воды, добавляют 0,5 г йода и встряхивают в течение 15 мин. Если необходимо, фильтруют. Хранят в защищенном от света месте.
<b>Калия ацетата 10 % раствор в уксусной кислоте ледяной</b>	10 г ацетата калия смешивают с 50 мл уксусной кислоты ледяной, осторожно перемешивают до полного растворения ацетата калия и доводят объем раствора до 100 мл уксусной кислотой ледяной.

**Таблица 2**

**Условия приготовления буферных растворов по ГФ XIII.**

Успешное выполнение многих фармакопейных испытаний и методик количественного и качественного анализа требует регулирования или поддержания на определённом уровне величины рН с помощью буферных растворов.

Буферные растворы – растворы с определённой концентрацией водородных ионов (рН), содержащие сопряжённую кислотно-основную пару, обеспечивающую устойчивость величины их водородного показателя при незначительном изменении концентрации, либо при добавлении небольшого количества кислоты или основания.

Забуференные растворы – это системы, в которых конкретный ион находится в равновесии с веществами, способными связывать или высвобождать этот ион. Забуференные растворы способны сохранять активность определённого иона при добавлении веществ, которые, как ожидается, могут изменять активность этого иона.

В фармакопейном анализе применяют кислотные буферные системы (раствор слабой кислоты и ее соли) и основные буферные системы (раствор слабого основания и его соли). рН таких смесей мало меняется при разбавлении в довольно широких пределах (1:100), а также при добавлении небольших количеств сильных кислот или оснований.

Буферный раствор характеризуется значением создаваемого рН и буферной емкостью. Буферная емкость системы определяется количеством моль кислоты или основания (в грамм-эквивалентах на 1 л), добавление которых изменяет рН 1 л (дм<sup>3</sup>) буферного раствора на 1 единицу рН. Емкость буферного раствора регулируется концентрацией буферных веществ.

Буферные растворы используются для установления и поддержания активности иона в узком диапазоне рН.

Буферные растворы используются в основном:

- а) для калибровки рН-метров;
- б) в аналитических методиках;
- в) для достижения изотоничности при приготовлении жидких лекарственных форм;
- г) для поддержания стабильности дозированных лекарственных форм.

Компоненты буферной системы для целей химического анализа должны сочетаться с определяемым веществом и используемыми реактивами. Буферные и забуференные растворы готовят на воде очищенной. Также можно использовать воду дистиллированную и воду для хроматографии. Буферные и забуференные растворы после приготовления следует тщательно перемешать.

<b>Буферный раствор</b>	<b>Приготовление</b>
<b>Буферный раствор рН 2,0</b>	6,57 г калия хлорида растворяют в воде, прибавляют 119,0 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.
<b>Ацетатный буферный раствор рН 4,4</b>	136 г натрия ацетата и 77 г аммония ацетата растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл; добавляют 250,0 мл уксусной кислоты ледяной и перемешивают.
<b>Фталевый буферный раствор рН 4,4</b>	2,042 г калия гидрофталата растворяют в 50 мл воды, прибавляют 7,5 мл 0,2 М раствора натрия гидроксида и доводят водой до объема 200,0 мл.
<b>Ацетатный буферный раствор рН 4,5</b>	77,1 г аммония ацетата растворяют в воде, добавляют 70 мл уксусной кислоты ледяной и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.
<b>Фосфатный буферный раствор рН 5,8</b>	1,19 г динатриягидрофосфатадигидрата и 8,25 г калия дигидрофосфата растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.
<b>Буферный раствор рН 7,4</b>	0,6 г калия дигидрофосфата, 6,4 г динатриягидрофосфата и 5,85 г натрия хлорида растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл; если необходимо, доводят рН до 7,4 потенциометрически.
<b>Боратный буферный раствор рН 7,5</b>	2,5 г натрия хлорида, 2,85 г динатриятетрабората и 10,5 г борной кислоты растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл; если необходимо, доводят рН до 7,5 потенциометрически. Хранят при температуре от 2 до 8°C.
<b>Буферный раствор рН 9,0 (1)</b>	6,20 г борной кислоты растворяют в 500 мл воды. Доводят рН до 9,0 потенциометрически с помощью 1 М раствора натрия гидроксида (около 41,5 мл) и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.
<b>Аммония хлорида</b>	70 г аммония хлорида растворяют в 200 мл воды, прили-

<b>буферный раствор рН 10,4</b>	вают 330 мл аммиака концентрированного и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл. Если необходимо, доводят рН до 10,4 потенциометрически с помощью 17,5 % раствора аммиака.
<b>Буферный раствор рН 10,9</b>	6,75 г аммония хлорида растворяют в 17,5 % растворе аммиака и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл.
<b>Забуференный ацетоновый раствор</b>	8,15 г натрия ацетата и 42 г натрия хлорида растворяют в воде, прибавляют 68 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты, 150 мл ацетона и доводят объем раствора водой до 500,0 мл.
<b>0,25 М цитратный буферный раствор рН 3,0</b>	4,8 г лимонной кислоты растворяют в 80 мл воды. Доводят рН до 3,0 потенциометрически с помощью 1 М раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора водой до 100,0 мл.
<b>0,0015 М боратный буферный раствор рН 8,0</b>	0,572 г динатриятетрабората и 2,94 г кальция хлорида растворяют в 800 мл воды. Доводят рН до 8,0 с помощью 1 М раствора хлористоводородной кислоты и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.
<b>Натрия цитрата буферный раствор рН 7,8 (0,034 М раствор натрия цитрата и 0,101 М раствор натрия хлорида)</b>	10,0 г натрия цитрата и 5,90 г натрия хлорида растворяют в 900 мл воды. Доводят рН до 7,8 потенциометрически с помощью хлористоводородной кислоты концентрированной и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

По условию методики, приведенной в табл.2, приготовить раствор индикатора 25 мл. Предварительно рассчитать массу навески, необходимую для приготовления 25 мл раствора индикатора.

**Таблица 3**

**Приготовление индикаторов по ГФ XIII**

<b>Индикатор</b>	<b>Приготовление</b>
<b>Бромфеноловый синий водорастворимый.</b>	<b>Раствор индикатора.</b> 0,04% раствор.
<b>Калий хромовокислый</b>	5 % раствор.
<b>Кислотный хром черный специальный.</b>	<b>Индикаторная смесь.</b> 0,25 г индикатора и 25 г натрия хлорида растирают в ступке и перемешивают.
<b>Крахмала рас-</b>	1 г крахмала растворимого смешивают с небольшим количе-

<p><b>твор 0,5%</b></p>	<p>ством холодной воды. Полученную смесь прибавляют к 200 мл кипящей воды, прибавляют 250 мг салициловой кислоты, кипятят в течение 3 мин. и немедленно охлаждают. Срок годности - от 2 до 3 недель при хранении раствора при температуре от 4 до 10 град. С.</p> <p><b>Испытание на чувствительность.</b> К 2 мл 0,5% раствора крахмала прибавляют 20 мл воды, около 50 мг калия йодида и 0,05 мл 0,005 М раствора йода; полученный раствор должен иметь синее окрашивание.</p>
<p><b>Метиловый оранжевый- спиртовой раствор 0,1 %</b></p>	<p>0,1 г метилового оранжевого растворяют в 80 мл воды и доводят объем раствора спиртом 96% до 100 мл.</p> <p><b>Испытание на чувствительность.</b> К 100 мл воды, свободной от углерода диоксида, прибавляют 0,1 мл раствора метилового оранжевого; появляется желтое окрашивание, которое должно перейти в красное при прибавлении не более 0,1 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты.</p>
<p><b>Бромтимоло- вый синий раствор 0,1% спиртовой</b></p>	<p>0,1 г индикатора растворяют в 50 мл спирта 96% при нагревании на водяной бане и после охлаждения доводят водой до объема 100 мл.</p>
<p><b>Метиловый фиолетовый раствор 0,1%</b></p>	<p>0,1 г индикатора растворяют в 100 мл воды.</p>
<p><b>Метилового красного рас- твор 0,05%</b></p>	<p>50 мг растворяют в смеси 1,86 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и 50 мл спирта 96%, доводят объем раствора водой до 100 мл.</p> <p><b>Испытание на чувствительность.</b> К 100 мл воды, свободной от углерода диоксида, прибавляют 0,1 мл раствора метилового красного и 0,05 мл 0,02 М раствора хлористоводородной кислоты; появляется красное окрашивание, которое должно перейти в желтое при прибавлении не более 0,1 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида.</p>
<p><b>Бромфеноло- вого синего раствор 0,1%</b></p>	<p>0,1 г бромфенолового синего растворяют в смеси 1,5 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и 20 мл 96% спирта, доводят объем раствора водой до 100 мл.</p> <p><b>Испытание на чувствительность.</b> К 20 мл воды, свободной от углерода диоксида, прибавляют 0,05 мл раствора бромфенолового синего и 0,05 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты; появляется желтое окрашивание, которое</p>

переходит в синевато-фиолетовое при прибавлении не более 0,1 М раствора натрия гидроксида.

**Таблица 4**

**Условия приготовления титрованных растворов по ГФ XIII.**

<b>Титрант</b>	<b>Концентрации титрованных растворов, (моль/л)</b>	<b>Приготовление</b>	<b>Установка титра</b>
<b>Раствор калия перманганата</b>	<b>0,1</b>	3,2 г калия перманганата растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл; полученный раствор нагревают на водяной бане в течение 1 ч, охлаждают и фильтруют через стеклянный фильтр.	К 20,0 мл приготовленного раствора калия перманганата прибавляют 2 г калия йодида, 10 мл серной кислоты разведенной 9,8 % и титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 1 мл 0,1 % раствора крахмала. Индикатор прибавляют в конце титрования.
<b>Раствор калия гидроксида</b>	<b>0,1</b>	6 г калия гидроксида растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.	20,0 мл приготовленного раствора калия гидроксида титруют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты, используя в качестве индикатора 0,5 мл 0,1 % раствора фенолфталеина.
<b>Раствор уксусной кислоты</b>	<b>0,1</b>	6,0 г уксусной кислоты ледяной доводят водой до объема 1000,0 мл.	К 25,0 мл приготовленного раствора уксусной кислоты прибавляют 0,5 мл 0,1 % раствора фенолфталеина и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида.
<b>Раствор натрия тиосульфата</b>	<b>0,1</b>	25 г натрия тиосульфата и 0,2 г натрия карбоната растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, и доводят объем рас-	К 20,0 мл 0,0167 М раствора калия бромата прибавляют 40 мл воды, 10 мл 16,6 % раствора калия йодида, 5 мл 7 М раствора хлористоводородной кислоты и титруют приготовленным раствором натрия



		твора той же водой до 1000,0 мл.	тиосульфата, используя в качестве индикатора 1 мл 0,1 % раствора крахмала. Индикатор прибавляют в конце титрования.
<b>Раствор калия бромата</b>	<b>0,0167</b>	Калия бромат перекристаллизовывают из кипящей воды. 2,7889 г калия бромата PO растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.	К 20 мл полученного раствора прибавляют 40 мл воды, 10 мл 16,6 % раствора калия йодида и 5 мл 7 М раствора хлористоводородной кислоты. Титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата, используя 1 мл 0,1 % раствора крахмала. Индикатор прибавляют в конце титрования.
<b>Раствор хлористоводородной кислоты</b>	<b>0,1</b>	8,5 мл концентрированной хлористоводородной кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, доводят объем раствора водой до метки и тщательно перемешивают.	Около 0,15 г (точная навеска) натрия карбоната растворяют в 50 мл воды и титруют приготовленным раствором хлористоводородной кислоты до появления розовато-оранжевого окрашивания (индикатор-метиловый оранжевый). Молярность раствора вычисляют по первому способу.
	<b>0,05</b>	100 мл раствора хлористоводородной кислоты (0,1 моль/л) помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл и доводят объем раствора водой до метки.	Около 0,1 г (точная навеска) натрия карбоната растворяют в 50 мл воды и титруют приготовленным раствором хлористоводородной кислоты до появления розовато-оранжевого окрашивания (индикатор-метиловый оранжевый). Молярность раствора вычисляют по первому способу.
	<b>0,02</b>	100 мл раствора хлористоводородной кислоты (0,1 моль/л) помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл и до-	Около 0,05 г (точная навеска) натрия карбоната растворяют в 50 мл воды и титруют приготовленным раствором хлористоводородной кислоты до появления розовато-

	<b>0,01</b>	<p>дят объем раствора водой до метки.</p> <p>100 мл раствора хлористоводородной кислоты (0,1 моль/л) помещают в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объем раствора водой до метки.</p>	<p>оранжевого окрашивания (индикатор-метиловый оранжевый). Молярность раствора вычисляют по первому способу.</p> <p>Около 0,025 г (точная навеска) натрия карбоната растворяют в 50 мл воды и титруют приготовленным раствором хлористоводородной кислоты до появления розовато-оранжевого окрашивания (индикатор-метиловый оранжевый). Молярность раствора вычисляют по первому способу.</p>
<b>Раствор йода</b>	<b>0,1</b>	Около 25,5 г йода и 40 г калия йодида растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.	К 10 мл полученного раствора прибавляют 1 мл 2 М раствора уксусной кислоты и 40 мл воды. Титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 1 мл 0,1 % раствора крахмала.
	<b>0,05</b>	20 г калия йодида растворяют в минимальном количестве воды, прибавляют 12,7 г йода, растворяют при перемешивании и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.	К 20 мл полученного раствора прибавляют 1 мл 2 М раствора уксусной кислоты и 30 мл воды. Титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 1 мл 0,1 % раствора крахмала.
<b>Раствор калия йодата</b>	<b>0,05</b>	10,7 г калия йодата растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.	25,0 мл приготовленного раствора калия йодата доводят водой до объема 100,0 мл. К 20,0 мл полученного раствора прибавляют 2 г калия йодида, 10 мл серной кислоты разведенной 9,8 % и титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата, исполь-

			зую в качестве индикатора 1 мл 0,1 % раствора крахмала. Индикатор прибавляют в конце титрования.
--	--	--	--

**Таблица 5**

**Сведения приготовленного реактива**

Реактив	Приготовление

**Таблица 6**

**Сведения приготовления буферных растворов**

Буферный раствор, рН	Приготовление

**Таблица 7**

**Сведения о качестве приготовленного индикатора**

Название индикатора и химическая формула	Описание	Растворимость	рН перехода

**Таблица 8**

**Результаты приготовленного титрованного раствора**

Титрант	Концентрация титрованного раствора, (моль/л)	Способ установления титра	Результаты (химическое уравнение, все расчеты)

Титриметрический анализ применяется для количественного определения многих лекарственных веществ. Этот метод основан на точном измерении количества реактива, израсходованного на реакцию с определяемым веществом. Для целей титриметрического анализа используют титрованные растворы.

Титрованный, стандартный или рабочий раствор – это раствор, с точно известной концентрацией. Используется для количественного анализа лекарственных веществ.

Согласно ГФ XIII концентрацию титрованных растворов (титранта) выражают молярной или нормальной концентрацией, титром или титром по определяемому веществу.

Титрованный раствор, содержащий 1 моль вещества в 1 литре раствора, называют молярной концентрацией ( $C(X)$ ). Единица молярной концентрации – моль/л. Например:  $C(HCl) = 0,1$  моль/лHCl.

Титрованный раствор, содержащий 1 моль эквивалента вещества в 1 литре раствора, называют молярной концентрацией эквивалента (нормальной концентрацией) ( $C(1/zH_2SO_4)$ ). Единица молярной концентрации эквивалента – моль эквивалентов/л (обозначается – н.) Например:  $C(1/zH_2SO_4) = 1$  н.  $H_2SO_4$ .

Для проведения расчетов в титриметрический анализ вводят понятия эквивалент и фактор эквивалентности.

Эквивалентом вещества называют реальную или условную частицу вещества, которая в данной реакции реагирует с одним атомом или ионом водорода, или одним электроном.

Фактором эквивалентности называют число, показывающее, какая часть реальной частицы вещества эквивалентна одному иону водорода в кислотно-основной реакции или одному электрону в окислительно-восстановительной реакции.

Молярной массой эквивалента вещества называют величину, равную произведению фактора эквивалентности на молярную массу вещества ( $\mathcal{E}(X)$ ). Единица молярной массы эквивалента вещества – г/моль.

$$\mathcal{E}(X) \text{ (г/моль)} = f_{\text{экв}}(X)_{\text{реакции}} \times M(X) \text{ (г/моль)}$$

где :

$\mathcal{E}(X)$  - молярная масса эквивалента, г/моль;

$f_{\text{экв}}(X)_{\text{реакции}}$  - фактор эквивалентности вещества X в химической реакции;

$M(X)$  – молярная масса вещества X, г/моль.

Молярная масса эквивалента вещества зависит от реакции, в которой это вещество участвует.

Титр раствора - это масса растворенного вещества в миллиграммах, содержащаяся в одном миллилитре раствора.

$$T_{(X)} \text{ (мг/мл)} = \frac{m_{(X)}}{V} \times \left[ \frac{\text{мг}}{\text{мл}} \right]$$

Титр рассчитывают до 4-х значащих цифр. Например,  $T(H_2SO_4) = 4,904$  мг/мл. Это значит, что в 1 мл раствора содержится 4,904 мг  $H_2SO_4$ .

Титр титранта по определяемому веществу – это выраженная в миллиграммах масса определяемого вещества, эквивалентная 1 мл данного титранта. Титр титранта по определяемому веществу вычисляют, исходя из молярной концентрации или титра титранта с учётом стехиометрических коэффициентов уравнения химической реакции, протекающей при титровании, и молярных масс реагирующих веществ (размерность – мг/мл).

$$T_{(T/X)} \text{ (мг/мл)} = \frac{m_{(X)}}{V_{(T)}} \times \left[ \frac{\text{мг}}{\text{мл}} \right]$$

В зависимости от способа выражения концентрации титрованного раствора титр по определяемому веществу рассчитывают по формулам:

1. Если концентрация титрованного раствора выражена молярной концентрацией

$$T_{(T/X)}(\text{г/мл}) = \frac{C_{(T)} \cdot M_{(X)}}{1000} \times \left[ \frac{\text{моль/л} \cdot \text{г/моль}}{1000} \right]$$

2. Если концентрация титрованного раствора выражена молярной концентрацией эквивалента

$$T_{(T/X)}(\text{г/мл}) = \frac{C_{1/z(T)} \cdot \mathcal{E}_{(X)}}{1000} \times \left[ \frac{\text{моль} \cdot \text{экв./л} \cdot \text{г/моль}}{1000} \right]$$

$$T_{(T/X)}(\text{г/мл}) = \frac{C_{1/z(T)} \cdot M_{(X)} \cdot f_{\text{экв.}}(X)_{\text{реак.}}}{1000} \times \left[ \frac{\text{моль} \cdot \text{экв./л} \cdot \text{г/моль}}{1000} \right]$$

где:  $C_{(T)}$  – молярная концентрация титрованного раствора (моль/л);

$M_{(X)}$  – молекулярная масса определяемого вещества (г/моль);

$C_{1/z(T)}$  – молярная концентрация титрованного раствора, выраженная молярной концентрацией эквивалента (моль·экв./л);

$\mathcal{E}_{(X)}$  – молярная масса эквивалента определяемого вещества (г/моль);

$f_{\text{экв.}}(X)_{\text{реак.}}$  – фактор эквивалентности определяемого вещества в химической реакции;

**1000** – коэффициент перевода величины концентрации из размерности *моль/л* в размерность - *моль/мл*.

Титр по определяемому веществу используется при расчете

- массы определяемого вещества, если известен объем титранта
- предварительного объема титранта, если известна масса определяемого вещества.

Титрованные растворы, согласно ГФ XI готовят двумя способами:

**Способ 1** - по точной массе химически чистого вещества.

$$C_{1/z(X)}(\text{моль} \cdot \text{экв./л}) = \frac{m_B \cdot 1000}{V \cdot \mathcal{E}_{(X)}} \times \left[ \frac{\text{г} \cdot 1000}{\text{мл} \cdot \text{г/моль}} \right]$$

где:

$m$  - масса навески химически чистого вещества, г;

$\mathcal{E}(X)$  - молярная масса эквивалента химически чистого вещества, г/моль;

$V$  - объем раствора, пошедшего на титрование массы вещества, мл;

**1000** - количество миллилитров в 1 литре раствора.

**Способ 2** - по титрованному раствору известной концентрации.

$$C(X) \text{ (моль/л)} = C(X_0) \text{ (моль/л)} \times V_0 \text{ (мл)} / V \text{ (мл)}$$

где:

$C(X_0)$  (моль/л) – молярная концентрация раствора вещества, по которому устанавливается титр, моль/л;

$V_0$  - объем раствора, по которому устанавливают титр, мл;

$V$  - объем раствора, молярную концентрацию которого устанавливают, мл.

Для приготовленных титрованных растворов вычисляют поправочный коэффициент ( $K$ ), представляющий собой отношение реально полученной концентрации титрованного раствора ( $C(1/z X)_{\text{практ.}}$ ) к теоретически заданной концентрации ( $C(1/z X)_{\text{теор.}}$ ):

$$K \text{ (безразмерная величина)} = \frac{C_{\text{практ.}}}{C_{\text{теор.}}} \times \left[ \frac{\text{моль/л}}{\text{моль/л}} \right]$$

Поправочный коэффициент безразмерная величина. Он показывает, во сколько раз концентрация приготовленного раствора больше или меньше заданной концентрации. Коэффициент поправки должен находиться в пределах от 0,98 до 1,02. При отклонении величины  $K$  от указанных пределов титрованные растворы необходимо соответственно укреплять или разбавлять.

В случае необходимости разбавления титрованного раствора ( $K > 1,02$ ) из рассчитанной величины  $K$  вычитают 1,0 и полученную разность умножают на объем приготовленного раствора, в мл ( $V$ ). Полученный результат соответствует количеству растворителя, в мл, которое необходимо прибавить к приготовленному раствору для доведения  $K$  до требуемого значения:

$$X_{\text{мл}} = (K - 1,0) \cdot V$$

Для укрепления титрованного раствора ( $K < 0,98$ ) из 1,0 вычитают рассчитанную величину  $K$  и полученную разность умножают на массу исходного вещества ( $m$ ), взятую для приготовления необходимого объема титрованного раствора:

$$X_{\text{г}} = (1,0 - K) \cdot m$$

После добавления рассчитанного количества растворителя или исходного вещества проводят повторное определение поправочного коэффициента. При соответствии  $K$  требованиям ГФ XII титрованный раствор может быть использован в титриметрическом анализе.

**Индикаторы** - химические вещества, которые в титриметрическом анализе позволяют установить (визуальным или инструментальным методом), что к титруемому веществу прибавлено эквивалентное количество титранта.

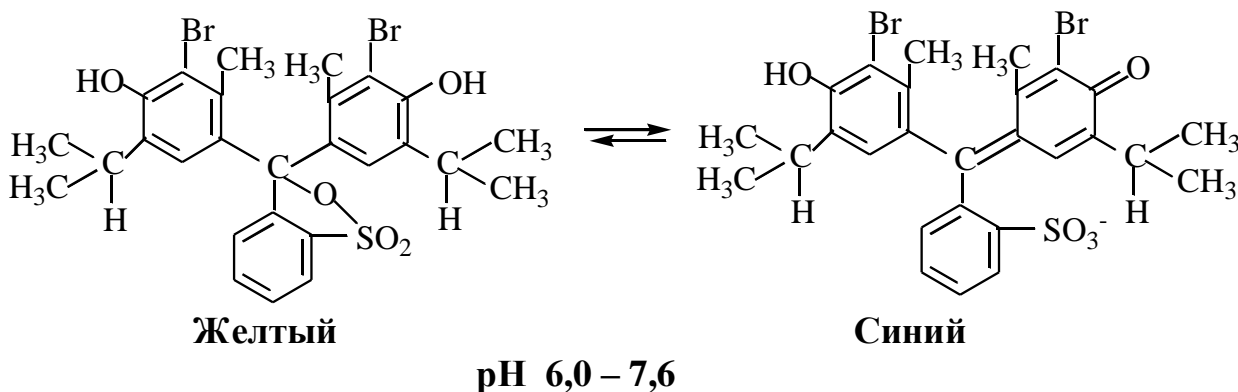
В зависимости от химических реакций, которые лежат в основе титриметрических методов различают индикаторы: кислотно-основные (для водных и неводных сред); металлохромные (для комплексонометрии); адсорбционные (образующие осадки); окислительно-восстановительные.

Индикаторные смеси и водные 0,4% растворы индикаторов готовят из соответствующих химических веществ классификации «х.ч.» и «ч.д.а.». Для приготовления раствора массу соответствующего индикатора, взятую с точностью до 0,001 г, растворяют в мерной колбе. Если готовят раствор в 0,02 М растворе гидроксида натрия, то навеску индикатора предварительно растирают в ступке с указанным раствором, а затем переносят в мерную колбу. При приготовлении индикаторной смеси навеску индикатора растирают и перемешивают в ступке с вспомогательным веществом. Готовят индикаторные смеси и растворы индикаторов в вытяжном шкафу с использованием индивидуальных средств защиты (респираторы, защитные очки, резиновые перчатки).

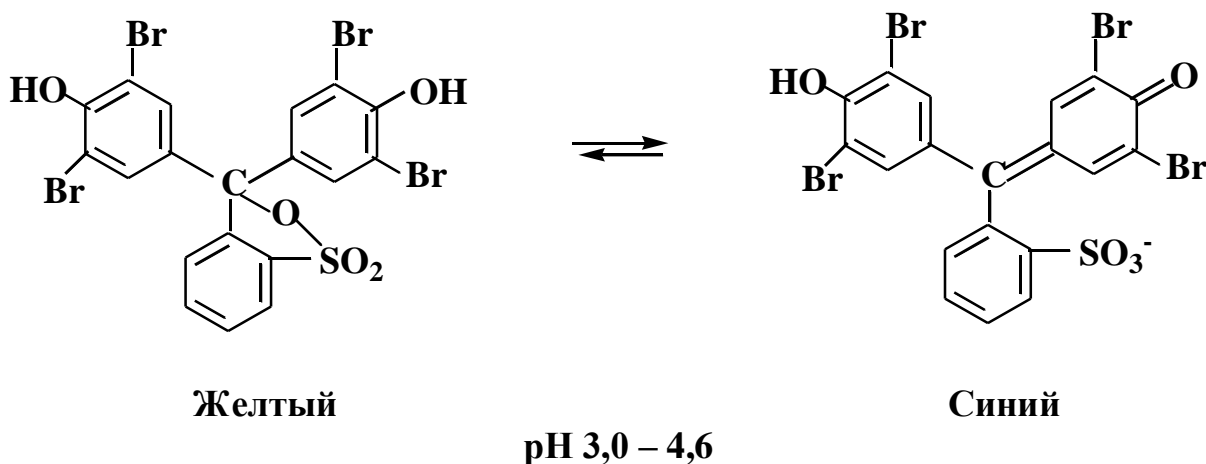
Индикаторы, индикаторные смеси и растворы индикаторов хранят в защищенном от света месте. Индикаторные растворы и растворы смешанных индикаторов хранят в банках или флаконах оранжевого стекла.

Химические формулы индикаторов приведены в приложении.

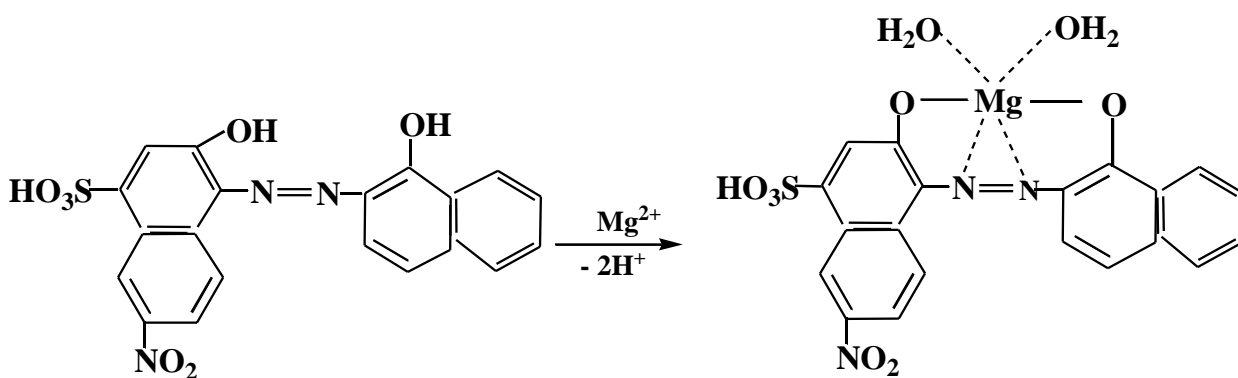
### Бромтимоловый синий



### Бромфеноловый синий



### Эриохром черный (кислотный хром черный специальный)



Синий

Красно-фиолетовый

**Реактивы.** Описание реактивов (брутто-формулы и свойства), используемых в фармакопейном анализе приведено в ГФ XIII. Список реактивов приведен в алфавитном порядке. В конце описания даны ссылки на ГОСТ для каждого реактива, по которому оценивается его качество. Там же описано приготовление растворов реактивов, которое, как правило, сводится к растворению реактива в определенном растворителе.

#### Контрольные вопросы и ситуационные задачи

1. Дайте определение понятиям «титрованные растворы», «молярность», «титр». Укажите титрованные растворы, используемые в иодиметрии.
2. Как приготовить 0,1 М раствор гидроксида натрия из фиксанала и из 1 М раствора гидроксида натрия?
3. Какие способы расчета молярности рекомендованы ГФ XIII? Приведите примеры расчета способа 1 и способа 2.
4. В каких случаях необходимо укрепить или разбавить титрованный раствор?
5. Поправочный коэффициент титрованного раствора иодмонохлорида 0,1 моль/л оказался равным 1,05. Как следует поступить, чтобы привести его к 1,0?
6. Дайте определение понятию «индикатор», приведите классификацию индикаторов, на которых основаны титриметрические методы.
7. Опишите методику приготовления раствора индикатора и индикаторной смеси крахмала и иодкрахмальной бумаги.
8. Как следует хранить индикаторы, их растворы и индикаторные смеси?
9. Как пользуются индикаторной иодкрахмальной бумагой при нитритометрическом титровании? Какая реакция лежит в основе определения?



## Анализ воды очищенной

### Цель работы:

- изучить свойства и методы оценки доброкачественности воды очищенной;
- закрепить и углубить знания по определению рН среды растворов с помощью индикаторов, потенциометрическим методом;
- приобрести практические навыки определения примесей в лекарственных препаратах.

**Самостоятельная подготовка.** Изучить способы получения воды очищенной, воды для инъекций, физические свойства, химические реакции обнаружения примесей, условия хранения. Определение рН потенциометрическим методом.

**Объекты исследования:** вода очищенная.

### Конкретные задачи занятия:

- ответить на вопросы входного контроля;
- освоить методики испытаний на чистоту и допустимые пределы примесей;
- изучить свойства и требования к качеству воды очищенной и воды для инъекций;
- выполнить испытания доброкачественности воды очищенной в соответствии с НД.

В процессе самоподготовки и на занятии студент должен приобрести следующие знания и умения:

### Знать:

- классификацию примесей в препаратах; принципы их определения; общие требования при проведении испытаний на чистоту;
- суть методик, условия и химические реакции определения общих примесей;
- теоретические основы методов определения рН;
- требования, предъявляемые к воде очищенной и воде для инъекций; химизм определения общих и специфических примесей в воде очищенной и воде для инъекций в соответствии с НД.

### Уметь:

- проводить оценку качества воды очищенной по внешнему виду и величине рН;
- оценивать наличие и пределы содержания допустимых и недопустимых общих и специфических примесей в воде очищенной;
- определять рН растворов потенциометрическим методом;

- выполнять испытания на определения примесей в соответствии с НД.

**Задание на занятие:**

Каждый студент получает на анализ образец воды очищенной для проведения фармакопейного анализа.

1. Оценить качество по показателю “ Описание”;
2. Определить величину рН потенциометрическим методом;
3. Определить наличие или отсутствие специфических примесей;
4. Выполнить испытания на содержание общих примесей;
5. Результаты оформить в таблицу и сделать заключение о качестве воды очищенной.

**Таблица 1**  
**Результаты качества воды очищенной**

<b>Показатель</b>	<b>Требования по НД</b>	<b>Схема реакции</b>	<b>Результаты испытания</b>	<b>Заключение</b>

**Ситуационные задачи и вопросы для входного контроля**

1. Опишите органолептические и физические свойства воды очищенной и воды для инъекций.
2. Перечислите способы получения воды очищенной.
3. Напишите схемы химических реакций определения примесей нитратов, нитритов, ионов кальция, аммиака, хлоридов, сульфатов, тяжелых металлов, диоксида углерода и восстанавливающих веществ в воде очищенной. Укажите эффекты реакций.
4. Перечислите примеси, содержание которых недопустимо в воде очищенной и в воде для инъекций.
5. Опишите методику определения пирогенности воды для инъекций.
6. Назовите условия и сроки хранения воды очищенной и воды для инъекций.
7. Приведите уравнения химических реакций определения примесей диоксида углерода, нитратов и нитритов в воде очищенной.
8. Определение понятия «рН». Методы определения рН, принятые ГФ XI.
9. Буферные растворы, буферная емкость, влияние разбавления на рН буферного раствора.
10. Какие примеси в воде очищенной и воде для инъекций определяются в сравнении с эталонами? Как их определяют?

11. Почему при определении примеси диоксида углерода в воде очищенной испытания проводят в наполненном доверху и хорошо закрытом сосуде?

12. Что используют в качестве эталона сравнения при определении в воде очищенной примеси хлоридов?

13. Какой реактив используют для определения примеси кальция в воде для инъекций? Приведите уравнение реакции.

14. Почему при определении примеси солей аммония в воде очищенной используют реактив Несслера, а не раствор гидроксида натрия? Приведите уравнения реакций.

15. Как следует проводить визуальное наблюдение при испытании на примеси тяжелых металлов в воде очищенной? Приведите уравнение реакций.

### **Анализ воды очищенной (ФС.2.2.0020.15 взамен ФС 42-0324-09)**

**Описание.** Бесцветная прозрачная жидкость без запаха.

**рН.** От 5,0 до 7,0. (ОФС «Ионометрия», метод 3). К 100 мл воды очищенной прибавляют 0,3 мл насыщенного раствора калия хлорида и определяют рН полученного раствора потенциометрически.

**Кислотность или щелочность.** К 20 мл воды очищенной прибавляют 0,05 мл 0,1 % раствора фенолового красного. При появлении желтого окрашивания оно должно измениться на красное при прибавлении не более 0,1 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида. При появлении красного окрашивания оно должно измениться на желтое при прибавлении не более 0,15 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты.

**Электропроводность.** Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Электропроводность» с помощью оборудования – кондуктометров, внесенных в Государственный реестр средств измерений.

**Оборудование**

Кондуктометрическая ячейка:

- *электроды из подходящего материала*, такого как нержавеющая сталь;

- *константа ячейки* обычно устанавливается поставщиком и впоследствии проверяется через соответствующие интервалы времени с использованием сертифицированного стандартного раствора с электропроводностью менее 1500 мкСм/см или путем сравнения с ячейкой, имеющей аттестованную константу ячейки. Константа ячейки считается подтвержденной, если найденное значение находится в пределах 2 % от значения, указанного в сертификате; в противном случае должна быть проведена повторная калибровка.

**Кондуктометр.** Точность измерения должна быть не менее 0,1 мкСм/см в низшем диапазоне.

*Калибровка системы (ячейки электропроводности и кондуктометра).*

Калибровка должна проводиться с использованием одного или более соответствующих стандартных растворов (ОФС «Электропроводность»).

Допустимое отклонение должно составлять не более 3 % от измеренного значения электропроводности.

*Калибровка кондуктометра.* Калибровку кондуктометра проводят с использованием сопротивлений высокой точности или эквивалентным прибором после отсоединения ячейки электропроводности для всех интервалов, использующих для измерения электропроводности и калибровки ячейки, с погрешностью не более 0,1 % от сертифицированной величины.

#### **Методика**

Измеряют электропроводность без температурной компенсации с одновременной регистрацией температуры.

В таблице 1 находят ближайшее значение температуры, меньше измеренного. Соответствующая величина электропроводности является предельно допустимой.

Вода очищенная соответствует требованиям, если измеренное значение электропроводности не превышает найденного по табл.1 предельно допустимого значения.

Таблица 1. Предельно допустимые значения электропроводности воды очищенной в зависимости от температуры

Температура, °С	Электропроводность, мкСм/см	Температура, °С	Электропроводность, мкСм/см
0	2,4	60	8,1
10	3,6	70	9,1
20	4,3	75	9,7
25	5,1	80	9,7
30	5,4	90	9,7
40	6,5	100	10,2
50	7,1		

Для значений температур, не представленных в табл.1, рассчитывают предельно допустимое значение электропроводности путем интерполяции ближайших к полученному верхнему и нижнему значениям, приведенных в табл. 1.

**Сухой остаток.** 100 мл воды очищенной выпаривают досуха и сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Остаток не должен превышать 0,001 %.

**Восстанавливающие вещества.** 100 мл воды очищенной доводят до кипения, прибавляют 0,1 мл 0,02 М раствора калия перманганата и 2 мл серной кислоты разведенной 16 %, кипятят 10 мин; розовое окрашивание должно сохраниться.

**Углерода диоксид.** При взбалтывании воды очищенной с равным объемом раствора кальция гидроксида (известковой воды) в наполненном доверху и хорошо закрытом сосуде не должно быть помутнения в течение 1 ч.

**Нитраты и нитриты.** К 5 мл воды очищенной осторожно прибавляют 1 мл свежеприготовленного раствора дифениламина; не должно появляться голубое окрашивание.

**Аммоний.** Определение проводят с использованием эталонного раствора, содержащего 1 мл стандартного раствора аммоний-иона (2 мкг/мл) и 9 мл воды, свободной от аммиака. Для определения отбирают 10 мл испытуемой пробы (не более 0,00002 %, ОФС «Аммоний»).

*Примечание.* Стандартный раствор аммоний-иона (2 мкг/мл) готовят разбавлением стандартного раствора аммоний-иона (200 мкг/мл) водой, свободной от аммиака.

**Хлориды.** К 10 мл воды очищенной прибавляют 0,5 мл азотной кислоты, 0,5 мл 2 % раствора серебра нитрата, перемешивают и оставляют на 5 мин. Не должно быть опалесценции.

**Сульфаты.** К 10 мл воды очищенной прибавляют 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и 1 мл 5 % раствора бария хлорида, перемешивают и оставляют на 10 мин. Не должно быть помутнения.

**Кальций и магний.** К 100 мл воды очищенной прибавляют 2 мл буферного раствора аммония хлорида, рН 10,0, 50 мг индикаторной смеси протравного черного 11 и 0,5 мл 0,01 М раствора натрия эдетата; должна наблюдаться чисто синее окрашивание раствора (без фиолетового раствора).

**Алюминий.** Не более 0,000001 % (ОФС «Алюминий», метод 1). Испытание проводят для воды очищенной, предназначенной для использования в производстве растворов для диализа.

*Испытуемый раствор.* К 400 мл воды очищенной прибавляют 10 мл ацетатного буферного раствора, рН 6,0 и 100 мл воды дистиллированной, перемешивают.

*Эталонный раствор.* К 2 мл стандартного раствора алюминий – иона (2 мкг/мл) прибавляют 10 мл ацетатного буферного раствора, рН 6,0 и 98 мл воды дистиллированной, перемешивают.

*Контрольный раствор.* К 10 мл ацетатного буферного раствора, рН 6,0 прибавляют 100 мл воды дистиллированной и перемешивают.

**Тяжелые металлы.** Не более 0,00001%.

Определение проводят одним из приведенных методов.

**Метод 1.** В пробирку диаметром около 1,5 см помещают 10 мл испытуемой воды очищенной, прибавляют 1 мл уксусной кислоты разведенной 30%, 2 капли 2% раствора натрия сульфида и перемешивают. Через 1 мин производят наблюдение за изменением окраски раствора по оси пробирки, помещенной на белую поверхность. Не должно быть окрашивания.

**Метод 2.** 100 мл воды очищенной упаривают до объема 20 мл. Оставшаяся после упаривания вода в объеме 10 мл должна выдерживать испытание на тяжелые металлы с использованием эталонного раствора, содержаще-

го 1 мл стандартного раствора свинец-иона (5 мкг/мл) и 9 мл испытуемой воды очищенной.

*Примечание.* Стандартный раствор свинец-иона (5 мкг/мл) готовят разбавлением стандартного раствора свинец-иона (100 мкг/мл) испытуемой водой очищенной.

### **Микробиологическая чистота**

Общее число аэробных микроорганизмов (бактерий и грибов) не более 100 КОЕ в 1 мл. Не допускается наличие *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* в 100 мл.

Для анализа микробиологической чистоты воды очищенной отбирают образец в объеме не менее 1000 мл.

Исследование проводят методом мембранной фильтрации в асептических условиях в соответствии с методами ОФС «Микробиологическая чистота», п.12.

**Бактериальные эндотоксины.** Менее 0,25 ЕЭ/мл (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Испытание проводят для воды очищенной, предназначенной для использования в производстве растворов для диализа.

**Хранение и распределение.** Вода очищенная хранится и распределяется в условиях, предотвращающих рост микроорганизмов и исключающих возможность любой другой контаминации.

Хранение воды очищенной осуществляют в специальных сборниках, оно не должно превышать 3 сут.

### **Контрольные вопросы**

1. В процессе проведения испытаний на чистоту воды очищенной появилась опалесценция при проведении испытаний на примеси хлоридов и сульфатов. Можно ли рекомендовать такую воду для использования в медицинских целях?

2. Что такое «эталонный раствор»? Как и из чего готовят эталонные, растворы при определении общих примесей?

3. Уравнения химических реакций определения общих примесей, условия проведения, роль вспомогательных реактивов.

4. Перечислите способы получения воды очищенной, воды для инъекций.

5. Перечислите требования, предъявляемые к воде очищенной, воде для инъекций.

6. Приведите уравнения химических реакций определения примесей диоксида углерода, нитратов и нитритов в воде очищенной.

7. Определение понятия «рН». Методы определения рН, принятые ГФ XI.

8. Буферные растворы, буферная емкость, влияние разбавления на рН буферного раствора.

9. Какие примеси в воде очищенной и воде для инъекций определяют в сравнении с эталонами? Как их определяют?

10. Почему при определении примеси диоксида углерода в воде очи-

щенной испытания проводят в наполненном доверху и хорошо закрытом сосуде?

## Занятие 8

### Применение аргентометрии в фармацевтическом анализе галогенсодержащих лекарственных веществ неорганической природы

#### Цель занятия:

- освоить аргентометрический метод титрования.
- закрепить метод аргентометрии на примере лекарственных веществ галогенидов щелочных металлов;
- изучить свойства, реакции идентификации и методы количественного определения галогенидов щелочных металлов.

**Самостоятельная подготовка.** Аргентометрический метод титрования. Условия применения, достоинства и недостатки каждого метода. Изучить реакции подлинности на катионы щелочных металлов и анионы галогенидов. Изучить физические и химические свойства лекарственных веществ – галогенов и галогенидов щелочных металлов, установление их доброкачественности, методы количественного анализа, фармакологическое действие, формы применения, условия хранения.

**Объекты исследования:** калия йодид, калия бромид, калия хлорид, натрия хлорид.

#### Конкретные задачи занятия:

- изучить условия и технику проведения аргентометрического титрования;
- ответить на вопросы входного контроля;
- изучить свойства лекарственных веществ группы галогенидов щелочных металлов: калия йодида, калия бромида, калия хлорида, натрия хлорида;
- провести анализ этих лекарственных веществ по показателям: “Описание”, “Подлинность”, “Прозрачность и цветность”, “Кислотность или щелочность”, “Сульфаты, тяжелые металлы, железо”, “Кальций, магний, барий”;
- выполнить количественное определение этих субстанций методом аргентометрии согласно методике НД.

В процессе самоподготовки и на занятии студент должен приобрести следующие знания и умения:

#### Знать:

- методы аргентометрического титрования;
- формулы, латинские, русские и химические названия, внешний вид, свойства и растворимость галогенидов щелочных металлов, применяемых в медицинской практике: калия йодида, калия бромида, калия хлорида, натрия хлорида;
- реакции идентификации галогенидов щелочных металлов;

- требования и методы анализа на чистоту галогенидов щелочных металлов;
- методики определения цветности и степени мутности жидкостей;
- условия определения специфических примесей;
- методы количественного определения галогенидов щелочных металлов;
- условия хранения, применение в медицинской практике.

**Уметь:**

- проводить оценку качества данных лекарственных веществ по внешнему виду, растворимости, подлинности, испытания на чистоту и допустимым пределам примесей, прозрачности и цветности;
- проводить оценку количественного определения галогенидов щелочных металлов методом аргентометрии.

**Задание на занятие:**

Группа получает для анализа субстанцию. Необходимо:

1. Оценить качество лекарственного вещества по показателям “Описание” и “Растворимость”.
2. Выполнить реакции подлинности.
3. Провести анализ доброкачественности по разделам “Прозрачность и цветность раствора”, “ Сульфаты, тяжелые металлы, железо”, “Кислотность или щелочность”, “ Кальций, магний, барий” (по указанию преподавателя).
4. Провести количественное определение субстанции методом аргентометрии.
5. Результаты оформить в виде табл.1. Сделать заключение о качестве субстанции.

**Таблица 1**

**Результаты анализа**

<b>Показатель</b>	<b>Требования по НД</b>	<b>Схема реакции</b>	<b>Результаты испытания</b>	<b>Заключение</b>

**Ситуационные задачи и вопросы для входного контроля**

1. Какие варианты аргентометрического метода количественного анализа можно использовать для определения галогенидов щелочных металлов? Каковы условия применения каждого варианта?
2. Требовалось провести аргентометрический анализ двух лекарственных веществ: натрия хлорида и калия иодида. Какой индикатор необходимо использовать для определения каждого из указанных веществ и почему?



3. Напишите структурные формулы и латинские названия иода кристаллического, кислоты хлороводородной, натрия и калия бромидов, натрия и калия иодидов натрия и калия хлоридов, натрия фторида.
4. Напишите латинские названия фармакопейных препаратов иода. Укажите состав растворов йода спиртовых 5 и 10%.
5. Охарактеризуйте физические свойства (агрегатное состояние, цвет, запах, растворимость в воде и органических растворителях) перечисленных выше лекарственных средств.
6. Опишите методики идентификации (реактивы, условия, эффекты реакций) изучаемых препаратов группы галогенов. Напишите соответствующие уравнения химических реакций.
7. Назовите методы количественного определения иода, растворов иода 5% и 10%, кислоты хлороводородной, калия и натрия бромидов хлоридов и иодидов, натрия фторида (методы, титранты, условия, индикаторы). Напишите соответствующие уравнения химических реакций
8. Опишите условия хранения и медицинское применение лекарственных средств из группы галогенов.
9. На титрование 0,2972 г калия иодида (М.м. - 166,01) было затрачено 17,6 мл 0,1 М раствора нитрата серебра ( $K=1,01$ ). Напишите уравнение химической реакции, объясните причину изменения окраски индикатора и рассчитайте содержание (%) калия иодида в веществе.
10. Соответствует ли калия бромид (М.м. = 119,01) требованиям НД (не менее 99,5%), если на титрование 0,2145 г пошло 18,0 мл 0,1 М раствора нитрата серебра ( $K = 0,99$ )?
11. На титрование навески натрия иодида (М.м. = 149,89) массой 0,3165 г затрачено 20,2 мл 0,1 М раствора нитрата серебра. Соответствует ли натрия иодид требованиям НД, если потеря в массе при высушивании составила 5%, а в высушенном веществе его должно быть не менее 99,0%?

**Калия йодид**  
**Kalii iodidum**

**ФС.2.2.0008.15**

**Взамен ГФ X, ст. 364;**  
**взамен ФС 42-3805-99**

Йодид калия  
KI

М. м. 166,00

Содержит не менее 99,0 % калия йодида KI в пересчете на сухое вещество.

**Описание.** Бесцветные или белые кубические кристаллы или белый мелкокристаллический порошок. Гигроскопичен.

**Растворимость.** Очень легко растворим в воде, легко растворим в глицерине, растворим в спирте 96 %.

**Подлинность.** Субстанция дает характерные реакции на калий и йодиды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Прозрачность раствора.** Раствор 1 г субстанции в 10 мл воды, свободной от диоксида углерода, должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**Щелочность.** К 12,5 мл раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», прибавляют 0,1 мл 0,05 % раствора бромтимолового синего. Цвет раствора должен измениться от прибавления не более 0,5 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты.

**Сульфаты.** Не более 0,015 % (ОФС «Сульфаты», метод 2). 1 г субстанции растворяют в 15 мл воды.

Примечание. Если после прибавления хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % в анализируемом растворе появляется желтая окраска, для ее обесцвечивания прибавляют 0,05 – 0,10 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата; равный объем 0,1 М раствора натрия тиосульфата прибавляют в раствор сравнения.

**Цианиды.** 0,5 г субстанции растворяют в 5 мл воды, прибавляют 0,25 мл раствора железа(II) сульфата в серной кислоте, 0,1 мл 3 % раствора железа(III) хлорида, 1 мл 10 % раствора натрия гидроксида и нагревают. После подкисления хлористоводородной кислотой разведённой 8,3 % раствор не должен окрашиваться в синий цвет.

Примечание. *Приготовление раствора железа(II) сульфата в серной кислоте.* 3,0 г железа(II) сульфата растворяют в смеси 3 мл свежeproкипячённой и охлажденной воды и 3 мл серной кислоты разведенной 9,8 %.

**Барий.** 0,5 г субстанции растворяют в 10 мл воды, прибавляют 1 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и 1 мл серной кислоты разведенной 16 %; раствор должен оставаться прозрачным в течение 15 мин.

**Тяжелые металлы.** Не более 0,001 % (ОФС «Тяжёлые металлы»). 1 г субстанции растворяют в 10 мл воды.

**Железо.** Не более 0,002 % (ОФС «Железо», метод 2). 0,5 г субстанции растворяют в 10 мл воды.

**Йодноватая кислота, тиосульфаты, сульфиты.** 0,5 г субстанции растворяют в 10 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды, прибавляют по 0,1 мл раствора крахмала и серной кислоты разведенной 16 %. В течение 30 с не должно появляться синее окрашивание, заметное при рассмотрении жидкости по оси пробирки. Синее окрашивание должно появиться от прибавления не более 1 капли 0,1 М раствора йода.

**Нитраты.** К 1 г субстанции прибавляют 5 мл 10 % раствора натрия гидроксида, 0,5 г цинковых и 0,5 г железных опилок и нагревают. Выделяющиеся пары не должны вызывать синего окрашивания влажной красной лакмусовой бумаги.

**Мышьяк.** Не более 0,0001 % (ОФС «Мышьяк»). Для определения используют 1,0 г субстанции.

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 1,0% (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

**Микробиологическая чистота.** В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение.** Около 0,3 г (точная навеска) субстанции, предварительно высушенной при температуре от 100 до 105 °С в течение 4 ч, растворяют в 30 мл воды, прибавляют 1,5 мл уксусной кислоты разведенной 30 % и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата до перехода окраски осадка от желтой к розовой (индикатор – 0,3 мл 0,1 % раствора эозина Н).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 16,60 мг калия йодида KI.

**Хранение.** В хорошо укупоренной упаковке, в защищенном от света месте.

**Натрия хлорид**  
**Natrii chloridum**

**ФС.2.2.0014.15**

**Взамен ГФ Х, ст. 426;**  
**взамен ФС 42-2572-95**

Хлорид натрия  
NaCl

М. м. 58,44

Содержит не менее 99,0 % натрия хлорида NaCl в пересчете на сухое вещество для субстанции, предназначенной для производства нестерильных лекарственных препаратов.

Содержит не менее 99,5 % натрия хлорида NaCl в пересчете на сухое вещество для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения и глазных капель.

**Описание.** Белый кристаллический порошок или крупинки, или бесцветные кристаллы.

**Растворимость.** Легко растворим в воде, мало растворим в спирте 96 %.

**Подлинность.** Раствор 0,1 г субстанции в 2 мл воды должен давать характерную реакцию А на натрий и характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**\*Прозрачность раствора.** 20,0 г субстанции растворяют в свежeproкипяченной и охлажденной воде и разбавляют водой до 100 мл; полученный раствор должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**\*Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**Кислотность или щелочность.** К 20 мл раствора, приготовленного в испытании на «Прозрачность раствора», прибавляют 0,1 мл 0,05 % раствора бромтимолового синего. Окраска раствора должна измениться от прибавления не более 0,5 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида или не более 0,5 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты.

**Щелочноземельные металлы и магний.** Не более 0,01 % в пересчете на кальций. К 200 мл воды прибавляют 0,1 г гидроксиламина гидрохлорида, 10 мл буферного раствора аммония хлорида, рН 10,0, 1 мл 0,1 М раствора цинка сульфата и 150 мг индикаторной смеси эриохрома черного Т. Нагревают до температуры 40 °С. Титруют 0,01 М раствором натрия эдетата до перехода окраски из фиолетовой в синюю. К полученному раствору прибавляют 100 мл раствора, содержащего 10,0 г субстанции, и перемешивают. Если цвет раствора изменился на фиолетовый, то его титруют 0,01 М раствором натрия эдетата до появления синего окрашивания. На второе титрование должно пойти не более 2,5 мл 0,01 М раствора натрия эдетата.

**Барий.** К 5 мл раствора, приготовленного в испытании на «Прозрачность раствора», прибавляют 5 мл воды, 2 мл раствора серной кислоты разведенной 9,8 % и перемешивают. Через 2 ч мутность полученного раствора не должна превышать мутность эталонного раствора, содержащего 5 мл раствора, приготовленного в испытании «Прозрачность раствора», и 7 мл воды.

**Железо.** Не более 0,0002 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Железо», метод 2, с использованием эталонного раствора, содержащего 4 мл стандартного раствора железо(III)-иона (1 мкг/мл) и 6 мл воды. Для анализа используют раствор, приготовленный в испытании «Прозрачность раствора».

**Мышьяк.** Не более 0,0001 % (ОФС «Мышьяк»). Определение проводят с использованием эталонного раствора, содержащего 1 мл стандартного раствора мышьяк-иона (1 мкг/мл). Для анализа отбирают 1,0 г субстанции.

**Сульфаты.** Не более 0,02 % (ОФС «Сульфаты», метод 2). 7,5 мл раствора, приготовленного в испытании «Прозрачность раствора», разводят водой до 30 мл.

**Фосфаты.** Не более 0,0025 % (ОФС «Фосфаты»). К 2 мл раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», прибавляют 98 мл воды и перемешивают.

**Ферроцианиды.** К 2,0 г субстанции, растворенной в 6 мл воды, прибавляют 0,5 мл раствора, состоящего из 5 мл 1 % раствора железа(III) аммония сульфата в 2,5 % растворе серной кислоты, 95 мл 1 % раствора железа(II) сульфата, и перемешивают; в течение 10 мин не должно появляться синее окрашивание.

**Нитриты.** К 10 мл раствора, приготовленного в испытании «Прозрачность раствора», прибавляют 10 мл воды и перемешивают. Оптическая плотность полученного раствора, измеренная в кювете с толщиной слоя

10 мм при длине волны 354 нм относительно воды, должна быть не более 0,01.

**Бромиды.** Не более 0,01 %.

*Испытуемый раствор.* К 0,5 мл раствора, приготовленного в испытании «Прозрачность раствора», прибавляют 4 мл воды.

*Эталонный раствор.* 5 мл раствора калия бромида (3 мкг/мл).

К испытуемому и эталонному растворам прибавляют по 2,0 мл 1,65 % раствора фенолового красного, 1 мл 0,01 % раствора хлорамина Т и тотчас перемешивают. Точно через 2 мин прибавляют по 0,15 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата, перемешивают, доводят объемы растворов водой до 10 мл, перемешивают и измеряют оптическую плотность при 590 нм относительно воды.

Оптическая плотность испытуемого раствора не должна превышать оптическую плотность эталонного раствора.

**Йодиды.** 5 г субстанции увлажняют по каплям свежеприготовленной смесью, состоящей из 0,15 мл 10 % раствора натрия нитрита, 2 мл 0,5 М раствора серной кислоты, 25 мл 1 % раствора крахмала и 25 мл воды. Через 5 мин увлажненную субстанцию просматривают при дневном освещении – голубое окрашивание должно отсутствовать.

**\*Алюминий.** Не более 0,00002 % (ОФС «Алюминий», метод 1 или 2).

**Метод 1.**

*Испытуемый раствор.* 20,0 г субстанции растворяют в 100 мл воды, прибавляют 10 мл ацетатного буферного раствора, рН 6,0 и перемешивают.

*Эталонный раствор.* К 2 мл стандартного раствора алюминий-иона (2 мкг/мл) прибавляют 10 мл ацетатного буферного раствора, рН 6,0, 98 мл воды и перемешивают.

*Контрольный раствор.* К 10 мл ацетатного буферного раствора, рН 6,0 прибавляют 100 мл воды и перемешивают.

**Метод 2.** Определение проводят из навески субстанции 10,0 г.

**\*Калий.** Не более 0,05 %. Испытание проводят одним из методов.

**Метод 1.**

*Стандартный раствор 20 мкг/мл калий-иона.* 0,446 г калия сульфата, высушенного при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. 1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

*Испытуемый раствор.* 0,2 г субстанции растворяют в 10 мл воды.

*Эталонный раствор.* К 5 мл стандартного раствора калий-иона (20 мкг/мл) прибавляют 5 мл воды и перемешивают.

К испытуемому и эталонному растворам прибавляют по 2 мл 1 % раствора натрия тетрафенилбората и перемешивают. Через 5 мин опалесценция испытуемого раствора не должна превышать опалесценцию эталонного раствора.

## **Метод 2. АЭС или ААС**

*Стандартный раствор калий-иона (600 мкг/мл).* 1,14 г калия хлорида, высушенного до постоянной массы при температуре 100 – 105 °С, помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в воде, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

*Испытуемый раствор.* 1,00 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Разбавление стандартного и испытуемого раствора производят в соответствии с инструкцией к прибору и проводят определение содержания ионов калия методом атомной эмиссии (метод прямой калибровки) или атомной абсорбции при длине волны 766,5 нм.

**\*Аммоний.** Не более 0,004 % (ОФС «Аммоний»). Определение проводят с использованием раствора 0,5 г субстанции в 10 мл воды.

**Тяжелые металлы.** Не более 0,0005 % (ОФС «Тяжёлые металлы»). Для определения используют раствор, приготовленный в испытании «Прозрачность раствора».

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

**Микробиологическая чистота.** В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

**\*Бактериальные эндотоксины.** Не более 5 ЕЭ на 1 г субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Количественное определение.** Около 0,1 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл (при определении конечной точки титрования потенциометрически) или 20 мл воды (при определении конечной точки титрования с помощью индикатора) и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата с потенциометрическим определением точки эквивалентности или до оранжево-желтого окрашивания (индикатор – 5 % раствор калия хромата).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 5,844 мг натрия хлорида NaCl.

**Хранение.** В хорошо укупоренной упаковке.

\* Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора», «Алюминий», «Калий», «Аммоний» и «Бактериальные эндотоксины» проводят для субстанции, предназначенной для приготовления лекарственных форм для парентерального применения.

## **Калия бромид Kalii bromidum**

**Описание:** Бесцветные или белые блестящие кристаллы или мелкокристаллический порошок без запаха, соленого вкуса.

**Растворимость.** Растворим в 1,7 ч воды, мало растворим в спирте.

**Подлинность.** Препарат дает характерные реакции на калий и на бромиды.

**Прозрачность и цветность раствора.** Раствор препарата (1:10) должен быть прозрачным и бесцветным.

**Щелочность.** 1 г препарата растворяют в 10 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды, прибавляют 0,1 мл 0,1 Н раствора соляной кислоты; раствор не должен окрашиваться в розовый цвет ни на холоду, ни при кипячении от прибавления 1 капли раствора фенолфталеина.

**Сульфаты.** 3 г препарата растворяют в 30 мл воды. 10мл. этого раствора должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,01 % в препарате).

**Йодиды.** 5 мл того же раствора, разведенные водой до 10 мл не должны окрашиваться в синий цвет течения 10 мин. от прибавления 3 капель раствора окисного железа и нескольких капель раствора крахмала.

**Барий, кальций, броматы.** К 5 мл того же раствора прибавляют 1мл. концентрированной серной кислоты. Раствор должен быть прозрачным и не должен окрашиваться в желтый цвет в течении 5 мин.

**Тяжелые металлы.** 5 мл того же раствора, разведенные водой до 10 мл должны выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в препарате).

**Железо.** Раствор 3 г препарата в 10 мл воды должен выдерживать испытание на железо (не более 0,001 % в препарате).

**Потеря в весе при высушивании.** Около 1 г (точная навеска) растертого в мелкий порошок препарата сушат при 120°C до постоянного веса. Потеря в весе не должна превышать 1 %.

**Количественное определение.** Около 0,2 г препарата (точная навеска), предварительно высушенного при 110°C в течение 4 часов, растворяют в 20 мл воды и титруют 0,1Н раствором нитрата серебра до оранжево-желтого окрашивания (индикатор-хромат калия). 1 мл 0,1 Н раствора нитрата серебра соответствует 0,01190 гКВг, которого в высушенном препарате должно быть не менее 99,0 % и не более 100,6 %.

**Хранение.** В хорошо закупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Успокаивающее средство.

**Калия хлорид**  
**Kalii chloridum**

**ФС.2.2.0009.15**

**Взамен ГФ X, ст. 362**

Хлорид калия  
KCl

М. м. 74,55

Содержит не менее 99,0 % калия хлорида KCl в пересчете на сухое вещество для субстанции, предназначенной для производства нестерильных лекарственных препаратов.

Содержит не менее 99,5 % калия хлорида KCl в пересчете на сухое вещество для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

**Описание.** Белый кристаллический или гранулированный порошок или бесцветные кристаллы.

**Растворимость.** Легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96 %.

**Подлинность.** 10,0 г субстанции растворяют в 100 мл воды; полученный раствор дает характерные реакции на калий и хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**\*Прозрачность раствора.** 10,0 г субстанции растворяют в 100 мл воды; полученный раствор должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**\*Цветность раствора.** Раствор, приготовленный в испытании на «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**Кислотность или щелочность.** 10,0 г субстанции растворяют в 100 мл воды. К 50 мл этого раствора прибавляют 0,1 мл 0,05 % раствора бромтимолового синего. Окраска раствора должна измениться от прибавления не более 0,5 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида или не более 0,5 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты.

**Щелочноземельные металлы и магний.** Не более 0,02 % в пересчете на кальций. К 200 мл воды прибавляют 0,1 г гидроксиламина гидрохлорида, 10 мл буферного раствора аммония хлорида pH 10,0, 1 мл 0,1 М раствора цинка сульфата и 150 мг индикаторной смеси эриохрома черного. Нагревают до температуры 40 °С. Титруют 0,01 М раствором натрия эдетата до перехода окраски из фиолетовой в синюю. К полученному раствору прибавляют 100 мл раствора, содержащего 10,0 г субстанции, и перемешивают. Если цвет раствора изменился на фиолетовый, то его титруют 0,01 М раствором натрия эдетата до появления синего окрашивания. На второе титрование должно пойти не более 5 мл 0,01 М раствора натрия эдетата.

**Барий.** К 5 мл раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», прибавляют 5 мл воды и 2 мл раствора серной кислоты разведенной 9,8 % и перемешивают. Через 2 ч мутность полученного раствора не должна превышать мутность эталонного раствора, содержащего 5 мл раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», и 7 мл воды.

**Железо.** Не более 0,002 % (ОФС «Железо», метод 2). 10,0 г субстанции растворяют в 100 мл воды. К 5 мл этого раствора прибавляют 5 мл воды.



**Мышьяк.** Не более 0,0001 % (ОФС «Мышьяк»). Для определения используют 1,0 г субстанции и эталонного раствора, содержащего 1 мл стандартного раствора мышьяк-иона (1 мкг/мл).

**Сульфаты.** Не более 0,03 % (ОФС «Сульфаты», метод 2). 5 мл раствора, приготовленного в испытании «Прозрачность раствора», разводят водой до 15 мл.

**Бромиды.** Не более 0,1 %. 10,0 г субстанции растворяют в 100 мл воды. 1,0 мл этого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

К 5,0 мл полученного раствора прибавляют 2,0 мл 1,65 % раствора фенолового красного и 1 мл 0,01 % раствора хлорамина Т и тотчас перемешивают. Точно через 2 мин прибавляют 0,15 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата, перемешивают, доводят объем раствора водой до 10 мл, перемешивают и определяют оптическую плотность раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 590 нм, используя воду в качестве раствора сравнения.

Оптическая плотность полученного раствора не должна превышать оптическую плотность эталонного раствора, приготовленного таким же образом, но с использованием 5 мл 0,3 % раствора калия бромида вместо испытуемого раствора.

**Йодиды.** 5 г субстанции увлажняют по каплям свежеприготовленной смесью, состоящей из 0,15 мл 10 % раствора натрия нитрита, 2 мл 0,5 М раствора серной кислоты, 25 мл 1 % раствора крахмала и 25 мл воды. Через 5 мин увлажненную субстанцию просматривают при дневном освещении: голубое окрашивание должно отсутствовать.

**\*\*Алюминий.** Не более 0,0001 % (ОФС Алюминий).

**Метод 1. Испытуемый раствор.** 4,0 г субстанции растворяют в 100 мл воды, прибавляют 10 мл ацетатного буферного раствора, рН 6,0 и перемешивают.

**Эталонный раствор.** К 2 мл стандартного раствора алюминий-иона (2 мкг/мл) прибавляют 10 мл ацетатного буферного раствора, рН 6,0 и 98 мл воды и перемешивают.

**Контрольный раствор.** К 10 мл ацетатного буферного раствора, рН 6,0 прибавляют 100 мл воды и перемешивают.

**Метод 2.** Определение проводят из навески субстанции 2,0 г.

**\*Натрий.** Не более 0,1 %. АЭС или ААС.

**Стандартный раствор 200 мкг/мл натрий-иона.** 0,5084 г натрия хлорида, высушенного при температуре 100 – 105 °С до постоянной массы, помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в воде, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

**Испытуемый раствор.** 1,00 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Стандартный и испытуемый растворы разбавляют в соответствии с инструкцией к прибору и проводят определение содержания ионов натрия ме-

тодом атомной эмиссии (метод прямой калибровки) или атомной абсорбции при длине волны 589 нм.

**\*Аммоний.** Не более 0,004 % (ОФС «Аммоний»). Для определения используют раствор 0,5 г субстанции в 10 мл воды.

**Тяжелые металлы.** Не более 0,001 % (ОФС «Тяжёлые металлы»). Для определения используют раствор, приготовленный в испытании «Прозрачность раствора».

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

**Микробиологическая чистота.** В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

**\*Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,12 ЕЭ на 1 мг калия хлорида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции 5 мг/мл, который затем разбавляют не менее чем в 2 раза.

**Количественное определение.** Около 0,05 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл (при потенциометрическом титровании) или 20 мл воды (при определении конечной точки титрования с помощью индикатора) и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата потенциометрически или до оранжево-желтого окрашивания (индикатор – 5 % раствор калия хромата).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 7,455 мг калия хлорида КСl.

**Хранение.** В хорошо укупореженной упаковке.

\*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора», «Натрий», «Аммоний» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанциях, предназначенных для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

\*\*Контроль по показателю качества «Алюминий» проводят в субстанциях, предназначенных для производства лекарственных препаратов для гемодиализа.

### Контрольные вопросы

1. Какими химическими реакциями устанавливается подлинность лекарственных веществ галогенидов щелочных металлов? Напишите уравнения реакций.

2. Наличие каких примесей устанавливают в лекарственных веществах галогенидов щелочных металлов?

3. Какие методы используют для количественного определения лекарственных веществ галогенидов щелочных металлов? Напишите уравнения реакций.

4. Какими методами, кроме фармакопейных, можно провести определение количественного содержания лекарственных веществ - галогенидов щелочных металлов? Напишите уравнения реакций.

5. При добавлении к растворам трех солей галогенидов калия азотной кислоты и нитрата серебра наблюдалось выпадение осадков. Каков цвет осадков?

6. Какой вариант argentометрии предпочтительнее использовать для анализа натрия хлорида в лекарственной форме, имеющей кислую среду?

7. Рассчитайте объем 0,1 М раствора серебра нитрата, который пойдет на титрование навески массой 0,1012 г натрия хлорида (М.м. = 58,44). Приведите уравнения реакций.

## Занятие 9

### Применение перманганатометрии в фармацевтическом анализе лекарственных веществ соединений элементов VI и V групп периодической системы Д.И. Менделеева

#### Цель работы.

- теоретические основы перманганатометрического метода титрования;
- изучить свойства, реакции идентификации, методы количественного определения лекарственных веществ, производных элементов VI и V групп периодической системы;
- освоить применение перманганатометрического метода анализа на примере соединений элементов VI и V групп периодической системы.

**Самостоятельная подготовка.** Перманганатометрический метод титрования. Изучить физические и химические свойства соединений элементов VI и V групп периодической системы, методы установления подлинности и количественного определения, их фармакологическое действие, формы применения, условия хранения.

**Объекты исследования:** перекись водорода, натрия нитрит.

#### Конкретные задачи занятия:

- ответить на вопросы входного контроля;
- изучить свойства лекарственных веществ VI и V групп;
- выполнить количественное определение субстанции перманганатометрическим методом согласно методике НД.

В процессе самоподготовки и на занятии студент должен приобрести следующие знания и умения:

#### Знать:

- перманганатометрический метод титрования;
- формулы, латинские, русские и химические названия, внешний вид, свойства и растворимость, применяемых в медицинской практике: натрия тиосульфата, перекиси водорода, перекиси магния, натрия нитрита, висмута нитрата основного;
- реакции идентификации;

- методы количественного определения лекарственных веществ VI и V групп;
- условия хранения, применение в медицинской практике.

**Уметь:**

- проводить оценку качества данных лекарственных веществ по внешнему виду, растворимости, подлинности, испытания на чистоту и допустимым пределам примесей;
- потенциометрически определять рН растворов;
- проводить оценку количественного определения лекарственных веществ перманганатометрическим методом.

**Задание на занятие:**

Группа получает для оценки качества субстанцию. Необходимо:

1. Оценить качество лекарственного вещества по показателям “Описание” и “Растворимость”.
2. Выполнить реакции подлинности.
3. Провести анализ доброкачественности по разделам указанным преподавателем.
4. Провести количественное определение субстанции перманганатометрическим методом.
5. По результатам проведенных испытаний оформить отчет и сделать заключение о качестве субстанций.

**Ситуационные задачи и вопросы для входного контроля**

1. Напишите структурные формулы, латинские названия кислорода, водорода пероксида, магния пероксида, гидроперита. Приведите их описание, укажите растворимость в воде, органических растворителях.

2. Опишите определение подлинности изучаемых лекарственных средств (реактивы, условия, эффекты реакций), напишите соответствующие уравнения химических реакций.

3. Перечислите возможные методы количественного определения кислорода и лекарственных средств из группы перекисных соединений. Напишите соответствующие уравнения химических реакций, укажите способы фиксации точки эквивалентности.

4. Назовите стабилизаторы раствора водорода пероксида, напишите их формулы и схемы реакций их идентификации.

5. Опишите особенности условий хранения кислорода и препаратов из группы перекисных соединений.

6. Опишите медицинское применение изучаемых лекарственных средств.

Какими химическими реакциями можно идентифицировать натрия тиосульфат? Напишите уравнения химических реакций.

7. Как проводится количественное определение натрия тиосульфата? Напишите уравнение химической реакции.

8. На каких химических свойствах основано применение натрия тио-

сульфата в медицинской практике?

9. Какими химическими реакциями устанавливается подлинность натрия нитрита?

10. При неправильном хранении препараты перекиси водорода постепенно разлагаются. Какие факторы способствуют процессу разложения и как он происходит? Какие условия повышают устойчивость этих препаратов и как их следует стабилизировать в соответствии с требованиями НД?

11. В зависимости от условий выполнения реакции может происходить окисление или восстановление перекиси водорода. Как использовать эти свойства для количественного определения препарата?

12. Как приготовить 50 мл 3% раствора перекиси водорода, если исходный раствор 30 %?

13. К водным растворам натрия нитрита и натрия тиосульфата был добавлен раствор кислоты хлористоводородной. Какие изменения наблюдались в этих растворах и можно ли с их помощью идентифицировать эти вещества? Какие химические реакции при этом происходят?

14. Как определяют рН раствора перекиси водорода? В чем принцип данного метода.

### Водорода пероксид *Hydrogenii peroxidum*

ФС.2.2.0005.15

Взамен ГФ IX, ст. 495

Пероксид водорода

$H_2O_2$

М. м. 34,01

Субстанция содержит не менее 30,0 % и не более 40,0 % водорода пероксида  $H_2O_2$ .

**Описание.** Бесцветная прозрачная жидкость.

**Подлинность.** 1. *Качественная реакция.* К 1 мл субстанции прибавляют 0,2 мл серной кислоты разведенной 16 % и 0,25 мл 0,02 М раствора калия перманганата; раствор должен постепенно обесцветиться с выделением газа.

2. *Качественная реакция.* К 0,1 мл субстанции прибавляют 0,2 мл серной кислоты разведенной 16 %, 2 мл эфира, 0,2 мл 5 % раствора калия дихромата и взбалтывают; эфирный слой должен окраситься в синий цвет.

**Кислотность.** К 10 мл субстанции прибавляют 100 мл воды и 0,25 мл 0,05 % раствора метилового красного. Цвет раствора должен измениться от прибавления не более 0,7 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида.

**Нелетучие вещества.** Не более 0,06 %.

В платиновую чашку, высушенную до постоянной массы, помещают 50 мл воды и 10,0 мл субстанции. После окончания интенсивного разложения водорода пероксида (по прекращению выделения пузырьков газа) чашку по-

мещают на кипящую водяную баню, выпаривают досуха и высушивают в сушильном шкафу при температуре 105 – 110 °С до постоянной массы.

**Тяжелые металлы.** Не более 0,0005 % (ОФС «Тяжёлые металлы»).

**Испытуемый раствор.** К 20 мл субстанции прибавляют 2 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и выпаривают на водяной бане почти досуха. Остаток разбавляют водой до 10 мл (раствор А). 1 мл раствора А разбавляют водой до 10 мл.

**Количественное определение.** Около 1,0 г (точная навеска) субстанции (точная навеска) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. К 10,0 мл полученного раствора прибавляют 5 мл серной кислоты разведенной 16 % и титруют 0,02 М раствором калия перманганата до слабо розового окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,02 М раствора калия перманганата соответствует 1,701 мг H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

**Хранение.** В плотно закупоренной упаковке, в защищенном от света месте, при температуре не выше 15 °С.

### **Натрия нитрит** **Natrii nitris**

**NaNO<sub>2</sub> М.м. 69,00**

**Описание.** Белые или белые со слабым желтоватым оттенком кристаллы. Гигроскопичен. Водный раствор имеет слабощелочную реакцию.

**Растворимость.** Легко растворим в воде, трудно растворим в спирте

**Подлинность.** Препарат дает характерные реакции на нитриты и натрий.

**Хлориды.** 0,2 г препарата растворяют в 3 мл воды, прибавляют 2 мл азотной кислоты, смесь нагревают до прекращения выделения бурых паров и по охлаждении разбавляют водой до 10 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды (не более 0,01% в препарате).

**Сульфаты.** К 2 г препарата в фарфоровой чашке прибавляют 2 г хлорида аммония и 10 мл воды. Смесь выпаривают на водяной бане досуха, прибавляют 5 мл воды и снова выпаривают. Сухой остаток, растворяют в 20 мл воды. 10 мл этого раствора должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,01% в препарате).

**Тяжелые металлы.** 10 мл того же раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,0005% в препарате).

**Количественное определение.** Около 1 г препарата (точная навеска) растворяют в воде в мерной колбе емкостью 100 мл и раствор доводят водой до метки. 10 мл этого раствора медленно вливают в смесь из 40 мл 0,1 н. раствора перманганата калия, 300 мл воды и 25 мл разведенной серной кислоты. Через 20 минут к жидкости прибавляют 2 г йодида калия и выде-

лившийся йод титруют 0,1 н. раствором тиосульфата натрия (индикатор — крахмал).

Параллельно проводят контрольный опыт.

*1 мл 0,1 н раствора тиосульфата натрия соответствует 0,003450 г  $\text{NaNO}_2$ , которого в препарате должно быть не менее 98,0%.*

**Хранение.** Список Б. В хорошо закупоренных банках оранжевого стекла, в защищенном от света месте.

Спазмолитическое (коронарорасширяющее средство). Антидот при отравлениях метгемоглобинообразующими вещества.

### Контрольные вопросы и ситуационные задачи

1. Какие препараты перекиси водорода Вам известны? Чем они отличаются друг от друга?
2. Какими химическими реакциями можно доказать подлинность препаратов перекиси водорода? Напишите уравнения химических реакций.
3. Какие методы анализа используют для количественного определения препаратов перекиси водорода? Напишите уравнения химических реакций.
4. Для каких целей применяют препараты перекиси водорода в медицинской практике? Каковы условия их хранения?
5. Какими химическими реакциями можно идентифицировать натрия тиосульфат? Напишите уравнения химических реакций.
6. Как проводится количественное определение натрия тиосульфата? Напишите уравнение химической реакции.
7. На каких химических свойствах основано применение натрия тиосульфата в медицинской практике?
8. Какими химическими реакциями устанавливается подлинность натрия нитрита?
9. При неправильном хранении препараты перекиси водорода постепенно разлагаются. Какие факторы способствуют процессу разложения и как он происходит? Какие условия повышают устойчивость этих препаратов и как их следует стабилизировать в соответствии с требованиями НД?
10. В зависимости от условий выполнения реакции может происходить окисление или восстановление перекиси водорода. Как использовать эти свойства для количественного определения препарата?
11. Как приготовить 50 мл 3% раствора перекиси водорода, если исходный раствор 30 %?
12. К водным растворам натрия нитрита и натрия тиосульфата был добавлен раствор кислоты хлористоводородной. Какие изменения наблюдались в этих растворах и можно ли с их помощью идентифицировать эти вещества? Какие химические реакции при этом происходят?
13. Как определяют рН раствора перекиси водорода? В чем принцип данного метода.

**Кислотно-основной метод титрования в фармацевтическом анализе.  
Фармакопейный анализ лекарственных веществ соединений элементов  
III группы периодической системы Д.И. Менделеева**

**Цель занятия:**

- теоретические основы кислотно-основного метода титрования;
- изучить свойства, реакции идентификации и методы количественного определения лекарственных веществ, производных элементов III группы периодической системы;
- освоить кислотно-основной метод титрования на примере производных элементов III группы периодической системы;

**Самостоятельная подготовка.** Кислотно-основной метод титрования. Изучить физические и химические свойства, методы установления подлинности и количественного определения, фармакологическое действие, формы применения, условия хранения лекарственных веществ – соединений элементов III группы периодической системы.

**Объекты исследования:** кислота борная, натрия тетраборат.

**Конкретные задачи занятия:**

- ответить на вопросы входного контроля;
- изучить свойства лекарственных веществ, производных элементов III группы периодической системы: кислоты борной, натрия тетрабората;
- выполнить реакции идентификации;
- выполнить количественное определение кислоты борной и натрия тетрабората кислотно-основным методом титрования.

В процессе самоподготовки и на занятии студент должен приобрести следующие знания и умения:

**Знать:**

- Кислотно-основной метод титрования;
- формулы, латинские и химические названия, физические и химические свойства лекарственных веществ, соединений элементов III группы периодической системы, применяемых в медицинской практике: кислоты борной, натрия тетрабората;
- реакции идентификации данных лекарственных веществ;
- методы количественного определения лекарственных веществ кислотно-основным титрованием;
- фармакологическое действие, формы применения, условия хранения.

**Уметь:**

- проводить оценку доброкачественности субстанций лекарственных веществ, производных элементов III группы периодической системы по внешнему виду и растворимости;



- проводить реакции идентификации по соответствующим НД;
- проводить оценку количественного содержания данных лекарственных веществ кислотно-основным методом титрования.

#### **Задание на занятие:**

Группа получает для анализа субстанцию. Необходимо:

1. Оценить качество субстанции по показателям “Описание”, “Растворимость”.
2. Выполнить реакции подлинности.
3. Провести анализ доброкачественности по разделам “Прозрачность и цветность раствора”, “Сульфаты, хлориды, тяжелые металлы, железо”, “Кислотность или щелочность”, “Специфические примеси” (по указанию преподавателя).
4. Провести количественное определение субстанции кислотно-основным методом титрования.
5. По результатам проведенных испытаний оформить отчет и сделать заключение о качестве субстанций.

#### **Ситуационные задачи и вопросы для входного контроля**

1. Соединения каких элементов III группы периодической системы используют в медицине? Каковы их формулы и латинские названия?
2. Какими химическими реакциями можно доказать подлинность кислоты борной и натрия тетрабората? Напишите уравнения реакций.
3. Какие примеси определяют в кислоте борной?
4. Укажите возможные источники примесей в соединениях бора.
5. Как проводится количественное определение кислоты борной и натрия тетрабората?
6. С какой целью при количественном определении кислоты борной в раствор лекарственного вещества добавляется глицерин? Можно ли последний заменить другими веществами?
7. В каких случаях применяют в медицине кислоту борную и натрия тетраборат?
8. Чем объяснить, что водные растворы натрия тетрабората имеют щелочную реакцию, а глицериновые — кислую?
9. Можно ли по растворимости в различных растворителях отличить натрия тетраборат от кислоты борной?
10. Спиртовые растворы кислоты борной при горении вызывают окраску пламени. Какие химические процессы при этом происходят? В каких условиях аналогичное испытание можно провести для натрия тетрабората?
11. Какой объем раствора натрия гидроксида (0,1 моль/л) с К 1,0000 израсходуется на титрование 3 мл 2% раствора кислоты борной?
12. На титрование 0,5001 г натрия тетрабората израсходовано 27,55 мл раствора кислоты хлороводородной (0,1 моль/л) с К 0,9998. Отвечают ли по-

лученные данные требованиям ФС к содержанию лекарственного вещества (не менее 99,5% и не более 103,0%)? М.м. натрия тетрабората 381,37.

13. Количественное определение кислоты борной, указать индикатор, среду титрования, фактор эквивалентности, подтвердить химическими реакциями.

14. Водные и спиртовые 3% растворы кислоты борной должны быть прозрачными и бесцветными. Как практически выполнить это испытание?

15. При количественном определении кислоты борной титрование было проведено без повторного добавления глицерина. Правильно ли выполнено определение? Какая ошибка возможна в этих условиях?

**ФС 42-3683-98**

**Кислота борная  
Acidum Boricum**

**НзВОз**

**М.м. 61, 83**

**Описание.** Бесцветные, блестящие, слегка жирные на ощупь чешуйки или мелкий кристаллический порошок, без запаха.

**Растворимость.** Растворим в 25 ч. воды и спирта 95 %, в 4 ч. кипящей воды и медленно в 7 ч. глицерина (ГФ XI, вып. 1, с. 175).

**Подлинность.** Куркумовая бумага, смоченная водным раствором препарата (1:50) и несколькими каплями кислоты хлористоводородной, окрашивается при высушивании в розовый или буровато-красный цвет, переходящий при смачивании раствором аммиака в зеленовато-черный.

Спиртовый раствор препарата в присутствии кислоты серной горит пламенем, окаймленным зеленым цветом. Реакция образования борноэтилового эфира.

Водные растворы (1:50) имеют слабокислую реакцию.

**Прозрачность раствора .** 3 % растворы препарата в воде и в спирте 95 % должны быть прозрачными (ГФ XI, вып. 1, с. 198).

**Цветность раствора.** 3 % растворы препарата в воде и в спирте 95 % должны быть бесцветными (ГФ XI, вып. 1, с. 194).

**pH.** От 3,8 до 4,5 (3 % раствор препарата в воде; потенциметрически. ГФ XI, вып. 1, с.113).

**Сульфаты.** 5 г препарата растворяют в 20 мл воды при нагревании на водяной бане в течение 10 мин. раствор охлаждают, доводят водой до 25 мл и отфильтровывают выделившуюся кислоту борную (раствора А).

2,5 мл раствора, разведенные водой до 10 мл, должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,02 % в препарате; ГФ XI, вып. 1, с. 165).

**Тяжелые металлы.** 2,5 мл раствора А, разведенные водой до 10 мл, должны выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в препарате; ГФ XI, вып. 1, с. 165).

**Количественное определение.**

Около 0.2 г препарата (точная навеска) растворяют в 10 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды, прибавляют 40 мл глицерина, предварительно нейтрализованному по фенолфталеину. Раствор перемешивают, прибавляют 0,2 мл раствора фенолфталеина и титруют 0,1 М раствором натра едкого до розовой окраски. Затем к раствору прибавляют еще 10 мл нейтрализованного глицерина и. если розовая окраска раствора при этом исчезает, снова титруют до появления розовой окраски раствора. Добавление глицерина и титрование натром едким продолжают до тех пор. пока от последних 10 мл нейтрализованного глицерина розовая окраска раствора не перестанет исчезать.

*1 мл 0,1 М раствора натра едкого соответствует 0,006183 г  $H_3BO_3$ .*

Препарат содержит не менее 99,5 %  $H_3BO_3$ .

**Натрия тетраборат**  
**Natrii tetraboras**

**ФС.2.2.0012.15**

**Взамен ГФ X, ст. 440**

Тетраборат натрия, декагидрат  
 $Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$

М. м. 381,37

Содержит не менее 99,0 % и не более 103,0 % натрия тетрабората  $Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$ .

**Описание.** Белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы. Выветривается на воздухе.

**Растворимость.** Очень легко растворим в кипящей воде, легко растворим в глицерине 85 %, растворим в воде.

**Подлинность.** 1. *Качественная реакция.* К 5 мл 4 % раствора прибавляют 0,1 мл 0,1 % раствора фенолфталеина; раствор окрашивается в красный цвет. При прибавлении 5 мл глицерина 85 % раствор должен обесцветиться.

2. *Качественная реакция.* К 0,2 г субстанции прибавляют 1 мл серной кислоты концентрированной, 3 мл спирта 96 % и перемешивают. При зажигании смесь должна гореть пламенем, окаймленным зеленым цветом.

3. *Качественная реакция.* 4 % раствор должен давать характерную реакцию А на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**pH.** От 9,0 до 9,6 (4 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Сульфаты.** Не более 0,005 % (ОФС «Сульфаты», метод 2). Определение проводят с использованием эталонного раствора, содержащего 3 мл стандартного раствора сульфат-иона (10 мкг/мл) и 12 мл воды. Для анализа используют 15 мл 4% раствора.

**Карбонаты.** 0,25 г субстанции растворяют в 5 мл воды и прибавляют 1 мл 3 М раствора хлористоводородной кислоты; не должно наблюдаться выделения пузырьков газа.

**Кальций.** Не более 0,01 % (ОФС «Кальций», метод 2). Определение проводят с использованием эталонного раствора, содержащего 6 мл стандартного раствора кальций-иона (10 мкг/мл), 1 мл уксусной кислоты разведенной 12 % и 9 мл воды. Для анализа отбирают 15 мл 4 % раствора.

**Аммоний.** Не более 0,001% (ОФС «Аммоний»). Определение проводят с использованием эталонного раствора, содержащего 2 мл стандартного раствора аммоний-иона (2 мкг/мл) и 8 мл воды. Для анализа отбирают 10 мл 4 % раствора.

**Железо.** Не более 0,004 % (ОФС «Железо», метод 2). К 6 мл 4 % раствора прибавляют 4 мл воды и перемешивают.

**Мышьяк.** Не более 0,0005 % (ОФС «Мышьяк»). Для определения используют 1,0 г субстанции.

**Тяжелые металлы.** Не более 0,0025 % (ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2). Для определения используют 10 мл 4 % раствора.

**Микробиологическая чистота.** В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение.** Около 0,5 г (точная навеска) субстанции растворяют в 30 мл воды и титруют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до розово-оранжевого окрашивания (индикатор – 0,1 мл 0,1 % раствор метилового оранжевого).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты соответствует 19,07 мг натрия тетрабората  $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ .

**Хранение.** В хорошо укупоренной упаковке.

### Контрольные вопросы

1. Соединения каких элементов III группы периодической системы используют в медицине? Каковы их формулы и латинские названия?
2. Какими химическими реакциями можно доказать подлинность кислоты борной и натрия тетрабората? Напишите уравнения реакций.
3. Какие примеси определяют в кислоте борной?
4. Укажите возможные источники примесей в соединениях бора.
5. Как проводится количественное определение кислоты борной и натрия тетрабората?
6. С какой целью при количественном определении кислоты борной в раствор лекарственного вещества добавляется глицерин? Можно ли последний заменить другими веществами?
7. В каких случаях применяют в медицине кислоту борную и натрия

тетраборат?

8. Чем объяснить, что водные растворы натрия тетрабората имеют щелочную реакцию, а глицериновые — кислотную?

9. Можно ли по растворимости в различных растворителях отличить натрия тетраборат от кислоты борной?

## Занятие 11

### Применение комплексонометрии в фармацевтическом анализе. Фармакопейный анализ лекарственных веществ соединений элементов V и II групп периодической системы Д.И. Менделеева

#### Цель занятия:

- теоретические основы комплексонометрии;
- изучить условия и технику комплексонометрии;
- изучить свойства, реакции идентификации и методы количественного определения лекарственных веществ, производных элементов II группы периодической системы;
- освоить метод комплексонометрии на примере лекарственных веществ, производных элементов V и II групп периодической системы.

**Самостоятельная подготовка.** Изучить физические и химические свойства, методы установления подлинности и количественного определения, фармакологическое действие, формы применения, условия хранения лекарственных веществ – соединений элементов II группы периодической системы. Повторить лекарственные вещества V группы.

**Объекты исследования:** висмут нитрат основной, кальция хлорид, магния окись, магния сульфат, цинка окись, цинка сульфат, бария сульфат для рентгеноскопии.

#### Конкретные задачи:

- ответить на вопросы входного контроля;
- изучить свойства лекарственных веществ, производных элементов II группы периодической системы: кальция хлорид, магния окись, магния сульфат, цинка окись, цинка сульфат, бария сульфат для рентгеноскопии;
- выполнить реакции идентификации;
- выполнить количественное определение висмута нитрата основного и производных элементов II группы комплексонометрическим методом титрования.

В процессе самоподготовки и на занятии студент должен приобрести следующие знания и умения:

#### Знать:

- формулы, латинские и химические названия, физические и химические свойства лекарственных веществ, соединений элементов V группы периодической системы, применяемых в медицинской практике;

- формулы, латинские и химические названия, физические и химические свойства лекарственных веществ, соединений элементов II группы периодической системы, применяемых в медицинской практике: кальция хлорид, магния окись, магния сульфат, цинка окись, цинка сульфат, бария сульфат для рентгеноскопии;

- реакции идентификации данных лекарственных веществ;
- методы количественного определения лекарственных веществ соединений элементов II группы и висмута нитрата основного;
- фармакологическое действие, формы применения, условия хранения.

**Уметь:**

- проводить оценку доброкачественности субстанций лекарственных веществ, производных элементов V и II групп периодической системы по внешнему виду и растворимости;
- проводить реакции идентификации по соответствующим НД;
- проводить оценку количественного содержания данных лекарственных веществ комплексонометрическим методом.

**Задание на занятие:**

Группа получает на анализ субстанцию для проведения фармакопейного анализа. Необходимо:

1. Изучить физические свойства субстанции и провести анализ доброкачественности по разделам НД (по указанию преподавателя).
2. Провести количественное определение субстанции комплексонометрическим методом.
3. По результатам проведенных испытаний оформить отчет и сделать заключение о качестве субстанции.

**Ситуационные задачи и вопросы к входному контролю**

1. Напишите формулы и латинские названия кальция хлорида, кальция сульфата, магния оксида, магния сульфата, цинка оксида, цинка сульфата, бария сульфата для рентгеноскопии.
2. Опишите физические свойства перечисленных выше лекарственных средств (агрегатное состояние, цвет, запах, растворимость в воде, органических растворителях, растворах минеральных кислот и щелочей).
3. Опишите определение подлинности перечисленных выше лекарственных средств (реактивы, условия, эффекты реакций). Напишите соответствующие уравнения химических реакций.
4. Опишите методики обнаружения примесей бария, магния в кальция хлориде, растворимых солей бария в бария сульфате для рентгеноскопии; марганца в магния сульфате, железа, меди и алюминия в препаратах цинка (реактивы, условия и эффекты реакции).
5. Назовите методы количественного определения изучаемых лекарственных средств, укажите условия их выполнения (титрант, среда, индикатор). Напишите соответствующие уравнения химических реакций.

6. Применение метода рефрактометрии для количественного определения растворов кальция хлорида, магния сульфата.
7. Опишите стабильность, условия хранения и медицинское применение перечисленных выше лекарственных средств.
8. Рассчитайте процентное содержание раствора кальция хлорида, если на титрование 2 мл израсходовалось 4,00 мл раствора трилона Б (0,05 моль/л) с К 1,0000. М.м. кальция хлорида 219,08.
9. Сделайте заключение о качестве раствора магния сульфата 25% для инъекций, если на титрование 1 мл раствора израсходовалось 20,00 мл раствора трилона Б (0,05 моль/л) с К 1,0000. Согласно ФС, в 1 мл раствора должно быть 0,242-0,258 г магния сульфата. М.м. магния сульфата 246,48.

### **Висмута нитрат основной** **Bismuthi subnitras**

**Описание.** Белый аморфный или микрокристаллический порошок. Препарат, смоченный водой, окрашивает синюю лакмусовую бумагу в красный цвет.

**Растворимость.** Практически нерастворим в воде и спирте, легко растворим в азотной и соляной кислотах.

**Подлинность.** 0,1 г препарата дает характерные реакции на висмут (см. ГФ XI).

0,5 г препарата при прокаливании выделяют желто-бурые пары и дают остаток ярко-желтого цвета.

**Кислотность.** 5 г препарата смешивают с 75 мл воды, оставляют на 24 часа и затем фильтруют через стеклянный фильтр № 3 или № 4, на который положена небольшим слоем бумажная масса (до 1 см). На титрование 50 мл прозрачного фильтрата должно расходоваться не более 1,5 мл 0,1 н. раствора едкого натра (индикатор — фенолфталеин).

**Хлориды.** 0,4 г препарата растворяют в 5 мл азотной кислоты и доводят водой до 10 мл. 1 мл этого раствора, разведенный водой до 10 мл, должен выдерживать испытание на хлориды (не более 0,05% в препарате).

**Карбонаты.** 1 г препарата должен растворяться в 3 мл азотной кислоты без выделения пузырьков газа.

**Соли аммония.** 1 г препарата кипятят с 5 мл раствора едкого натра; ощущается запах аммиака.

**Медь.** 3 г препарата растворяют при нагревании в 4 мл концентрированной азотной кислоты. Полученный раствор вливают в стакан, содержащий 100 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают и промывают разведенной азотной кислотой (2 раза по 5 мл). Фильтрат вместе с промывной жидкостью упаривают до объема 30 мл и вторично фильтруют. К 5 мл этого

фильтрата прибавляют небольшой избыток раствора аммиака; жидкость над осадком должна оставаться бесцветной.

**Свинец.** К 5 мл того же фильтрата прибавляют 5 мл разведенной серной кислоты; не должна появляться муть.

**Серебро.** К 5 мл того же фильтрата прибавляют 10 капель разведенной соляной кислоты; допускается опалесценция, не превышающая опалесценцию эталонного раствора.

**Примечание.** Приготовление эталонного раствора. 1 мл 0,1 н. раствора нитрата серебра разводят водой в мерной колбе до 100 мл. 10 мл полученного раствора разводят водой в мерной колбе до 100 мл. 1 мл полученного раствора доводят водой до 5 мл.

**Сульфаты.** К 5 мл того же фильтрата прибавляют 0,5 мл раствора нитрата бария; раствор должен быть прозрачным.

**Количественное определение.** Около 0,1 г препарата (точная навеска) помещают в колбу емкостью 300 мл, растворяют в 3 мл горячей азотной кислоты, прибавляют 250 мл воды, 4—5 капель раствора ксиленолового оранжевого или 6—7 капель раствора пирокатехинового фиолетового и титруют при взбалтывании 0,05 М раствором трилона Б до перехода красной или синей окраски в желтую.

*1 мл 0,05 М раствора трилона Б соответствует 0,01165 г  $Vi_2O_3$ , которой в препарате должно быть не менее 79,0% и не более 82,0%.*

**Хранение.** В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Вязущее средство.

**ФС 42-2567-94**

**Кальция хлорид  
Calcii chloridum**

**$CaCl_2 \cdot 6H_2O$**

**Описание.** Бесцветные кристаллы без запаха, горько-соленого вкуса. Лекарственное вещество очень гигроскопично, на воздухе расплывается.

**Растворимость.** Очень легко растворим в воде, вызывая при этом сильное охлаждение раствора, легко растворим в спирте 95 %.

**Подлинность.**

**Ион кальция** (см. ГФ XI)

**Хлорид-ион** (см. ГФ XI)

**Прозрачность и цветность раствора.** Раствор 1,0 г вещества в 10 мл воды должен быть прозрачным и бесцветным.



**Вещества, нерастворимые в спирте 95%.** Масса 0,5 г вещества должна полностью растворяться в 5 мл спирта 95%, образуя прозрачный бесцветный раствор.

**Кислотность или щелочность.** Растворяют 1 г вещества в 20 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды, прибавляют 1 каплю раствора метилового красного. Окраска раствора должна изменяться от прибавления не более 0,05 мл 0,01 М раствора гидроксида натрия или кислоты хлороводородной.

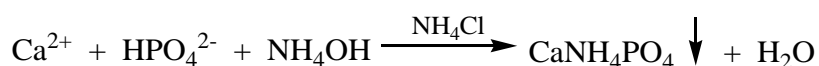
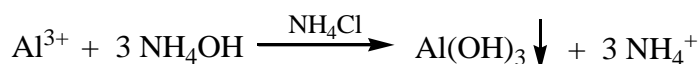
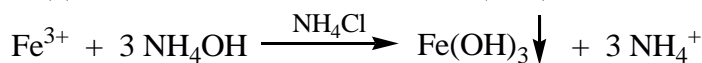
**Сульфаты.** Растворяют 4 г вещества в 20 мл воды. Отмеренные 10 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,005%).

**Тяжелые металлы.** Тот же раствор (см. сульфаты) объемом 5 мл, разведенный водой до 10 мл, должен выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,0005%).

**Железо.** Раствор 1,5 г вещества в 10 мл воды должен выдерживать испытание на железо (не более 0,0002%).

**Барий.** Растворяют 2 г вещества в 40 мл воды. К 10 мл полученного раствора прибавляют 5 мл насыщенного раствора сульфата кальция, в течение 1 ч в растворе не должна появляться опалесценция.

**Железо, алюминий, фосфаты.** К 10 мл раствора, полученного в испытании на барий, прибавляют 1 мл раствора хлорида аммония, 1 каплю раствора фенолфталеина и раствор аммиака до появления розового окрашивания. В полученном растворе ни при комнатной температуре, ни при кипячении не должна появляться опалесценция.



**Соли магния и щелочных металлов.** Нагревают до кипения 20 мл раствора, полученного в испытании на барий. К горячему раствору прибавляют 0,5 г хлорида аммония, раствора аммиака до щелочной реакции и 20 мл горячего раствора оксалата аммония. После охлаждения выпавший осадок отфильтровывают. К 20 мл фильтрата прибавляют 0,5 мл кислоты серной концентрированной и выпаривают до полного удаления аммонийных солей. Остаток прокаливают до постоянной массы. Остаток не должен превышать 0,5%.

**Цинк.** Раствор 1 г вещества в 10 мл воды не должен давать реакции на цинк.

**Количественное определение.** Около 0,8 г вещества (точная масса) отвешенные в закрытом бюксе, растворяют в воде, переносят в мерную колбу

вместимостью 100 мл, доводят объем раствора до метки водой и тщательно перемешивают. К 25 мл приготовленного раствора прибавляют 5 мл аммиачного буферного раствора, 0,1 г индикаторной смеси или 7 капель раствора кислотного хром темно-синего и титруют 0,05 М раствором трилона Б до сине-фиолетового окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

*1 мл 0,05 М раствора трилона Б соответствует 0,01095 г кальция хлорида, которого в лекарственном веществе должно быть не менее 98,0 %.*

## **Магния окись** **Magnesii oxydum**

### **MgO**

**Описание.** Белый мелкий легкий порошок, без запаха.

**Растворимость.** Практически нерастворим в воде, свободной от диоксида углерода, и в спирте 95 %. Растворим в кислоте хлористоводородной разведенной, серной и уксусной кислотах.

**Подлинность.** 0,01 г препарата растворяют в смеси из 0,5 мл разведенной соляной кислоты и 0,5 мл воды; раствор дает характерную реакцию на магний.

**Прозрачность и цветность раствора.** К 1 г препарата прибавляют 10 мл воды, 25 мл кислоты уксусной разведенной и нагревают до кипения. Раствор должен быть прозрачным и бесцветным.

**Хлориды.** Полученный раствор (см. прозрачность и цветность раствора) разбавляют водой до 50 мл. Отмеренные 5 мл этого раствора после разведения водой до 10 мл должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,02%).

**Сульфаты.** Тот же раствор (см. прозрачность и цветность раствора) в объеме 10 мл должен выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,05%).

**Кальций** 10 мл того же раствора (см. прозрачность и цветность раствора) должны выдерживать испытания на кальций (не более 0,15%).

**Тяжелые металлы.** 10 мл того же раствора (см. прозрачность и цветность раствора) должны выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,0025%).

**Железо.** Растворяют 0,1 г вещества в 3 мл разведенной соляной кислоты, нейтрализуют избыток последней концентрированным раствором аммиака (проба на лакмусовую бумагу) и доводят водой до 10 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на железо (не более 0,03%).

**Карбонаты щелочных металлов.** Нагревают 1,2 г вещества до кипения с 75 мл горячей свежeproкипяченной воды и тотчас фильтруют через двой-

ной бумажный фильтр, предварительно промытый 4 - 5 раз горячей очищенной водой, до получения прозрачного раствора. На нейтрализацию 25 мл фильтрата должно расходоваться не более 1,3 мл 0,05 М раствора кислоты хлористоводородной (индикатор - фенолфталеин).

**Растворимые соли.** 25 мл того же фильтрата выпаривают на водяной бане и остаток сушат при 100 - 105°C. Остаток не должен превышать 1,25%.

**Потеря в массе при прокаливании.** Около 0,5 г вещества (точная масса) помещают в платиновый тигель и прокаливают до постоянной массы, потеря которой не должна превышать 5%.

**Количественное определение.** Около 0,5 г вещества (точная масса) растворяют в 40 мл 1 М раствора кислоты хлористоводородной в мерной колбе вместимостью 250 мл и доводят объем раствора водой до метки. К 25 мл полученного раствора прибавляют 20 мл воды, 10 мл аммиачного буферного раствора с рН 9,5 - 10,0 и титруют при энергичном перемешивании 0,05 М раствором трилона Б до синего окрашивания (индикатор – кислотный хром черный специальный).

*1 мл 0,05 М раствора трилона Б соответствует 0,002016 г магния окиси, которой в лекарственном веществе должно быть не менее 95,0%.*

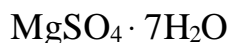
**Хранение.** В хорошо закупоренной таре.  
Антацидное средство.

### Магния сульфат Magnesii sulfas

ФС.2.2.0010.15

Взамен ГФ X, ст. 383;  
взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0253-07

*Сульфат магния, гептагидрат*



М.м. 246,48

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % магния сульфата  $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ .

**Описание.** Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные призматические кристаллы.

**Растворимость.** Очень легко растворим в кипящей воде, легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96 %.

**Подлинность.** Препарат дает характерные реакции на магний и сульфаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**\*Прозрачность раствора.** 2 г субстанции растворяют в воде и разбавляют водой до 20 мл; полученный раствор должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**\*Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании на «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**Кислотность или щелочность.** К 5 мл раствора, полученного в испытании на «Прозрачность раствора», прибавляют 5 мл воды и 0,05 мл 1 % раствора фенолфталеина; раствор должен быть бесцветным. Розовое окрашивание должно появляться от прибавления не более 0,1 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида.

**Хлориды.** Не более 0,004 % (ОФС «Хлориды»). К 5 мл раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», прибавляют 5 мл воды.

**Тяжелые металлы.** Не более 0,0005 % (ОФС «Тяжёлые металлы»). Для определения используют 10 мл раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора».

**Железо.** Не более 0,002 % (ОФС «Железо»). 1,5 г субстанции растворяют в воде и доводят водой до 10 мл.

**Марганец.** 1,25 г субстанции растворяют в 5 мл воды, прибавляют 0,5 мл серной кислоты концентрированной, 0,2 мл 0,1 М раствора серебра нитрата и нагревают до кипения. Прибавляют 2 мл 20 % раствора аммония персульфата и снова нагревают до кипения.

Проводят контрольный опыт с 5 мл воды и теми же реактивами.

Оба раствора охлаждают и переносят в одинаковые пробирки. В пробирку с контрольным опытом прибавляют из микробюретки 0,01 М раствор калия перманганата до тех пор, пока окраска не сравняется с окраской испытуемого раствора. Сравнение окрасок проводят на белом фоне по оси пробирок.

1 мл 0,01 М раствора калия перманганата соответствует 0,11 мг марганца, которого в субстанции должно быть не более 0,004 %.

Если субстанция предназначена для производства лекарственных препаратов для парентерального применения, используют раствор сравнения без добавления 0,01 М раствора калия перманганата; в такой субстанции марганца не должно быть.

**Мышьяк.** Не более 0,0002 % (ОФС «Мышьяк»). Для определения используют 0,25 г субстанции.

**Потеря в массе при прокаливании.** От 48,0 до 52,0 %. Около 1,0 г (точная навеска) субстанции сушат в течение 2,5 ч при температуре от 100 до 105 °С, а затем прокалывают при температуре красного каления до постоянной массы.

**\*Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,07 ЕЭ на 1 мг магния сульфата (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции (концентрация 250 мг/мл), затем разводят его не менее чем в 100 раз.

**Микробиологическая чистота.** В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение.** Около 0,15 г субстанции (точная навеска) растворяют в 50 мл воды, прибавляют 5 мл аммиачного буферного раствора и титруют при энергичном перемешивании 0,05 М раствором натрия

эдетата до появления синего окрашивания (индикатор – кислотный хром черный специальный).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора натрия эдетата соответствует 12,32 мг магния сульфата  $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ .

**Хранение.** В хорошо укупоренной упаковке.

\*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора», «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанциях, предназначенных для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

## Цинка оксид Zinci oxidum

**ФС.2.2.0018.15**

Оксид цинка

ZnO

**Взамен ГФ X, ст. 736**

М. м. 81,41

Содержит не менее 99,0 % цинка оксида ZnO в пересчете на прокаленное вещество.

**Описание.** Белый или белый с желтоватым оттенком аморфный порошок без запаха. Поглощает углерода диоксид воздуха.

**Растворимость.** Легко растворим в уксусной кислоте разведенной 30 %, растворим в разведенных минеральных кислотах, практически нерастворим в воде и спирте 96 %.

### Подлинность

1. *Качественная реакция.* 0,05 г субстанции растворяют в 2 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %, прибавляют 8 мл воды и перемешивают. Полученный раствор дает характерные реакции на цинк (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

2. *Качественная реакция.* При прокаливании субстанция окрашивается в желтый цвет, а при охлаждении – снова белеет.

**Щелочность.** 1 г субстанции смешивают с 10 мл горячей воды, прибавляют 2 капли 1 % раствора фенолфталеина. При появлении розового окрашивания на обесцвечивание раствора должно расходоваться не более 0,3 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты.

**Карбонаты и нерастворимые в кислотах примеси.** К 0,5 г субстанции прибавляют 5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %; не должны выделяться пузырьки газа. Полученный раствор должен быть прозрачным и бесцветным.

**Железо, медь и алюминий.** К раствору, полученному в испытании на «Карбонаты и нерастворимые примеси», прибавляют 10 мл 10 % раствора аммиака; полученный раствор должен быть бесцветным и прозрачным.

**Потеря в массе при прокаливании.** Не более 1 %. Около 1,0 г (точная навеска) субстанции прокаливают до постоянной массы при 500 °С.

**Свинец.** 2 г субстанции растворяют в 25 мл уксусной кислоты разведенной 30 %, прибавляют 5 капель 5 % раствора калия хромата. Полученный раствор должен оставаться прозрачным.

**Мышьяк.** Не более 0,0002 % (ОФС «Мышьяк»). Для определения используют 0,25 г субстанции.

**Микробиологическая чистота.** В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение.** Около 0,7 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 50 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. 10,0 мл полученного раствора переносят в колбу вместимостью 250 мл, нейтрализуют 10 % раствором аммиака в присутствии 1 капли 0,1 % спиртового раствора метилового красного, прибавляют 5 мл буферного раствора аммония хлорида, рН 10, 0,90 мл воды и титруют 0,05 М раствором натрия эдетата до синего окрашивания (индикатор – 0,1 г индикаторной смеси или 6 – 7 капель кислотного хром черного специального).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора натрия эдетата соответствует 4,070 мг цинка оксида ZnO.

**Хранение.** В хорошо укупореженной упаковке.

## **Цинка сульфат** **Zinci sulfas**

### **ZnSO<sub>4</sub> · 7H<sub>2</sub>O**

**Описание.** Бесцветные прозрачные кристаллы или мелкокристаллический порошок без запаха. На воздухе выветривается. Водный раствор имеет кислую реакцию.

**Растворимость.** Очень легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте, медленно растворим в 10 ч глицерина.

**Подлинность.** 0,25 г препарата растворяют в 10 мл воды; полученный раствор дает характерные реакции на цинк и сульфаты.

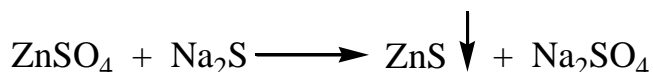
**Кислотность.** Раствор препарата (1:20) не должен окрашиваться в розовый цвет от прибавления 1 капли раствора метилового оранжевого.

**Хлориды.** 0,8 г препарата растворяют в 20 мл воды. 10 мл этого раствора должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,005 %).

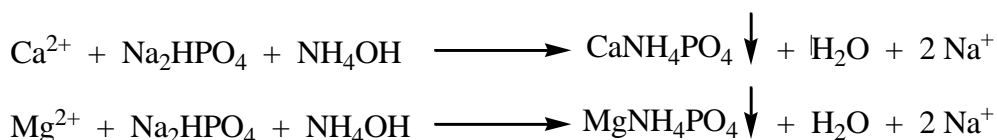
**Нитраты.** 0,25 г препарата растворяют в 5 мл разведенной серной кислоты. К раствору осторожно, по стенке пробирки, приливают раствор дифениламина; на границе слоев не должно появляться голубое кольцо.

**Алюминий, железо, медь.** 1,0 г препарата растворяют в 10 мл воды, прибавляют 10 мл раствора аммиака и оставляют на 30 мин. Раствор должен оставаться прозрачным и бесцветным.

**Другие тяжелые металлы.** Полученный выше аммиачный раствор делят на две части. К одной части прибавляют раствор сульфида натрия; должен образоваться осадок чисто белого цвета.



**Магний, кальций.** К другой части раствора прибавляют раствор фосфата натрия; раствор должен оставаться без изменения. Изменения будут наблюдаться при наличии реакции:



**Количественное определение.** Около 0,3 г препарата (точная навеска) растворяют в 100 мл воды, прибавляют 5 мл аммиачного буферного раствора и титруют 0,05 М раствором трилона Б до синего окрашивания (индикатор – кислотный хром черный специальный).

*1 мл 0,05 М раствора трилона Б соответствует 0,01438 г цинка сульфата, которого в препарате должно быть не менее 99,5 % и не более 101,0%.*

**Хранение.** Список Б. В хорошо закупоренной таре. Антисептическое и вяжущее средство.

**Бария сульфат**  
**Barii sulfas**

**ФС.2.2.0001.15**

**Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0222-07;  
взамен ФС 1222-97**

Сульфат бария  
 $\text{BaSO}_4$

М.м. 233,39

Содержит не менее 97,5 % бария сульфата  $\text{BaSO}_4$ .

**Описание.** Белый или почти белый порошок.

**Растворимость.** Практически не растворим в воде, разведенных кислотах и щелочах и органических растворителях.

**Подлинность**

*1. Качественная реакция.* 1 г субстанции кипятят в течение 5 мин с 10 мл раствора натрия карбоната. Осадок отфильтровывают и промывают 10 мл воды. Охлажденный фильтрат, нейтрализованный хлористоводородной кислотой разведенной 8,3 %, дает характерную реакцию на сульфаты. Определение проводят в соответствии с ОФС «Общие реакции на подлинность».

*2. Качественная реакция.* Осадок на фильтре обрабатывают 5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и фильтруют. К фильтрату прибавляют 1 мл серной кислоты разведенной 16 %; должен образоваться белый осадок.

**Кислотность или щелочность.** 5 г субстанции нагревают на водяной бане в течение 5 мин с 20 мл воды. После охлаждения раствор фильтруют. К 10 мл фильтрата прибавляют 0,05 мл 0,05 % раствора бромтимолового синего; окраска раствора должна изменяться от прибавления не более 0,5 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида или 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты.

**Кислоторастворимые вещества.** 20 г субстанции кипятят в течение 5 мин со смесью 90 мл воды и 10 мл уксусной кислоты ледяной. Охлаждают, доводят объем раствора до первоначального и фильтруют. 25 мл фильтрата упаривают сначала на водяной бане, а затем высушивают при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Масса полученного осадка не должна превышать 0,015 г (не более 0,3 %).

**Растворимые соли бария.** К 10 мл фильтрата, полученного в испытании на «Кислоторастворимые вещества», прибавляют 1 мл серной кислоты разведенной 16 %.

Через 1 ч опалесценция раствора должна быть не более опалесценции смеси 10 мл того же фильтрата и 1 мл воды.

**Сульфиды.** 10 г субстанции кипятят со смесью 30 мл воды и 10 мл хлористоводородной кислоты 25 %, закрыв колбу бумагой, смоченной раствором свинца(II) ацетата; бумага в течение 5 мин не должна темнеть.

**Хлориды.** Не более 0,02 % (ОФС «Хлориды»). 1 г субстанции кипятят в течение 5 мин с 20 мл свежепрокипяченной воды и фильтруют. К фильтрату прибавляют 80 мл воды. Для определения отбирают 10 мл полученного раствора.

**Сульфаты.** Не более 0,1% (ОФС «Сульфаты»). Для определения отбирают 10 мл раствора, полученного в испытании «Хлориды».

**Железо.** Не более 0,003 % (ОФС «Железо»). 2 г субстанции нагревают до кипения со смесью 5 мл хлористоводородной кислоты 25 % и 15 мл воды и фильтруют. Для анализа отбирают 10 мл фильтрата.

**Фосфаты.** 2 г субстанции нагревают до кипения с 10 мл азотной кислоты и после охлаждения фильтруют. К фильтрату прибавляют 5 мл 10 % раствора аммония молибдата; в течение 1 ч не должен образовываться желтый осадок.

**Сульфиты и другие восстанавливающие вещества.** 1 г субстанции смешивают с 10 мл воды, прибавляют 1 мл серной кислоты разведенной 16 % и 0,1 мл 0,1 % раствора калия перманганата; в течение 10 мин не должно наблюдаться обесцвечивание раствора.

**Тяжелые металлы.** Не более 0,001% (ОФС «Тяжёлые металлы»). Для анализа отбирают 10 мл фильтрата, полученного в испытании «Кислоторастворимые вещества».

**Мышьяк.** Не более 0,00005 % с использованием 1 г субстанции (ОФС «Мышьяк»).

**Микробиологическая чистота.** В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».



**Количественное определение.** Около 2 г (точная навеска) субстанции кипятят при перемешивании со 100 мл хлористоводородной кислоты 25 % в течение 15 мин. Осадок количественно переносят на двойной фильтр «синяя лента» и промывают горячей водой до отрицательной реакции на хлориды. Фильтр с осадком переносят во взвешенный тигель, осторожно озоляют, прокаливают при температуре 800 – 850 °С до постоянной массы и взвешивают. Масса должна составить не менее 97,5 % от исходной.

**Хранение.** В хорошо укупореженной упаковке.

### Контрольные вопросы

1. Какие реакции рекомендуются по ГФ XI для испытания подлинности лекарственных веществ кальция, магния, цинка?
2. Какими методами, кроме рекомендуемых ГФ XI, можно провести количественное определение цинка сульфата и кальция хлорида?
3. Как определить примесь солей марганца в магния сульфате?
4. Какие химические реакции выполняют при установлении в цинка сульфате примесей солей железа, меди, алюминия?
5. Кальция хлорид рекомендуется хранить в аптеках в форме 50% водных растворов. Чем это вызвано?
6. Можно ли отличить цинка окись от магния окиси прокаливанием этих лекарственных веществ?
7. Можно ли отличить кальция хлорид от магния сульфата по растворимости в воде и спирте 95%?
8. Соединения каких элементов V группы периодической системы используют в медицине? Каковы их формулы и латинские названия?
9. Какими химическими реакциями можно доказать подлинность висмута нитрата основного? Напишите уравнения химических реакций.
10. Какой метод анализа используют для количественного определения висмута нитрата основного?
11. Для каких целей применяют натрия нитрит в медицинской практике? Каковы условия хранения?
12. Каким методом проводится количественное определение натрия нитрита?
13. Какой объем 0,05 М раствора трилона Б потребуется на титрование 0,05 г цинка окиси (М. м. = 81,3)?
14. По результатам анализа содержание магния сульфата было равным 99,0%. На титрование было затрачено 15 мл 0,05 М раствора трилона Б. Какая масса вещества была взята для анализа (М. м. = 246,4)?

## Приложение. Тестовые задания для самоподготовки

### Лекарственные средства неорганической природы

**1. Определение подлинности неорганических лекарственных веществ по ГФ XI осуществляют реакциями**

- |                                    |               |
|------------------------------------|---------------|
| а) конденсации                     | г) обмена     |
| б) комплексообразования            | д) разложения |
| в) окислительно-восстановительными |               |

Установите соответствие между анализируемым ионом и реактивом, используемым ГФ XI для его обнаружения

- |                            |                                    |
|----------------------------|------------------------------------|
| <b>2. Кальций</b>          | а) бария хлорид                    |
| <b>3. Магний</b>           | б) кислота винная                  |
| <b>4. Натрий</b>           | в) натрия гидрофосфат              |
| <b>5. Сульфат</b>          | г) аммония оксалат                 |
| <b>6. Калий</b>            | д) цинк-уранилацетат               |
| <b>7. Висмут</b>           | е) калия гексацианоферрат (II)     |
| <b>8. Цинк</b>             | ж) аммония сульфид                 |
| <b>9. Бромид</b>           | з) хлорамин Б                      |
| <b>10. Железо закисное</b> | и) калия йодид                     |
|                            | к) натрия гексанитрокобальтат(III) |
|                            | л) натрия сульфидхлорид            |

**11. Фармакопейными реакциями подлинности на фосфаты являются реакции с**

- |                       |                       |
|-----------------------|-----------------------|
| а) аммония молибдатом | г) серебра нитратом   |
| б) дифениламино       | д) натрия гидроксидом |
| в) бария хлоридом     |                       |

Установите соответствие между общей примесью и реактивом, используемым для ее обнаружения

- |                     |                                |
|---------------------|--------------------------------|
| <b>12. Аммиак</b>   | а) бария хлорид                |
| <b>13. Цинк</b>     | б) калия гексацианоферрат (II) |
| <b>14. Кальций</b>  | в) натрия сульфид              |
| <b>15. Железо</b>   | г) кислота сульфосалициловая   |
| <b>16. Сульфаты</b> | д) натрия гидроксид            |
|                     | е) реактив Несслера            |
|                     | ж) аммония оксалат             |

**17. Испытание на отсутствие недопустимой примеси проводят в сравнении**

- а) с растворителем (водой очищенной)

- б) с раствором препарата без основного реактива
- в) с эталонным раствором на определяемую примесь

**18. Жидкость считают бесцветной, если она**

- а) не отличается по цвету от эталона цветности
- б) не отличается по цвету от воды (растворителя)
- в) не превышает по степени мутности эталон
- г) не содержит нерастворенных частиц, кроме единичных волокон

**19. Согласно ФС, с помощью соответствующего эталонного раствора в воде очищенной и в воде для инъекций определяют примесь**

- а) хлоридов
- б) сульфатов
- в) восстанавливающих веществ
- г) аммиака
- д) кальция
- е) тяжелых металлов

**20. Вода очищенная, используемая для приготовления нестерильных лекарственных препаратов, подвергается в аптеках испытаниям на отсутствие**

- а) нитратов и нитритов
- б) хлоридов
- в) сульфатов
- г) тяжелых металлов
- д) солей кальция

**21. Отсутствие примеси восстанавливающих веществ в воде очищенной устанавливают**

- а) по появлению синей окраски от прибавления раствора дифениламина
- б) по сохранению окраски раствора калия перманганата в среде кислоты серной
- в) по сохранению окраски раствора калия перманганата в среде кислоты хлороводородной
- г) по обесцвечиванию раствора калия перманганата в среде кислоты серной
- д) по обесцвечиванию раствора калия перманганата в среде кислоты хлороводородной

**22. ФС рекомендует открывать примесь нитратов и нитритов в воде очищенной**

- а) по обесцвечиванию раствора калия перманганата
- б) по реакции с кислотой серной концентрированной
- в) по реакции с раствором дифениламина
- г) по обесцвечиванию раствора калия перманганата в сернокислой среде
- д) по реакции с раствором дифениламина в среде кислоты серной концентрированной

**23. Для обнаружения примеси железа в магнезия пероксиде,**

**натрия тиосульфате используют реактив**

- а) калия гексацианоферрат (III)
- б) калия гексацианоферрат (II)
- в) кислоту сульфосалициловую
- г) натрия сульфид
- д) аммония оксалат

**24. Натрия сульфид используют для обнаружения общей примеси**

- а) солей цинка
- б) мышьяка
- в) солей кальция
- г) солей железа
- д) тяжелых металлов

**25. Укажите лекарственное вещество, которое представляет собой белый порошок, практически нерастворимый в воде, растворимый в разведенных минеральных кислотах**

- а) водорода пероксид
- б) магния пероксид
- в) кислота хлороводородная
- г) натрия хлорид
- д) натрия тиосульфат

**26. ФС в качестве стабилизатора раствора водорода пероксида используют**

- а) натрия бензоат
- б) кислоту бензойную
- в) натрия гидрокарбонат
- г) раствор натрия гидроксида
- д) кислоту хлороводородную

**27. Водорода пероксид проявляет окислительные свойства в реакции с**

- а) железа (III) хлоридом
- б) калия дихроматом
- в) калия перманганатом
- г) калия йодидом
- д) калия бромидом
- е) хлором

**28. Доказательство подлинности мочевины в препарате «Гидроперит» можно провести по реакции с**

- а) калия йодидом
- б) калия дихроматом
- в) натрия гидрофосфатом
- г) меди (II) сульфатом

**29. Отличить гидроперит от магния пероксида можно по**

- а) растворимости в воде
- б) реакции с меди (II) сульфатом
- в) реакции с натрия гидрофосфатом
- г) реакции с калия дихроматом
- д) реакции с калия йодидом

**30. В качестве реактивов для доказательства подлинности натрия тиосульфата используются**

- а) кислота пикриновая, кислота винная, серебра нитрат
- б) кислота пикриновая, кислота хлороводородная, серебра нитрат
- в) раствор аммиака, кислота винная, серебра нитрат

**31. В реакции с йодом натрия тиосульфат проявляет свойства**

- а) окислительные
- б) восстановительные
- в) комплексообразующие
- г) кислотные
- д) основные

**32. Реагирует с раствором йода, обесцвечивая его**

- а) натрия тетраборат
- б) натрия тиосульфат
- в) натрия хлорид
- г) магния сульфат
- д) кислота борная

**33. Общей реакцией подлинности для магния пероксида, магния сульфата и магния оксида является реакция с**

- а) калия дихроматом
- б) калия перманганатом
- в) бария хлоридом
- г) натрия гидрофосфатом
- д) кислотой хлороводородной

**34. Натрия тиосульфат, натрия нитрит и натрия гидрокарбонат можно идентифицировать одним реагентом**

- а) калия перманганатом
- б) кислотой хлороводородной
- в) серебра нитратом
- г) раствором йода
- д) раствором аммиака

**35. В реакции с калия дихроматом водорода пероксид проявляет свойства**

- а) комплексообразующие
- б) кислотные
- в) основные
- г) окислительные
- д) восстановительные

**36. Общим методом количественного определения раствора водорода пероксида, натрия нитрита, железа (II) сульфата является**

- а) ацидиметрия
- б) алкалиметрия
- в) йодометрия
- г) комплексонометрия
- д) перманганатометрия

**37. Общим методом количественного определения раствора водорода пероксида, натрия тиосульфата и меди (II) сульфата является**

- а) йодометрия
- б) ацидиметрия
- в) алкалиметрия
- г) перманганатометрия
- д) комплексонометрия

**38. Укажите возможные методы количественного определения**

**раствора водорода пероксида**

- а) комплексометрия и перманганатометрия
- б) алкалиметрия и йодометрия
- в) йодометрия и перманганатометрия
- г) аргентометрия и перманганатометрия
- д) алкалиметрия и аргентометрия

**39. Фактор эквивалентности водорода пероксида при определении перманганатометрическим методом равен**

- а) 1    б) 1/2    в) 1/4    г) 1/5    д) 2

**40. Йодометрический метод количественного определения водорода пероксида основан на свойствах ЛВ**

- а) окислительных                      г) основных
- б) восстановительных                д) комплексообразующих
- в) кислотных

**41. Для количественного определения гидроперита используют методы**

- а) алкалиметрия                      г) йодометрия
- б) комплексометрия                д) аргентометрия
- в) перманганатометрия

**42. Фактор эквивалентности натрия тиосульфата при определении йодометрическим методом равен**

- а) 1    б) 1/2    в) 2    г) 1/4

**43. Условия хранения водорода пероксида обусловлены его свойствами**

- а) разлагаться при нагревании
- б) разлагаться под действием света
- в) окисляться
- г) восстанавливаться

**44. Водные растворы водорода пероксида имеют реакцию среды**

- а) слабо-кислую
- б) нейтральную
- в) щелочную

**45. Количественное определение натрия бензоата - стабилизатора в растворе водорода пероксида - проводят методом**

- а) алкалиметрии                      г) йодометрии
- б) ацидиметрии                      д) гравиметрии
- в) аргентометрии

**46. Фактор эквивалентности магния пероксида при определении перманганатометрическим методом равен**

- а) 1    б) 2    в) 1/4    г) 1/5    д) 1/2

**47. Для количественного определения 30% -ного раствора натрия тиосульфата используют методы**

- а) аргентометрия                      г) перманганатометрия  
б) ацидиметрия                        д) рефрактометрия  
в) йодометрия

Установите соответствие между осадком соли серебра и его свойствами

**48. Серебра хлорид**                      а) желтый, нерастворимый в разведенной азотной кислоте, растворимый в растворе аммиака

**49. Серебра бромид**                      б) желтоватый творожистый, нерастворимый в разведенной азотной кислоте и трудно растворимый в растворе аммиака

**50. Серебра йодид**

**51. Серебра фосфат**                      в) белый творожистый, нерастворимый в разведенной азотной кислоте и растворимый в растворе аммиака

г) желтый, растворимый в разведенной азотной кислоте и в растворе аммиака

д) желтый творожистый, нерастворимый в разведенной азотной кислоте и в растворе аммиака

**52. Примесь трех ионов (бария, кальция, бромата) в лекарственном веществе «Натрия бромид» можно обнаружить одним реактивом**

- а) раствором натрия гидроксида                      г) раствором аммиака  
б) аммония оксалатом                                      д) кислотой серной  
в) кислотой хлороводородной

**53. Примесь йодидов в лекарственных веществах «Калия бромид» и «Натрия бромид» определяют с**

- а) кислотой серной концентрированной                      г) серебра нитратом  
б) калия перманганатом                                      д) хлорамином  
в) железа (III) хлоридом

**54. Примесь калия в натрия хлориде обнаруживают реакцией с**

- а) кислотой хлороводородной                      г) бария хлоридом  
б) кислотой винной                                      д) серебра нитратом  
в) натрия гидрофосфатом

**55. Раствор натрия хлорида (1:10) считают бесцветным, если он**

- а) не отличается по окраске от эталонного раствора хлор-иона

- б) не превышает степень мутности эталонного раствора хлор-иона
- в) не отличается по цвету от эталона 5а
- г) не отличается по цвету от растворителя (воды очищенной)

**56. Железа (III) хлорид используют для доказательства подлинности**

- а) калия йодида
- б) калия хлорида
- в) натрия нитрита
- г) натрия бромида
- д) калия бромида
- е) натрия йодида

**57. В качественном анализе калия йодида можно использовать реакции с**

- а) винной кислотой, серебра нитратом, цинк-уранилацетатом
- б) натрия гидрофосфатом, натрия нитритом, серебра нитратом
- в) винной кислотой, серебра нитратом, натрия нитритом

**58. Для доказательства подлинности натрия йодида используются реактивы**

- а) кислота винная, натрия нитрит, железа (III) хлорид
- б) цинк-уранилацетат, натрия нитрит, железа (III) хлорид
- в) бария хлорид, цинк-уранилацетат, натрия нитрит

**59. В качестве реактивов для доказательства подлинности калия бромида используют**

- а) серебра нитрат
- б) кислоту винную
- в) хлорамин Б
- г) натрия гексанитрокобальтат
- д) кислоту пикриновую
- е) натрия нитрит

**60. При добавлении к раствору натрия йодида раствора серебра нитрата и кислоты азотной разведенной образуется**

- а) желтый осадок, растворимый в азотной кислоте
- б) желтый осадок, нерастворимый в азотной кислоте, растворимый в растворе аммиака
- в) белый осадок, растворимый в азотной кислоте, нерастворимый в растворе аммиака
- г) белый осадок, нерастворимый в азотной кислоте и растворе аммиака
- д) желтый осадок, нерастворимый в азотной кислоте и растворе аммиака

**61. Для доказательства подлинности калия йодида можно использовать реакции с**

- а) натрия нитритом
- б) кислотой серной концентрированной
- в) железа (III) хлоридом
- г) винной кислотой
- д) серебра нитратом



Установите соответствие между реактивом и эффектом реакции его взаимодействия с калия йодидом

- 62. Серебра нитрат** а) окрашивание хлороформного слоя в желто-  
**63. Железа (III) хлорид** бурый цвет  
б) окрашивание хлороформного слоя в фиолетовый цвет  
**64. Кислота винная**  
**65. Натрия нитрит** в) обесцвечивание реактива  
г) образование желтого осадка  
д) образование белого осадка

**66. Раствор кислоты хлороводородной от раствора натрия хлорида можно отличить по реакции с**

- а) марганца диоксидом г) индикатором метиловым  
оранжевым  
б) цинк-уранилацетатом д) серебра нитратом  
в) кислотой пикриновой

**67. В химических реакциях проявляет свойства как окислителя, так и восстановителя**

- а) натрия бромид г) меди (II) сульфат  
б) натрия нитрит д) водорода пероксид  
в) серебра нитрат е) йод

**68. Йод от калия йодида можно отличить по**

- а) внешнему виду г) реакции с натрия тиосульфатом  
б) растворимости в воде д) реакции с кислотой винной  
в) реакции с крахмалом

**69. Йод хранят в банках темного стекла с притертыми пробками, в прохладном, защищенном от света месте, так как при его хранении он может**

- а) гидролизироваться г) восстанавливаться  
б) улетучиваться д) поглощать диоксид углерода  
в) терять кристаллизационную воду

**70. Адсорбционные индикаторы применяются в методе количественного анализа**

- а) меркуриметрия г) аргентометрия  
б) броматометрия д) комплексонометрия  
в) кислотно-основное титрование в водной среде

**71. Точку эквивалентности в методах аргентометрии устанавливают по**

- а) появлению окраски раствора
- б) исчезновению окраски раствора
- в) образованию окрашенного осадка
- г) появлению окрашивания осадка в результате адсорбции индикатора
- д) окраске избыточной капли титрованного раствора

**72. В качестве индикатора в методе Фольгарда используют**

- а) калия хромат
- б) натрия эозинат
- в) кристаллический фиолетовый
- г) железно-аммониевые квасцы
- д) дифенилкарбазон

**73. Укажите реакцию среды, необходимую при определении галогенидов по методу Мора**

- а) слабо-щелочная или нейтральная
- б) кислая
- в) сильно-щелочная
- г) сильно-кислая

**74. В качестве индикаторов в методе Фаянса используются**

- а) калия хромат
- б) бромфеноловый синий
- в) железно-аммониевые квасцы
- г) натрия эозинат
- д) крахмал

**75. Броматометрический метод количественного определения калия йодида основан на свойствах ЛВ**

- а) окислительных
- б) восстановительных
- в) комплексообразующих
- г) кислотных
- д) основных

**76. Укажите реакции, которые относятся к количественному определению галогенидов видоизмененным методом Фольгарда**

- а)  $\text{NaBr} + \text{AgNO}_3 \rightarrow \text{AgBr} + \text{NaNO}_3$
- б)  $\text{AgNO}_3 + \text{NH}_4\text{SCN} \rightarrow \text{AgSCN} + \text{NH}_4\text{NO}_3$
- в)  $\text{Fe}(\text{SCN})_3 + 3\text{AgNO}_3 \rightarrow 3\text{AgSCN} + \text{Fe}(\text{NO}_3)_3$
- г)  $3\text{NH}_4\text{SCN} + \text{FeNH}_4(\text{SO}_4)_2 \rightarrow \text{Fe}(\text{SCN})_3 + 2(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$

**77. Укажите возможные методы количественного определения калия йодида**

- а) аргентометрия, вариант Мора
- б) аргентометрия, вариант Кольтгофа
- в) аргентометрия, вариант Фаянса
- г) броматометрия
- д) меркуриметрия

**78. Меркуриметрический метод количественного определения натрия хлорида основан на его свойстве**

- а) нейтрализоваться
- б) окисляться
- в) восстанавливаться
- г) образовывать труднорастворимые соединения
- д) образовывать растворимые малодиссоциирующие соединения

**79. Укажите уравнение реакции, которое соответствует взаимодействию избыточного количества титранта с индикатором в методе Фольгарда**

- а)  $\text{Fe}(\text{SCN})_3 + 3 \text{AgNO}_3 \rightarrow 3\text{AgSCN} + \text{Fe}(\text{NO}_3)_3$
- б)  $\text{K}_2\text{CrO}_4 + 2\text{AgNO}_3 \rightarrow \text{Ag}_2\text{CrO}_4 + 2\text{KNO}_3$
- в)  $3 \text{NH}_4\text{SCN} + \text{FeNH}_4(\text{SO}_4)_2 \rightarrow \text{Fe}(\text{SCN})_3 + 2(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$
- г)  $\text{AgNO}_3 + \text{NH}_4\text{SCN} \rightarrow \text{AgSCN} + \text{NH}_4\text{NO}_3$

**80. В основе количественного определения йодидов по методу Кольтгофа лежит реакция**

- а) образования растворимого труднорастворимого соединения
- б) образования труднорастворимого соединения
- в) окисления йодид-иона до свободного йода
- г) образования комплексного соединения

Установите соответствие между условиями определения галогенидов аргентометрическим методом и его названием

- |   |                                   |
|---|-----------------------------------|
| <b>81.</b> хлоридов и бромидов в нейтральной среде с индикатором калия хроматом   | а) Кольтгофа.                     |
| <b>82.</b> йодидов в уксуснокислой среде с индикатором эозина натрия  | б) Фаянса                         |
| <b>83.</b> йодидов в сернокислой среде в присутствии калия йодата и крахмала  | в) Мора                           |
| <b>84.</b> хлоридов, бромидов, реже йодидов в уксуснокислой среде с индикатором бромфеноловым синим                                     | г) Фольгарда                      |
| <b>85.</b> бромидов, реже хлоридов и йодидов по избытку серебра нитрата в азотнокислой среде с индикатором железно-аммонийными квасцами | д) видоизмененный метод Фольгарда |

**86. Тиоцианатный метод применяется для количественного определения ЛВ**

- |                    |                         |
|--------------------|-------------------------|
| а) колларгола      | г) алюминия фосфата     |
| б) протаргола      | д) железа (II) сульфата |
| в) серебра нитрата |                         |

**87. Укажите условия количественного определения галогенидов меркуриметрическим методом**

- а) прямое титрование в серноокислой среде в присутствии калия йодата и крахмала
- б) прямое титрование в азотноокислой среде в присутствии дифенилкарбазона
- в) прямое титрование в азотноокислой среде в присутствии аммония тиоцианата и железо-аммониевых квасцов
- г) прямое титрование в уксусноокислой среде в присутствии адсорбционного индикатора
- д) прямое титрование в нейтральной или слабо-щелочной среде в присутствии калия хромата

**88. В методах кислотно-основного титрования используют индикаторы**

- а) хромовый темно-синий
- б) фенолфталеин
- в) железо-аммониевые квасцы
- г) ксилолово-оранжевый
- д) метиловый оранжевый

Установите соответствие между ЛВ и фактором эквивалентности при определении меркуриметрическим методом

- 89. Натрия хлорид** а) 1/2
- 90. Кальция хлорид** б) 1
- 91. Калия йодид** в) 2

**92. Основное фармакологическое действие натрия бромида**

- а) антиаритмическое
- б) антисептическое
- в) антацидное
- г) седативное

Установите соответствие между ЛВ и формой его выпуска

- 93. Калия йодид** а) таблетки по 0,25 г
- 94. Натрия хлорид** б) мазь 10%
- 95. Магния сульфат** в) раствор для инъекций 0,9%
- г) раствор для инъекций 25%

**96. Натрия тетраборат от кислоты борной можно отличить**

- а) по значению рН водного раствора
- б) по внешнему виду
- в) по реакции с этанолом
- г) по реакции с кислотой пикриновой
- д) по окрашиванию пламени горелки

**97. Укажите, какие лекарственные вещества взаимодействуют с**

**разведенными минеральными кислотами с выделением газообразных продуктов**

- а) лития карбонат
- б) цинка оксид
- в) натрия тиосульфат
- г) натрия бромид
- д) натрия нитрит

**98. Общими реагентами для доказательства подлинности кислоты борной и натрия тетрабората являются**

- а) этанол; кислота хлороводородная
- б) этанол; кислота пикриновая
- в) крахмал; куркумин
- г) этанол; куркумин

**99. ЛВ, водные растворы которых имеют кислую реакцию среды, указаны в ряду**

- а) натрия тетраборат, кислота хлороводородная, водорода пероксид
- б) натрия гидрокарбонат, цинка сульфат, водорода пероксид
- в) кальция хлорид, натрия тетраборат, кислота хлороводородная
- г) натрия хлорид, кислота борная, цинка сульфат
- д) кислота борная, цинка сульфат, водорода пероксид

**100. Отличить раствор натрия гидрокарбоната от раствора натрия карбоната можно**

- а) по индикатору лакмусу
- б) по индикатору фенолфталеину
- в) по реакции с насыщенным раствором магния сульфата при нагревании
- г) по реакции с уксусной кислотой
- д) по реакции с минеральной кислотой

**101. Фармакопейной реакцией подлинности на гидрокарбонат-ион является реакция с**

- а) бария хлоридом
- б) серебра нитратом
- в) кислотой хлороводородной
- г) кальция хлоридом
- д) аммония гидроксидом

**102. В реакции с куркумином кислота борная проявляет свойства**

- а) окислительные
- б) восстановительные
- в) осадительные
- г) комплексообразующие
- д) основные

**103. При взаимодействии кислоты борной с этанолом протекает реакция**

- а) комплексообразования
- б) окислительно-восстановительная
- г) осаждения
- д) полимеризации

в) этерификации

**104. В основе количественного определения, доказательства подлинности и применения натрия гидрокарбоната лежит реакция**

- |                             |                |
|-----------------------------|----------------|
| а) окисления-восстановления | г) разложения  |
| б) комплексообразования     | д) конденсации |
| в) осаждения                |                |

**105. В качестве индикатора при ацидиметрическом определении натрия гидрокарбоната используется**

- |                        |                           |
|------------------------|---------------------------|
| а) фенолфталеин        | г) ксиленоловый оранжевый |
| б) дифенилкарбазон     | д) крахмал                |
| в) метиловый оранжевый |                           |

ОТВЕТЫ на тестовые задания

1	бвгд	36	д	71	абвг
2	г	37	а	72	г
3	в	38	в	73	а
4	д	39	б	74	бг
5	а	40	а	75	б
6	бк	41	вг	76	авг
7	ил	42	а	77	бвгд
8	ел	43	абвг	78	д
9	з	44	а	79	в
10	ж	45	б	80	б
11	аг	46	д	81	в
12	де	47	вд	82	б
13	б	48	в	83	а
14	ж	49	б	84	б
15	г	50	д	85	г
16	а	51	г	86	абв
17	б	52	д	87	б
18	б	53	в	88	бд
19	г	54	б	89	б
20	бвд	55	г	90	а
21	б	56	ае	91	б
22	д	57	в	92	г
23	в	58	б	93	а
24	д	59	абвг	94	в
25	б	60	д	95	г
26	а	61	абвгд	96	абгд
27	бгд	62	г	97	авд
28	г	63	б	98	г
29	абв	64	д	99	д
30	б	65	б	100	бв
31	б	66	бвг	101	в
32	б	67	бде	102	г
33	г	68	абвгд	103	в
34	б	69	бг	104	г
35	г	70	г	105	в

## СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

### Перечень основной литературы

1.	Беликов В. Г. Фармацевтическая химия : учебное пособие / В. Г. Беликов . - 4-е изд., перераб. и доп.. - М. : МЕДпресс-информ, 2007. - 615 с.
2.	Беликов В. Г. Фармацевтическая химия : учебное пособие / В. Г. Беликов . - 4-е изд., перераб. и доп. - М.: МЕДпресс-информ, 2008. - 615 с.
3.	Беликов В. Г. Фармацевтическая химия : В 2 ч: Учебник для студ. фарм. вузов и факультетов / В. Г. Беликов ; Изд. организация Пятигорская государственная фармацевтическая академия . - 3-е изд., перераб. и доп.. - Пятигорск : Б.и., 2003. - 720 с.
4.	Фармацевтическая химия : учебное пособие / под ред. А. П. Арзамасцев. – 2-е изд., испр. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 640 с.
5.	Фармацевтическая химия : учебное пособие[Электронный ресурс] / под ред. А. П. Арзамасцев. – 2-е изд., испр. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 640 с.- режим доступа «Консультант студента»
6.	Государственная фармакопея Российской Федерации[Электронный ресурс] /XIII Т. 1-3.: М.: - 2015. – 704 с.
7.	Плетенёва Т.В. и др. Контроль качества лекарственных средств: учебник[Электронный ресурс]. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 560 с. – Режим доступа: ЭБС Консультант студента
8.	Стандартизация и контроль качества лекарственных средств: учебное пособие[Электронный ресурс]/ Н.А. Тюкавкина, А.С. Берлянд, Т.Е. Елизарова и др.; Под ред. Н.А. Тюкавкиной. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 384 с.
9.	Приказ Минздрава России от 26.10.2015 N 751н "Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность"[Электронный ресурс]

### Перечень дополнительной литературы

1.	Беликов В. Г. Синтетические и природные лекарственные средства : краткий справочник / В. Г. Беликов . - М. : Высшая школа, 1993. - 720 с.
2.	Лабораторные работы по фармацевтической химии : Учебное пособие / В. Г. Беликов, И. Я. Куль, Г. И. Лукьянчикова, А. С. Саушкина и С. Г. Тираспольская ; под ред. Е. Н. Вергейчик и Е. В. Компанцева ; Изд. организация Пятигорская государственная фармацевтическая академия . - 2-е изд., перераб. и доп.. - Пятигорск : Б.и., 2003. (2003) - 342 с.
3.	Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии : учебное пособие / Э. Н. Аксенова и О. П. Андрианова ; под ред. А. П. Арзамасцев . - 3-е изд., перераб. и доп.. - М. : Медицина, 2004. (2004) - 384 с
4.	Глущенко Н. Н. Фармацевтическая химия : учебник / Н. Н. Глущенко, Т. В. Плетенева и В. А. Попков . - М. : Академия, 2004. (2004) - 384 с