

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

Кафедра фармацевтической химии и фармакогнозии

**Фармакопейный анализ органических
лекарственных веществ**

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

**Нижний Новгород
2018**

УДК 615.31:547

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 органических лекарственных веществ : учебное пособие / Н.Б. Мельникова, О.Е. Жильцова, В.М. Музыкаина и др. – Нижний Новгород: Изд-во «ПИМУ», 2018. – 84 с.

Методические рекомендации к лабораторно-практическим занятиям составлены для студентов 3 курса фармацевтического факультета по изучению особенностей фармакопейного анализа органических лекарственных веществ. В пособии рассмотрены методики оценки качества органических 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. Общие реакции на подлинность органических лекарственных веществ. Анализ спиртов и их производных	4
Занятие 2. Анализ лекарственных веществ производных простых и сложных эфиров	13
Занятие 3. Анализ лекарственных веществ производных альдегидов	16
Занятие 4. Анализ лекарственных веществ производных карбоновых кислот алифатического ряда	20
Занятие 5. Фармакопейный анализ углеводов	31
Занятие 6. Анализ лекарственных веществ производных лактонов ненасыщенных полиоксикарбоновых кислот	40
Занятие 7. Анализ лекарственных веществ производных фенолов.....	43
Занятие 8. Анализ лекарственных веществ ароматических карбоновых кислот, их солей и сложных эфиров	49
Занятие 9. Анализ лекарственных веществ производных аминокислот ароматического ряда	60
Занятие 10. Анализ лекарственных веществ производных бензолсульфонамида.....	67
Приложение. Тестовые задания для самоконтроля	75
Список рекомендуемой литературы	84

**Общие реакции на подлинность органических лекарственных веществ.
Анализ спиртов и их производных**

Цель занятия:

- освоить методики выполнения общих реакций на подлинность органических лекарственных веществ в соответствии с ГФ XIII.
- изучить свойства и особенности анализа лекарственных веществ, содержащих спирт;
- освоить и приобрести практические навыки по оценке качества лекарственных веществ, содержащих спирт;
- освоить и приобрести практические навыки по оценке качества лекарственных веществ по плотности.

Конкретные задачи занятия:

- идентификация органических соединений по функциональным группам.
- ответить на вопросы входного контроля;
- изучить физические и химические свойства спиртов;
- количественное определение спирта в фармацевтических препаратах.
- определить качество спирта этилового и глицерина по показателям “Описание”, “Подлинность”, “Растворимость”, “Плотность”.

Объекты исследования (по теме – подлинность): стрептоцид, калия ацетат, натрия бензоат, натрия салицилат, натрия цитрат, кислота винная.

Объекты исследования (по теме – спирты): глицерин, этиловый спирт, настойка пустырника, настойка валерианы, настойка боярышника.

Вопросы входного контроля:

- формулы, латинские, русские и химические названия (спирта этилового, глицерина);
- физические и химические свойства спиртов;
- фармакологическое действие, формы выпуска, применение, условия хранения;
- определение плотности;
- количественное определение спирта в фармацевтических препаратах;

Задание на занятие:

1. Каждый студент проводит подлинность органических лекарственных веществ.
2. Группа студентов получает для фармакопейного анализа образец для оценки качества по отдельным показателям. Необходимо:

- Провести количественное определение спирта в фармацевтических препаратах.
- Оценить качество спирта этилового по показателям “Описание”, “Подлинность”, “Растворимость”, “Плотность”, “Хлориды, сульфаты, тяжелые металлы”, “Дубильные и другие экстрактивные вещества”.
- Оценить качество глицерина по показателям “Описание”, “Подлинность”, “Испытание на чистоту” и “Удельный вес”.
- Результаты оформить в таблицу.

Результаты оформить в виде таблицы (на подлинность).

Лекарственное вещество (латинское название и структурная формула)	Функциональная группа	Уравнение химической реакции

Амины ароматические первичные.

Массу 0,05 г стрептоцида растворяют в 1 мл разведенной соляной кислоты, охлаждают во льду, прибавляют 2 мл 1%-ного раствора нитрита натрия и взбалтывают. Полученный раствор приливают к 1 мл щелочного раствора р-нафтола, содержащего 0,5 г ацетата натрия; появляется вишнево-красное окрашивание или образуется оранжево-красный осадок.

Ацетаты.

А. Нагревают 2 мл 2%-ного раствора калия ацетата с равным объемом концентрированной серной кислоты и 0,5 мл этанола. Ощущается запах этилацетата.

Б. К 2 мл нейтрального 2%-ного раствора калия ацетата прибавляют 0,2 мл раствора хлорида железа (III). Появляется красно-бурое окрашивание, исчезающее при прибавлении разведенных минеральных кислот.

Бензоаты.

К 2 мл нейтрального 1%-ного раствора натрия бензоата прибавляют 0,2 мл раствора хлорида железа (III); образуется осадок розовато-желтого цвета, растворимый в эфире.

Салицилаты.

К 2 мл нейтрального 0,5%-ного раствора натрия салицилата прибавляют 2 капли раствора хлорида железа (III); появляется сине-фиолетовое или красно-фиолетовое окрашивание, которое сохраняется при прибавлении небольшого объема уксусной кислоты, но исчезает при добавлении разведенной соляной кислоты. При этом выделяется белый кристаллический осадок салициловой кислоты.

Тартраты.

А. К 1 мл свежеприготовленного 2%-ного раствора винной кислоты прибавляют кристаллик хлорида калия, 0,5 мл 95% спирта; образуется белый кристаллический осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах и растворах едких щелочей.

Б. Нагревают 0,25 мл свежеприготовленного 2%-ного раствора винной кислоты с 1 мл концентрированной серной кислоты и несколькими кристаллами резорцина; через 15—30 с появляется вишнево-красное окрашивание.

Цитраты.

А. К 1 мл нейтрального 1 %-ного раствора натрия цитрата прибавляют 1 мл раствора хлорида кальция; раствор остается прозрачным. При последующем кипячении появляется белый осадок, растворимый в разведенной хлористоводородной кислоте.

Б. К ~0,002 г натрия цитрата прибавляют 0,5 мл уксусного ангидрида и нагревают. Через 20—40 с появляется красное окрашивание.

Определение концентрации спирта в настойках.

Определение производится по показателю преломления и плотности настойки. Величина показателя преломления настойки складывается из показателя преломления воды, спирта и экстрактивных веществ.

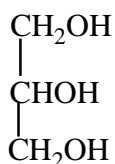
Формула расчета концентрации этилового спирта в настойках следующая:

$$X = 963 \cdot (n - n_0) + 353 \cdot (\rho_0 - \rho)$$

где 963 и 353 — эмпирические коэффициенты; n — показатель преломления настойки; n_0 — показатель преломления воды; ρ — плотность настойки; ρ_0 — плотность воды.

ГФ XIII

Глицерин Glycerolum



Пропан-1,2,3-триол

$\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$

М.в. 92,09

Содержит не менее 98,0 % и не более 101,0 % глицерина $\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ в пересчете на безводное вещество.

Описание. Прозрачная бесцветная или почти бесцветная, сиропообразная жидкость без запаха. Гигроскопичен.

Растворимость. Смешивается с водой и спиртом 96%, мало растворим в ацетоне, практически нерастворим в жирных маслах.

Подлинность.

1. *ИК-спектр.* Инфракрасный спектр жидкой пленки субстанции, снятый между пластинками калия бромид, в области частот от 4000 до 400 см⁻¹, по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра глицерина.

2. *Качественная реакция.* 0,5 мл субстанции нагревают под тягой с 1 г калия гидросульфата. Выделяющийся акролеин обнаруживают по почернению фильтровальной бумаги, пропитанной щелочным раствором калия тетраодометкурата (II).

3. *Качественная реакция.* К 1 мл субстанции прибавляют 0,5 мл азотной кислоты концентрированной и перемешивают; прибавляют 0,5 мл 10,6% раствора калия дихромата. На границе раздела жидкостей образуется кольцо синего цвета; синяя окраска не должна диффундировать в нижний слой в течение 10 мин.

Плотность. Не менее 1,244 г/см³ (ОФС «Плотность»).

***Прозрачность раствора.** 50 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой, свободной от углерода диоксида, до метки; раствор должен быть прозрачным.

***Цветность раствора.** К 10 мл раствора, полученного в испытании на «Прозрачность раствора» прибавляют 25 мл воды; раствор должен быть бесцветным.

Кислотность или щелочность. К 50 мл раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», прибавляют 0,5 мл 0,1% раствора фенолфталеина; раствор должен быть бесцветным. Розовое окрашивание должно появиться при прибавлении не более 0,2 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида.

Родственные примеси. Определение проводят методом газовой хроматографии (ГФ).

Альдегиды. Не более 0,001%.

Эфиры. К конечному раствору, полученному в испытании на «Кислотность и щелочность раствора», прибавляют 10 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида. Полученный раствор кипятят с обратным холодильником в течение 5 мин и охлаждают. Прибавляют 0,5 мл 0,1 % раствора фенолфталеина и титруют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты.

Окраска раствора должна изменяться от прибавления не менее 8 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты.

Галогенсодержащие соединения. Не более 0,0035%.

К 10 мл раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», прибавляют 1 мл 8,5 % раствора натрия гидроксида, 5 мл воды и 50 мг никель-алюминиевого сплава, свободного от галогенов. Нагревают на водяной бане в течение 10 мин, охлаждают и отфильтровывают. Колбу и фильтр ополаскивают водой до получения 25 мл фильтрата. К 5 мл фильтрата прибавляют 4 мл спирта 96%, 2,5 мл воды, 0,5 мл азотной кислоты концентрированной и 0,05 мл 1,7 % раствора серебра нитрата, перемешивают и оставляют на 2 мин (испытуемый раствор).

Одновременно готовят раствор сравнения, прибавляя к 7 мл 0,005% раствора хлорид-иона, 4 мл спирта 96%, 0,5 мл воды, 0,5 мл азотной кислоты концентрированной и 0,05 мл 1,7% раствора серебра нитрата, перемешивают и оставляют на 2 мин.

Опалесценция испытуемого раствора должна быть не интенсивнее опалесценции раствора сравнения.

Раствор хлорид-иона 0,0005%. 0,824 г натрия хлорида растворяют в воде в мерной колбе 1000 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. 1,0 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Раствор используют свежеприготовленным.

Сахара. К 10 мл раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», прибавляют 1 мл серной кислоты разведенной 9,8% и нагревают на водяной бане в течение 5 мин. Прибавляют 3 мл 8,5 % раствора натрия гидроксида, приготовленного с использованием воды, свободной от углерода диоксида, и перемешивают. По каплям добавляют 1 мл свежеприготовленного 12,5% раствора меди (II) сульфата. Раствор окрашивается в синий цвет. При дальнейшем нагревании раствора на водяной бане в течение 5 мин не должен появиться осадок, окраска раствора должна оставаться синей.

Вода. Не более 2,0 % (ОФС «Определение воды»). Определение проводят из точной навески около 1,0 г субстанции.

Хлориды. Не более 0,001 % (ОФС «Хлориды»). 20 г субстанции смешивают с 60 мл воды, доводят объем раствора водой до 100 мл и перемешивают.

Сульфаты. Не более 0,005% (ОФС «Сульфаты»). Для определения используют раствор, полученный в испытании «Хлориды».

Тяжелые металлы. Не более 0,005% (ОФС «Тяжелые металлы»). Для определения используют раствор, полученный в испытании «Хлориды».

Железо. Не более 0,015% (ОФС «Железо»). Для определения используют раствор, полученный в испытании «Хлориды».

Мышьяк. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Мышьяк», метод 2, способ А.

Сульфатная зола. Не более 0,01% (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 10,0 г (точная навеска) субстанции.

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

Количественное определение. К около 0,075 г (точная навеска) прибавляют 45 мл воды, 25 мл смеси 0,1 М раствора серной кислоты и 0,1 М раствора натрия перйодата (1:20) и перемешивают. Полученный раствор оставляют в защищенном от света месте на 15 мин. Затем прибавляют 5 мл 50% раствора этиленгликоля, перемешивают, оставляют в защищенном от света месте на 20 мин и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида (индикатор – 0,5 мл 0,1% раствора фенолфталеина).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 9,209 мг глицерина $C_3H_8O_3$.

Хранение. В плотно укупоренной упаковке.

*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора» и «Цветность раствора» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

ГФ XIII

Спирт этиловый 95%, 96%

Этанол (Ethanolum)

ФС.2.1.0036.15

C_2H_6O

Настоящая фармакопейная статья распространяется на спирт этиловый 95% и спирт этиловый 96 %, вырабатываемый из различных видов сахар- и крахмалсодержащего пищевого сырья и применяемый для производства/изготовления стерильных и нестерильных лекарственных форм.

Описание. Прозрачная бесцветная, подвижная, жидкость с характерным спиртовым запахом.

Растворимость. Смешивается с водой, эфиром, хлороформом, ацетоном и глицерином во всех отношениях.

Подлинность.

1. *Качественная реакция.* 2 мл субстанции смешивают с 0,5 мл уксусной кислоты ледяной и 1 мл серной кислоты концентрированной и нагревают до кипения; должен появиться характерный запах этилацетата.

2. *Качественная реакция.* 0,5 мл субстанции смешивают с 5 мл 10% раствора натрия гидроксида, прибавляют 2 мл 0,05 М раствора йода; должен появиться запах йодоформа и постепенно образуется желтый осадок.

Плотность.

Спирт этиловый 95%: от 0,808—0,812 г/см³, (при 20° С, ОФС «Плотность»).

Спирт этиловый 96%: от 0,804—0,811 г/см³, (при 20° С, ОФС «Плотность»).

Прозрачность. Смесь равных объемов субстанции и воды должна быть прозрачной (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность. Субстанция должна быть бесцветной (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

Кислотность или щелочность. К 20 мл субстанции прибавляют 25 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды и 0,1 мл 1% раствора фенолфталеина. Раствор остается бесцветным и окрашивается в розовый цвет, устойчивый в течение 30 с, при прибавлении не более 0,2 мл 0,05 М раствора натрия гидроксида

Хлориды. Не более 0,001% (ОФС «Хлориды»). 6 мл субстанции разбавляют водой до 30 мл.

Сульфаты. Не более 0,005% (ОФС «Сульфаты»). Для определения используют раствор, приготовленный в испытании «Хлориды».

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

Метанол. Не более 0,02% (о/о) в пересчете на спирт этиловый безводный.

Определение проводят методом газовой хроматографии (ГХ).

Альдегиды. Не более 0,00025% (о/о) (не более 2 мг/л) в пересчете на спирт этиловый безводный.

Определение проводят методом ГХ.

Сложные эфиры. Не более 0,011% (о/о, не более 10 мг/л) в пересчете на спирт этиловый безводный. Определение проводят методом ГХ.

Сивушное масло. Не более 0,0006% (о/о) (не более 5 мг/л) в пересчете на спирт этиловый безводный.

Определение проводят методом газовой хроматографии (ГХ).

Фурфурол. В градуированный цилиндр с притертой пробкой помещают 10 мл субстанции, прибавляют 0,5 мл свежеперегнанного анилина, 2 мл ледяной уксусной кислоты, закрывают пробкой и перемешивают. Через 20 мин смесь должна оставаться бесцветной.

Восстанавливающие вещества.

Раствор кобальта хлорида. 2,5 г кобальта хлорида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в воде, приливают 0,1 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Раствор калия дихромата. 0,100 г растертого калия дихромата, предварительно высушенного до постоянной массы при температуре 100–105° С, растворяют в воде в мерной колбе вместимостью 500 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Эталонный раствор. 5 мл раствора хлорида кобальта помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 7 мл раствора калия дихромата, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

0,02% раствор калия перманганата. 0,02 г калия перманганата растворяют в 100 мл воды.

Цилиндр с притертой пробкой ополаскивают испытуемым спиртом, вносят 50 мл субстанции и погружают на 10 минут в водяную баню с температурой 15°С таким образом, чтобы уровень воды в бане был выше уровня спирта в цилиндре. Прибавляют 1 мл 0,02% раствора перманганата калия, закрывают цилиндр пробкой, перемешивают и вновь погружают в баню. При стоянии красно-фиолетовая окраска смеси постепенно изменяется и должна достигнуть окраски эталонного раствора в течение 20 минут.

Нелетучие вещества. Не более 0,01%. 100 мл субстанции выпаривают досуха на водяной бане и сушат при 100—105°С до постоянной массы; остаток не должен превышать 1 мг. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

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

Хранение. В хорошо закупоренной таре, вдали от огня.

Определение концентрации спирта в спирто-водных растворах

В водных растворах этилового спирта линейная зависимость показателя преломления и концентрации наблюдается в пределах до 50—60 %. При установлении крепости спирта в более концентрированных растворах

следует их предварительно разбавить и при расчетах концентрации учитывать разведение.

При определении показателя преломления спирто-водных растворов следует на призму рефрактометра наносить не менее 5—7 капель и измерять величину n немедленно во избежание ошибки, связанной с летучестью спирта. Исследование необходимо проводить при температуре 20°C. Если оно осуществляется не при 20°C, следует вносить поправки на температуру. Величины поправок показателя преломления на 10°C представлены в табл.1.

Если определение проводится при температуре выше 20 °C, то поправку прибавляют к найденной величине показателя преломления; если анализ проводится при температуре ниже 20°C, поправку вычитают.

Пример. Анализу подвергался 40% раствор спирта. Определение показателя преломления проводили при 23 °C. Показание рефрактометра— 1,3541. Согласно табл.1, поправка на 1°C для показателя преломления, близкого по величине к полученному (1,35500), равна $2,4 \cdot 10^{-4}$ (т.е. 0,00024). Поскольку исследование проводилось при 23°C, то поправка будет составлять $0,00024 \cdot 3 = 0,00072$.

Показатель преломления, приведенный к 20°C, равен:

$$1,3541 + 0,00072 = 1,35482.$$

По табл.1 определяют соответствующую данному показателю преломления концентрацию спирта. Найденной величины показателя преломления (1,35482) в таблице нет; близкому по величине показателю преломления 1,35500 соответствует 40% спирта. Необходимо определить, какая концентрация спирта соответствует разности показателей преломления:

$$1,35500 - 1,35482 = 0,00018.$$

Поправка на 1 % спирта равна $4,0 \cdot 10^{-4}$.

Следовательно, $0,00018 : 0,0004 = 0,45\%$.

Таким образом, истинное содержание спирта в исследуемом растворе

$$40\% - 0,45\% = 39,55\%.$$

Таблица 1

Концентрация спирта	Показатель преломления при 20 °C	Поправка показателя преломления на 1% спирта	Температурный коэффициент	Концентрация спирта	Показатель преломления при 20 °C	Поправка показателя преломления на 1% спирта	Температурный коэффициент
0	1,33300		$1,0 \cdot 10^{-4}$	18	1,34270	$6,1 \cdot 10^{-4}$	$1,5 \cdot 10^{-4}$
1	1,33345	$4,5 \cdot 10^{-4}$	$1,0 \cdot 10^{-4}$	19	1,34330	$6,0 \cdot 10^{-4}$	$1,5 \cdot 10^{-4}$
2	1,33400	$5,5 \cdot 10^{-4}$	$1,0 \cdot 10^{-4}$	20	1,34390	$6,0 \cdot 10^{-4}$	$1,6 \cdot 10^{-4}$
3	1,33444	$4,4 \cdot 10^{-4}$	$1,1 \cdot 10^{-4}$	21	1,34452	$6,2 \cdot 10^{-4}$	$1,6 \cdot 10^{-4}$
4	1,33393	$4,9 \cdot 10^{-4}$	$1,1 \cdot 10^{-4}$	22	1,34512	$6,0 \cdot 10^{-4}$	$1,7 \cdot 10^{-4}$
5	1,33535	$4,2 \cdot 10^{-4}$	$1,2 \cdot 10^{-4}$	23	1,34573	$6,1 \cdot 10^{-4}$	$1,8 \cdot 10^{-4}$
6	1,33587	$5,2 \cdot 10^{-4}$	$1,2 \cdot 10^{-4}$	24	1,34635	$6,2 \cdot 10^{-4}$	$1,9 \cdot 10^{-4}$
7	1,33641	$5,4 \cdot 10^{-4}$	$1,3 \cdot 10^{-4}$	25	1,34697	$6,2 \cdot 10^{-4}$	$2,0 \cdot 10^{-4}$
8	1,33700	$5,9 \cdot 10^{-4}$	$1,3 \cdot 10^{-4}$	30	1,35000	$6,0 \cdot 10^{-4}$	$2,0 \cdot 10^{-4}$
9	1,33760	$6,0 \cdot 10^{-4}$	$1,3 \cdot 10^{-4}$	35	1,35320	$6,4 \cdot 10^{-4}$	$2,1 \cdot 10^{-4}$
10	1,33808	$4,8 \cdot 10^{-4}$	$1,4 \cdot 10^{-4}$	40	1,35500	$4,0 \cdot 10^{-4}$	$2,4 \cdot 10^{-4}$
11	1,33870	$6,2 \cdot 10^{-4}$	$1,4 \cdot 10^{-4}$	45	1,35700	$4,0 \cdot 10^{-4}$	$2,4 \cdot 10^{-4}$
12	1,33924	$5,4 \cdot 10^{-4}$	$1,4 \cdot 10^{-4}$	50	1,33300	$4,0 \cdot 10^{-4}$	$2,6 \cdot 10^{-4}$
13	1,33977	$5,3 \cdot 10^{-4}$	$1,4 \cdot 10^{-4}$	55	1,35900	$3,2 \cdot 10^{-4}$	$2,6 \cdot 10^{-4}$
14	1,34043	$6,6 \cdot 10^{-4}$	$1,4 \cdot 10^{-4}$	60	1,36060	$2,4 \cdot 10^{-4}$	$3,4 \cdot 10^{-4}$
15	1,34096	$5,3 \cdot 10^{-4}$	$1,5 \cdot 10^{-4}$	65	1,36300	$2,4 \cdot 10^{-4}$	$3,6 \cdot 10^{-4}$
16	1,34158	$6,2 \cdot 10^{-4}$	$1,5 \cdot 10^{-4}$	70	1,36380	$1,6 \cdot 10^{-4}$	$3,8 \cdot 10^{-4}$
17	1,34203	$5,1 \cdot 10^{-4}$	$1,5 \cdot 10^{-4}$	75	1,36450	$1,4 \cdot 10^{-4}$	$4,0 \cdot 10^{-4}$

Контрольные вопросы.

1. Напишите формулы, международные и химические названия спирта этилового, глицерина, дифенгидрамина гидрохлорида.
2. Опишите внешний вид, растворимость в воде, органических растворителях спирта этилового, глицерина, дифенгидрамина гидрохлорида.
3. Какие химические свойства спиртов лежат в основе подтверждения их подлинности? Приведите уравнения соответствующих реакций.
4. Напишите реакцию взаимодействия спирта этилового с йодом в щелочной среде (по стадиям). Укажите, специфична ли эта реакция для этилового спирта, и для каких веществ она так же может быть положительной?
5. Какими реакциями можно подтвердить наличие спиртового гидроксила?
6. Опишите методики определения прозрачности и степени мутности и определения окраски жидкостей в соответствии с ГФ XIII.
7. Приведите уравнения химических реакций, лежащих в основе определения примесей хлоридов, сульфатов, тяжелых металлов в спирте этиловом. Укажите условия проведения испытаний, роль вспомогательных реактивов.
8. Какими методами можно определить примесь альдегидов в спирте этиловом? Напишите уравнения реакций лежащие в основе определения этих примесей химическим и физическим методом.
9. Какими методами можно определить примесь метилового спирта в этиловом спирте? Напишите уравнения реакций отражающий химический метод определения.
10. На чем основано определение примесей, фурфурола, восстанавливающих веществ в спирте этиловом?

Занятие 2

Анализ лекарственных веществ производных простых и сложных эфиров

Цель занятия:

- освоить способы оценки качества лекарственных веществ производных простых и сложных эфиров;
- закрепить теоретические и практические навыки неводного титрования на примере лекарственных веществ из группы сложных эфиров.

Конкретные задачи занятия:

- ответить на вопросы входного контроля;
- изучить физические и химические свойства лекарственных веществ производных простых и сложных эфиров;
- выполнить реакции их идентификации в соответствии с требованиями НД;

- определить качество димедрола по показателям “Описание”, “Растворимость”, “Подлинность”, “Количественное определение”;
- провести количественный анализ лекарственной формы.

Объекты исследования: димедрол.

Вопросы входного контроля:

- формулы, латинские, русские и химические названия производных простых и сложных эфиров;
- физические и химические свойства, методы идентификации и количественного анализа димедрола и нитроглицерина;
- их фармакологическое действие, формы выпуска, применение, условия хранения;

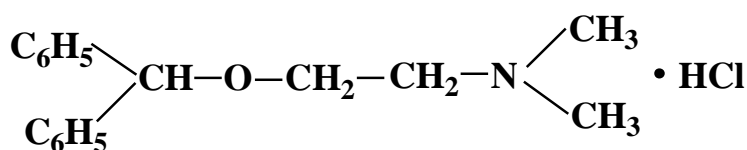
Задание на занятие:

Группа студентов получает для фармакопейного анализа образец для оценки качества по отдельным показателям. Необходимо:

1. Выполнить анализ димедрола в соответствии с требованиями НД по показателям “Описание”, “Растворимость”, “Подлинность”, “Количественное определение”.
2. Выполнить количественный анализ лекарственной формы;
3. Результаты оформить в таблицу.

ФС 42-2802-97

Димедрол.
Dimedrolum.



N,N-Диметил-2-(дифенилметокси) этиламина гидрохлорид

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO} \cdot \text{HCl}$

М.м. 291,82

Описание. Белый мелкокристаллический порошок без запаха. При хранении способен слеживаться.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте 95 % и хлороформе, очень мало растворим в эфире (ГФ XI, вып. I, с. 175).

Подлинность. Ультрафиолетовый спектр 0,05 % раствора препарата в спирте 95 % в области от 230 до 280 нм имеет максимумы поглощения при

253 ± 2 нм, 258 ± 2 нм и 264 ± 2 нм и минимумы поглощен при 244 ± 2 нм, 255 ± 2 нм и 263 ± 2 нм.

На часовое стекло наносят 4 капли кислоты серной концентрированной и прибавляют 0,02 г препарата; появляется ярко-желтое окрашивание, постепенно переходящее в коричневатое-красное. От прибавления нескольких капель воды окраска исчезает.

0,1 г препарата растворяют в 10 мл воды, полученный раствор дает характерную реакцию на хлориды (ГФ XI, вып. I, с. 159).

Температура плавления. От 167 до 172 °С (ГФ XI, вып. I, с.16).

Прозрачность раствора. Раствор 2 г препарата в 10 мл воды должен выдерживать сравнение с эталонным раствором I (ГФ XI, вып. I, с. 198).

Цветность раствора. Раствор I г препарата в 5 мл воды должен быть бесцветным (ГФ XI, вып. 1, с. 194).

рН. От 5,0 до 6,5 (1 % раствор в воде, потенциметрически; ГФ XI, вып.1, с. 113).

Потеря в массе при высушивании. Около 0,5 г препарата (точная навеска) сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5 % (ГФ XI, вып. 1, с. 176).

Количественное определение. Около 0,3 г препарата (точная навеска) растворяют в 40 мл ангидрида уксусного и титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной до зеленого окрашивания (индикатор - раствор кристаллического фиолетового 0,1 мл). Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной соответствует 0,02918 г $C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$. Препарат содержит не менее 99,0% $C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$ в пересчете на сухое вещество.

Лекарственная форма

Димедрола 0,001

Кальция глюконата 0,01

Сахара 0,1

Димедрол

К 0,5 г лекарственной формы прибавляют 5 мл воды, 2 мл разведенной азотной кислоты, 3 мл 0,02 н. раствора нитрата серебра, 1 мл раствора железоаммониевых квасцов. Избыток нитрата серебра оттитровывают 0,02 н. раствором тиоцианата аммония до розового окрашивания.

1 мл 0,02 н. раствора нитрата серебра соответствует 0,005836 г димедрола.

Кальция глюконат.

К 0,2 г лекарственной формы добавляют 10 мл воды при нагревании. После охлаждения прибавляют 10 мл аммиачного буферного раствора, 0,02 г индикаторной смеси кислотного хром темно-синего и титруют 0,05 М раствором трилона Б до сине-фиолетового окрашивания.

1 мл 0,05 М раствора трилона Б соответствует 0,02242 г кальция глюконата.

Сахар. Определяют рефрактометрическим методом.

Контрольные вопросы

1. Какие лекарственные препараты относятся к производным простых и сложных эфиров? Напишите их формулы, латинские и рациональные химические названия.

2. При каких заболеваниях применяют в медицинской практике димедрол, нитроглицерин?

3. С помощью какой общей химической реакции можно идентифицировать простые эфиры? Напишите на примере димедрола уравнение реакции.

Занятие 3

Анализ лекарственных веществ производных альдегидов

Цель занятия:

- изучить свойства и особенности анализа лекарственных веществ производных альдегидов;
- освоить и приобрести практические навыки определения температуры плавления;
- освоить метод определения сульфатной золы.

Конкретные задачи занятия:

- ответить на вопросы входного контроля;
- определить температуру плавления указанного вещества из табл. 1;
- изучить физические и химические свойства альдегидов;
- выполнить реакции идентификации (формальдегид) в соответствии с требованиями нормативной документации;
- определить количественное содержание указанных веществ согласно методике соответствующей НД

Объекты исследования: формальдегид.

Вопросы входного контроля:

- формулы, латинские, русские и химические названия лекарственных веществ производных альдегидов;
- физические и химические свойства, методы идентификации и

количественного анализа указанных веществ;

- фармакологическое действие, формы выпуска, применение, условия хранения;
- определение температуры плавления;
- определение сульфатной золы.

Задание на занятие:

Группа студентов получает для фармакопейного анализа образец для оценки качества по отдельным показателям. Необходимо:

1. Выполнить анализ образцов в соответствии с требованиями НД по показателям “Описание”, “Растворимость”, “Подлинность”, “Количественное определение”.
2. Результаты оформить в таблицу.

Таблица 1

Физические методы анализа. Определение температуры плавления некоторых веществ.

Лекарственные препараты	Температура плавления
Дибазол	182 – 186 °С
Парацетамол	168 – 172 °С
Стрептоцид	164 – 167 °С
Анестезин	89 – 91,5 °С
Резорцин	49 – 51 °С
Кислота ацетилсалициловая	133 – 138 °С
Кислота салициловая	158 – 161 °С
Кислота аскорбиновая	190 – 193 °С (с разложением)

**Формальдегида раствор
Formaldehydi solution
Формальдегид**

ФС.2.1.0043.15
СН₂О

Взамен ГФ X, ст.619
М. в. 30,03

Содержит не менее 34,5 % и не более 38,0 % формальдегида СН₂О.

Стабилизируют прибавлением метанола.

Описание. Прозрачная, бесцветная жидкость с резким характерным запахом.

Растворимость. Смешивается с водой и спиртом 96%.

Подлинность.

1. *Качественная реакция.* К 2 мл субстанции прибавляют 10 мл воды, 1 мл 5 % аммиачного раствора серебра нитрата; выделяется металлическое серебро в виде зеркала или серого осадка.

2. *Качественная реакция.* 20 мг салициловой кислоты растворяют в 5 мл концентрированной серной кислоты. К полученному раствору прибавляют 2 капли субстанции и осторожно нагревают; должно появиться не исчезающее красное окрашивание.

Муравьиная кислота. Не более 0,2%. К 10 мл (точная навеска) субстанции прибавляют 1 % раствора фенолфталеина и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до розового окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 4,6 мг муравьиной кислоты CH_2O_2 .

Метанол. От 9,0 до 15,0 %. Определение проводят методом газовой хроматографии (ГХ).

Раствор внутреннего стандарта. 10,0 мл этанола безводного помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Испытуемый раствор. 10 мл раствора формальдегида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 10,0 мл раствора внутреннего стандарта, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Стандартный раствор. 1,0 мл метанола безводного помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 10,0 мл раствора внутреннего стандарта, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Хроматографические условия

Колонка	стеклянная, насадочная, (1,5 – 2,0 м)×(2 – 4 мм) с неподвижной фазой (НФ) – сополимер этилстирол-дивинилбензол, 150 – 180 мкм (90 – 80 меш);
Газ-носитель	азот;
Скорость потока	30 – 40 мл/мин;
Температура:	
колонки	120 °С;
испарителя	150 °С;
детектора	150 °С;
Детектор	пламенно-ионизационный;
Объем пробы	1 мкл.

Проверка пригодности хроматографической системы. Хроматографируют стандартный раствор. Хроматографическая система считается пригодной, если разрешение (R) между пиками метанола и этанола не менее 2,0.

Хроматографируют попеременно испытуемый и стандартный растворы.

Содержание метанола в субстанции (X) в процентах вычисляют по формуле:

$$X = \frac{V_M \cdot B}{V \cdot B_0} \cdot 100$$

где V – объем субстанции, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл;

V_M – объем метанола, взятый для приготовления стандартного раствора (1,0 мл);

B – среднее значение отношения площади пика метанола к площади пика этанола на хроматограммах испытуемого раствора;

B_0 – среднее значение отношения площади пика метанола к площади пика этанола на хроматограммах стандартного раствора;

Общая зола. Не более 0,005 % (м/о). 20,0 мл субстанции выпаривают на водяной бане досуха. Полученную белую массу сжигают и прокаливают при температуре около 600°C.

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

Количественное определение. Около 1,0 г субстанции (точная навеска) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят водой до метки. 5 мл полученного раствора переносят в колбу с притертой пробкой, прибавляют 20 мл 0,05 М раствора йода и 10 мл 1 М раствора натрия гидроксида, взбалтывают и оставляют в темном месте на 10 минут. Затем прибавляют 11 мл 0,5 М раствора серной кислоты и выделившийся йод титруют 0,1 М раствором тиосульфата натрия до получения слабо-желтой окраски. Прибавляют 2 мл раствора крахмала и титруют до обесцвечивания раствора.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 1,501 мг формальдегида.

Хранение. В защищенном от света месте, при температуре не ниже +15°C.

Контрольные вопросы и ситуационные задачи

1. Какими химическими реакциями доказывают принадлежность анализируемых веществ к альдегидам? Напишите уравнение химических реакций.

2. С какой целью к раствору формальдегида добавляют метанол?

3. Какие методы количественного определения веществ производных альдегидов Вы знаете? Напишите уравнения химических реакций.

4. Каковы условия хранения лекарственных веществ производных альдегидов?

5. Как применяют в медицинской практике раствор формальдегида, хлоралгидрат и гексаметилентетрамин?

6. При хранении раствора формальдегида образовался белый осадок. Какой химический процесс при этом произошел? Каков химический состав

осадка?

7. Гексаметилентетрамин легко растворим в воде. Как это проверить?

8. Какие вещества образуются при гидролизе гексаметилентетрамина?

9. Каково содержание (%) хлоралгидрата, если после растворения навески массой 0,2836 г в 35 мл 0,1 М раствора гидроксида натрия ($K = 0,99$) на титрование его избытка было затрачено 17,5 мл 0,1 М кислоты хлористоводородной ($K = 1,01$)? М. м. = 165,4.

10. Дайте заключение о качестве раствора формальдегида по количественному определению с учетом требований ГФ Х (должно быть формальдегида в лекарственном средстве 36,5%-37,5%), если на определение 5 мл раствора приготовленного в результате разведения навески 1,0025 г в мерной колбе вместимостью 100 мл до метки взято 20 мл 0,1 моль/л раствора йода с $K = 0,9974$ и на титрование израсходовалось 7,63 мл 0,1 моль/л раствора натрия тиосульфата с $K = 1,0021$.

11. Дайте заключение о качестве хлоралгидрата по количественному определению с учетом требований ГФ Х (должно быть хлоралгидрата в лекарственном средстве не менее 99,0% и не более 101,0%), если на навеску 0,2984 г для разложения взято 35 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида и на титрование израсходовалось 16,35 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной с $K = 1,0028$. На контрольный опыт пошло 34,66 мл титранта. (М.м. = 165,40).

12. Какие примеси в хлоралгидрате, гексаметилентетраmine и растворе формальдегида могут образоваться при их получении?

13. Для установления подлинности лекарственного вещества необходимо взять навеску массой 0,2 г. С какой точностью нужно взвешивать вещество?

Занятие 4

Анализ лекарственных веществ производных карбоновых кислот алифатического ряда

Цель занятия:

- освоить способы оценки качества лекарственных веществ производных карбоновых кислот алифатического ряда;
- освоить кислотно-основное титрование в неводных средах на примере лекарственных веществ из группы карбоновых кислот алифатического ряда.

Конкретные задачи занятия:

- ответить на вопросы входного контроля;
- изучить физические и химические свойства производных карбоновых кислот алифатического ряда;
- выполнить реакции их идентификации в соответствии с требованиями НД;
- определить качество образцов по показателям “Описание”,

“Растворимость”, “Подлинность”;

- определить количественное содержание объектов исследования по методике соответствующей НД

Объекты исследования: калия ацетат, кальция глюконат, кальция лактат, натрия цитрат для инъекций.

Вопросы входного контроля:

- формулы, латинские, русские и химические названия производных карбоновых кислот алифатического ряда;
- физические и химические свойства, методы идентификации и количественного анализа указанных веществ;
- их фармакологическое действие, формы выпуска, применение, условия хранения;
- кислотно-основное титрование в неводных средах;
- комплексонометрический метод титрования.

Задание на занятие:

Группа студентов получает для фармакопейного анализа образец для оценки качества по отдельным показателям. Необходимо:

1. Выполнить анализ образцов в соответствии с требованиями НД по показателям “Описание”, “Растворимость”, “Подлинность”, “Количественное определение”.
2. Результаты оформить в таблицу.

Kalii acetat
Калия ацетат

Kalium aceticum

CH₃COOK

М.в. 98,15

Описание. Белый кристаллический порошок без запаха или со слабым запахом уксусной кислоты, солоноватого вкуса. Гигроскопичен, расплывается на воздухе.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте 95%.

Подлинность.

Ион калия. См. ГФ XI

Нагревают 2 мл 2% раствора калия ацетата с равным объёмом кислоты серной концентрированной и 0,5 мл спирта 95%. Ощущается запах этилацетата (ацетат -ион).

К 2 мл нейтрального 2% раствора калия ацетата прибавляют 0,2 мл раствора хлорида железа (III). Появляется красно-бурое окрашивание, исчезающее при добавлении разведённых минеральных кислот (ацетат-ион).

Щелочность. Растворяют 5 г вещества в 50 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды (раствор А). К 10 мл этого раствора прибавляют 5 капель раствора фенолфталеина. Если при этом появляется розовое окрашивание, то оно должно исчезнуть от прибавления не более 0,5 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной.

Хлориды. 2 мл раствора А (см. щелочность), разведенные водой до 10 мл должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,01%).

Сульфаты. Разведенные водой до 10 мл 5 мл раствора А (см. щелочность) должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,02%).

Кальций. 10 мл раствора А должны выдерживать испытание на кальций (не более 0,03% в препарате).

Железо. 3 мл раствора А (см. щелочность), разведенные водой до 10 мл, должны выдерживать испытание на железо (не более 0,01%).

Тяжелые металлы. Разведенные водой до 10 мл 5 мл раствора А (см. щелочность) должны выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001%).

Восстанавливающие вещества. Нагревают 1 мл раствора А (см. щелочность) с 1 мл кислоты серной разведенной и 0,15 мл раствора перманганата калия. Розовая окраска раствора должна сохраниться в течение 1 мин.

Количественное определение. Около 0,08 г вещества (точная масса), предварительно высушенного при 110°C до постоянной массы, растворяют в 10 мл кислоты уксусной ледяной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до зеленовато-желтой окраски (индикатор - кристаллический фиолетовый).

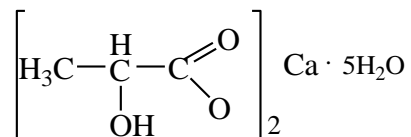
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 0,009815 г калия ацетата, которого должно быть не менее 99,0 % в высушенном веществе.

Calcii lactas

Кальция лактат

Calcium lacticum



C₆H₁₀CaO₆·5H₂O

М.в. 308,30

Описание. Белый аморфный порошок почти без запаха. На воздухе выветривается.

Растворимость. Растворим в воде (медленно), легко растворим в горячей воде, очень мало растворим в эфире и хлороформе, практически нерастворим в спирте 95%.

Подлинность. Инфракрасный спектр кальция лактата, снятый в вазелиновом масле в области от 4200 до 1200 см⁻¹ и от 1400 до 400 см⁻¹, должен иметь полное совпадение полос поглощения с полосами поглощения прилагаемых стандартных спектров по положению и относительным интенсивностям полос.

1 мл 1,5% раствора кальция лактата даёт характерную реакцию на кальций. (ГФ XI)

К 0,25 г кальция лактата прибавляют 5 мл кислоты серной разведённой, раствор калия перманганата до красно-фиолетового окрашивания и нагревают: ощущается запах ацетальдегида.

Прозрачность раствора. 1,5 г вещества растворяют в 50 мл свежепрокипячённой воды, нагревают на водяной бане почти до кипения, охлаждают. 10 мл полученного раствора должны выдерживать сравнение с эталонным раствором IV.

Цветность раствора. 5 мл раствора, полученного при испытании на «Прозрачность», должны выдерживать сравнение с эталоном №76.

Щелочность или кислотность. К 1 г вещества прибавляют 20 мл свежепрокипячённой воды и нагревают на водяной бане почти до кипения. К охлажденному раствору прибавляют 0,08 мл раствора фенолфталеина. Раствор должен оставаться бесцветным. Розовое окрашивание должно появиться от прибавления не более 0,6 мл 0,02 М раствора гидроксида натрия.

Летучие и жирные кислоты. К 0,5 г кальция лактата прибавляют 1 мл кислоты серной концентрированной, нагревают. Не должно ощущаться запаха жирных кислот.

Хлориды. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», фильтруют. 25 мл фильтрата разводят водой до 75 мл (раствор А). 10 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,02%).

Сульфаты. 10 мл раствора А (см. хлориды) должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,1%).

Магний и щелочные металлы. 1 г вещества растворяют в 20 мл горячей воды в мерной колбе вместимостью 100 мл. Прибавляют 20 мл воды, 2 г аммония хлорида, 2 мл раствора аммиака концентрированного, нагревают до кипения и быстро прибавляют 40 мл горячего 4% раствора аммония оксалата. Через 4 часа доводят объём раствора водой до 100 мл и фильтруют. К 50 мл фильтрата, помещённого в платиновую чашку, прибавляют 0,5 мл кислоты серной концентрированной, выпаривают досуха. Остаток

прокаливают до постоянной массы при температуре 600°C. Остаток не должен превышать 1%.

Железо. К 0,4 г вещества прибавляют 0,5 мл кислоты хлористоводородной концентрированной и 10 мл воды, нагревают на водяной бане до растворения. К охлажденному раствору прибавляют 0,7 мл раствора аммиака концентрированного. Полученный раствор должен выдерживать испытание на железо (не более 0,0075%).

Тяжелые металлы. 1 г вещества помещают в тигель, смачивают 1 мл кислоты серной концентрированной и 1 мл пергидроля. Осторожно сжигают, прокаливают. Сульфатная зола должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001%)

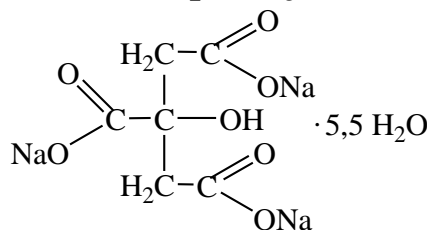
Потеря в массе при высушивании. Около 0,5 г вещества (точная масса) сушат при 120°C до постоянной массы. Потеря в массе должна быть не менее 20 % и не более 30%.

Мышьяк. 0,5 г вещества должны выдерживать испытание на мышьяк (не более 0,0001 %).

Количественное определение. Около 0,3 г вещества (точная масса) растворяют при подогревании в 50 мл воды. По охлаждении прибавляют 6 мл аммиачного буферного раствора и титруют 0,05 М раствором трилона Б до сине-фиолетового окрашивания (индикатор - 0,1 г индикаторной смеси или 0,4 мл раствора хромового темно-синего).

1 мл 0,05 М раствора трилона Б соответствует 0,01091 г кальция лактата, которого должно быть не менее 98,0% в пересчете на безводное вещество.

Natrii citras pro injectionibus
Натрия цитрат для инъекций
Natrium citricum pro injectionibus



C₆H₅Na₃O₇·5,5H₂O

М.в. 357,16

Описание. Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, выветривается на воздухе.

Растворимость. Легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте 95%.

Подлинность. Инфракрасный спектр вещества (10 мг натрия цитрата в 2 каплях масла вазелинового) в области от 4000 до 400 см⁻¹ должен иметь полное совпадение полос поглощения с полосами поглощения прилагаемых

стандартных спектров по положению и относительным интенсивностям полос.

К 1 мл 2 % нейтрального раствора вещества прибавляют 1 мл раствора хлорида кальция; раствор остается прозрачным, при кипячении образуется белый осадок, растворимый в кислоте хлористоводородной разведённой.

Натрия цитрат для инъекций даёт характерную реакцию на натрий

Прозрачность раствора. 10 мл раствора А должны быть прозрачными.

Цветность. 5 мл раствора А должны быть бесцветными.

pH. От 7,8 до 8,3 (10% раствор, потенциометрически).

Хлориды. 10 мл раствора А должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,002%).

Сульфаты. 10 мл раствора А должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,01%).

Тяжелые металлы. 5 мл раствора А, разбавленные водой до 10 мл должны выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 %).

Примечание. Приготовление раствора А: 5 г натрия цитрата для инъекций помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в небольшом количестве воды. Полученный раствор доводят водой до метки. Раствор А используют свежеприготовленным.

Железо. Сульфатная зола из 0,6 г вещества должна выдерживать испытание на железо (не более 0,005 %).

Тартраты. К раствору 1 г вещества в 2 мл воды прибавляют 1 мл 10 % раствора калия ацетата и 10 мл кислоты уксусной; раствор должен быть прозрачным.

Легко обугливаемые примеси. 0,5 г вещества помещают в пробирку, прибавляют 10 мл кислоты серной концентрированной, нагревают на кипящей водяной бане в течение 2 мин. Окраска раствора должна выдерживать сравнение с эталоном 4г.

Соли щавелевой кислоты. 1 г вещества растворяют в смеси 1 мл воды и 3 мл кислоты хлористоводородной разведенной, прибавляют 4 мл спирта 95 % и 0,2 мл раствора кальция хлорида. Через 1 ч раствор должен оставаться прозрачным.

Потеря в массе при высушивании. Около 0,5 г вещества (точная масса) сушат в сушильном шкафу при 195-200 °С до постоянной массы. Потеря в массе должна быть не менее 25% и не более 28%.

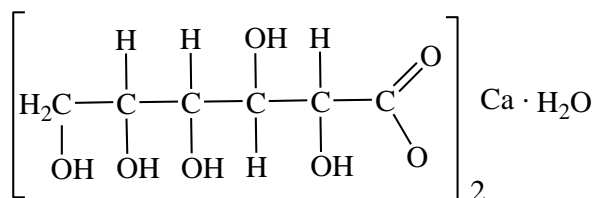
Мышьяк. 0,5 г вещества не должны давать реакции на мышьяк.

Количественное определение. Около 0,2 г вещества (точная масса) растворяют в 50 мл кислоты уксусной ледяной и титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной до перехода фиолетовой окраски в зелёную (индикатор - раствор кристаллического фиолетового 0,16 мл).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной соответствует 0,008602 г натрия цитрата для инъекций безводного, которого в пересчёте на сухое вещество должно быть не менее 99,0% и не более 101,0%,

Calcii gluconas
Кальция глюконат
ФС.2.1.0019.15



D-глюконат кальция (2:1), моногидрат

C₁₂H₂₂CaO₁₄·H₂O

М.в. 448,4

Содержит не менее 98,5 % и не более 102,0 % кальция глюконата C₁₂H₂₂CaO₁₄·H₂O для субстанции, предназначенной для производства нестерильных лекарственных препаратов.

Описание. Белый или почти белый зернистый или кристаллический порошок без запаха.

Растворимость. Легко растворим в кипящей воде, умеренно (медленно) растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96%.

Подлинность.

1. *ИК-спектр.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области частот от 4000 до 400 см⁻¹ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра кальция глюконата.

2. *Качественная реакция.* 1 г субстанции растворяют в 50 мл воды, прибавляют 0,3 мл 3% раствора хлорида железа (III); должно появиться светло-зелёное окрашивание.

3. *Качественная реакция.* Субстанция дает характерные реакции на кальций (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

***Цветность раствора.** 1 г субстанции растворяют в 50 мл воды при температуре 60° С. Окраска полученного раствора не должна превышать эталон У₆ (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

В случае, если субстанция предназначена для приготовления лекарственных форм для парентерального применения, окраска полученного раствора не должна превышать эталон В₇.

***Прозрачность раствора.** Раствор, полученный в испытании на «Цветность раствора», охлаждают. Степень мутности полученного раствора не должна превышать эталон П (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

pH. От 6,0 до 7,2 (2% раствор в воде, потенциметрически).

Посторонние органические примеси и борная кислота. 0,5 г субстанции смешивают с 2 мл охлажденной серной кислоты концентрированной в фарфоровой чашке, которая предварительно ополоснута тем же растворителем, и помещают на лед. Не должно появляться желтого или коричневого окрашивания раствора. Затем прибавляют 1 мл 0,005 % раствора хромотропа II В и перемешивают. Должно появиться фиолетовое окрашивание, которое не переходит со временем в темно-голубое. Окраска полученного раствора не должна превышать окраску смеси 1 мл 0,005 % раствора хромотропа II В и 2 мл охлажденной серной кислоты концентрированной.

Декстрин, сахара. 0,5 г субстанции растворяют при нагревании в смеси 2 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и 10 мл воды. К охлажденному раствору постепенно прибавляют 8 мл 10,6 % раствора натрия карбоната и через 5 мин фильтруют. К 5 мл фильтрата прибавляют 1 мл медно-тарtratного реактива и кипятят на водяной бане; не должен образовываться красный осадок.

Галогены. Не более 0,005 %.

Испытуемый раствор 1. 0,5 г субстанции растворяют при нагревании в 25 мл воды и охлаждают.

Эталонный раствор 1. 1,03 г предварительно высушенного при 110 °С натрия бромида помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки. 5 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объем раствора водой до метки. 1 мл эталонного раствора 1 содержит 0,004 мг бромид-иона.

К 10 мл испытуемого раствора 1 и эталонного раствора 1 прибавляют по 0,5 мл азотной кислоты, 0,5 мл 2 % раствора серебра нитрата, перемешивают и выдерживают в течение 5 мин.

Опалесценция испытуемого раствора 1 не должна превышать опалесценцию эталонного раствора 1 (не более 0,02 %).

В случае, если субстанция предназначена для приготовления лекарственных форм для парентерального применения, в методику вносят следующие изменения:

Испытуемый раствор 2. 1 г субстанции растворяют при нагревании в 25 мл воды и охлаждают.

Эталонный раствор 2. 5 мл эталонного раствора 1 разбавляют водой до 10 мл.

К 10 мл испытуемого раствора 2 и эталонного раствора 2 прибавляют по 0,5 мл азотной кислоты, 0,5 мл 2 % раствора серебра нитрата, перемешивают и выдерживают в течение 5 мин.

Опалесценция испытуемого раствора 2 не должна превышать опалесценцию эталонного раствора 2.

***Сульфаты.** Не более 0,005 % (ОФС «Сульфаты»). 1 г субстанции растворяют при нагревании в 25 мл воды и охлаждают. Для анализа отбирают 10 мл полученного раствора.

Магний и щелочные металлы. Не более 0,4 %. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 1 г субстанции, растворяют в 100 мл кипящей воды, прибавляют 10 мл 0,3 % раствора аммония хлорида, 1 мл 10 М раствора аммиака и по каплям 50 мл нагретого до 60 °С 2,5 % раствора аммония оксалата и выдерживают в течение 4 ч. Полученный раствор разбавляют водой до 200 мл и фильтруют. Выпаривают 100 мл фильтрата досуха и прокаливают сухой остаток при 500 °С. После прокаливания масса остатка не должна превышать 2 мг.

***Оксалаты.** Не более 0,01 %.

Определение проводят методом ионообменной ВЭЖХ.

Подвижная фаза (ПФ). 0,212 г натрия карбоната безводного и 63 мг натрия гидрокарбоната помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в воде для хроматографии, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

Регенерирующий раствор. 1,23 г серной кислоты концентрированной прибавляют к 200 мл воды для хроматографии, доводят объем раствора тем же растворителем до 1000 мл и перемешивают.

Испытуемый раствор. Около 1,0 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде для хроматографии, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

Раствор натрия оксалата. 0,0152 г натрия оксалата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде для хроматографии, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

Раствор сравнения. Около 1,0 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде для хроматографии, прибавляют 0,5 мл раствора натрия оксалата, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

Хроматографические условия

Предколонка	30 × 4 мм с подходящей сильной анионообменной смолой, 30 — 50 мкм;
Колонки 1 и 2	25 × 0,4 см с подходящей сильной анионообменной смолой, 30 — 50 мкм;
Анионоподавительная колонка	соединена последовательно с предколонкой и аналитическими колонками и снабжена микромембраной, отделяющей подвижную фазу от регенерирующего раствора, текущего в противоположном направлении;

Скорость потока ПФ	2 мл/мин;
Скорость потока регенерирующего раствора	4 мл/мин;
Детектор	кондуктометрический;
Объём пробы	50 мкл.

Хроматографическая система считается пригодной, если относительное стандартное отклонение площади пика оксалата не более 2,0 % при 5 последовательных введениях; фактор асимметрии не более 1,2.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения. Содержание оксалатов в субстанции в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S \cdot 50}{S_0 - S}$$

где S – площадь пика оксалата на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 - площадь пика оксалата на хроматограмме раствора сравнения.

***Фосфаты.** Не более 0,01 % (ОФС «Фосфаты»). 1 мл раствора, полученного в испытании «Цветность раствора», разводят водой до 100 мл.

***Железо.** Не более 0,0005 %. Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектроскопии.

Испытуемый раствор. 2,0 г субстанции помещают в тefлоновый стакан вместимостью 100 мл и прибавляют 5 мл азотной кислоты концентрированной. Кипятят, упаривая почти досуха. Прибавляют 1 мл 30 % водорода пероксида и снова упаривают почти досуха. Повторяют обработку пероксидом водорода до тех пор, пока не получится прозрачный раствор. При помощи 2 мл азотной кислоты концентрированной переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 25 мл. Доводят объём раствора кислотой хлористоводородной разведённой 7,3 % до метки и перемешивают.

Компенсационный раствор готовят таким же образом, используя вместо субстанции 0,65 г кальция хлорида, предварительно проверенного на содержание железа (не более 0,0005 %).

Растворы сравнения. Растворы сравнения с концентрациями ионов железа 0,4 мкг/мл, 1,0 мкг/мл, 2,0 мкг/мл готовят соответствующими разведениями стандартного раствора 20 мкг/мл железо(III)-иона хлористоводородной кислотой разведённой 7,3 %.

Интенсивность излучения измеряют при длине волны 248,3 нм, используя лампу с полым катодом на железо в качестве источника излучения и воздушно-ацетиленовое пламя. Проводят основную коррекцию, используя дейтериевую лампу.

Тяжелые металлы. Не более 0,002 % (ОФС «Тяжёлые металлы»). 0,5 г субстанции растворяют при нагревании в смеси 2 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и 8 мл воды и охлаждают.

Мышьяк. Не более 0,0002 % (ОФС «Мышьяк»). Для определения используют 0,25 г субстанции.

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

***Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,17 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

Количественное определение. Около 0,4 г (точная навеска) субстанции растворяют при нагревании в 20 мл воды. После охлаждения прибавляют 10 мл аммиачного буферного раствора и титруют 0,05 М раствором натрия эдетата до появления сине-фиолетового окрашивания (индикатор — 0,5 мл раствора кислотного хромового темно-синего).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора натрия эдетата соответствует 22,42 мг кальция глюконата $C_{12}H_{22}CaO_{14} \cdot H_2O$.

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

*Контроль по показателям качества «Цветность», «Прозрачность», «рН», «Оксалаты», «Сульфаты», «Фосфаты», «Железо», «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Контрольные вопросы и ситуационные задачи

1. Какими химическими реакциями можно доказать наличие в лекарственном веществе катионов калия, кальция, натрия?

2. Как обнаружить в молекуле лекарственного вещества ацетат-, лактат-глюконат-, цитрат-ионы? Напишите уравнения химических реакций, укажите аналитический эффект.

3. Как выполнить количественное определение калия ацетата методом неводного титрования? Какие химические реакции при этом происходят?

4. Какими методами по ФС проводится количественное определение кальция глюконата и кальция лактата? Напишите уравнения химических реакций.

5. При каких заболеваниях применяют препараты производных карбоновых кислот алифатического ряда? В виде каких лекарственных форм они выпускаются?

6. Будет ли подвергаться изменениям калия ацетат при хранении в неплотно укупоренной таре? Какие факторы внешней среды оказывают при этом влияние на качество препарата?

7. Какую массу кальция глюконата (М. м. = 448,4) необходимо взять, чтобы на количественное определение было затрачено 25 мл 0,05 М раствора трилона Б?

8. Каково содержание (в %) кальция лактата в образце, если на титрование навески массой 0,2863 г было затрачено 19,6 мл 0,05 М раствора трилона Б ($K = 1,01$). Потеря в массе при высушивании была равна 25% (М. м. = 218,2, безводный).

9. При определении прозрачности в кальция лактате приготовленный раствор не должен превышать эталонный раствор мутности IV. Как это доказать?

10. Дайте заключение о качестве натрия цитрата для инъекций по количественному определению с учетом требований ГФ, если при анализе методом ионообменной хроматографии 10 мл раствора, полученного в результате растворения навески 0,9942 г в воде и доведения объема раствора водой в мерной колбе вместимостью 100 мл до метки, на титрование израсходовалось 16,77 мл 0,05 моль/л раствора натрия гидроксида с $K = 1,0056$. Потеря в массе при высушивании составляет 26,5%. (М.м. 5,5-водного = 375,16).

11. Дайте заключение о качестве калия ацетата (М.м. = 98,15) по количественному определению с учетом требований ГФ, если при навеске 0,0824 г предварительно высушенного лекарственного средства на титрование израсходовалось 8,38 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлорной с $K = 1,0034$. на контрольный опыт пошло 0,09 мл титранта.

12. Рассчитайте интервал объемов 0,05 моль/л раствора трилона Б с $K = 0,9985$, который будет обеспечивать качество кальция глюконата (М.м. 1-водного = 448,40) по количественному определению при навеске 0,3946 г с учетом требований ГФ Х.

Занятие 5

Фармакопейный анализ углеводов

Цель занятия:

- освоить способы оценки качества углеводов;
- освоить метод поляриметрии как метод контроля качества лекарственных веществ на примере углеводов;
- освоить метод рефрактометрии как метод контроля качества лекарственных веществ на примере углеводов.

Конкретные задачи занятия:

- ответить на вопросы входного контроля;
- изучить физические и химические свойства углеводов;
- определить качество раствора глюкозы по показателям “Описание”, “Растворимость”, “Подлинность”, “рН”, “Номинальный объем”, “Механические включения”, “Количественное определение”, “Прозрачность”, “Цветность”;

- определить качество глюкозы (субстанция) по показателям “Описание”, “Растворимость”, “Подлинность”, “Количественное определение”, “Прозрачность”, “Цветность”;

Объекты исследования: Раствор глюкозы 5%, 10%, глюкоза (субстанция).

Вопросы входного контроля:

- формулы, латинские, русские и химические названия углеводов;
- физические и химические свойства, методы идентификации и количественного анализа указанных веществ;
- их фармакологическое действие, формы выпуска, применение, условия хранения;
- теоретические основы метода поляриметрии, факторы, влияющие на угол вращения и удельное вращение;
- теоретические основы метода рефрактометрии;
- контроль на механические включения в инъекционных лекарственных средств;
- номинальный объем.

Задание на занятие:

Группа студентов получает для фармакопейного анализа образец для оценки качества по отдельным показателям. Необходимо:

1. Выполнить анализ раствора глюкозы в соответствии с требованиями НД по показателям: “Описание”, “Растворимость”, “Подлинность”, “рН”, “Номинальный объем”, “Механические включения”, “Количественное определение”, “Прозрачность”, “Цветность”;

2. Выполнить анализ глюкозы (субстанция) в соответствии с требованиями НД по показателям “Описание”, “Растворимость”, “Подлинность”, “Количественное определение”, “Прозрачность”, “Цветность”;

3. Результаты оформить в таблицу.

**Глюкоза, раствор для инфузий 5% и 10 %
Декстроза**

Состав.

Глюкозы безводной, (ФС 42-0004-00, или другой зарегистрированной в РФ)	- 50 г или 100 г
Натрия хлорида (ФС 42-2572-95)	- 0,26 г
Раствора кислоты хлористоводородной 0,1 М (ГФ XI, вып. 2, с. 77)	- до рН 3,0 - 4,1
Воды для инъекций (ФС 42-2620-97)	- до 1 л

Описание. Бесцветная прозрачная жидкость.

Подлинность. К 1 мл препарата прибавляют 5 мл реактива Фелинга и нагревают до кипения; образуется кирпично-красный осадок (глюкоза).

Реакция на натрий хлорид.

Хлориды. 0,5 мл препарата дают характерную реакцию на хлориды (ГФ XI, вып с. 159).

Натрий. 5 мл препарата дают характерную реакцию на натрий (ГФ XI, вып. с. 159).

Прозрачность. Препарат должен быть прозрачным (ГФ XI, вып. 1, с. 198).

Цветность. Препарат должен быть бесцветным (ГФ XI, вып. 1, с. 194).

pH. От 3,0 до 4,1 (потенциометрически, ГФ XI, вып. 1, с. 113).

Испытание на чистоту. 5-гидроксиметилфурфурол и родственные соединения. В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают точно измеренный объем раствора глюкозы, эквивалентный 1,0 г глюкозы, доводят водой до метки.

Определяют оптическую плотность полученного раствора при длине волны 284 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве раствора сравнения воду. Оптическая плотность раствора не должна превышать 0,25.

Тяжелые металлы. 20 мл 5 % раствора глюкозы, упаренные на водяной бане до 10 мл должны выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,0005 %; ГФ XI, вып. 1, с. 171).

Номинальный объем. Не менее номинального (ГФ XI, вып.2, с.141). Контролируют выборочно 5 бутылок из каждой серии путем измерения объема раствора бутылки мерным цилиндром.

Механические включения. Препарат должен выдерживать требования Инструкции по контролю на механические включения инъекционных лекарственных средств (РД 42-501-98).

Количественное определение.

Поляриметрическое определение. Объем исследуемого раствора, эквивалентный 2,5 г глюкозы (50 мл 5 %, 25 мл – 10 %, 10 мл – 25 %, 6,25 мл – 40 % растворов) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 0,2 мл раствора гидроксида аммония, доводят водой до метки, перемешивают и оставляют на 40 мин. Измеряют угол вращения полученного раствора на поляриметре. Содержание глюкозы в 1 мл в граммах (X) рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{\alpha \cdot 100}{52,8 \cdot V \cdot l}$$

где: α - угол вращения испытуемого раствора, в градусах;
 V - объем исследуемого раствора, взятый для определения, в мл;
 l - толщина слоя, в дм;
 52,8 – удельное вращение глюкозы в градусах.

Рефрактометрическое определение. На призму рефрактометра наносят несколько капель воды и по шкале находят показатель преломления (n_0). Осторожно вытирают призму досуха, наносят на нее несколько капель испытуемого раствора и находят показатель преломления (n).

Содержание глюкозы в 1 мл в граммах (X) рассчитывают по формуле:

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

где 0,00142 - фактор показателя преломления безводной глюкозы.

Иодиметрическое определение

Разводят 1 мл 5% раствора глюкозы водой до 10 мл (1 мл 10% раствора – до 20 мл, 1 мл 25% раствора - до 50 мл, 1 мл 40% раствора - до 100 мл). К 10 мл полученного раствора прибавляют 10 мл 0,1 М раствора иода, 2 мл 10% раствора гидроксида натрия, закрывают склянку пробкой и реакционную смесь оставляют стоять в темном месте 5 минут. Далее прибавляют 5 мл кислоты хлористоводородной разведенной и титруют 0,1 М раствором тиосульфата натрия до обесцвечивания раствора (индикатор - крахмал).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора иода соответствует 0,0099 г (водной) или 0,0090 (безводной) глюкозы.

Упаковка. По 200, 400 мл в бутылки стеклянные для крови, инфузионных и трансфузионных препаратов вместимостью 250 и 450 мл соответственно по ГОСТ 10782-85, закупоренные пробками из резиновой смеси марок ИК-21 и 52-369/1 по ТУ 38.006269-95 и обжатые колпачками алюминиевыми по ГОСТ Р51314-99.

На бутылку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной по ГОСТ 7625-86 или писчей по ГОСТ 18510-87.

Каждую бутылку с инструкцией по применению помещают в пачку из картона по ГОСТ 7933-89. По 28 бутылок по 200 мл или по 15 бутылок по 400 мл с инструкциями по применению упаковывают в ящики из картона гофрированного» по ГОСТ 7933-89 (для стационаров).

Групповая упаковка и транспортная тара в соответствии с ГОСТ 17768-90.

Маркировка. На этикетке указывают предприятие-изготовитель и его товарный знак, адрес предприятия, телефон/факс, название препарата на

русском языке, международное непатентованное название, концентрацию в процентах, состав, объем в миллилитрах, «При помутнении содержимого бутылку не использовать», «Стерильно», «Внутривенно», условия хранения, условия отпуска, регистрационный номер, номер серии, срок годности, штриховой код.

На групповой упаковке дополнительно указывают количество упаковок, на упаковке без пачек дополнительно указывают количество бутылок в упаковке, «Для стационаров».

Маркировка транспортной тары в соответствии с ГОСТ 14192-96.

ФСП 42-0048-3609-02

Глюкоза, раствор для инфузий 5 %, 10 %

ОАО «Биохимик» ИЗМЕНЕНИЕ № 1

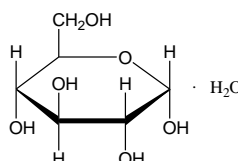
Срок введения изменения с «13» октября 2003г.

Старая редакция	Новая редакция
<p>Упаковка. По 200, 400 мл в бутылки стеклянные для крови, инфузионных и трансфузионных препаратов вместимостью 250 и 450 мл соответственно по ГОСТ 10782-85, укупоренные пробками из резиновой смеси марок ИР-21 и 52-369/1 по ТУ 38.006269-95 и обжатые колпачками алюминиевыми по ГОСТ Р 51314-99.</p> <p>На бутылку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной по ГОСТ 7625-86 или писчей по ГОСТ 18510-87.</p> <p>Каждую бутылку с инструкцией по применению помещают в пачку из картона по ГОСТ 7933-89. По 28 бутылок по 200 мл или по 15 бутылок по 400 мл с инструкциями по применению упаковывают в ящики из картона гофрированного по ГОСТ 7933-89 (для стационаров).</p> <p>Групповая упаковка и транспортная тара в соответствии с ГОСТ 17768-90.</p>	<p>Упаковка. По 200, 400 мл в бутылки стеклянные для крови, инфузионных и трансфузионных препаратов вместимостью 250 и 450 мл соответственно по ГОСТ 10782-85, укупоренные пробками из резиновой смеси марок ИР-21 и 52-369/1 по ТУ 38.006269-95 и обжатые колпачками алюминиевыми по ГОСТ Р 51314-99 или ТУ9467-003-05749470-94. На бутылку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной по ГОСТ 7625-86 или писчей по ГОСТ 18510-87.</p> <p>Каждую бутылку с инструкцией по применению помещают в пачку из картона по ГОСТ 7933-89. По 28 бутылок по 200 мл или по 15 бутылок по 400 мл с инструкциями по применению упаковывают в ящики из картона гофрированного по ГОСТ 7376-89 (для стационаров).</p> <p>Групповая упаковка и транспортная тара в соответствии с ГОСТ 17768-90.</p>

Glucosum

Глюкоза

Glucosa



C₆H₁₂O₆·H₂O

М.в. 198,17

Описание. Белый мелкокристаллический порошок, без запаха, сладкого вкуса.

Растворимость. Легко растворим в воде, мало растворим в 95%, практически нерастворим в эфире (ГФ XI, вып.1, с. 175).

Подлинность. К раствору 0,2 г препарата в 5 мл воды прибавляют 10 мл реактива Фелинга и нагревают до кипения: выпадает кирпично-красный осадок.

Удельное вращение. От +52,0 до +53,0° (ГФ XI, вып. 1, с 30).

5,0000 г препарата, предварительно высушенного при температуре от 100 до 105°С до постоянной массы, растворяют в небольшом объеме свежeproкипяченной и охлажденной воды и количественно переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл. К раствору прибавляют 2 капли раствора аммиака, доводят объем раствора водой до метки, тщательно перемешивают, отстаивают в течение 40 мин, после чего измеряют удельное вращение.

Прозрачность раствора. 5 г препарата растворяют в 10 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды в конической колбе вместимостью 50 мл при нагревании на водяной бане при температуре 60 °С. Полученный раствор должен быть прозрачным или по степени мутности не превышать эталонный раствор I (ГФ XI, вып. 1, с .198).

Цветность раствора. Окраска раствора, полученного в разделе "Прозрачность раствора" должна быть не интенсивнее эталона N76 (ГФ XI, вып. 1, с. 194)

Кислотность. Раствор, полученный в разделе "Прозрачность раствора", разводят свежeproкипяченной и охлажденной водой до объема 100 мл (раствор А). При титровании 10 мл раствора А в присутствии 2 капель раствора фенолфталеина розовое окрашивание должно появиться не более, чем от 0,2 мл 0,01 М раствора едкого натра.

Хлориды. 2 мл раствора А, полученного в испытании на кислотность, разбавленные водой до 10 мл, должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,02 % в препарате; ГФ XI, вып.1, с. 165).

Сульфаты. 10 мл раствора А, полученного в испытании на кислотность, должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,02 % в препарате; ГФ XI, вып.1, с. 165).

Кальций. 10 мл раствора А, полученного в испытании на кислотность, не должны давать реакции на кальций (ГФ XI, вып.1, с. 165).

Барий. К 10 мл раствора А , полученного в испытании на кислотность прибавляют 0,5 мл кислоты хлористоводородной разведенной и 0,5 мл кислоты серной разведенной; раствор не должен мутнеть в течение 15 мин.

Декстрин. 2 г препарата растворяют при нагревании в 3 мл воды, охлаждают на воздухе. После прибавления к 1 мл полученного раствора 3 мл 95% спирта раствор должен остаться прозрачным.

Крахмал. 1 г препарата растворяют в 10 мл воды, прибавляют 1 каплю 0,1 М раствора йода; раствор, окрашивается в желтый цвет.

Потеря в массе при высушивании. Около 0,5 г (точная навеска) препарата сушат при температуре от 100 до 105°C до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 9,5% (ГФ XI, вып. 1, с. 176) .

Контроль на механические включения в инъекционных лекарственных средствах.

Данное испытание проводят в соответствии с действующей Инструкцией РД 42-501-98 .

Настоящая инструкция устанавливает порядок контроля на механические включения всех видов инъекционных лекарственных средств: инфузионных и инъекционных растворов, препаратов крови, кровезаменителей, консервантов крови и применяемых в виде растворов сухих лекарственных средств. Контролю подлежат инъекционные лекарственные средства, выпускаемые в ампулах, флаконах, бутылках, шприц-тюбиках и других емкостях из стекла или прозрачных полимерных материалов.

Инструкция обязательна для всех предприятий и организаций, выпускающих и контролирующих вышеперечисленные препараты.

Под механическими включениями подразумеваются посторонние нерастворимые частицы (кроме пузырьков газа), случайно присутствующие в лекарственных средствах.

Выборка – это число ампул, флаконов, бутылок, которые необходимо отобрать для контроля от каждой серии готовой продукции.

При контроле на механические включения учитывается объем инъекционного средства. Препараты малого объема – 100 мл и менее, большого объема – более 100 мл .

Контроль на механические включения должен проводиться в условиях, исключающих возможность попадания посторонних частиц в контролируемые образцы.

Контроль и подсчет количества частиц может проводиться тремя методами: визуальным, счетно-фотометрическим, микроскопическим.

При визуальном методе контроля инъекционных препаратов на механические включения помещение и выполнение анализа защищают от прямого попадания солнечного света. Рабочее место контролера оснащают столом по ГОСТ 12.2.032-78 и источником освещения.

Визуальный контроль инъекционных препаратов на механические включения проводится контролером невооруженным глазом на черном и белом фонах. Зона контроля при просмотре освещается электрической лампой накаливания или лампой дневного света соответствующей мощности в зависимости от степени окраски растворов, так, чтобы освещенность зоны контроля составляла не менее 2000 лк.

Расстояние от глаз контролера до объекта контроля должно быть в пределах 25-30 см. Угол между оптической осью просмотра и направлением лучей света соответствует примерно 90°.

Глаза контролера должны быть защищены от попадания света непосредственно от источника освещения. Линия зрения должна быть направлена несколько книзу при вертикальном положении головы.

Отбор проб. Количество образцов, отбираемых от каждой серии инъекционного лекарственного средства, зависит от его агрегатного состояния (раствор или сухое вещество), объема инъекционного лекарственного средства (малый или большой), объема серии и метода контроля (разрушающий или неразрушающий).

Для проведения визуального контроля инъекционных препаратов, не требующих вскрытия и растворения (неразрушающий контроль), а также сухих лекарственных средств для инъекций (разрушающий контроль) производят объем выборок продукции и оценку результатов контроля с помощью двухступенчатого контроля.

Подготовка образцов. Поверхность ампул, флаконов, бутылок, шприц-тюбиков и других емкостей из прозрачных полимерных материалов должна быть чистой и сухой.

Для визуального контроля сухих лекарственных средств для инъекций отобранные образцы перед вскрытием 3 раза промывают водой очищенной, не содержащей механических включений. При этом с флаконов предварительно удаляют этикетки и алюминиевые колпачки. Промытые образцы подсушивают в ламинарном потоке стерильного воздуха.

Вскрытие ампул производят следующим образом: на поверхности капилляра наносят насечку с помощью победитового ножа, затем к краю насечки прикасаются раскаленной докрасна молибденовой или вольфрамовой проволокой. После охлаждения капилляр осторожно снимают. Возможен любой другой способ вскрытия, исключающий попадание стекла в содержимое ампул.

Введение растворителя во флаконы (ампулы) проводят через горловину с помощью предварительно промытого шприца.

Растворитель вводят в количестве, достаточном для полного растворения препарата. Затем флаконы закрывают пробками и проводят визуальный контроль.

Для просмотра инъекционных препаратов берут в руки ампулу за капилляры, флаконы и бутылки за горловины, шприц-тюбики - за колпачки, вносят их в зону контроля в положении «вверх доньшком» и просматривают на черном и белом фонах. Затем плавным движением, без встряхивания, переводят их в положение «вниз доньшком» и вторично просматривают на черном и белом фонах.

Емкости с инъекционными препаратами, в которых обнаружены видимые механические включения, считают забракованными и укладывают в отдельную тару с отметкой «Брак».

Таблица 2

Нормативы объемов выборок для контроля растворов малого объема на механические включения и параметры их оценки.

Объем серии, шт.	Степень визуального контроля	Объем выборки для визуального контроля, шт.	Количество емкостей с растворами малого объема, имеющими включения, шт.	
			приемочное	браковочное
1	2	3	4	5
1201-3200	Первая суммарно (по 2 ступеням)	80	2	5
		160	6	7
3201-10000	-//-	200	6	10
		400	15	16
Свыше 10000	-//-	315	9	14
		630	23	24

Таблица 3

Нормативы объемов выборок для контроля растворов большого объема на механические включения и параметры их оценки.

Объем серии, шт.	Степень визуального контроля	Объем выборки для визуального контроля, шт.	Количество емкостей с растворами большого объема, имеющими включения, шт.	
			приемочное	браковочное
1	2	3	4	5
151-280	Первая суммарно (по 2 ступеням)	20	0	2
		40	1	2
281-500	-//-	32	0	2
		64	1	2
501-1200	-//-	50	0	2
		100	2	3
1201-3200	-//-	80	0	3
		160	3	4
Свыше 3200	-//-	125	1	4
		250	5	6

Таблица 4

Нормативы объема выборок для контроля на механические включения сухих лекарственных средств и параметры их оценки.

Группа препаратов	Количество флаконов (ампул) в серии					
	до 35000 включительно		до 70000 включительно		до 105000*	
	число выбор	кол-во образц	число выбор	кол-во образц	число выбор	кол-во образц
	ок	ов	ок	ов	ок	ов
1	2	3	4	5	6	7
1.Препараты, предназначенные						

для внутривенного введения, а также с указанием на этикетке «для инъекций»:						
-1 г включительно	1	8	2	16	3	24
-более 1 г (до 5 г включительно)	1	5	2	10	3	15
2.Препараты, предназначенные для внутримышечного введения:						
-1 г включительно	1	5	2	10	3	15
-более 1 г (до 5 г включительно)	1	3	2	6	3	9
* От каждых последующих 35000 флаконов (ампул) отбирается одна выборка						

Контрольные вопросы и ситуационные задачи.

1. Приведите формулы, дайте химическое и латинское название глюкозы. Опишите физические свойства глюкозы.
2. Приведите графические формулы и латинское название сахарозы и крахмала. Укажите физические свойства.
3. Как получают глюкозу из крахмала и сахарозы?
4. Опишите физические свойства глюкозы, лактозы, галактозы.
5. Напишите уравнение реакции взаимодействия глюкозы с реактивом Фелинга. Можно ли этой реакцией подтвердить подлинность глюкозы?
6. Приведите уравнения реакций, подтверждающих наличие полуацетального гидроксила в молекулах глюкозы и лактозы.
7. Приведите пример реакции конденсации для углеводов.
8. Приведите уравнения реакций, подтверждающих наличие как гидроксильной, так и альдегидной групп в молекуле глюкозы.
9. Какие изомеры известны Вам для молекулы глюкозы?
10. Обоснуйте возможность применения рефрактометрии для анализа глюкозы. Приведите формулу расчета содержания глюкозы.
11. Объясните, на чем основано поляриметрическое определение глюкозы в растворе? Приведите формулу расчета.

Занятие 6

Анализ лекарственных веществ производных лактонов ненасыщенных полиоксикарбоновых кислот

Цель занятия:

- освоить способы оценки качества производных лактонов ненасыщенных полиоксикарбоновых кислот;
- закрепить теоретические и практические навыки по определению “Номинальный объем”, “Механические включения”.

Конкретные задачи занятия:

- ответить на вопросы входного контроля;
- изучить физические и химические свойства углеводов;
- определить качество раствора кислоты аскорбиновой по показателям “Описание”, “Подлинность”, “рН”, “Номинальный объем”, “Механические включения”, “Количественное определение”, “Прозрачность”, “Цветность”;

Объекты исследования: раствор кислоты аскорбиновой 5%, 10%.

Вопросы входного контроля:

- формула, латинское и химическое название кислоты аскорбиновой;
- физические и химические свойства, способы получения, методы идентификации и количественного анализа кислоты аскорбиновой;
- ее фармакологическое действие, формы выпуска, применение, условия хранения;

Задание на занятие:

Группа студентов получает для фармакопейного анализа образец для оценки качества по отдельным показателям. Необходимо:

1. Выполнить анализ образцов в соответствии с требованиями НД по показателям “Описание”, “Подлинность”, “Количественное определение”, “рН”.
2. Результаты оформить в таблицу.

Раствор кислоты аскорбиновой 5% и 10% для инъекции

Состав: Кислоты аскорбиновой 50 г или 100
 Натрия гидрокарбоната 23,85 г
 Натрия метабисульфита 1 г
 или
 Натрия сульфита безводного 2 г
 Воды для инъекций насыщенной углекислым газом до 1 л

Описание. Прозрачная бесцветная или слегка окрашенная жидкость

Подлинность. 2,0 мл 5% раствора или 1,0 мл 10% раствора препарата соответственно переносят в мерную колбу вместимостью 200 мл и доводят водой до метки (раствор А). 1 мл раствора А переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят фосфатным буферным раствором с рН 7,0 до метки и перемешивают (раствор Б). УФ-спектр раствора Б в области от 230 до 300 нм имеет максимум поглощения при 265 ± 2 нм и по положению максимума идентичен УФ спектру 0,001% раствора субстанции кислоты аскорбиновой в фосфатном буфере с рН 7.

К 1 мл препарата прибавляют 0,5 мл раствора серебра нитрата (для 5% раствора) или 4 мл воды и 1 мл раствора серебра нитрата (для 10% раствора); выпадает темно-серый осадок..

0,2 мл 5% раствора препарата или 0,1 мл 10% раствора соответственно разбавляют 10 мл воды и прибавляют по каплям раствор натрия 2,6-дихлорфенолиндофенолята; синяя окраска постепенно исчезает.

Цветность. Окраска раствора не должна быть интенсивнее эталона №4б или №4г.

Прозрачность. Раствор должен быть прозрачным.

Механические включения. Препарат должен выдерживать требования Инструкции по контролю на механические включения инъекционных лекарственных средств (РД 42-501-98).

pH От 5,7 до 7,0 (потенциометрически, ГФ XI, вып. 1, с. 113).

Номинальный объем. Не менее номинального (ГФ XI, вып.2, с.141).

Количественное определение. К 5 мл 5% раствора препарата или 2 мл 10% раствора, разбавленного 8 мл воды, прибавляют 0,25 мл 1% раствора формальдегида, 4 мл 2% раствора кислоты хлористоводородной, 0,5 мл 1% раствора калия иодида, 2 мл раствора крахмала и титруют 0,1 М раствором калия иодата до появления стойкого светло-синего окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора калия иодата соответствует 0,008806 г кислоты аскорбиновой, которой в 1 мл препарата должно быть от 0,0475 г до 0,0525 г и от 0,095 г до 0,105 г для 5% и 10% растворов соответственно.

Контрольные вопросы и ситуационные задачи

1. Напишите графическую формулу, латинское и химическое названия кислоты аскорбиновой.
2. Как получают кислоту аскорбиновую?
3. Какими химическими реакциями можно подтвердить подлинность кислоты аскорбиновой? Напишите уравнения реакций.
4. Какие химические реакции используются для количественного анализа кислоты аскорбиновой?
5. Как применяют кислоту аскорбиновую в медицинской практике?
6. Какие условия необходимы для хранения кислоты аскорбиновой?
7. Какую массу кислоты аскорбиновой следует взять, чтобы на титрование (М. м. = 176,13) пошло 5 мл 0,1 М раствора иода?
8. Как приготовить эталон № 4б и № 4г для определения цветности раствора кислоты аскорбиновой 5% и 10% для инъекций.

**Анализ лекарственных веществ
производных фенолов**

Цель занятия:

- освоить способы оценки качества лекарственных веществ производных фенолов;
- освоить метод броматометрии на примере лекарственных веществ группы фенолов.

Конкретные задачи занятия:

- ответить на вопросы входного контроля;
- изучить физические и химические свойства лекарственных веществ группы фенолов;
- выполнить реакции идентификации в соответствии с требованиями нормативной документации;
- определить количественное содержание резорцина и тимола согласно методике соответствующей НД

Объекты исследования: резорцин, тимол.

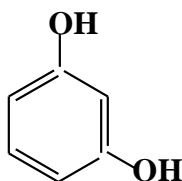
Вопросы входного контроля:

- формулы, латинские, русские и химические названия лекарственных веществ производных фенолов;
- физические и химические свойства, методы идентификации и количественного анализа указанных веществ;
- фармакологическое действие, формы выпуска, применение, условия хранения;
- броматометрический метод титрования.

Задание на занятие:

Группа студентов получает для фармакопейного анализа образец для оценки качества по отдельным показателям. Необходимо:

1. Выполнить анализ образцов в соответствии с требованиями НД по показателям “Описание”, “Растворимость”, “Подлинность”, “Количественное определение”.
2. Результаты оформить в таблицу.

Резорцин
Resorcinum

1,3-Дигидроксibenзол

C₆H₆O₂**М.м. 110,11**

Описание. Белый или белый со слабым розоватым оттенком кристаллический порошок со слабым характерным запахом. Под влиянием света и воздуха постепенно окрашивается в розовый цвет. При хранении допускается изменение цвета порошка до желтоватого или розоватого.

Растворимость. Очень легко растворим в воде и спирте 95 %, легко растворим в эфире, очень мало растворим в хлороформе (ГФ XI, вып. 1, с. 175).

Подлинность. Инфракрасный спектр препарата, снятый в виде таблетки с калия бромидом (6 мг препарата в 450 мг калия бромида) в области от 4000 см до 400 см⁻¹ должен иметь полное совпадение полос поглощения с полосами поглощения прилагаемого спектра по положению и относительным интенсивностям полос.

Ультрафиолетовый спектр 0,003 % раствора препарата в смеси спирт 95 % - вода (1 : 2) в области от 250 до 350 нм имеет максимум поглощения при 275 нм ± 2 нм. Допускается наличие плеча в области от 278 нм до 280 нм.

0,05 г препарата растворяют в 5 мл воды, прибавляют 0,1 мл раствора железа окисного хлорида; появляется сине-фиолетовое окрашивание, переходящее в буровато-желтое от прибавления 0,1 мл раствора аммиака..

0,02 г препарата сплавляют в фарфоровой чашке с 0,02 г калия гидрофталата до образования плава желто-красного цвета, охлаждают, прибавляют 1 мл раствора натра едкого и 10 мл воды, встряхивают до растворения: появляется интенсивная зеленая флюоресценция.

Температура плавления. От 109°C до 112°C (без предварительного подсушивания; ГФ XI, вып.1, с. 16).

Прозрачность раствора. 1 г препарата растворяют в 20 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды. Полученный раствор должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталонным раствором 1 (ГФ XI, вып.1, с.198).

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном №6 б или с эталоном № 6 в (ГФ XI, вып.1, с. 194).

pH. От 4,5 до 6,5 (5 % водный раствор, потенциметрически, ГФ XI, вып. 1, с.113).

Фенол. 1 г препарата нагревают с 2 мл воды на водяной бане (температура бани от 40 °С до 50 °С), не должен ощущаться запах фенола.

Пирокатехин. К 1 мл раствора, полученного в испытании на “Прозрачность раствора” прибавляют 1 мл 2 % раствора аммония молибдата в воде. Окраска испытуемого раствора не должна быть интенсивнее окраски раствора стандартного образца веществ свидетеля (СОВС). (Содержание пирокатехина не более 0,1 %).

Примечание. *Приготовление раствора СОВС.*

Около 0,5 г (точная навеска) пирокатехина (ТУ 6-09-4025-83) помещают в мерную колбу, вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки (раствор А). 1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу, вместимостью 100 мл, и доводят объем раствора водой до метки (раствора Б). К 1 мл раствора Б прибавляют 1 мл 2 % раствора аммония молибдата в воде и окраску полученного раствора сравнивают с окраской раствора резорцина. Растворы должны быть свежеприготовленными.

Потеря в массе при высушивании. Около 1 г (точная навеска) препарата сушат при температуре от 50°С до 55°С в течение 2 ч. Потеря в массе должна быть не более 0,5 % .(ГФ XI, вып. 1, с. 176).

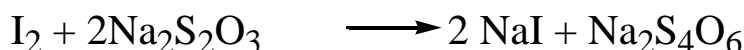
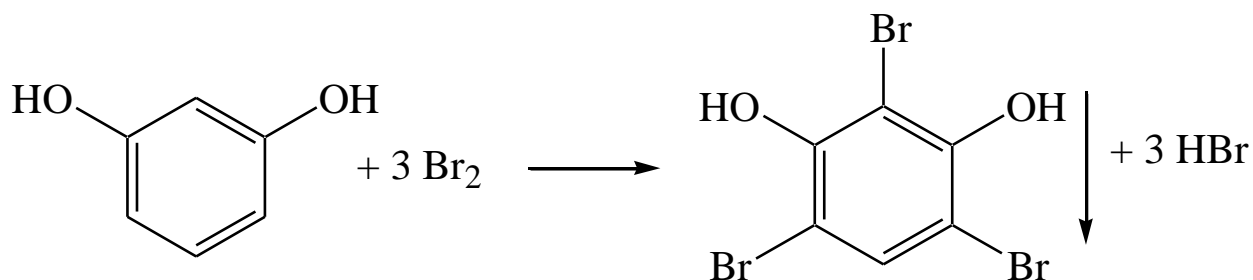
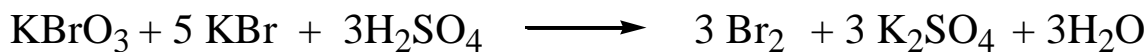
Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г препарата (точная навеска) не должна превышать 0,1% (ГФ XI, вып.2, с.25) и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в препарате; ГФ XI, вып. 1, с. 165).

Количественное определение. Около 0,3 г препарата (точная навеска) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 20 мл воды и доводят объем раствора водой до метки. 20 мл полученного раствора переносят в склянку для бромирования, вместимостью 500 мл, прибавляют 40 мл 0,1 М раствора калия бромата, 10 мл раствора калия бромиды, 10 мл 50 % раствора кислоты серной, перемешивают и оставляют на 15 мин.

Затем к смеси прибавляют 20 мл раствора калия йодида, смесь сильно взбалтывают и оставляют на 10 мин в темном месте. Выделившийся йод титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата, индикатор 1 мл раствора крахмала.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора калия бромата соответствует 0,001835 г C₆H₆O₂



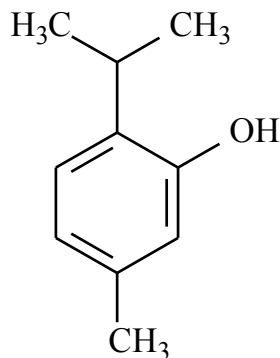
Препарат содержит не менее 99,0% $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_2$.

Тимол
Thymolum

ФС.2.1.0040.15

Взамен ГФ X, ст. 681;
взамен ФС 42-1010-75

5-Метил-2-(пропан-2-ил)фенол



$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}$

М. м. 150,22

Содержит не менее 99,0 % тимола $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}$.

Описание. Бесцветные кристаллы или кристаллический порошок с характерным запахом.

Растворимость. Очень легко растворим в спирте 96 %, легко растворим в хлороформе, жирных маслах, 10 % растворе натрия гидроксида, очень мало растворим в воде.

Подлинность. 1. ИК-спектр. ИК-спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области частот от 4000 до 400 см^{-1} по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца тимола.

2. *Качественная реакция.* 5 мг субстанции растворяют в 1 мл уксусной кислоты ледяной, прибавляют 0,3 мл серной кислоты концентрированной и 0,05 мл азотной кислоты концентрированной; в отраженном свете должно наблюдаться сине-зеленое окрашивание, в проходящем свете – темно-красное.

3. *Качественная реакция.* 0,2 г субстанции нагревают на водяной бане с 1 мл 10 % раствора натрия гидроксида; образуется бесцветный прозрачный раствор, приобретающий при дальнейшем нагревании желтовато-розовое окрашивание. К подогретому раствору прибавляют 0,10 – 0,15 мл хлороформа и взбалтывают; должно появиться красно-фиолетовое окрашивание.

Температура плавления. От 48 до 52 °С (ОФС «Температура плавления», капиллярный метод, без предварительного высушивания).

Кислотность. 1 г субстанции помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 20 мл воды, нагревают до полного растворения, охлаждают и перемешивают в течение 1 мин. Затем прибавляют 1 – 2 кристалла субстанции для начала кристаллизации, перемешивают в течение 1 мин и фильтруют. К 5 мл фильтрата прибавляют 0,05 мл 0,05 % раствора метилового красного и 0,05 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида; должно появиться желтое окрашивание.

Родственные примеси. Определение проводят методом газовой хроматографии (ГХ).

Испытуемый раствор. Около 0,1 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 5 мл спирта 96 %, доводят объем спиртом 96 % до метки и перемешивают.

Раствор сравнения А. 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора спиртом 96 % до метки и перемешивают.

Раствор сравнения Б. 1,0 мл раствора сравнения А помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора спиртом 96 % до метки и перемешивают.

Раствор сравнения В. 5,0 мл раствора сравнения Б помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора спиртом 96 % до метки и перемешивают.

Хроматографические условия

Колонка

из нержавеющей стали, 300 × 0,3 см, 15 % полиэтиленгликоля 20000 (карбовакс 20 М) на хроматоне N-AW-DMCS с размером частиц 0,16 – 0,20 мм (95 – 70 меш);

гелий, 30 мл/мин;

Газ-носитель

Температура колонки

Время, мин	Температура
0 – 2	80 °С
2 – 17	80 → 200 °С

	(8 °С/мин)
	200 °С
Температура детектора	210 °С;
Температура испарителя	210 °С;
Детектор	пламенно-ионизационный;
Скорость водорода	30 мл/мин;
Скорость воздуха	300 мл/мин;
Объём пробы	0,4 мкл.

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения *A*, *B* и *B* не менее 3 раз.

Хроматографическая система считается пригодной, если фактор асимметрии для пика тимола на хроматограмме испытуемого раствора не более 1,2; соотношение «сигнал/шум» для пика тимола на хроматограмме раствора сравнения *B* не менее 5.

На хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения *A* (не более 1,0 %).

Не учитывают пики с площадью, меньшей площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения *B* (менее 0,05 %).

Нелетучий остаток. Не более 0,05 %. Около 2,0 г (точная навеска) субстанции помещают в металлический или стеклянный бюкс и нагревают на водяной бане до полного улетучивания. Сушат в сушильном шкафу при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы.

Остаток не должен превышать 1,0 мг.

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

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

Количественное определение. Около 0,5 г (точная навеска) субстанции растворяют в 5 мл 10 % раствора натрия гидроксида в мерной колбе вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. 10,0 мл полученного раствора переносят в колбу с притертой пробкой, прибавляют 0,5 г калия бромида, 40 мл хлористоводородной кислоты разведённой 8,3 %, 3 капли 0,1 % раствора метилового оранжевого и при сильном взбалтывании титруют 0,0167 М раствором калия бромата до исчезновения розового окрашивания (к концу титрования прибавляют еще 2 капли 0,1 % раствора метилового оранжевого).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,0167 М раствора калия бромата соответствует 3,755 мг тимола $C_{10}H_{14}O$.

Хранение. В плотно закупоренной упаковке, в защищённом от света месте.

Контрольные вопросы

1. Объяснить с электронной точки зрения кислые свойства фенолов.
2. Приведите уравнения реакций сочетания фенолов с солью диазония в щелочной среде на примере фенола и резорцина.
3. Из реакций замещения в фармацевтическом анализе используется способность фенолов бромироваться и нитроваться. Какие продукты при этом получаются? Как эти реакции можно использовать для подтверждения подлинности производных фенола? Привести уравнения реакций на примере синестрола (бромирование) и фенола (нитрование).
4. Продукт нитрования фенола используется в фармацевтической химии как реактив. Написать его формулу, привести химическое и тривиальное названия, а так же реакцию, в которой он выступает в качестве реагента.
5. Одной из общих реакций идентификации на фенольный гидроксил является реакция с хлорным железом. Назовите тип реакции. Какие из перечисленных веществ не дают этой реакции: фенол, ментол, резорцин, тимол.
6. ГФ Х для испытания подлинности резорцина рекомендует реакцию образования флюоресцина. Напишите уравнение реакции, назовите ее тип и стадии.
7. Обоснуйте йодо- и йодохлорметрические методы анализа резорцина, Чему будет равен фактор эквивалентности препарата.
8. Сделайте заключение о качестве тимола, если по методике ГФ на титрование навески 0,1501 г израсходовалось 13,0 мл раствора калия бромата (0,1 моль/л, УЧ $1/6 \text{ KBrO}_3$).
9. Рассчитайте массу порошка растертых таблеток викасола, чтобы на титрование по методике ГФ израсходовалось 22,5 мл раствора церия (IV) сульфата (0,1 моль/л, УЧ $1/2 \text{ Ce(SO}_4)_2$). Средняя масса таблетки 0,1014 г.

Занятие 8

Анализ лекарственных веществ ароматических карбоновых кислот, их солей и сложных эфиров

Цель занятия:

- изучить свойства, реакции идентификации и методы количественного определения ароматических карбоновых кислот, их солей и сложных эфиров;
- освоить способы оценки качества лекарственных веществ ароматических кислот и их производных.

Конкретные задачи занятия:

- ответить на вопросы входного контроля;
- изучить физические и химические свойства ароматических карбоновых кислот, их солей и сложных эфиров: кислота бензойная, натрия бензоат, кислота салициловая, натрия салицилат, кислота ацетилсалициловая;
- определить качество их по показателям “Описание”, “Растворимость”, “Подлинность”, “Количественное определение”, “Прозрачность”, “Цветность”, “Сульфаты”, “Хлориды”.

Объекты исследования: кислота бензойная, натрия бензоат, кислота салициловая, натрия салицилат, кислота ацетилсалициловая.

Вопросы входного контроля:

- формулы, латинские, русские и химические названия ароматических карбоновых кислот, их солей и сложных эфиров;
- физические и химические свойства, методы идентификации и количественного анализа указанных веществ;
- их фармакологическое действие, формы выпуска, применение, условия хранения;
- кислотно-основной метод титрования.

Задание на занятие:

Группа студентов получает для фармакопейного анализа образец для оценки качества по отдельным показателям. Необходимо:

1. Выполнить анализ образца в соответствии с требованиями НД по показателям “Описание”, “Растворимость”, “Подлинность”, “Сульфаты”, “Хлориды”, “Количественное определение”.
2. Результаты оформить в таблицу.

Ацетилсалициловая кислота

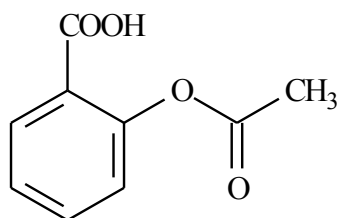
Аспирин

Acidum acetylsalicylicum

ФС.2.1.0006.15 (ГФ XIII)

**Взамен ГФ XII, ч. 1, ФС 42-0220-07;
взамен ФС 42-0040-00**

2-(Ацетилокси)бензойная кислота



$C_9H_8O_4$

М. м. 180,16

Содержит не менее 99,5 % ацетилсалициловой кислоты $C_9H_8O_4$ в пересчете на сухое и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы без запаха или со слабым запахом.

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

Подлинность

1. *ИК-спектр.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области частот от 4000 до 400 $см^{-1}$, по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра стандартного образца ацетилсалициловой кислоты (Приложение).

2. *УФ-спектр.* Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,007 % раствора субстанции в хлороформе в области от 260 до 350 нм должен иметь максимум поглощения при 278 нм.

3. *УФ-спектр.* Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в 0,1 М растворе серной кислоты в области от 220 до 350 нм должен иметь максимумы поглощения при 228 нм и 276 нм и минимум поглощения при 257 нм.

4. *Качественная реакция.* 0,5 г субстанции кипятят в течение 3 мин с 5 мл раствора натрия гидроксида, охлаждают, нейтрализуют серной кислотой разведенной 16 %; образуется белый кристаллический осадок. К осадку прибавляют 0,1 мл раствора железа(III) хлорида; должно появиться фиолетовое окрашивание.

5. *Качественная реакция.* К 0,2 г субстанции прибавляют 0,5 мл серной кислоты концентрированной, перемешивают, прибавляют 0,1 мл воды; должен появиться запах уксусной кислоты. Прибавляют 0,1 мл формалина; должно появиться розовое окрашивание.

Прозрачность раствора. Раствор 2 г субстанции в 20 мл спирта 96 % 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»).

Вещества, нерастворимые в растворе натрия карбоната. 0,5 г субстанции растворяют в 10 мл теплого 10 % раствора натрия карбоната. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ.

Испытуемый раствор. Около 0,1 г субстанции (точная навеска) помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в ацетонитриле и доводят объем раствора ацетонитрилом до метки.

Раствор сравнения. Около 0,05 г стандартного образца салициловой кислоты (точная навеска) помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в подвижной фазе (ПФ) и доводят объем раствора ПФ до метки. 1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора ПФ до метки.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. 0,01 г стандартного образца салициловой кислоты растворяют в 10 мл ПФ. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 0,2 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора ПФ до метки.

Используют свежеприготовленные растворы.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,46 см с октадецилсилилсиликагелем (С18), 5 мкм;
ПФ	фосфорная кислота концентрированная – ацетонитрил – вода (1:200:300);
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 237 нм;
Объем пробы	10 мкл.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы. Разрешение (*R*) между пиками ацетилсалициловой кислоты и салициловой кислоты должно быть не менее 6.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения. Время регистрации хроматограммы испытуемого раствора должно не менее чем в 7 раз превышать время удерживания ацетилсалициловой кислоты.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика любой примеси должна быть не более площади пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %); суммарная площадь пиков примесей должна не более чем в 2,5 раза превышать площадь пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,25 %).

Хлориды. Не более 0,004 % (ОФС «Хлориды»). 1,5 г субстанции взбалтывают в течение 2 мин с 30 мл воды и фильтруют, отбирают для анализа 10 мл фильтрата.

Сульфаты. Не более 0,02 % (ОФС «Сульфаты»). Для анализа отбирают 10 мл фильтрата, полученного в испытании на «Хлориды».

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1, температура от 80 до 85 °С). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 0,5 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола»).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

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

Количественное определение. Около 0,5 г субстанции (точная навеска) растворяют в 10 мл нейтрализованного по фенолфталеину и охлажденного до температуры 8 – 10 °С спирта 96 % и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до появления розового окрашивания (индикатор – 0,1 мл 1 % раствора фенолфталеина).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 18,02 мг ацетилсалициловой кислоты $C_9H_8O_4$.

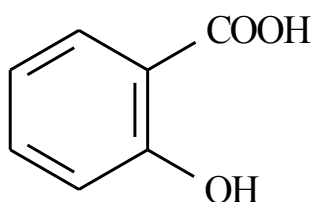
Хранение. В плотно закупоренной упаковке.

Салициловая кислота
Acidum salicylicum

ФС.2.1.0033.15

Взамен ГФ X, ст. 21

2-Гидроксибензойная кислота



$C_7H_6O_3$

М. м. 138,12

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % салициловой кислоты $C_7H_6O_3$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белые или бесцветные мелкие игольчатые кристаллы или легкий кристаллический порошок от белого до почти белого цвета, без запаха.

Растворимость. Легко растворим в спирте 96 %, растворим в кипящей воде, умеренно растворим в хлороформе, мало растворим в воде.

Подлинность

1. *ИК-спектр.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с

калия бромидом, в области частот от 4000 до 400 см⁻¹ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца салициловой кислоты.

2. *Качественная реакция.* 0,01 г субстанции растворяют в 10 мл воды. Полученный раствор должен давать характерную реакцию на салицилаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

3. *Качественная реакция.* 1,0 г субстанции нагревают с 2 мл серной кислоты концентрированной и выделяющийся газ пропускают через раствор кальция гидроксида; должно появиться помутнение раствора.

Температура плавления. От 158 до 161 °С (ОФС «Температура плавления»).

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ.

Испытуемый раствор. 0,5 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в подвижной фазе (ПФ), доводят объём раствора ПФ до метки и перемешивают.

Раствор сравнения А. 10 мг фенола (примесь С) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ, доводят объём раствора ПФ до метки и перемешивают.

Раствор сравнения Б. 5 мг 4-гидроксibenзол-1,3-дикарбоновой кислоты (примесь В) помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в ПФ, доводят объём раствора ПФ до метки и перемешивают.

Раствор сравнения В. 50 мг 4-гидроксibenзойной кислоты (примесь А) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ, доводят объём раствора ПФ до метки и перемешивают.

Раствор сравнения Г. 1 мл раствора сравнения А разбавляют ПФ до 10 мл и перемешивают.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. Смесь 1 мл раствора сравнения А, 1 мл раствора сравнения Б и 1 мл раствора сравнения В разбавляют ПФ до 10 мл и перемешивают.

Раствор сравнения Д. 1 мл раствора для проверки пригодности хроматографической системы разбавляют ПФ до 10 мл и перемешивают.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,46 см с октадецилсиланом (С18), 5 мкм;
ПФ	вода – метанол – уксусная кислота ледяная (60:40:1);
Скорость потока	0,5 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 270 нм;
Объём вводимой пробы	10 мкл.

Хроматографируют раствор сравнения Г и раствор для проверки пригодности хроматографической системы.

Относительные времена удерживания относительно фенола составляют: для 4-гидроксibenзойной кислоты – около 0,70; для 4-гидроксibenзол-1,3-дикарбоновой кислоты – около 0,90.

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются

следующие условия:

- время удерживания третьего пика на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы соответствует времени удерживания пика фенола, полученного на хроматограмме раствора сравнения *Г*;

- на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы разрешение (*R*) между пиками 4-гидроксибензол-1,3-дикарбоновой кислоты и фенола не менее 1,0. Для достижения необходимого разрешения возможно изменить количество уксусной кислоты ледяной в составе подвижной фазы.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения *Д*.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика 4-гидроксибензойной кислоты должна быть не более площади соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения *Д* (не более 0,1 %), площадь пика 4-гидроксибензол-1,3-дикарбоновой кислоты должна быть не более площади соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения *Д* (не более 0,05 %), площадь пика фенола должна быть не более площади соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения *Д* (не более 0,02 %), площадь пика любой другой примеси должна быть не более площади пика 4-гидроксиизофталевой кислоты на хроматограмме раствора сравнения *Д* (не более 0,05 %). Сумма примесей должна быть не более 0,2 %. Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 1,0 % от площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения *Д*.

Хлориды. Не более 0,004 % (ОФС «Хлориды»). 1,5 г субстанции растворяют в 30 мл кипящей воды, охлаждают и фильтруют. Для анализа отбирают 10 мл полученного раствора.

Сульфаты. Не более 0,02 % (ОФС «Сульфаты»). Для определения используют раствор, полученный в испытании «Хлориды».

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 0,5 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола»).

Железо. Не более 0,006 % (ОФС «Железо»). Для определения используют сульфатную золу из 0,5 г субстанции.

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1,0 г субстанции (точная навеска) высушивают до постоянной массы при температуре 60 °С.

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

Количественное определение. Около 0,12 г (точная навеска) субстанции растворяют в 30 мл спирта 96 %, прибавляют 20 мл воды и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида (индикатор – 0,1 мл 0,1 % раствора фенолового красного) до появления красновато-фиолетовой окраски.

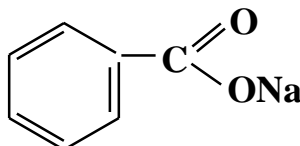
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 13,81 мг салициловой кислоты $C_7H_6O_3$.

Хранение. В хорошо укупоренной упаковке, в защищённом от света месте.

ФС 42-2458-94

Натрия бензоат
Natrii benzoas



$C_7H_5Na O_2$

М. м. 144,11

Описание. Белый кристаллический или аморфный порошок без запаха или с очень слабым запахом.

Растворимость. Легко растворим в воде, умеренно растворим в спирте 90 %, практически нерастворим в эфире и хлороформе (ГФ XI, вып.1, с.175).

Подлинность. Ультрафиолетовый спектр 0,001 % водного раствора препарата в области от 220 до 300 нм имеет максимум поглощения при 226 нм \pm 2 нм.

0,2 г препарата в 2 мл воды дают характерную реакцию на бензоаты (ГФ XI, вып. 1, с. 159).

Прозрачность раствора. Раствор 1 г препарата в 10 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталонным раствором 1 (ГФ XI, вып. 1, с. 198).

Цветность раствора. Раствор 0,5 г препарата в 5 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды должен быть бесцветным (ГФ XI, вып.1, с. 194).

Щелочность и кислотность. К раствору, полученному в испытании на "Прозрачность ", прибавляют 0,1 мл фенолфталеина. Окраска раствора должна измениться от прибавления не более 0,2 мл 0,1 М раствора натрия едкого или 0,2 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной.

Хлориды. 0,1 г препарата растворяют в 5 мл воды, прибавляют 5 мл спирта 95 % . Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды (не более 0,02% в препарате; ГФ XI, вып. 1, с. 165).

Сульфаты. 0,5 г препарата растворяют в 4,5 мл воды, прибавляют 5 мл спирта 95 % и 0,5 мл кислоты хлористоводородной разведенной.

Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,02% в препарате; ГФ XI, вып. 1, с. 165).

Тяжелые металлы. 0,5 г препарата растворяют в 5 мл воды, прибавляют 5 мл спирта 95 %. Полученный раствор должен выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001% в препарате; ГФ XI, вып. 1, с. 165).

Потеря в весе при высушивании. Около 0,5 г препарата (точная навеска) сушат при температуре от 100 до 105° С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 2,0 % (ГФ XI, вып. 1, с. 176).

Количественное определение. Около 1,5 г препарата (точная навеска) растворяют в 20 мл воды в колбе с притертой пробкой, вместимостью 250 мл, прибавляют 45 мл эфира, 0,2 мл индикатора и титруют 0,5 М раствором кислоты хлористоводородной до появления сиреневой окраски в водном слое. В конце титрования содержимое колбы хорошо встряхивают.

1 мл 0,5 М раствора кислоты хлороводородной соответствует 0,07205 г $C_7H_5NaO_2$. Препарат содержит не менее 99,0 % $C_7H_5NaO_2$ в пересчете на сухое вещество.

Примечание. Приготовление индикатора.

1 мл 0,1 % раствора метилового оранжевого смешивают с 1 мл 0,15% раствора метиленового голубого. Раствор применяется свежеприготовленным.

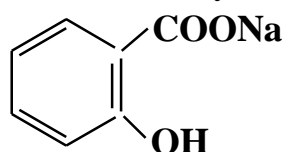
Хранение. В сухом, защищенном от света месте, при температуре выше + 25° С.

Отхаркивающее средство.

ФС 42-3290-96

Натрия салицилат.

Natrium salicylas



$C_7H_5NaO_3$

М. м. 160,12

Описание. Белый кристаллический порошок или мелкие чешуйки без запаха.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, легко и медленно растворим в глицерине (ФС 42-2202-84), растворим в спирте, практически нерастворим в эфире (ГФ XI, вып.1, с. 175).

Подлинность. Инфракрасный спектр препарата в таблетке КВг (0,001:0,8) в области от 400 до 4000 cm^{-1} должен иметь полное совпадение полос поглощения с полосами поглощения прилагаемого спектра по положению и относительным интенсивностям полос.

0,05 г препарата растворяют в 40 мл воды; 2 мл полученного раствора дают характерную реакцию на салицилаты (ГФ XI, вып.1, с. 159).

0,5 г препарата растворяют в 10 мл воды, прибавляют 2 мл кислоты азотной разведенной. Выделившийся белый кристаллический осадок отфильтровывают, промывают от 3 до 4 раз водой по 3 мл и высушивают в эксикаторе над кислотой серной в течение 4 ч. Температура плавления выделенной кислоты салициловой от 156 до 161 °С.

Препарат даёт характерную реакцию Б на натрий (ГФ XI, вып.1, с. 159)

Прозрачность раствора. Раствор 1 г препарата в 10 мл свежепрокипяченной и охлаждённой воды должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталонным раствором 1 (ГФ XI, вып.1, с. 198).

Цветность раствора. Раствор 1 г препарата в 10 мл свежепрокипяченной и охлаждённой воды должен быть бесцветным (ГШ XI, вып.1, с. 194).

Кислотность раствора. К раствору 2 г препарата в 20 мл свежепрокипяченной и охлаждённой воды прибавляют 0,1 мл фенолфталеина. Раствор должен быть бесцветен. Полученный раствор оттитровывают 0,1 М раствором натрия едкого. Розовая окраска должна появиться от прибавления не более 0,2 мл 0,1 М раствора натрия едкого.

Хлориды. 0,5 г препарата растворяют в 5 мл воды, прибавляют 5 мл ацетона. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды (не более 0,004 % в препарате; ГФ XI, вып.1, с. 165).

Сульфаты. 0,5 г препарата растворяют в 5 мл воды, прибавляют 5 мл ацетона. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,02 % в препарате; ГФ XI, вып.1, с. 165).

Тяжелые металлы. 0,5 г препарата растворяют в 5 мл воды, прибавляют 5 мл ацетона. Полученный раствор должен выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в препарате; ГФ XI, вып.1, с. 165).

Органические примеси. 0,25 г препарата растворяют в 2 мл кислоты серной концентрированной. Окраска раствора не должна превышать эталон № 5 б (ГФ XI, вып.1, с. 194).

Потеря в массе при высушивании. Около 1,0 г препарата (точная навеска) сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5 % (ГФ XI, вып.1, с. 176).

Количественное определение. 1. Около 0,1 г препарата (точная навеска) растворяют в 10 мл кислоты уксусной ледяной, прибавляют 0,1 мл кристаллического фиолетового и титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной до появления зеленого окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной соответствует 0,01601 г $C_7H_5NaO_3$. Препарат содержит не менее 99,5 % $C_7H_5NaO_3$ в пересчете на сухое вещество.

2. Около 1,5 г препарата (точная навеска) помещают в колбу с притертой пробкой емкостью 200—250 мл, растворяют в 20 мл воды, прибавляют 45 мл эфира, 3—4 капли смешанного индикатора (1 мл раствора метилового оранжевого и 1 мл раствора метиленового синего) и титруют 0,5 н. раствором соляной кислоты до появления сиреневой окраски в водном слое. В конце титрования содержимое колбы хорошо встряхивают.

1 мл 0,5 н. раствора соляной кислоты соответствует 0,08005 г $C_7H_5NaO_3$, которого в препарате должно быть не менее 99,5%.

Хранение. В хорошо закупоренной таре, предохраняющей от действия света, в сухом месте.

Противоревматическое, противовоспалительное, болеутоляющее, жаропонижающее средство.

Контрольные вопросы

1. Химические свойства ароматических кислот и их солей; амидов и сложных эфиров салициловой кислоты.
2. Способы получения ароматических кислот и их производных.
3. Общие и частные методы идентификации препаратов данной группы.
4. Специфические примеси и их определение.
5. Общие и частные методы количественного определения.
6. Сравнительная оценка фармакологических свойств в зависимости от структуры.
7. Условия хранения препарата в зависимости от химического состава.
8. Формы выпуска. Применение.
9. Назовите наиболее характерные реакции для доказательства карбоксильной группы.
10. При щелочном гидролизе салициламида выделяется аммиак. С помощью, каких реакций его можно доказать?
11. Наличием каких функциональных групп объясняется растворимость салициловой кислоты в растворах щелочей.
12. Какими особенностями химического строения обусловлено хранение ацетилсалициловой кислоты в хорошо закупоренной таре, предохраняющей от действия влаги, света? Что может произойти при неправильном хранении препарата?
13. Обоснуйте фармакопейный метод количественного определения натрия салицилата, натрия бензоата. С какой целью определение ведётся в присутствии эфира. Приведите уравнения, выведите фактор эквивалентности.
14. На каких свойствах ацетилсалициловой кислоты основан фармакопейный метод количественного определения? Приведите уравнение реакции, объясните фактор эквивалентности.
15. При количественном определении ацетилсалициловой кислоты по методике ГФ X (с. 42) на титрование израсходовалось 2,7 мл раствора натрия

гидроксида (0,1 моль/л). Какая навеска препарата была взята на анализ?

16. Какой объём раствора натрия гидроксида (0,1 моль/л) израсходуется на титрование 0,1 г порошка лекарственной формы состава:

Кислоты ацетилсалициловой 0,3

Кофеина 0,1

17. На количественное определение кислоты салициловой израсходовалось 3,6мл раствора натрия гидроксида (0,1 моль/л), навеска порошка 0,05 г. Сделайте заключение о качестве порошка.

18. Количественный анализ натрия бензоата по фармакопейной методике проводят ацидиметрическим методом вытеснения. Рассчитайте титр, если в качестве титрованного раствора будет использован раствор хлороводородной кислоты (0,5 моль/л).

19. При анализе таблеток ацетилсалициловой кислоты (ГФ X, с. 42) взята навеска порошка растёртых таблеток 0,1016 г, израсходовалось 5,5 мл титранта. Средняя масса таблетки 0,27 г. Сделайте заключение о качестве.

Занятие 9

Анализ лекарственных веществ производных аминокислот ароматического ряда

Цель занятия:

- изучить свойства и реакции идентификации лекарственных веществ, производных аминокислот ароматического ряда;
- освоить нитритометрический метод титрования на примере лекарственных веществ из группы аминокислот ароматического ряда.

Конкретные задачи занятия:

- ответить на вопросы входного контроля;
- изучить условия и технику проведения нитритометрии;
- изучить физические и химические свойства лекарственных веществ из группы аминокислот ароматического ряда: парацетамол, анестезин, новокаин, п-аминосалицилат натрия.
- выполнить реакции их идентификации в соответствии с требованиями нормативной документации;
- определить количественное содержание указанных веществ согласно методике соответствующей НД

Объекты исследования: парацетамол, анестезин, новокаин, п-аминосалицилат натрия.

Вопросы входного контроля:

- формулы, латинские, русские и химические названия лекарственных веществ из группы аминокислот ароматического ряда:

парацетамол, анестезин, новокаин, п-аминосалицилат натрия;

- физические и химические свойства, методы идентификации и количественного анализа указанных веществ;
- фармакологическое действие, формы выпуска, применение, условия хранения;
- условия и техника проведения нитритометрии.

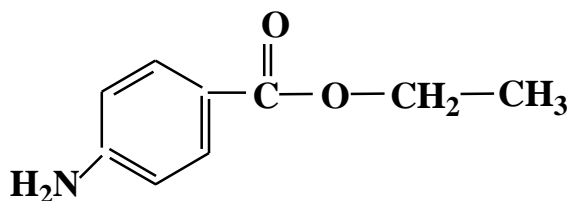
Задание на занятие:

Группа студентов получает для фармакопейного анализа образец для оценки качества по отдельным показателям. Необходимо:

1. Выполнить анализ образцов в соответствии с требованиями НД по показателям “Описание”, “Растворимость”, “Подлинность”, “Количественное определение”.
2. Результаты оформить в таблицу.

ФС 42-302400

Анестезин
Anaesthesinum



Этил-4-аминобензоат

C₉H₁₁NO₂

М.м. 165,19

Описание. Белый кристаллический порошок без запаха.

Растворимость. Легко растворим в спирте 95 %, эфире, хлороформе, умеренно растворим в кислоте хлористоводородной разведённой, очень мало растворим в воде. (ГФХ1, вып. 1, с. 175).

Подлинность. Раствор 0,05 г препарата в 2 мл спирта 95 % даёт характерную реакцию на первичные ароматические амины с образованием вишнёво-красного окрашивания (ГФХ, вып. 1, с. 159).

Температура плавления. От 89 до 92 °С (ГФ XI, вып. 1, с. 16). Препарат предварительно сушат при температуре от 60 до 65 °С в течение 2 ч.

Прозрачность раствора. Раствор 1 г препарата в 10 мл спирта 95 % должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталонным раствором I (ГФХ1, вып. 1, с. 198).

Цветность раствора. Раствор 0,5 г препарата в 5 мл спирта 95 % должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном № 76 (ГФ XI, вып. 1, с.194).

Кислотность. Раствор 1 г препарата в 10 мл нейтрализованного по фенолфталеину спирта 95 % должен окрашиваться в розовый цвет от прибавления не более 0,1 мл 0,05 М раствора натра едкого.

Хлориды. Раствор 1 г препарата в 10 мл спирта 95 % должен выдерживать испытание на хлориды (не более 0,002 % в препарате; ГФ XI, вып. 1, с. 165).

Потеря в массе при высушивании. Около 1 г препарата (точная навеска) сушат при температуре от 60 до 65 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5 % (ГФ XI, вып. 1, с. 176).

Сульфатная зола и тяжёлые металлы. Сульфатная зола из 1 г препарата (точная навеска) не должна превышать 0,1 % (ГФ XI, вып.2, с.25) и должна 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 воды и 10 мл кислоты хлористоводородной разведённой и далее поступают, как указано в статье «Нитритометрия» (ГФ XI, вып. 1, с. 190).

В случае применения внутренних индикаторов используют нейтральный красный или тропеолин 00 в смеси с метиленовым голубым.

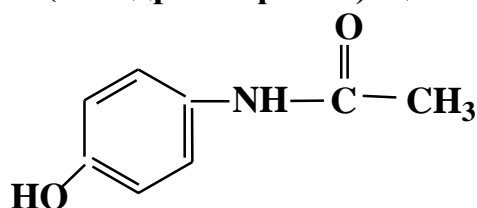
1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 0,01652 г $C_9H_{11}NO_2$
Препарат содержит не менее 99,5 % $C_9H_{11}NO_2$ в пересчете на сухое вещество.

Хранение. Список Б. В защищенном от света месте.

Местный анестетик.

ФСП 42-0033189301

Парацетамол
N-(4-Гидроксифенил)ацетамид



$C_8H_9NO_2$

М.м. 151,17

Описание. Белый или белый с очень слабым кремоватым или розоватым оттенком кристаллический порошок без запаха.

Растворимость. Легко растворим в спирте 95 %, растворим в ацетоне и растворах едких щелочей, умеренно растворим в воде, практически нерастворим в эфире (ГФ XI, вып.1, с.175).

Подлинность. 0,1 г препарата взбалтывают с 10 мл воды и прибавляют 0,5 мл раствора железа окисного хлорида; появляется сине-фиолетовое окрашивание.

0,05 г препарата кипятят с 2 мл кислоты хлористоводородной разведенной в течение 1 мин, прибавляют 10 мл воды, охлаждают и прибавляют 0,04 мл раствора калия бихромата; появляется фиолетовое окрашивание, не переходящее в красное (отличие от фенаcetина).

0,1 г препарата осторожно кипятят с 2 мл кислоты серной разведенной в течение 2 мин; появляется запах кислоты уксусной.

Температура плавления. От 168 до 172 °С (ГФ XI, вып.1, с.16).

Прозрачность раствора. 1 г препарата растворяют в 10 мл спирта 95 %. Полученный раствор должен быть прозрачным (ГФ XI, вып.1, с. 198).

Цветность раствора. 1 мл раствора, полученного в испытании на Прозрачность раствора, доводят до 10 мл спиртом 95 %. Полученный раствор должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном 7б или 7в (ГФ XI, вып.1, с.194).

рН. От 5,4 до 6,6 (потенциометрически; ГФ XI, вып.1, с.113). 2,5 г препарата взбалтывают с 50 мл воды в течение 2 мин и фильтруют. В фильтрате определяют рН.

Хлориды. 0,5 г препарата взбалтывают в течение 2 мин с 25 мл воды и фильтруют. 10 мл фильтрата должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,01 % в препарате; ГФ XI, вып.1, с.165).

Сульфаты. 10 мл фильтрата, полученного в испытании на Хлориды, должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,05 % в препарате; ГФ XI, вып.1, с.165).

Потеря в массе при высушивании. Около 0,5 г (точная навеска) препарата сушат до постоянной массы при температуре от 100 до 105 °С. Потеря в массе не должна превышать 0,5 % (ГФ XI, вып.1, с.176).

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г (точная навеска) препарата не должна превышать 0,1 % (ГФ XI, вып.2, с.25) и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в препарате; ГФ XI, вып.1, с.165).

Количественное определение. Около 0,25 г (точная навеска) препарата помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 10 мл кислоты серной 50 % раствора и кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Затем холодильник промывают 30 мл воды, содержимое колбы количественно переносят в стакан для диазотирования, промывают колбу 30 мл воды, доводят объём раствора водой до 80 мл, прибавляют 1 г калия бромиды и далее поступают, как указано в статье «Нитритометрия» (ГФ XI, вып.1, с. 190).

Конец титрования устанавливают по йодкрахмальной бумаге.

Титрование с йодкрахмальной бумагой ведут до тех пор, пока капля титруемого раствора, взятая через 5 мин после прибавления раствора натрия нитрита, будет немедленно вызывать синее окрашивание на бумаге.

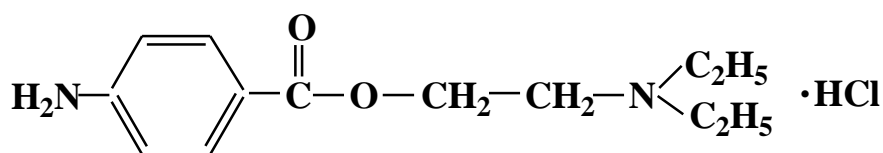
1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 0,01512 г $C_8H_9NO_2$. Препарат содержит не менее 99,0% $C_8H_9NO_2$ в пересчете на сухое вещество.

Хранение. Список Б. В сухом, защищенном от света месте.

Анальгетическое, ненаркотирующее средство

ФС 42-2709-98

Новокаин
Novocainum



β-Диэтиламиноэтилового эфира п-аминобензойной кислоты гидрохлорид

$C_{13}H_{20}N_2O_2$

М.м. 272,78

Описание. Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте 90 %, мало растворим в хлороформе, практически нерастворим в эфире (ГФ XI, вып. 1, с. 175).

Подлинность. Раствор 0,05 г препарата в 2 мл дает характерную реакцию на первичные ароматические амины с образованием оранжево-красного окрашивания, переходящего в вишнево-красное (ГФ XI, вып. 1, с. 159).

0,05 г препарата растворяют в 2 мл воды, прибавляют 0,15 мл кислоты серной разведенной и 1 мл 0,1 М раствора калия перманганата; фиолетовая окраска моментально исчезает.

0,1 г препарата, растворенные в 10 мл воды, дают характерную реакцию на хлориды (ГФ XI, вып. I, с. 159).

Температура плавления. От 154 до 158 °С (ГФ XI, вып. 1, с. 16).

Прозрачность раствора. Раствор 0,5 г препарата в 5 мл воды должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталонным раствором I (ГФ XI, вып. 1, с. 198).

Цветность раствора. Раствор 0,5 г препарата в 5 мл воды должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном № 7б (ГФ XI, вып. 1, с. 194).

pH. От 5,0 до 6,5 (5 % раствор препарата в воде, потенциметрически; ФХІ, вып.1,с.113).

Потеря в массе при высушивании. Около 0,5 г препарата (точная навеска) сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5 % (ГФ ХІ, вып.1, с. 176).

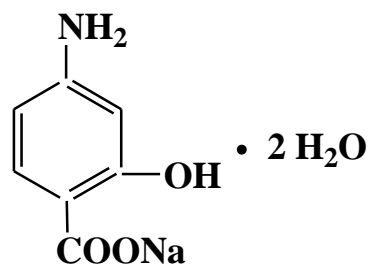
Количественное определение. Около 0,3 г препарата (точная навеска) растворяют в 10 мл воды и 10 мл кислоты хлористоводородной разведенной далее поступают, как указано в статье "Нитритометрия" (ГФ ХІ, вып.1. с 190). В случае применения внутренних индикаторов используют нейтральный красный или тропеолин 00 в смеси с метиленовым синим.

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 0,02728 г $C_{13}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl$. Препарат содержит не менее 99,5 % $C_{13}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl$.

Хранение. Список Б. В сухом, защищенном от света месте.

Местноанестезирующее средство.

Натрия п-аминосалицилат.
Натриевая соль п-аминосалициловой кислоты
Natrii para-aminosalicylas



$C_7H_8NNaO_3 \cdot 2H_2O$

М.в. 211,15

Описание. Белый или белый со слегка желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок. Водные растворы при стоянии темнеют.

Растворимость. Легко растворим в воде, трудно растворим в этаноле.

Подлинность. Растворяют 0,01 г препарата в 10 мл воды, подкисляют 2—3 каплями разведенной соляной кислоты и прибавляют 2—3 капли раствора хлорида железа (III); жидкость приобретает фиолетовую окраску. Полученный раствор оставляют на 3 ч; не должно наблюдаться выделения осадка.

Препарат дает положительную реакцию на первичные ароматические амины.

Отношение оптических плотностей 0,001 % раствора натрия п-аминосалицилата при 265 и 299 нм должно быть в пределах 1,50 – 1,56. Измерение проводят на спектрофотометре в кювете с длиной рабочего слоя 1 см.

Испытание на ион натрия.

Прозрачность и цветность раствора. Раствор 1,0 г препарата в 10 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды должен быть прозрачным и иметь окраску не интенсивнее эталона № 56. Определение окраски раствора следует производить не позднее чем через 2 мин после растворения препарата.

Щелочность или кислотность. К полученному раствору прибавляют несколько капель раствора фенолфталеина. Окраска раствора должна изменяться от прибавления не более 0,1 мл 0,05 н. раствора соляной кислоты или гидроксида натрия.

Хлориды. Растворяют 1,0 г препарата в 25 мл воды, прибавляют 2 мл разведенной азотной кислоты и фильтруют. Отмеренные 10 мл фильтрата должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,005% в препарате).

Сульфаты. Тот же фильтрат (см. хлориды) объемом 5 мл разбавленный водой до 10 мл, должен выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,05% в препарате).

Восстанавливающие вещества. Растворяют 0,8 г препарата в 8 мл воды и медленно при взбалтывании прибавляют 8 мл концентрированной фосфорной кислоты, затем еще 7 мл воды; 1 мл крахмала и 1 каплю 0,1 н. раствора иода; смесь должна окрашиваться в синий цвет.

Потеря в массе при высушивании. Около 0,5 г препарата (точная масса) сушат при 100 - 105°C до постоянной массы. Потеря в массе должна быть не менее 15% и не более 18%.

Тяжелые металлы. Сульфатная зола из 0,5 г препарата должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001% в препарате).

Количественное определение. Около 0,4 г препарата (точная масса) растворяют в 180 мл воды. К раствору прибавляют 20 мл разведенной соляной кислоты, 3 г бромиды калия и медленно титруют 0,1 М раствором нитрита натрия при температуре не выше 5°C до тех пор, пока капля жидкости, взятая через 3 мин после прибавления нитрита натрия, не будет тотчас вызывать посинение иодкрахмальной бумаги.

1 мл 0,1 М раствора нитрита натрия соответствует 0,02112 г натрия п-аминосульфата, которого в препарате должно быть не менее 99,0%.

Хранение. В сухом, защищенном от света месте.

Противотуберкулезное средство.

Контрольные вопросы.

1. Напишите уравнения реакции образования азокрасителя на примере новокаина. Объясните, почему реакция азосочетания солей диазония с β-нафтолом проводится в щелочной среде.
2. Перечислите препараты, содержащие сложноэфирную связь. Какие

реакции характерны для этой функциональной группы.

3. При нагревании фенацетина с кристалликом йода в щелочной среде образуется йодоформ. За счет какой функциональной группы протекает эта реакция? Можно ли считать эту реакцию реакцией отличия фенацетина от парацетамола.

4. Исходя из строения, охарактеризуйте кислотно-основные свойства новокаина, дикаина, новокаинамида, тримекаина, ксикаина. Какая функциональная группа во всех этих препаратах участвует в реакции солеобразования. Представьте строение этих препаратов в виде катиона и аниона.

5. Для дикаина характерна реакция образования интенсивно окрашенной аци-соли. Какой особенностью химического строения обусловлена окраска продукта реакции.

6. Напишите уравнение реакции между анестезином и п-диметиламинобензальдегидом. Назовите образовавшуюся связь. Применение реакции в фарманализе.

7. Как называется реакция, протекающая между дикаином и нитритом натрия в кислой среде. Ее использование в фарманализе.

8. Для идентификации каких препаратов можно использовать гидроксамовую реакцию. Напишите уравнения реакций.

9. Для каких препаратов изучаемого ряда можно использовать метод ацидиметрии в среде ледяной уксусной кислоты. Напишите стадии метода.

10. Какие физико-химические методы количественного определения вы можете предложить для препаратов этой группы.

Занятие 10

Анализ лекарственных веществ производных бензолсульфониламида

Цель занятия:

- изучить свойства и реакции идентификации лекарственных веществ, производных бензолсульфониламида;
- закрепить теоретические и практические навыки нитритометрического метода титрования на примере лекарственных веществ из группы бензолсульфониламида.

Конкретные задачи занятия:

- ответить на вопросы входного контроля;
- изучить физические и химические свойства лекарственных веществ из группы бензолсульфониламида: стрептоцид, сульфацил натрия, фталазол, сульфадиметоксин;

- выполнить реакции их идентификации в соответствии с требованиями нормативной документации;
- определить количественное содержание указанных веществ согласно методике соответствующей НД.

Объекты исследования: стрептоцид, сульфацил натрия, фталазол, сульфадиметоксин.

Вопросы входного контроля:

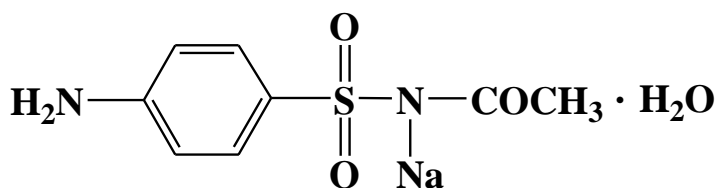
- формулы, латинские, русские, международные непатентованные и химические названия лекарственных веществ из группы бензолсульфонамида;
- физические и химические свойства, методы идентификации и количественного анализа указанных веществ;
- фармакологическое действие, формы выпуска, применение, условия хранения;
- нитритометрический метод титрования;
- неводное титрование.

Задание на занятие:

Группа студентов получает для фармакопейного анализа образец для оценки качества по отдельным показателям. Необходимо:

1. Выполнить анализ образцов в соответствии с требованиями НД по показателям “Описание”, “Растворимость”, “Подлинность”, “Количественное определение”.
2. Результаты оформить в таблицу.

Сульфацил-натрий
Sulfacylum – natrium



n-Аминобензолсульфонилацетамид натрий
 $C_8H_9N_2NaO_3S \cdot H_2O$ М. м. 254,24

Описание. Белый кристаллический порошок без запаха.

Растворимость. Легко растворим в воде и спирте метиловом, мало растворим в спирте 95 %, практически не растворим в эфире, хлороформе.

Подлинность. Ультрафиолетовый спектр 0,001% раствора вещества в области от 200 до 350 нм имеет максимум поглощения при 256 ± 2 нм и минимум поглощения при 227 ± 2 нм.

0,05 г вещества дают характерную реакцию на первичные ароматические амины с образованием оранжево-красного осадка .

0,1 г вещества растворяют в 3 мл воды и прибавляют 1 мл раствора меди сульфата; образуется осадок голубовато-зеленого цвета, который не изменяется при стоянии (отличие от других сульфамидных препаратов).

Вещество даёт характерную реакцию 2 на натрий

Прозрачность раствора. Раствор 1,5 г вещества в 5 мл воды должен выдерживать сравнение с эталонным раствором 1.

Цветность раствора. Раствор 1,5 г в 5 мл воды должен выдерживать сравнение с эталоном № 6 б.

pH от 8,5 до 9,5 (5 % раствор, потенциометрически).

Хлориды. Раствор 0,2 г вещества в 10 мл воды должен выдерживать испытание на хлориды (не более 0,01 %).

Сульфаты. Раствор 0,5 г вещества в 10 мл воды должен выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,02 %).

Потеря в массе при высушивании. Около 0,5 г вещества (точная масса) сушат при 150 С до постоянной массы. Потеря в массе должна быть не менее 6,0 % и не более 8,0 %.

Тяжелые металлы. 1 г вещества растворяют в 17,5 мл воды, прибавляют 2,5 мл кислоты уксусной разведенной, встряхивают в течение 5 мин и выпавший осадок отфильтровывают. 10 мл фильтрата должны выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 %).

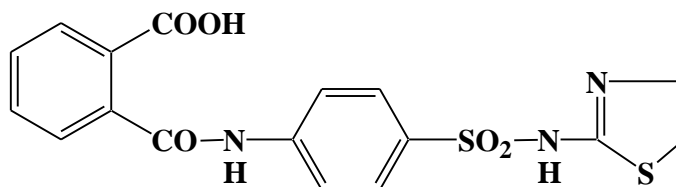
Количественное определение сульфацила-натрия. Около 0,3 г вещества (точная масса) растворяют в смеси 10 мл воды и 10 мл кислоты хлористоводородной разведенной. Приливают воды до общего объема 80 мл, добавляют 1 г бромида калия и при постоянном перемешивании титруют 0,1 М раствором нитрита натрия, добавляя его вначале со скоростью 2 мл в 1 мин, а в конце титрования (за 0,5 мл до эквивалентного количества) по 0,05 мл через 1 мин. Определение выполняют при температуре не выше 18-20°С. В качестве индикатора используют нейтральный красный. Титрование ведут до перехода окраски от малиновой к синей.

1 мл 0,1 М раствора нитрита натрия соответствует 0,02542 г сульфацила-натрия, которого должно быть не менее 99,0%.

Хранение. В таре, предохраняющей от действия влаги и света.

Антибактериальное средство.

Фталазол
Phthalazolium



C₁₇H₁₃N₃O₅S₂

М. м. 403,4

Описание. Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок.

Растворимость. Практически нерастворим в воде, эфире и хлороформе, очень мало растворим в спирте 90 %, растворим в растворе натрия карбоната, легко растворим в растворе гидроксида натрия.

Подлинность. Кипятят 0,05 г вещества с 2 мл воды и 3 каплями кислоты хлористоводородной разведенной в течение 1-2 мин. Полученный раствор дает характерную реакцию на первичные ароматические амины .

К 0,05 г вещества прибавляют 0,05 г резорцина, 1-2 капли кислоты серной концентрированной и сплавляют на пламени горелки в течение 1-2 мин. После охлаждения полученную массу растворяют в 2-3 мл раствора гидроксида натрия и выливают в воду; наблюдается ярко-зеленая флюоресценция.

Инфракрасный спектр вещества, снятый в виде таблетки с калия бромидом (1 мг вещества на 800 мг калия бромида), в области от 400 до 4000 см⁻¹ должен иметь полное совпадение полос поглощения с полосами поглощения прилагаемого спектра по положению и относительным интенсивностям полос.

Прозрачность раствора. 0,2 г вещества растворяют в смеси из 1,5 мл 1 М раствора гидроксида натрия и 3,5 мл воды. Полученный раствор должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталонным раствором 1.

Цветность раствора. 0,2 г вещества растворяют в смеси из 1,5 мл 1 М раствора гидроксида натрия и 3,5 мл воды. Окраска полученного раствора не должна быть интенсивнее эталона №6 б.

Свободная фталевая кислота. Взбалтывают 2 г вещества с 50 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды, нагревают на водяной бане при температуре 70°C в течение 5 мин. Быстро охлаждают и фильтруют. К 25 мл фильтрата прибавляют 0,15 мл раствора фенолфталеина. Розовое окрашивание должно появиться от прибавления не более 0,35 мл 1 М раствора гидроксида натрия.

Хлориды. 2 г вещества нагревают с 50 мл свежeproкипяченной воды при 70°C в течение 5 мин. Быстро охлаждают до комнатной температуры и

фильтруют. 5 мл полученного фильтрата, разведённые водой до 10 мл, должны выдерживать испытания на хлориды (не более 0,01 %).

Сульфаты. 10 мл фильтрата полученного в опыте (хлориды) должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,025 %).

Норсульфазол. Взбалтывают 1 г вещества с 10 мл кислоты хлористоводородной разведенной в течение 15 мин и после отстаивания при комнатной температуре фильтруют. К фильтрату прибавляют 40 мл воды, 0,5 г бромида калия, 0,1 раствора тропеолина 00, 0,05 мл раствора метиленового синего и титруют 0,1 М раствором натрия нитрита по 0,05 мл через 1 мин до зеленого окрашивания. На титрование должно расходоваться не более 0,2 мл 0,1 М раствора нитрита натрия, 1 мл 0,1 М раствора нитрита натрия соответствует 0,02553 г норсульфазола, которого должно быть не более 0,5 %. При отсутствии норсульфазола от прибавления 1 капли 0,1 М раствора нитрита натрия появляется голубое окрашивание.

Потеря в массе при высушивании. Около 0,5 г вещества (точная масса) сушат при температуре 100-105°C до постоянной массы, потеря которой не должна превышать 1,6 %.

Количественное определение фталазола. Выполняют методом неводного титрования. Около 0,2 г вещества (точная масса) растворяют в 20 мл диметилформамида, нейтрализованного непосредственно перед титрованием по индикатору тимоловому синему, и титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия в смеси спирта метилового и бензола до появления синего окрашивания (индикатор - тимоловый синий)

1 мл 0,1 М раствора гидроксида натрия соответствует 0,02017 г фталазола, которого в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 99,0 %.

Хранение. В хорошо укупоренной таре.

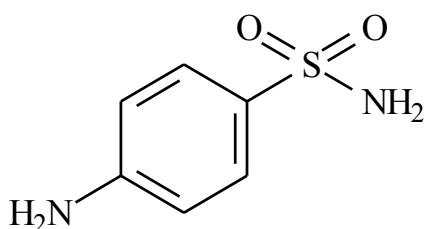
Антибактериальное средство.

**Сульфаниламид
Стрептоцид белый
Sulfanilamidum**

ФС.2.1.0038.15

**Взамен ГФ X, ст. 633;
взамен ФС 42-2744-98**

4-Аминобензолсульфонамид





М.м. 172,20

Содержит не менее 99,0 % сульфаниламида $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или желтовато-белый кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в ацетоне, хлористоводородной кислоте разведенной 8,3 %, умеренно растворим в спирте 96 %, мало растворим в воде.

Подлинность

1. *ИК-спектр.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области частот от 4000 до 400 см^{-1} по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра сульфаниламида (Приложение).

2. *УФ-спектр.* Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,0008 % раствора субстанции в 0,01 М растворе натрия гидроксида в области длин волн от 220 до 330 нм должен иметь максимум поглощения при 251 нм.

3. *УФ-спектр.* Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,015 % раствора субстанции в 1 М растворе хлористоводородной кислоты в области длин волн от 220 до 320 нм должен иметь максимумы поглощения при 264 нм, 271 нм, минимумы поглощения при 241 нм, 268 нм и плечо в области от 257 до 261 нм.

4. *Качественная реакция.* 0,05 г субстанции должны давать характерную реакцию на первичные ароматические амины (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Температура плавления. От 164 до 167 °С (ОФС «Температура плавления»).

Кислотность. 0,8 г субстанции растворяют в 40 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды при нагревании на водяной бане, быстро охлаждают и фильтруют. К 25 мл фильтрата прибавляют 0,1 мл 0,1 % спиртового раствора бромтимолового синего; появившееся желтое окрашивание должно перейти в голубое от прибавления не более 0,05 мл 0,05 М раствора натрия гидроксида.

Органические примеси. 0,3 г субстанции растворяют при встряхивании в 5 мл серной кислоты концентрированной. Окраска полученного раствора должна быть не интенсивнее окраски эталона Y_6 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

Родственные примеси. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (ТСХ).

Испытуемый раствор. 0,1 г субстанции растворяют в 10 мл смеси спирт 96 % – аммиака раствор концентрированный 25 % (9:1).

Раствор сравнения. 0,25 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора смесью спирт 96 % – аммиака раствор концентрированный 25 % (9:1) до метки и перемешивают.

Срок годности раствора 7 сут.

Раствор стандартного образца сульфаниловой кислоты. 0,1 г сульфаниловой кислоты (4-аминобензолсульфоновая кислота) растворяют в 70 мл смеси спирт 96 % – аммиака раствор концентрированный 25 % (9:1) в мерной колбе вместимостью 100 мл, доводят объем раствора той же смесью растворителей до метки и перемешивают.

Срок годности раствора 7 сут.

0,5 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора смесью спирт 96 % – раствор аммиака концентрированный 25 % (9:1) до метки и перемешивают.

Раствор используют свежеприготовленным.

На линию старта пластинки (предварительно промытой ацетоном) со слоем силикагеля 60 F₂₅₄ в точку А наносят 0,01 мл испытуемого раствора (100 мкг сульфаниламида), рядом в точку Б наносят 0,01 мл раствора сравнения (0,5 мкг сульфаниламида), а в точку В наносят по 0,01 мл испытуемого раствора и раствора стандартного образца сульфаниловой кислоты (100 мкг сульфаниламида и 0,5 мкг сульфаниловой кислоты).

Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе в течение 10 мин, помещают в камеру со смесью растворителей аммиака раствор концентрированный 25 % – метанол – хлороформ (3:9:16) и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт подвижной фазы пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме А (испытуемый раствор), кроме основного пятна, допускается наличие одного дополнительного пятна, которое по величине и интенсивности поглощения не должно превышать пятна на хроматограмме Б (не более 0,5 %).

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме В наблюдаются 2 четких отдельных пятна.

Хлориды. Не более 0,02 % (ОФС «Хлориды»). 1,0 г субстанции встряхивают с 20 мл воды в течение 1 мин и фильтруют. 2 мл фильтрата разбавляют водой до 10 мл.

Сульфаты. Не более 0,02 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). Для анализа отбирают 10 мл фильтрата, полученного в испытании «Хлориды».

Примечание. Разделы «Хлориды» и «Сульфаты» вводят при необходимости в зависимости от способа получения.

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

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола»).

Остаточные органические растворители. В соответствии с

требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

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

Количественное определение. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Нитритометрия» с использованием около 0,25 г (точная навеска) субстанции.

При визуальной индикации конечной точки титрования в качестве внутреннего индикатора используют тропеолин 00 в смеси с метиленовым синим.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 17,22 мг сульфаниламида $C_6H_8N_2O_2S$.

Хранение. В защищенном от света месте.

Контрольные вопросы.

1. Какова общая химическая структура лекарственных веществ производных бензолсульфониламида и их натриевых солей?

2. Какие физические и химические свойства характерны для лекарственных веществ производных бензолсульфониламида, и наличием каких функциональных групп в молекуле они могут быть объяснены?

3. Какими общими химическими реакциями можно доказать подлинность лекарственных веществ производных бензолсульфониламида? Приведите примеры и напишите уравнения химических реакций.

4. Какие реакции являются селективными для отдельных лекарственных веществ производных бензолсульфониламида? Приведите примеры и напишите уравнения химических реакций.

5. Каким методом определяют количественное содержание большинства лекарственных веществ, производных бензолсульфониламида по НД? В чем сущность этого метода? Напишите уравнения химических реакций.

6. Какими методами определяют количественное содержание фталазола?

7. Какими химическими реакциями можно отличить стрептоцид от сульфацила-натрия?

8. При каких заболеваниях применяют препараты производных бензолсульфониламида?

9. Что такое «продолжительное» действие препарата? Какие сульфаниламидные препараты можно отнести к этой группе и в чем особенность их применения?

11. Какими методами можно количественно определить сульфацил-натрий?

Приложение. Тестовые задания для самоконтроля

Спирты и эфиры

1. Укажите ЛВ, которому соответствует номенклатурное название – этоксиэтан

- а) этанол (спирт этиловый)
- б) нитроглицерин
- в) глицерол (глицерин)
- г) эфир медицинский

2. Укажите возможные номенклатурные названия эфира для наркоза

- а) этанол
- б) этоксиэтан
- в) диэтиловый эфир
- г) 1,2,3-пропантриол
- д) 2-этоксиэтанол

3. Наиболее сильное наркотическое действие проявляет

- а) 1,2,3-пропантриола тринитрат
- б) 1,2,3-пропантриол
- в) 1,3-пропандиол
- г) 1,2-этандиол
- д) этанол

Установите соответствие между ЛВ и исходными продуктами его получения

- | | | |
|-----------------------------------|----|-------------------|
| 4. этанол (спирт этиловый) | а) | пшеничный крахмал |
| 5. глицерол (глицерин) | б) | жиры |
| | в) | ацетилен |
| | г) | пропилен |

6. Исходными продуктами для получения глицерола (глицерина) являются

- | | |
|------------------------|-------------|
| а) жиры | г) пропилен |
| б) клетчатка древесины | д) этилен |
| в) ацетилен | |

7. Глицерол (глицерин) имеет номенклатурное название

- а) 1,2-пропандиол
- б) 1,3-пропандиол
- в) 1,2,3-тригидроксипропан
- г) 1,3-дигидроксипропан
- д) 1,2,3-пропантриол

8. Этанол (спирт этиловый) для изготовления настоек получают из

- | | |
|-------------------|------------------------|
| а) пропилена | г) крахмала картофеля |
| б) ацетилена | д) клетчатки древесины |
| в) сока винограда | |

9. Этанол (спирт этиловый) для наружного применения получают из

- | | |
|------------------------|--------------|
| а) крахмала картофеля | г) пропилена |
| б) клетчатки древесины | д) ацетилена |
| в) этилена | |

10. В молекуле эфира для наркоза содержится функциональная группа

- | | |
|------------------------|--------------------|
| а) спиртовый гидроксил | г) простая эфирная |
| б) карбоксильная | д) альдегидная |
| в) сложно-эфирная | |

11. Спиртовый гидроксил содержится в ЛВ

- | | |
|----------------------------|---------------------|
| а) этанол (спирт этиловый) | г) эфир для наркоза |
| б) нитроглицерин | д) эфир медицинский |
| в) глицерол (глицерин) | |

Установите соответствие между ЛВ и имеющимися в нем ФГ

- | | |
|------------------------------------|------------------------|
| 12. этанол (спирт этиловый) | а) спиртовый гидроксил |
| 13. глицерол (глицерин) | б) сложно-эфирная |
| 14. нитроглицерин | в) карбоксильная |
| 15. эфир медицинский | г) альдегидная |

- а) электрофильное замещение г) комплексообразование
 б) нуклеофильное замещение д) солеобразование
 в) окисление-восстановление
- 32. Карбоновые кислоты являются конечным продуктом окисления**
 а) первичных спиртов г) простых эфиров
 б) вторичных спиртов д) альдегидов
 в) сложных эфиров
- 33. Укажите тип реакции нитроглицерина с водным раствором кислоты серной**
 а) окисление-восстановление г) комплексообразование
 б) гидролиз д) этерификация
 в) солеобразование
- 34. Для доказательства подлинности этанола (спирта этилового) в качестве реактивов используют**
 а) KHSO_4 г) $\text{CuSO}_4 + \text{NaOH}$
 б) $\text{CH}_3\text{COOH} + \text{конц. H}_2\text{SO}_4$ д) дифениламин
 в) $\text{I}_2 + \text{NaOH}$
- 35. Для доказательства подлинности субстанции глицерола (глицерина)**
 а) снимают УФ-спектр
 б) определяют удельное вращение
 в) определяют плотность
 г) определяют температуру плавления
 д) определяют температуру кипения
- 36. Общими реактивами для доказательства подлинности глицерола (глицерина) и нитроглицерина являются**
 а) $\text{CuSO}_4 + \text{NaOH}$ г) KHSO_4
 б) $\text{I}_2 + \text{NaOH}$ д) $\text{CH}_3\text{COOH} + \text{конц. H}_2\text{SO}_4$
 в) дифениламин
- 37. Укажите тип реакции этанола (спирта этилового) с уксусной кислотой в присутствии конц. H_2SO_4**
 а) этерификации г) кислотного гидролиза
 б) окисления-восстановления д) комплексообразования
 в) электрофильного замещения
- 38. Отличить этанол (спирт этиловый) от спирта метилового можно по**
 а) температуре кипения г) запаху
 б) температуре плавления д) цвету
 в) реакции образования йодоформа
- 39. Для отличия этанола (спирта этилового) от глицерола (глицерина) используют реактивы**
 а) KHSO_4 г) $\text{AgNO}_3 + \text{NH}_4\text{OH}$
 б) $\text{CH}_3\text{COOH} + \text{конц. H}_2\text{SO}_4$ д) $\text{CuSO}_4 + \text{NaOH}$
 в) $\text{I}_2 + \text{NaOH}$
- 40. Для отличия глицерола (глицерина) от нитроглицерина используют реакцию с**
 а) KHSO_4 г) дифениламином
 б) $\text{CuSO}_4 + \text{NaOH}$ д) фуксинсернистой кислотой
 в) $\text{I}_2 + \text{NaOH}$

Ответы на тестовые задания «Спирты, эфиры»

1	г	11	ав	21	г	31	в
2	бв	12	а	22	б	32	ад
3	д	13	а	23	бвгд	33	б
4	ав	14	б	24	б	34	бв
5	бг	15	д	25	абгд	35	вд
6	аг	16	в	26	б	36	аг
7	д	17	агд	27	абвгд	37	а
8	вг	18	абвгд	28	аб	38	ав
9	абвд	19	б	29	д	39	абвд
10	г	20	а	30	а	40	г

Альдегиды, карбоновые кислоты и лактоны ненасыщенных полигидроксикарбоновых кислот.

1. Укажите возможные номенклатурные названия для ЛВ, входящего в препарат «Раствор формальдегида»

- | | |
|------------------------|-----------------|
| а) метаналь | г) формальдегид |
| б) уксусный альдегид | д) метанол |
| в) муравьиный альдегид | |

2. Хлоралгидрат имеет номенклатурное название

- а) 2,2-дихлор-1-этанол
- б) 2-бром-2-хлор-1,1,1-трифторэтан
- в) 2,2,2-трихлор-1,1-этандиол
- г) хлорэтан
- д) 1,2,3-пропантриола гидрат

3. Укажите ЛВ, которому соответствует номенклатурное название - 1,3,5,7-тетраазатрицикло [3,3,1,1] декан

- | | |
|------------------------|-----------------|
| а) галотан (фторотан) | г) метенамин |
| (гексаметилентетрамин) | |
| б) кислота вальпроевая | д) хлоралгидрат |
| в) нитроглицерин | |

Установите соответствие между карбоновой кислотой и ее номенклатурным названием

- | | |
|------------------------------------|---|
| 4. уксусная | а) 2-гидроксипропановая |
| 5. молочная | б) 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновая |
| 6. лимонная | в) этановая |
| 7. вальпроевая | г) 2-пропилпентановая |
| д) 2-гидрокси-1,2-этандикарбоновая | |

Установите соответствие между ЛВ и исходными продуктами его получения

- | | |
|----------------------|-----------------|
| 8. формальдегид | а) формальдегид |
| 9. калия ацетат | б) аммиак |
| 10. метенамин (ГМТА) | в) 2-пропанол |
| 11. кальция глюконат | г) метанол |
| 12. кальция лактат | д) глюкоза |
| е) кислота уксусная | |

13. В основе получения кальция глюконата лежат реакции

- | | |
|-----------------------------|------------------------------|
| а) окисления-восстановления | г) этерификации |
| б) гидролиза | д) электрофильного замещения |
| в) нейтрализации | |

Установите соответствие между ЛВ и имеющимися в нем ФГ

- | | |
|--------------------|-------------------------|
| 14. хлоралгидрат | а) спиртовый гидроксил |
| 15. кальция лактат | б) альдегидная группа |
| 16. натрия цитрат | в) карбоксильная группа |

17. натрия вальпроат г) сложно-эфирная
18. метенамин (ГМТА) д) ковалентно связанный галоген
е) третичный азот

19. В молекуле хлоралгидрата содержатся ФГ

- а) спиртовый гидроксил г) третичный азот
б) альдегидная д) ковалентно связанный галоген
в) кетонная

20. Карбоксильная функциональная группа содержится в ЛВ

- а) натрия вальпроат г) хлоралгидрат
б) натрия цитрат д) метенамин (ГМТА)
в) формальдегид

21. Альдегидная функциональная группа содержится в ЛВ

- а) хлоралгидрат г) кальция лактат
б) метенамин (ГМТА) д) натрия цитрат
в) натрия вальпроат

22. Спиртовый гидроксил содержится в ЛВ

- а) хлоралгидрат г) кальция глюконат
б) метенамин (ГМТА) д) натрия цитрат
в) кальция лактат

23. Укажите ЛВ, соответствующее описанию: белый кристаллический порошок жгучего и сладкого, а затем горького вкуса, без запаха. Горит бесцветным пламенем. Легко растворим в воде, растворим в этаноле

- а) калия ацетат г) метенамин (ГМТА)
б) натрия цитрат д) формальдегид
в) хлоралгидрат

24. Легко растворимы в спирте ЛВ

- а) хлоралгидрат г) кальция глюконат
б) натрия вальпроат д) натрия цитрат
в) калия ацетат

25. Характерный запах имеют ЛВ

- а) натрия цитрат г) метенамин (ГМТА)
б) кальция лактат д) хлоралгидрат
в) формальдегид

26. Наиболее сильные кислотные свойства проявляет

- а) метенамин (ГМТА) г) натрия цитрат
б) хлоралгидрат д) кислота лимонная
в) формальдегид

27. Наиболее сильные основные свойства проявляет

- а) формальдегид г) кальция лактат
б) метенамин (ГМТА) д) кальция глюконат
в) хлоралгидрат

Установите соответствие между реагентом и продуктами его взаимодействия с альдегидами

28. фенилгидразин а) оксим
 29. гидроксилламин б) ртуть (0)
 30. реактив Несслера в) ртути (II) оксид
 31. реактив Фелинга г) гидразон
 д) фенилгидразон
 е) медь (0)
 ж) меди (I) оксид

32. Укажите тип реакции калия ацетата с этанолом в присутствии конц. H_2SO_4

- а) окисления-восстановления г) электрофильного замещения
 б) этерификации д) комплексообразования
 в) кислотного гидролиза

33. Эффект реакции кальция лактата с калия перманганатом в среде разведенной H_2SO_4

- а) красно-фиолетовое окрашивание г) запах ацетальдегида
 б) осадок красно-коричневого цвета д) запах кислоты
 уксусной
 в) запах формальдегида

34. При окислении хлоралгидрата раствором йода в среде натрия карбоната углеводородная цепь

- а) разрывается б) не разрывается

35. Продуктом окисления альдегидов являются

- а) спирты г) кетоны
 б) карбоновые кислоты д) фенолы
 в) сложные эфиры

36. В анализе натрия вальпроата могут быть использованы реакции с

- а) $FeCl_3$ г) $CuSO_4$
 б) $AgNO_3$ д) реактивом Фелинга
 в) $Co(NO_3)_2$

37. Хлороформ образуется при взаимодействии хлоралгидрата с

- а) I_2 г) $NaOH$
 б) Cl_2 д) H_2SO_4
 в) HCl

38. Для доказательства подлинности калия ацетата в качестве реактивов используют

- а) $FeCl_3$
 б) кислота винная
 в) кислота уксусная + конц. H_2SO_4
 г) C_2H_5OH + конц. H_2SO_4
 д) кислота уксусная + натрия кобальтинитрит

39. Общими реактивами для доказательства подлинности раствора формальдегида и хлоралгидрата являются

- а) $AgNO_3 + NH_4OH$
 б) $K_2[HgI_4] + KOH$

в) конц. H_2SO_4 + кислота салициловая

г) NaOH

д) реактив Фелинга

40. Отличить кальция глюконат от кальция лактата можно по

а) растворимости в воде

г) реакции с $KMnO_4$

б) цвету

д) реакции с $FeCl_3$

в) реакции с $(NH_4)_2C_2O_4$

41. Отличить натрия цитрат от метенамина (ГМТА) можно по

а) pH водного раствора

б) растворимости в этаноле

в) запаху

г) реакции с конц. H_2SO_4 и кислотой салициловой

д) реакции с $CaCl_2$

42. Для отличия раствора формальдегида от раствора метенамина (ГМТА) используют

а) реакцию с NaOH

б) реакцию с конц. H_2SO_4 и кислотой салициловой

в) реакцию с йодом

г) значение pH раствора

д) реакцию с разв. H_2SO_4 ; затем с NaOH

43. При нагревании метенамина (ГМТА) с раствором кислоты серной образуются продукты

а) формальдегид и аммония сульфат

б) формальдегид и аммиак

в) кислота муравьиная и аммония сульфат

г) метанол и аммиак

д) диоксид углерода и аммония сульфат

44. Укажите соединение, образующее при взаимодействии с раствором натрия гидроксида хлороформ, а с аммиачным раствором серебра - осадок черного цвета

а) метенамин (ГМТА) г) натрия цитрат

б) формальдегид д) хлоралгидрат

в) калия ацетат

Установите соответствие между ЛВ и его температурой плавления ($^{\circ}C$)

45. хлоралгидрат

а) при нагревании улетучивается, не

плавясь

46. метенамин (ГМТА)

б) 49 - 55

в) 102-105

г) 198-200

Установите соответствие между ЛВ и значением pH его водного раствора

47. калия ацетат

а) 2,5-3,0

48. натрия цитрат

б) 4,5-5,3

49. кальция глюконат

в) 6,0 - 7,5

50. метенамин (ГМТА) г) 7,8 - 8,2
д) 9,5 - 10,0

51. Предельное содержание примеси «Муравьиная кислота» определяют при стандартизации ЛВ

- а) хлоралгидрат
- б) метенамин (ГМТА)
- в) раствор формальдегида
- г) калия ацетат
- д) кальция лактат

52. Для определения примеси «Соли аммония и параформ» в метенамине (ГМТА) используют реактив

- а) Несслера
- б) Фелинга
- в) аммиачный раствор серебра
- г) кислоту салициловую + конц. H_2SO_4
- д) фенилгидразин

Установите соответствие между ЛВ и его специфической примесью

53. раствор формальдегида а) соли аммония и параформ

54. метенамин (ГМТА) б) соли щавелевой кислоты

55. хлоралгидрат в) кислота муравьиная

56. натрия цитрат г) метанол

д) хлоралкоголят

57. Показатель «Плотность» для ЛВ «Раствор формальдегида» определять

- а) целесообразно
- б) нецелесообразно

58. Количество воды в субстанции кальция лактата определяют методом

- а) отгонки
- б) высушивания
- в) рефрактометрии
- г) титрования реактивом Фишера
- д) Кьельдаля

59. Примесь хлоридов в хлоралгидрате определять

- а) целесообразно
- б) нецелесообразно

60. Показатель «Потеря в массе при высушивании» определяют при стандартизации ЛВ

- а) кальция лактат
- б) натрия цитрат
- в) метенамин (ГМТА)
- г) хлоралгидрат
- д) раствор формальдегида

Ответы на тестовые задания «Альдегиды, карбоновые кислоты и лактоны ненасыщенных полигидроксикарбоновых кислот»

1	авг	2	в
3	г	4	в
5	а	6	б
7	г	8	г
9	е	10	аб
11	д	12	д
13	ав	14	бд
15	ав	16	ав
17	в	18	е
19	бд	20	аб
21	а	22	вгд
23	г	24	абв
25	вд	26	д
27	б	28	д
29	а	30	б
31	ж	32	б
33	г	34	б
35	б	36	абвг
37	г	38	абгд
39	абвд	40	гд
41	бгд	42	вгд
43	а	44	д
45	б	46	а
47	г	48	г
49	в	50	г
51	в	52	а
53	в	54	а
55	д	56	б
57	а	58	б
59	а	60	аб

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