

Министерство здравоохранения Российской Федерации
ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия
Кафедра фармации

**ЛАБОРАТОРНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ ЗАНЯТИЯ (ЛПЗ)
ПО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ**

Учебно-методическое пособие

Екатеринбург 2013

УДК 615.011:615.074

Лабораторно-практические занятия (ЛПЗ) по фармацевтической химии. Учебно-методическое пособие. – Екатеринбург: УГМА, 2013. – 571 с.

ISBN 978-5-89895-616-5

Учебно-методическое пособие предназначено для подготовки к практическим занятиям по фармацевтической химии студентов 4 курса очного отделения фармацевтического факультета.

Составители: проф. Петров А.Ю., доц. Мельникова О.А.,
доц. Зырянов В.А., асс. Кинев М.Ю.

Ответственный редактор проф. Петров А.Ю.

Рецензенты: член-корреспондент РАН, д.х.н., профессор Русинов В.Л.
д.х.н. профессор Тхай В.Д.

ISBN 978-5-89895-616-5

© УГМА, 2013

Содержание

Правила работы и техника безопасности в химической лаборатории	4
Общие указания к выполнению и оформлению лабораторных работ	6
Структуры гетероциклов, лежащие в основе лекарственных средств	9
Анализ производных 5-нитрофурана	12
Анализ производных пиразола	41
Анализ производных имидазола	74
Анализ производных никотиновой и изоникотиновой кислот	99
Анализ производных хинолинового ряда	147
Анализ производных изохинолина (бензилизохинолина)	171
Анализ производных пиримидинотиазола	191
Анализ производных пиримидин-2,4,6-триона (барбитуровой кислоты)	212
Анализ производных изоаллоксазина (витамины В ₂)	245
Анализ производных пурина	265
Анализ производных фолиевой кислоты (птеридина)	307
Анализ производных бензопирана	320
Анализ производных пиррола	331
Анализ производных индола	339
Анализ производных имидазола и бензимидазола	347
Анализ производных тропана	357
Анализ производных фенотиазина	377
Анализ производных пенициллинового ряда	388
Анализ производных цефалоспоринов	418
Анализ производных нитрофенилалкиламинов	429
Анализ производных тетрациклина	449
Анализ производных аминогликозидов	470
Анализ производных других групп	482
Список использованной литературы	498
<i>Приложение А. Основные понятия фармации и фармацевтической химии</i>	<i>502</i>
<i>Приложение Б. Задачи для подготовки к экзамену по фармацевтической химии</i>	<i>510</i>
<i>Приложение В. Инструкция по контролю качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптечных организациях (аптеках)</i>	<i>520</i>
<i>Приложение Г. Формы журналов регистрации результатов контроля качества лекарственных средств аптечного изготовления</i>	<i>533</i>
<i>Приложение Д. О нормах отклонений, допустимых при изготовлении лекарственных средств и фасовке промышленной продукции в аптеках</i>	<i>540</i>
<i>Приложение Е. Проведение испытания на механические включения в инъекционных лекарственных формах</i>	<i>553</i>

Правила работы и техника безопасности в химической лаборатории

1. Прежде чем приступить к выполнению лабораторных работ, студент должен изучить инструкцию по технике безопасности и противопожарным мероприятиям.

2. В лаборатории необходимо строго соблюдать правила техники безопасности при работе с электрооборудованием и электроприборами, а также при использовании бытового газа и спиртовок. Нарушение этих правил может привести к отравлению газом и взрывам.

3. Нужно ознакомиться с имеющимися средствами пожаротушения и местами их размещения.

4. В химической лаборатории должны быть созданы нормальные и безопасные условия труда при выполнении студентами всех видов работ на практических занятиях. В учебной лаборатории студенту предоставляется рабочее место для занятий и все необходимое: оборудование, реактивы, расположенные в соответствии с правилами безопасности.

5. В лабораторию студент приходит в белом халате и сменной обуви (или бахилах). Дежурные, назначенные старостой группы, и/или лаборанты приходят за несколько минут до начала занятия, проверяют готовность лаборатории к занятию.

6. Студент обязан содержать рабочее место в чистоте, не загромождать его посудой, приборами, склянками с реактивами и другими предметами, не относящимися к данной работе.

7. При работе с реактивами студент соблюдает правила:

а. склянки с реактивами ставить на отведенные места;

б. склянку с реактивом берут так, чтобы её этикетка находилась под ладонью;

в. склянка сразу же закрывается пробкой и ставится на место.

8. За соблюдением правил безопасности во время учебных занятий следит преподаватель, ведущий занятие.

9. При работе в лаборатории студенты обязаны соблюдать чистоту и порядок.

10. Осторожного обращения требует работа с огнеопасными веществами. Все работы с огнеопасными веществами (эфир, спирт, ацетон и др.) в лаборатории проводятся под тягой при выключенных нагревательных приборах. Недопустимо использовать или хранить огнеопасные вещества вблизи зажженной горелки. Категорически запрещается выливать огнеопасные вещества и содержащие их жидкости в канализацию. Все отработанные жидкости, содержащие огнеопасные вещества, должны сливаться в предназначенные для этих целей сосуды.

11. В случае воспламенения горючих жидкостей гашение пламени производить асбестовым покрывалом, песком, огнетушителем. Универсальным средством тушения небольших количеств любых горящих веществ является песок. Им пользуются для тушения горящих на открытой поверхности жидкостей, щелочных металлов и других веществ. Для тушения используют также воду, но если её применить невозможно, то вводят в действие порошковые огнетушители. Если возгорание произошло в небольших емкостях, то используют шерстяные или асбестовые одеяла.

12. Работу с ядовитыми, токсичными, огне- и взрывоопасными веществами, концентрированными кислотами и растворами щелочей следует проводить под тягой. Окна вытяжного шкафа нужно поднимать на высоту, удобную для работы, но не более чем на $1/3$.

13. Пролитую токсичную жидкость студент должен обезвредить в соответствии с установленными правилами под руководством преподавателя или лаборанта.

14. При работе в лаборатории воздух может загрязняться газами и парами химических реактивов, которые могут вызвать острые или хронические отравления. С целью безопасности должна быть включена вентиляция.

15. В лаборатории запрещается пить воду, принимать и хранить пищу.

16. По завершении лабораторной работы студент обязан привести в порядок свое рабочее место. После окончания работы необходимо выключить воду и электроприборы, расставить на отведенные места реактивы, приборы, чистую посуду, вымыть грязную посуду в моечной [3].

Общие указания к выполнению и оформлению лабораторных работ

Получив *фармацевтическую субстанцию*, студенты в соответствии с НД должны провести оценку качества субстанции по показателям указанным в лабораторной работе.

На основании результатов, полученных по проверенным показателям, необходимо сделать заключение о соответствии или несоответствии препарата требованиям НД. Отчет о лабораторной работе оформляется в развернутом виде (в соответствии с принятой формой, утвержденной на кафедре) и в виде заполненного протокола анализа.

Получив *таблетки*, студенты в соответствии с ОФС и ФС (или ФСП), должны провести оценку их качества по следующим показателям: описание, подлинность, определение средней массы и однородности по массе, количественное определение, упаковка, маркировка. Другие показатели (распадаемость, растворение, тальк, посторонние примеси, микробиологическая чистота) рассматриваются ознакомительно.

До извлечения таблеток рекомендуется оценить соответствие упаковки и маркировки препарата требованиям ФС (ФСП). Возможно также получение препарата на анализ в нерасфасованном виде, в этом случае показатели маркировка и упаковка не оцениваются.

Внешний вид 20 таблеток (если не указывается иначе) оценивают на чистой, ровной, белой поверхности.

Определение средней массы таблетки и однородности по массе выполняют в соответствии с методикой ГФ XI, вып. 2, с. 154. На основании полученных результатов делают заключение о соответствии препарата требованиям по показателю средняя масса и однородность по массе. Для проведения качественного и количественного анализа действующего вещества в ступке тщательно растирают таблетки в количестве, указанном в задании (не все 20 как требует ОФС, в виде исключения).

На основании результатов, полученных по проверенным показателям, необходимо сделать заключение о соответствии или несоответствии препарата требованиям нормативной документации. Отчет по лабораторной работе оформляется в развернутом виде и в виде протокола анализа.

Получив *инъекционный раствор*, студенты в соответствии с ОФС и ФС (или ФСП), должны провести оценку его качества по следующим показателям: описание, прозрачность (если требуется), цветность (если требуется), номинальный объем, механические включения (на приборе

для просмотра механических включений), рН раствора, подлинность, количественное определение действующего вещества (или действующих веществ), маркировка ампул, упаковка. Другие показатели (стерильность, пирогенность, посторонние примеси) рассматриваются ознакомительно и на занятии не оцениваются. В случае выдачи препарата на занятии в нерасфасованном виде (не в заводской упаковке), показатели «упаковка» и «маркировка» не оцениваются.

При выдаче препарата в ампулах сначала проводят проверку внешнего вида (описание), маркировки каждой ампулы и испытание на отсутствие механических включений в соответствии с НД (ФСП), ОФС и РД-42-501-98. Затем ампулы необходимо вскрыть с помощью ампульного ножа и провести испытание на соответствие номинального объема. Раствор после проведения анализа аккуратно перелить в сухой пенициллиновый флакон (или в сухую коническую колбу емкостью 100 мл) и с полученным раствором провести остальные испытания: определить прозрачность и (или) цветность (если требуется), рН раствора, провести реакции подлинности и количественное определение действующего вещества. Расчет содержания действующего вещества в препарате производится в граммах в 1 мл раствора.

На основании результатов, полученных по проверенным показателям, необходимо сделать заключение о соответствии или несоответствии препарата требованиям НД. Отчет о лабораторной работе оформляется в развернутом виде (в соответствии с принятой формой, утвержденной на кафедре) и в виде заполненного протокола анализа.

Получив *суппозиторий*, студенты в соответствии с ОФС и ФС (или ФСП) должны провести оценку качества препарата по следующим показателям: описание, подлинность, определение средней массы суппозитория, температура плавления, количественное определение действующего вещества, маркировка, упаковка. Другие показатели (посторонние примеси, время полной деформации, микробиологическая чистота) рассматриваются ознакомительно и на занятии не оцениваются. Для качественного и количественного определения действующих веществ в суппозиториях в качестве навески обычно используют одну свечу (реже две свечи). В суппозиториях содержание действующего вещества рассчитывается в граммах на 1 свечу.

В случае выдачи препаратов мазей и суппозиториев на занятии в нерасфасованном виде (не в заводской упаковке), показатели «упаковка» и «маркировка» не оцениваются.

На основании результатов, полученных по проверенным показателям, необходимо сделать заключение о соответствии или несоответствии

препарата требованиям НД. Отчет о лабораторной работе оформляется в развернутом виде (в соответствии с принятой формой) и в виде заполненного протокола анализа [22].

Получив на анализ *лекарственную форму индивидуального (аптечного) изготовления*, студенты в соответствии с НД должны провести оценку качества данной лекарственной формы по показателям указанным в лабораторной работе.

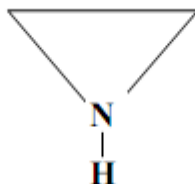
На основании результатов, полученных по проверенным показателям, необходимо сделать заключение о том, удовлетворяет или не удовлетворяет препарат требованиям НД. Отчет о лабораторной работе оформляется в развернутом виде (в соответствии с принятой формой, утвержденной на кафедре) и в виде заполненной формы журнала регистрации результатов контроля качества лекарственных средств аптечного изготовления.

Структуры гетероциклов, лежащие в основе лекарственных средств

1. Трехчленные гетероциклы с одним гетероатомом [20]:



Этиленоксид



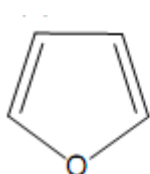
Этиленимин
(азиридин)



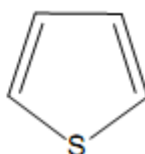
Этиленсульфид

2. Пятичленные гетероциклические соединения [20]

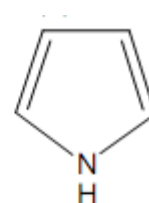
А) 5-членные ГС с одним гетероатомом



Фуран

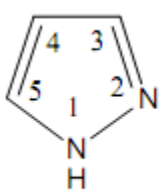


Тиофен

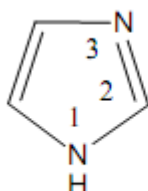


Пиррол

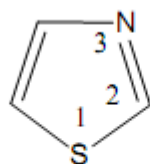
Б) 5-членные ГС с двумя гетероатомами



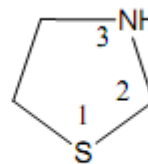
Пиразол



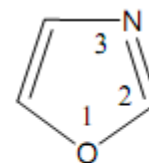
Имидазол



1,3-Тиазол

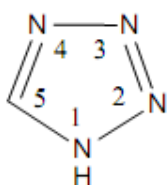


1,3-Тиазолидин

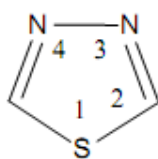


1,3-Оксазол

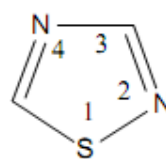
В) 5-членные ГС с несколькими гетероатомами



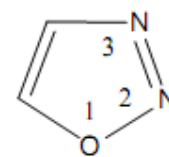
1,2,3,4-Тетразол



1,3,4-Тиадиазол

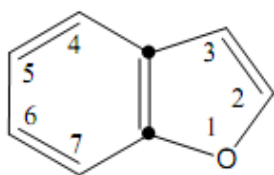


1,2,4-Тиадиазол

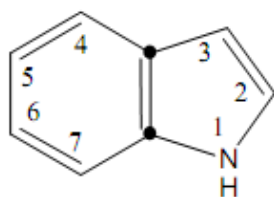


1,2,3-Оксадиазол

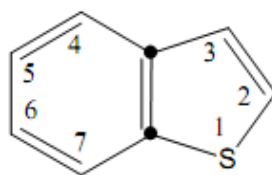
Г) 5-членные ГС, конденсированные с бензольными ядрами



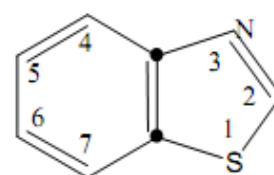
Бензофуран
(кумарон)



Бензопиррол
(индол)



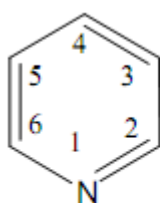
Бензотиофен
(тионафтен)



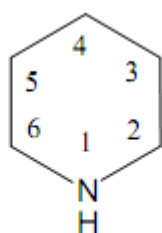
1,3-Бензотиазол

3. Шестичленные гетероциклические соединения [20]

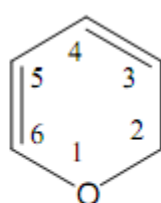
А) 6-членные ГС с одним гетероатомом



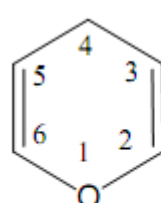
Пиридин



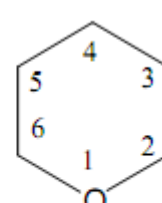
Пиперидин



α-Пиран

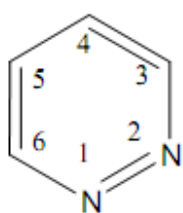


γ-Пиран

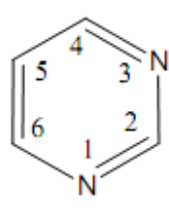


Тетрагидропиран

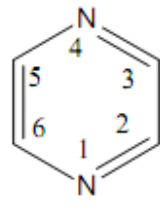
Б) 6-членные ГС с несколькими гетероатомами



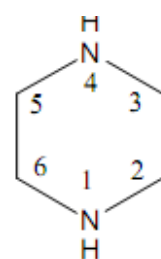
Пиридазин



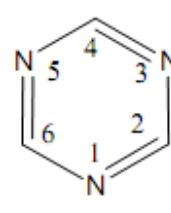
Пиримидин



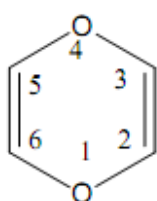
Пиразин



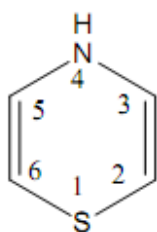
Пиперазин



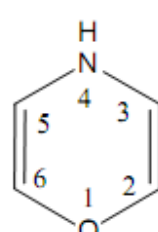
1,3,5-Триазин



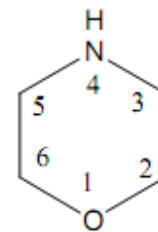
1,4-Диоксиадиен



Тиазин

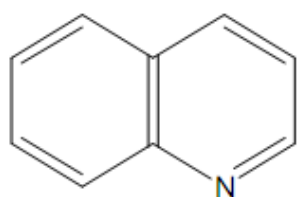


Оксазин

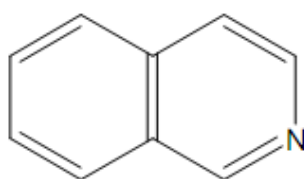


Морфолин

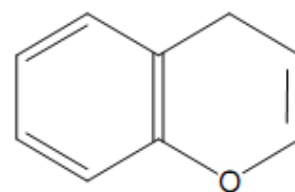
В) 6-членные ГС, конденсированные с бензольными ядрами



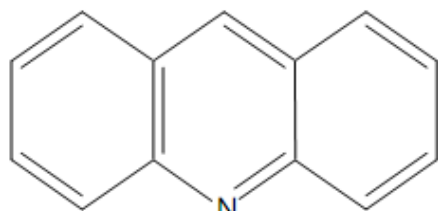
Хинолин



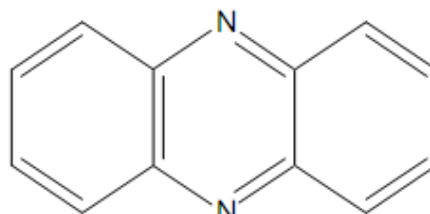
Изохинолин



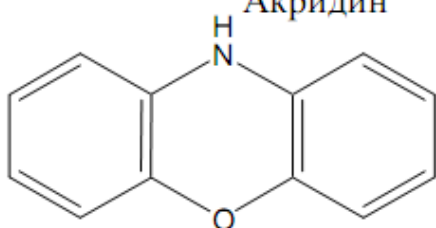
Бензо-γ-пиран



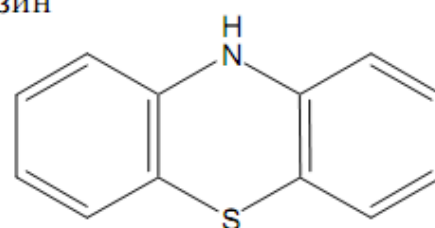
Акридин



Феназин

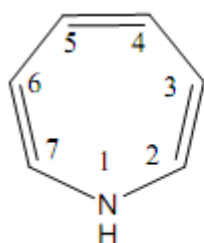


Феноксазин

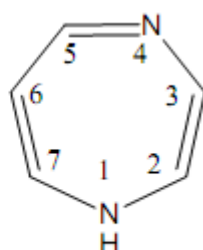


Фенотиазин

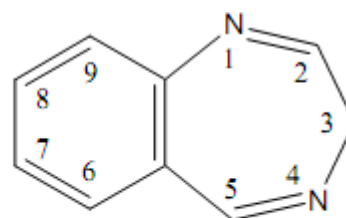
4. 7-членные ГС с 1 и 2 атомами азота [20]



Азепин



1,4-Диазепин



1,4-Бензодиазепин

Анализ производных 5-нитрофурана

В медицинской практике находят широкое применение лекарственные препараты – производные 5-нитрофурана (нитрофурал, нитрофурантоин, фуразолидон, фурагин). В процессе занятия, исходя из физических и химических свойств препаратов, необходимо освоить способы оценки качества изучаемых лекарственных препаратов.

Методические указания для студентов

1. Самоподготовка к занятию.

1.1. В процессе самоподготовки необходимо изучить:

- формулы, латинские, международные, русские и химические названия лекарственных веществ, производных 5-нитрофурана, применяемых в медицинской практике: нитрофурала, нитрофурантоина, фуразолидона, фурагина;
- способы получения лекарственных веществ, производных 5-нитрофурана, применяемых в медицинской практике: нитрофурала, нитрофурантоина, фуразолидона, фурагина;
- физико-химические свойства и реакции идентификации соединений, производных 5-нитрофурана;
- методы испытания на чистоту лекарственных веществ, производных 5-нитрофурана (общие примеси, специфические примеси);
- методы количественного определения лекарственных веществ, производных 5-нитрофурана;
- условия хранения, формы выпуска и применение в медицинской практике лекарственных веществ, производных 5-нитрофурана.

1.2. План самоподготовки:

Для овладения указанными знаниями студент должен изучить:

- материал лекций по теме занятия;
- теоретический материал данной методички;
- разделы рекомендуемой литературы;
- решить задачи, представленные в данной методичке.

1.3. Рекомендуемая литература:

А) Обязательная:

- Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч.: Ч.1. Общая фармацевтическая химия; Ч.2. Специальная фармацевтическая химия: Учеб. для вузов. – Пятигорск, 2003.
- Фармацевтическая химия: учеб. Пособие / под ред. А.П. Арзамасцева. – 3-е изд., испр. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006.
- Государственная фармакопея РФ XII / «Издательство «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008.

Б) Дополнительная:

- Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Учебн. литерат. для студентов фармац. вузов и факультетов. / А.П. Арзамасцев, Э.Н. Аксенова, О.П. Андрианова и др. – М.: Медицина, 2001.

1.4. Контрольные вопросы:

1. Напишите латинское название и химические формулы лекарственных веществ – производных 5-нитрофурана.
2. Какова общая схема получения лекарственных веществ – производных 5-нитрофурана? Чего общего в их химической структуре и физических свойствах?
3. Какова общая химическая структура производных 5-нитрофурана?
4. Напишите структурные формулы фурацилина, фурадонина, фуразолидона и укажите общие функциональные группы в их структуре.
5. С какими аминопроизводными конденсирует 5-нитрофурфурол при синтезе фурацилина, фурадонина, фуразолидона? Напишите уравнения реакций.
6. Какими качественными реакциями устанавливают подлинность фурацилина, фурадонина, фуразолидона, фурагина?
7. Какими качественными реакциями можно отличить фурацилин, фурадонин, фуразолидон, фурагин друг от друга?
8. В трех штангласах находятся лекарственные вещества фурацилин, фуразолидон, фурагин. Можно ли по физическим свойствам отличить их друг от друга? Ответ обосновать.
9. На каких химических реакциях основано йодометрическое определение фурацилина?
10. С какой целью при количественном определении фурацилина йодометрическим способом параллельно проводят контрольный опыт?
11. Как количественно определяют фурагин и фуразолидон?

1.5. Задачи для самостоятельного решения:

1. При количественном определении фурацилина ($a = 0,1016$ г в 500 мл воды) на анализ 5 мл полученного раствора затрачено 3,0 мл 0,01 М раствора тиосульфата натрия (на контрольный опыт затрачено 5,2 мл 0,01 М раствора тиосульфата натрия). Каково содержание (в %) фурацилина (М.м. = 198,14)? [21]

2. При количественном определении фуразолидона оптическая плотность раствора, полученного путем растворения навески массой 0,1092 г в 50 мл растворителя с последующим разведением раствора 1:200, оказалась равна 0,465 (1% 1см $E = 750$). Соответствует ли содержание фурадонина (%) требованиям ФС? [21]

3. При количественном определении фурацилина получен результат, равный 98,1%. Какой объем титранта (0,01 М раствора йода) израсходован на титрование 5 мл раствора, полученного путем растворения вещества массой 0,0981 г в 500 мл воды (М.м.=198,14) [21]?

4. Препараты производные 5-нитрофурана продолжительное время хранили в склянках белого стекла и в месте, не защищенном от света. Какие изменения в препаратах произойдут? Ответ обосновать.

5. Рассчитайте объем раствора йода (0,01 моль/л) УЧ ($1/2 I_2$) с $K = 1,0000$, который свяжется, если 0,1000 г фурацилина растворили в воде в мерной колбе вместимостью 500 мл и на анализ взяли 5 мл полученного раствора. М.м. фурацилина 198,14. [21]

6. Какой объем раствора натрия тиосульфата (0,01 моль/л) с $K = 1,0000$ должен израсходоваться при количественном определении фурацилина ($m_n = 0,1000$ г), если в реакцию взято 5,00 мл раствора йода (0,10 моль/л) УЧ ($1/2 I_2$) с $K = 1,0000$? [21]

7. Сделайте заключение о качестве фуразолидона, если 0,1000 г лекарственного вещества растворили в диметилформамиде в мерной колбе вместимостью 50 мл; 0,6 мл этого раствора поместили в мерную колбу вместимостью 100 мл. Оптическая плотность полученного раствора составляет 0,300, толщина слоя – 0,5 см, а удельный показатель поглощения равен 500. Согласно ФС содержание фуразолидона в пересчете на сухое вещество должно быть от 98,0% до 102,0% [21].

8. Таблетки фурацилина 0,02 г для наружного применения. Сделайте заключение о качестве по содержанию действующего вещества, если при проведении анализа 0,8252 г порошка растертых таблеток растворяют в воде в мерной колбе вместимостью 100 мл, берут 5 мл полученного раствора и 5,00 мл раствора йода (0,01 моль/л) УЧ ($1/2 I_2$) с $K=1,0000$.

При титровании израсходовалось 3,10 мл раствора натрия тиосульфата (0,01 моль/л) с $K = 1,0000$; на контрольный опыт – 4,95 мл. Средняя масса таблеток составляет 0,831 г. Согласно ФС содержание фурацилина в одной таблетке должно быть от 0,018 до 0,022 г. М.м. фурацилина 198,14. [21]

9. № 3.2.8. Рассчитайте содержание *фурацилина в таблетках* для наружного применения, если 3,00121 г порошка растертых таблеток обработали 30 мл ДМФА и довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 250,0 мл, отфильтровали. 5,0 мл фильтрата довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 250 мл. Оптическая плотность полученного раствора в кювете с толщиной слоя 1 см при 375 нм равна 0,618.

Оптическая плотность раствора ГСО фурацилина, приготовленного по той же схеме из навески массой 0,06018 г, в тех же условиях равна 0,609.

Соответствует ли содержание фурацилина требованиям ФС, если в пересчете на среднюю массу таблетки оно должно быть равно 0,018-0,022 г? Масса 20 таблеток - 19,223 г. [5]

10. № 3.2.15. Рассчитайте содержание *фуразолидона в таблетках*, если навеску порошка растертых таблеток массой 0,1004 г растворили в мерной колбе вместимостью 25,0 мл. 0,6 мл полученного раствора довели до метки в мерной колбе вместимостью 100,0 мл. Оптическая плотность этого раствора при 360 нм в кювете с толщиной слоя 0,5 см составила 0,49.

Удельный показатель поглощения стандартного образца фуразолидона в тех же условиях равен 985. Средняя масса одной таблетки 0,101 г. [5]

11. № 3.2.18. Рассчитайте содержание *фурацилина (%)*, если 0,5 г мази обработали 10 мл воды при нагревании до расплавления основы. После охлаждения водное извлечение довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 50,0 мл. К 5,0 мл полученного раствора добавили 3 мл воды, 2 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида. Оптическая плотность этого раствора при длине волны 450 нм в кювете с толщиной слоя 3 мм составила 0,428. Оптическая плотность 0,5 мл раствора стандартного образца фурацилина, содержащего 0,0002 г/мл, в аналогичных условиях равна 0,39. [5]

2. Работа на занятии.

2.1. Объекты исследования: см. раздел «Лабораторная работа»

2.2. Цель занятия:

- изучить свойства, реакции идентификации и методы количественного определения лекарственных веществ, производных 5-нитрофурана;
- приобрести практические навыки по оценке качества лекарственных веществ, производных 5-нитрофурана, по внешнему виду, подлинности, испытаниям на чистоту и количественному содержанию;
- освоить методы количественного определения на примере лекарственных веществ, производных 5-нитрофурана.

2.2.1. В процессе занятия студент должен закрепить следующие знания:

- формулы, латинские, международные, русские и химические названия лекарственных веществ, производных 5-нитрофурана, применяемых в медицинской практике: нитрофурала, нитрофурантоина, фуразолидона, фурагина;
- способы получения лекарственных веществ, производных 5-нитрофурана, применяемых в медицинской практике: нитрофурала, нитрофурантоина, фуразолидона, фурагина;
- физико-химические свойства и реакции идентификации соединений, производных 5-нитрофурана;
- методы испытания на чистоту лекарственных веществ, производных 5-нитрофурана (общие примеси, специфические примеси);
- методы количественного определения лекарственных веществ, производных 5-нитрофурана;
- условия хранения и применение в медицинской практике лекарственных веществ, производных 5-нитрофурана.

2.2.2. В процессе занятия студент должен приобрести следующие практические умения:

- выполнять реакции идентификации соединений, производных 5-нитрофурана;
- выполнять испытания на чистоту лекарственных веществ, производных 5-нитрофурана (общие примеси, специфические примеси);

- рассчитывать теоретический объем титранта для количественного определения;
- проводить количественное определение лекарственных веществ, производных 5-нитрофурана;
- проводить расчет содержания действующих веществ в лекарственных препаратах;
- делать правильное заключение по результатам проведенного анализа.

2.3. План занятия:

1. Проверка подготовленности к занятию:

- по билетам входного контроля;
- по тестовым заданиям;
- методом опроса;
- решением ситуационных задач.

2. Коррекция исходного уровня знаний студентов и постановка задач.

3. Распределение индивидуальных заданий.

4. Самостоятельная работа и оформление протоколов.

5. Итоговый контроль.

2.4. Самостоятельная работа студентов:

Задание 1. Провести общие и частные реакции подлинности на лекарственные вещества производные 5-нитрофурана.

Задание 2. Каждый студент получает для анализа индивидуальный препарат. Необходимо: выполнить фармакопейный анализ выданного индивидуального образца в соответствии с требованиями НД (по заданию преподавателя).

Задание 3. Оформить отчет и протокол анализа.

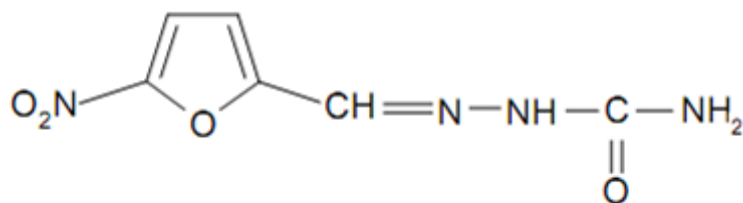
2.5.Итоговый контроль:

Оформленный студентом отчет и протокол анализа проверяется преподавателем.

Студент проходит собеседование по контролю усвоения теоретических вопросов и овладению практическими умениями.

Представители группы

Furacilinum. Фурацилин



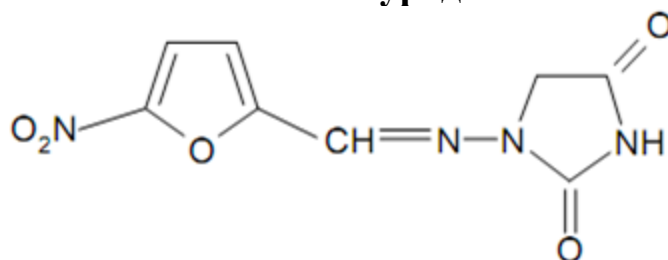
5-Нитрофурфурола семикарбазон

Желтый или зеленовато-желтый мелкокристаллический порошок.
Очень мало растворим в воде, мало растворим в 95% спирте,
практически нерастворим в эфире, растворим в щелочах.

Антибактериальное средство.

Лекарственные формы: таблетки, мазь [1;2].

Furadonin. Фурадонин



N-(5-нитро-2-фурфурилиден)-1-аминогидантоин

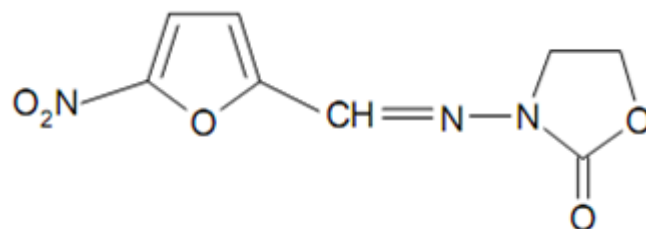
Желтый или оранжево-желтый мелкокристаллический порошок.

Очень мало растворим в воде и 95% спирте, мало растворим в ацетоне.

Антибактериальное средство.

Лекарственная форма: таблетки [1;2]

Furazolidonum. Фуразолидон



N-(5-нитро-2-фурфурилиден)-3-аминооксазолидон-2

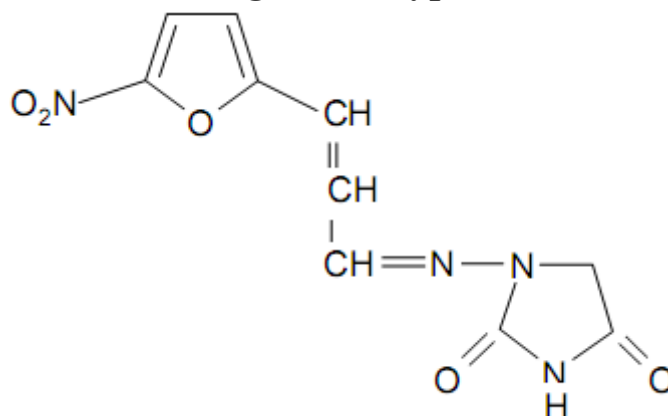
Желтый или зеленовато-желтый порошок

Практически не растворим в воде и эфире, очень мало растворим
в 95% спирте.

Антибактериальное и антипротозойное средство.

Лекарственная форма: таблетки [1;2].

Furaginum. Фурагин



N-(5-нитро-2-фурил)-аллилиден-аминогидантоин

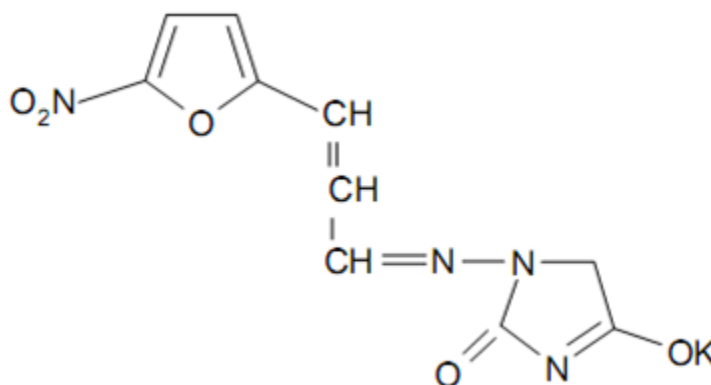
Желтый или оранжево-желтый мелкокристаллический порошок.

Практически не растворим в воде и 95% спирте.

Антибактериальное средство.

Лекарственная форма: таблетки [1;2].

Furaginum solubile. Фурагин растворимый (Солафур)



Калиевая соль фурагина

Лекарственные формы: таблетки, капсулы, смесь для приготовления раствора местного применения (содержит 10% фурагина растворимого и 90% натрия хлорида) [2].

Лабораторная работа

ОБЪЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ: Фурацилин (нитрофурал) – furacilinum (nitrofuralum), фурадонин (нитрофурантоин) – furadoninum (nitrofurantoinum), фуразолидон – furazolidonum, фурагин (фуразидин) – furaginum (furazidinum).

Установление подлинности (общие реакции)

1. Около 0,005 г вещества растворяют в смеси 0,5 мл воды и 0,5 мл 10% раствора натрия гидроксида, в случае фуразолидона жидкость нагревают, наблюдают изменение окраски раствора (фурацилин – оранжево-красное, фурадонин – темно-красное, фуразолидон – красно-бурое).

2. 0,005 – 0,01 г вещества растворяют в 3 мл диметилформамида. К полученному раствору прибавляют 1–2 капли 1 М водно-спиртового раствора калия гидроксида, наблюдают изменение окраски (фурадонин – желтое, переходящее в коричневатое-желтое и светло-коричневое окрашивание, фуразолидон – красно-фиолетовое окрашивание, переходящее в темно-синее, затем в фиолетовое).

3. К 0,002 – 0,005 г вещества прибавляют по 2 капли 96 % спирта, 10% раствора меди (II) сульфата и 10% раствора натрия гидроксида, наблюдают изменение окраски [21;41].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: фурацилин (субстанция)

Описание. Желтый или зеленовато-желтый мелкокристаллический порошок без запаха, горького вкуса.

Подлинность.

1. Растворяют 0,01 г вещества в смеси 5 мл воды и 5 мл раствора гидроксида натрия. Появляется оранжево-красное окрашивание. Полученный раствор нагревают до кипения и в пары вносят влажную красную лакмусовую бумагу. Обнаруживают выделяющийся при разложении вещества аммиак по посинению красной лакмусовой бумаги.

2. Спектр поглощения раствора вещества, приготовленного для количественного определения (0,075 г вещества растворить в 30 мл ДМФА, довести объем раствора водой до 250 мл (р-р А); 5 мл р-ра А поместить в мерную колбу на 250 мл, довести объем до метки) в области от 245 до 450 нм имеет максимумы поглощения при 260 ± 2 нм и 375 ± 2 нм и минимум при 306 ± 2 нм.

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

Семикарбазид.

10 мл того же фильтрата подогревают и вливают 2 мл реактива Фелинга, предварительно нагретого до кипения, окраска раствора постепенно из желтой переходит в темно-зеленую; в течение часа не должен выпадать красный осадок закиси меди.

Количественное определение.

Иодометрическое определение (по ГФ):

1 вариант: около 0,1 г вещества (точная навеска) помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл, прибавляют 4 г хлорида натрия, 300 мл воды и растворяют при подогревании до 70-80 °С на водяной бане. Охлажденный раствор доводят водой до метки и перемешивают. К 5 мл 0,01 М раствора йода, помещенного в колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 0,1 мл раствора гидроксида натрия и 5 мл испытуемого раствора. Через 1-2 минуты к раствору прибавляют 2 мл кислоты серной разведенной, и выделившийся йод титруют из микробюретки 0,01 М раствором тиосульфата натрия (индикатор – крахмал).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,01 М раствора йода соответствует 0,0004954 г фурацилина, которого должно быть не менее 97,5%.

2 вариант: около 0,02 г препарата (т.н.) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 1 г хлорида натрия, 70 мл воды и растворяют при нагревании до 70–80 °С на водяной бане. Охлажденный раствор доводят водой до метки и перемешивают. 5 мл раствора йода (0,01 моль/л, 1/2 М I₂), помещают в колбу вместимостью 50 мл с притертой пробкой, прибавляют 0,1 мл (2 капли) раствора NaOH и вносят 5 мл приготовленного раствора фурацилина. Оставляют на 1–2 минуты в темном месте. Затем к раствору прибавляют 2 мл H₂SO₄ разведенной, и выделившийся йод титруют раствором натрия тиосульфата (0,01 моль/л, 1/2 М). Индикатор – крахмал. Параллельно проводят контрольный опыт (5 мл 0,01 М р-ра йода + 0,1 мл р-ра NaOH + 2 мл H₂SO₄ разведенной). М.м. фурацилина 198,14.

1 мл 0,01 н раствора йода соответствует 0,0004954 г фурацилина, которого в препарате должно быть не менее 97,5 %.

Содержание фурацилина (X, %) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{(V_k - V_x) \cdot K \cdot T \cdot 100 \cdot W}{a \cdot V},$$

где a – навеска фурацилина, г;

T – титр по определяемому веществу, г/мл;

K – поправочный коэффициент 0,01 М р-ра $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$;

W – объем мерной колбы (100 мл);

V – объем аликвоты (5 мл).

Спектрофотометрическое определение (по НД):

Около 0,075 г (точная навеска) вещества помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в 30 мл диметилформамида, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. 5 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Измеряют оптическую

плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 375 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Параллельно измеряют оптическую плотность раствора ГСО фурацилина, приготовленного из массы навески 0,075 г ГСО фурацилина аналогично испытываемому раствору.

В качестве раствора сравнения используют воду.

Содержание фурацилина в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot 100 \cdot 100}{D_0 \cdot a \cdot (100 - B)'}$$

где: D_1 – оптическая плотность испытываемого раствора;

D_0 – оптическая плотность раствора ГСО фурацилина;

a_0 – масса ГСО фурацилина, г;

a – масса вещества, г;

B – содержание воды в веществе, %

Содержание фурацилина в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 98,0% и не более 102% [7;10;21;41]

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма

Фурацилин-АКОС таблетки для приготовления раствора для местного применения 0,02 г

ФСП 0054244702

Состав на одну таблетку:

Фурацилина.....0,02 г
(ФС 42-2522-88, или импортный зарегистрированный в РФ)
Натрия хлорида.....0,8 г
(ФС 42-2572-95)

Описание. Таблетки желтого или зеленовато-желтого цвета с неравномерной окраской поверхности. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ XI, вып.2, с.154.

Подлинность.

1. Спектр раствора препарата, приготовленного для количественного определения в области от 245 до 450 нм, имеет максимумы поглощения при (260 ± 2) нм и (375 ± 2) нм и минимум поглощения при (306 ± 2) нм.

2. 1,2 г порошка растертых таблеток взбалтывают со смесью, состоящей из 5 мл воды и 5 мл натра едкого; появляется коричневатое окрашивание.

3. При нагревании полученного раствора выделяется аммиак, обнаруживаемый по запаху или по посинению влажной красной лакмусовой бумаги, внесенной в пары кипящей жидкости.

4. 0,1 г порошка растертых таблеток взбалтывают в течение 2 мин с 10 мл воды. 2 мл полученного раствора дают характерную реакцию на хлориды (ГФ XI, вып.1, с.165).

Средняя масса таблеток. Средняя масса таблеток соответствует требованиям ГФ XI, вып.2, с.154.

Прочность на истирание. Не менее 97% (ГФ XI, вып.2, с.154).

Микробиологическая чистота. В 1 мг препарата допускается не более 100 бактерий и грибов суммарно при отсутствии *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphilococcus aureus* (категория 2). Определение проводят по ГФ XI, вып.2, с.193 и изменению №2.

В условиях испытания препарат обладает антимикробным действием. Для снятия антимикробной активности используют метод мембранной фильтрации.

Количественное определение.

1. **Фурацилин.** Около 3,0 г (точная навеска) порошка растертых таблеток помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, встряхивают с 10 мл диметилформамида в течение 15 мин, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. 5 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 250 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны около 375 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно раствора сравнения, в качестве которого используют воду.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора рабочего стандартного образца (PCO) фурацилина.

Содержание фурацилина в одной таблетке в граммах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot 250 \cdot 250 \cdot a_0 \cdot 5 \cdot b}{D_0 \cdot a_1 \cdot 5 \cdot 250 \cdot 250} = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot b}{D_0 \cdot a_1}$$

где D_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

D_0 – оптическая плотность раствора PCO фурацилина;

a_0 – навеска PCO фурацилина, г;

b – средняя масса одной таблетки, г.

Примечания. Приготовление раствора PCO фурацилина. Около 0,06 г (точная навеска) фурацилина (ФС 42-2522-88, или импортный зарегистрированный в РФ), предварительно высушенного при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы, помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в 3 мл диметилформамида, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают. 5 мл полученного раствора помещают в мерную колбу, вместимостью 250 мл, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают. Раствор годен в течение 7 ч.

Место работы с растворами фурацилина не должно быть ярко освещено.

Содержание $C_6H_6N_4O_4$ (фурацилина) в одной таблетке должно быть от 0,018 до 0,022 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

2. Натрия хлорид. Около 0,8 г (точная навеска) порошка растертых таблеток растворяют в воде в мерной колбе вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают.

10 мл полученного раствора титруют при сильном взбалтывании 0,1 М раствором серебра нитрата до оранжево-желтого окрашивания (индикатор – калия хромат).

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 0,005845 г NaCl (натрия хлорид).

Содержание NaCl (натрия хлорида) в одной таблетке должно быть от 0,76 до 0,84 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

Упаковка. По 10 таблеток в контурную безъячейковую упаковку из бумаги с полимерным покрытием с двух сторон для упаковки медицинских препаратов по ТУ 13-0248643-833-91 или фольги алюминиевой печатной лакированной по ТУ 48-21-270-94 или ГОСТ 745-79.

100, 200, 700, 1400 контурных безъячейковых упаковок с равным количеством инструкций по применению помещают в коробку из картона.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной марки ЭП – 73 по ГОСТ 25250-88 и фольги алюминиевой печатной лакированной по ТУ 48-21-270-94 или ГОСТ 745-79 или бумаги с полимерным покрытием для упаковки медицинских препаратов по ТУ 13-0248643-833-91 и пленки поливинилхлоридной марки ЭП – 73 по ГОСТ 25250-88.

По 1, 2 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по применению в пачку из картона по ГОСТ 7933-89.

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

Маркировка. На контурной ячейковой упаковке указывают предприятие-изготовитель и его товарный знак, торговое название препарата на русском языке, дозировку, номер серии, срок годности.

На контурной безъячейковой упаковке, пачке указывают предприятие-изготовитель, его товарный знак и адрес, телефон-факс, торговое название препарата на русском языке, международное непатентованное название, дозировку, количество таблеток, «Применять по назначению врача», условия отпуска, условия хранения, регистрационный номер, номер серии, срок годности, штриховой код.

На этикетке бандероли групповой упаковки наносят текст пачки (штриховой код не указывают) и дополнительно указывают количество контурных безъячейковых упаковок и пачек.

Маркировка транспортной тары в соответствии с ГОСТ 14192-96.

Транспортирование. В соответствии с ГОСТ 17768-90.

Хранение. *Список Б.* В сухом, защищенном от света месте при температуре от 15 до 25 °С.

Срок годности. 5 лет.

Антисептическое средство.

Примечание. Реактивы, титрованные растворы и индикаторы, приведенные в настоящей фармакопейной статье предприятия, описаны в соответствующих разделах Государственной фармакопеи XI издания вып.2 [21].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма

Раствор фурацилина 0,02% – 100 мл (Solutio furacilini 0,02% – 100 ml)

Подлинность. К 0,5 мл раствора прибавляют 2–3 капли раствора NaOH. Появляется оранжево-красное окрашивание.

Количественное определение.

Фотоколориметрическое определение фурацилина:

К 0,5 мл раствора прибавляют 7,5 мл воды, 2 мл 0,1 М р-ра NaOH и перемешивают. Через 20 мин измеряют оптическую плотность окрашенного раствора (D1) с применением фотоэлектродиметра при длине волны около 450 нм (синий светофильтр) в кювете толщиной слоя 3 мм. В качестве контрольного раствора используют воду. Параллельно проводят реакцию с 0,5 мл 0,02 % стандартного раствора фурацилина (0,0001 г) и измеряют оптическую плотность (D2).

Содержание фурацилина (X, %) вычисляют по формуле [6;21;41]:

$$X = \frac{D_1 \cdot 0,0001 \cdot 100}{D_2 \cdot 0,5}$$

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма

Solutio Furacilini spirituosa 1:1500

Раствор фурацилина спиртовой 1:1500

ФС 42-20-87

Состав:

Фурацилина (ГФ X, ст.295)1 г
Спирта этилового 70% (ГФ X, ст.632) до 1500 мл

Описание. Прозрачная жидкость желтого цвета, спиртового запаха.

Подлинность.

1. К 0,5 мл препарата прибавляют 2 капли раствора едкого натра; появляется оранжево-красное окрашивание (фурацилин).

2. К 1 мл препарата прибавляют 2 капли раствора едкого натра и 0,5 мл 0,1 н раствора йода, нагревают на водяной бане до 50 °С; появляется запах йодоформа и образуется желтый осадок йодоформа (спирт этиловый).

Плотность. Не более 0,891 (ГФ X, стр.772).

Количественное определение. 15 мл препарата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора водой до метки. К 1 мл полученного раствора прибавляют 2 мл 0,1 н. раствора едкого натра и 7 мл воды и через 20 минут измеряют оптическую плотность на фотоэлектродиметре при длине волны около 450 нм в кювете с толщиной слоя 3 мм.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора стандартного образца.

В качестве раствора сравнения используют воду.

Содержание фурацилина в граммах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot 0,0002 \cdot 50}{D_0 \cdot 15} = \frac{D_1 \cdot 0,002}{D_0 \cdot 3}$$

где D_1 – оптическая плотность исследуемого раствора;

D_0 – оптическая плотность раствора стандартного образца;

0,0002 – содержание фурацилина в 1 мл раствора стандартного образца, г;

50/15 – разведение.

1 мл препарата должен содержать от 0,00016 до 0,00070 г $C_6H_6N_4O_4$ (фурацилина).

Примечание. Приготовление раствора стандартного образца. 0,0500г (точная масса) фурацилина (ГФ X, ст. 295) растворяют в 200 мл воды при нагревании в мерной колбе вместимостью 250 мл. После охлаждения объем раствора доводят до метки. 1 мл раствора стандартного образца содержит 0,0002 г фурацилина. Раствор должен быть свежеприготовленным.

Упаковка. По 10 мл во флаконы оранжевого стекла по ОСТ 64-2-71-80, закупоренные пробками по ОСТ 64-2-87-81. Флаконы помещают в коробки из картона коробочного по ГОСТ 7933-75 или в стопы из бумаги оберточной по ГОСТ 8273-85 или писчей по ГОСТ 18510-73. На флаконы, коробки и стопы наклеивают этикетки из бумаги этикеточной по ГОСТ 7625-55 или писчей по ГОСТ 18510-73.

Маркировка. На этикетке указывают министерство, предприятие-изготовитель и его товарный знак, название препарата на латинском и русском языках, концентрацию, количество препарата в миллилитрах, номер регистрационного удостоверения, номер серии, срок годности, цену. Маркировка транспортной тары в соответствии с ГОСТ 14193-77.

Транспортирование в соответствии с ГОСТ 17768-80.

Хранение. *Список Б.* в защищенном от света месте.

Срок годности 2 года (предельный).

Антисептическое средство. [6;21]

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма

Состав:

Новокаина.....	0,2
Сульфацил-натрия.....	2,0
Раствора фурацилина	/1:5000/ - 20,0 мл

Для определения подлинности новокаина и сульфацила-натрия используют реакцию образования азокрасителя, т.к. оба препарата содержат первичную ароматическую аминогруппу. Количественное определение сульфацила-натрия выполняют методом ацидиметрии.

Новокаин определяют в сумме с сульфацил-натрием методом нитритометрии, т.к. аргентометрическому определению новокаина мешает сульфацил-натрий, который вступает с серебром нитратом в реакцию комплексообразования.

Объем натрия нитрита, прореагировавшего с новокаином гидрохлоридом, рассчитывают по разности между объемами натрия нитрита и кислоты хлороводородной.

Описание (ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ). прозрачная жидкость, желтого цвета.

Подлинность.

Новокаин и сульфацил-натрий.

1. К 0,3 мл раствора прибавляют 0,2 мл кислоты хлороводородной разведённой, 0,1 мл 0,1 моль/л раствора натрия нитрита и 0,1-0,3 мл полученной смеси вливают в 1-2 мл свежеприготовленного щелочного раствора бета-нафтола. Образуется оранжево-красное окрашивание.

2. К 0,5 мл лекарственной формы прибавляют 0,1 мл разведённой кислоты серной и 0,2 мл 0,1 моль/л раствора калия перманганата. Фиолетовая окраска тотчас исчезает.

Сульфацил-натрий.

К 0,1 мл лекарственной формы прибавляют 0,1 мл раствора меди сульфата. Образуется голубовато-зеленый осадок, который не изменяется при стоянии.

Хлорид-ион.

К 0,2 мл лекарственной формы прибавляют 0,1 мл раствора серебра нитрата, появляется белый осадок.

Фурацилин.

К 1-2 мл лекарственной формы прибавляют 2 мл раствора натрия гидроксида. Появляется оранжево-красное окрашивание.

Количественное определение.

Сульфацил-натрий.

Ацидиметрический метод:

К 1 мл лекарственной формы прибавляют 0,2 мл раствора метилового оранжевого, 0,1 мл раствора метиленового синего и титруют 0,1 моль/л раствором кислоты хлороводородной до исчезновения зелёного и появления коричневатого-фиолетового окрашивания.

1 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной соответствует 0,02542 г сульфацил-натрия.

Новокаин и сульфацил-натрий.

Нитритометрический метод:

К 1 мл лекарственной формы прибавляют 2-3 мл воды очищенной, 1 мл кислоты хлороводородной разведённой, 0,2 г калия бромида, 0,2 мл раствора тропеолина 00, 0,1 мл раствора метиленового синего и при 18-20°C титруют по каплям 0,1 моль/л раствором натрия нитрита до перехода красно-фиолетового окрашивания в голубое.

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия нитрита соответствует 0,02728 г новокаина.

Содержание новокаина (X) в граммах рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{(V_{NaNO_2} \cdot K_1 - V_{HCl} \cdot K_2) \cdot T_{NaNO_2/\text{новокаину}} \cdot V_{\text{по прописи}}}{V_{\text{для анализа}}}$$

Фурацилин.

Метод фотоэлектроколориметрии:

К 0,5 мл лекарственной формы прибавляют 7,5 мл воды очищенной, 2 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида и перемешивают. Через 20 мин измеряют оптическую плотность окрашенного раствора (D_1) с толщиной поглощающего слоя 10 мм на фотоколориметре (длина волны λ_{max} - 450 нм – синий светофильтр). В качестве контрольного раствора используют воду очищенную.

Параллельно проводят реакцию с 0,02% раствором фурацилина (стандартный раствор). К 0,5 мл 0,02% раствора фурацилина прибавляют 7,5 мл воды очищенной, 2 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида, перемешивают и измеряют оптическую плотность (D_2) при тех же условиях, что и исследуемый раствор.

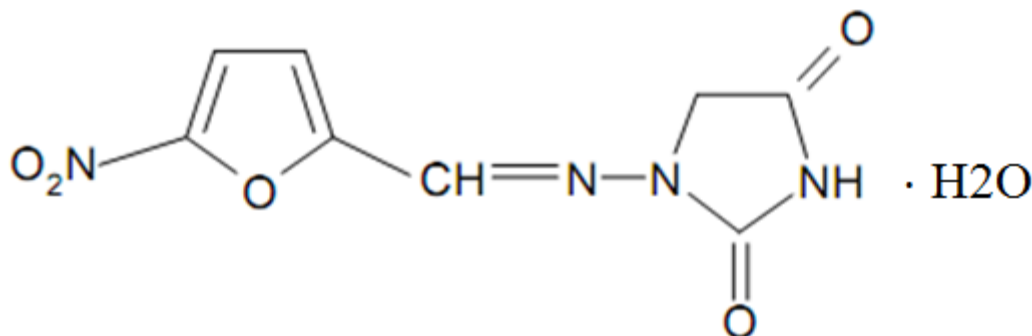
Содержание фурацилина в лекарственной форме (X) в граммах рассчитывают по формуле [6;13]:

$$X = \frac{D_1 \cdot 0,00001 \cdot 10 \cdot 20}{D_2 \cdot 0,5}$$

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: Фурадонин (Furadoninum) (субстанция)

ГФ X, Ст.298

Nitrofurantoinum



N-(5-Нитро-2-фурфурилиден)-1-аминогидантоин

$C_8H_6N_4O_5 \cdot H_2O$

М. в. 256,18

Описание. Желтый или оранжево-желтый мелкокристаллический порошок без запаха, горького вкуса.

Растворимость. Очень мало растворим в воде и 95% спирте, мало растворим в ацетоне.

Подлинность.

1. 0,01 г препарата растворяют в смеси 5 мл воды и 5 мл 30% раствора едкого натра; появляется темно-красное окрашивание.

2. 0,01 г препарата растворяют в 3 мл предварительно перегнанного диметилформамида (плотность не более 0,945); появляется желтое окрашивание, которое после прибавления двух капель 1 н раствора едкого кали в 50% спирте переходит в коричнево-желтое.

Температура плавления. 258-263° (с разложением).

Хлориды. 0,5 г препарата смешивают с 25 мл воды при сильном взбалтывании и фильтруют через двойной фильтр. 10 мл прозрачного фильтрата должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,01% в препарате).

Сульфаты. 10 мл того же фильтрата должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,05% в препарате).

Потеря в весе при высушивании. Около 0,5 г препарата (точная навеска) сушат при 100-105° до постоянного веса. Потеря в весе не должна превышать 7,5%.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 0,5 г препарата не должна превышать 0,1% и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001% в препарате).

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

Количественное определение. Около 0,1 г препарата (точная навеска) помещают в мерную колбу емкостью 100 мл, прибавляют около 50 мл воды и 2,5 мл 1 н. раствора едкого натра, растворяют при взбалтывании, доводят объем раствора водой до метки и хорошо перемешивают. 0,6 мл раствора помещают в мерную колбу емкостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и точно через 20 минут, считая с момента прибавления 1 н. раствора едкого натра, определяют оптическую плотность полученного раствора на фотоэлектроколориметре в кювете с толщиной слоя 0,5 см и фиолетовым светофильтром с длиной волны около 360 нм. Во вторую кювету наливают воду.

Во время проведения опытов температура растворов должна быть $20 \pm 1^\circ\text{C}$. Место приготовления растворов не должно быть ярко освещено.

Содержание фурадонина в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D \cdot 100 \cdot 100}{E_{1\text{ см}}^{1\%} \cdot a \cdot 0,6},$$

где: D - оптическая плотность испытуемого раствора;

$E_{1\text{ см}}^{1\%}$ - удельный показатель поглощения стандартного образца фурадонина, определенный в тех же условиях;

a - навеска препарата в граммах.

Содержание $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_5$ в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 98,0% и не более 102,0%.

Хранение. *Список Б.* В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света и влаги.

Высшая разовая доза внутрь. 0,3 г.

Высшая суточная доза внутрь. 0,6 г.

Антибактериальное средство. [10].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма
Таблетки фурадонина 0,05 г (Tabulettae Furadonini 0,05)
ГФ X, Ст. 299

Состав на одну таблетку.

Фурадонина0,05 г
Вспомогательных веществ до получения таблетки весом 0,1 г

Описание. Таблетки желтого или оранжевато-желтого цвета.

Подлинность.

1. 0,15 г порошка растертых таблеток смешивают с 20 мл воды в 5 мл 30% раствора едкого натра; появляется темно-бурое окрашивание.
2. 0,03 г порошка растертых таблеток дают вторую реакцию подлинности, указанную в статье «Furadoninum».

Количественное определение. Около 0,2 г (точная навеска) порошка растертых таблеток помещают в мерную колбу емкостью 100 мл, прибавляют 50 мл воды, закрывают колбу притертой пробкой и встряхивают в течение 10 минут; прибавляют 2,5 мл 1 н. раствора едкого натра, доводят объем раствора водой до метки. Закрывают колбу и содержимое колбы перемешивают в течение 5 минут, затем фильтруют через сухой складчатый фильтр в сухую колбу. Первые 10 мл фильтрата отбрасывают. 0,6 мл фильтрата помещают в мерную колбу емкостью 100 мл и далее проводят определение, как указано в статье «Furadoninum».

Содержание фурадонина в одной таблетке в граммах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D \cdot 100 \cdot \sigma}{E_{1 \text{ см}}^{1\%} \cdot a \cdot 0,6 \cdot 0,93},$$

где: D - оптическая плотность испытуемого раствора;

$E_{1 \text{ см}}^{1\%}$ - удельный показатель поглощения стандартного образца фурадонина, определенного в тех же условиях,

a - навеска в граммах;

σ - средний вес таблетки в граммах;

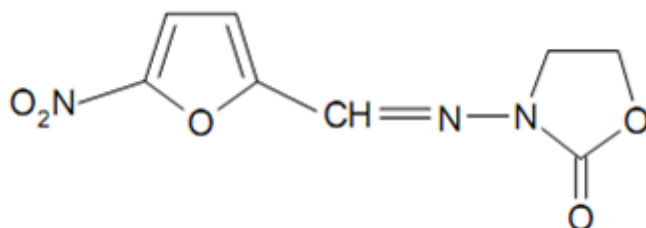
0,93 - коэффициент пересчета безводного фурадонина на кристаллический.

Содержание $C_8H_8N_4O_5 \cdot H_2O$ должно быть 0,045-0,055 г, считая на средний вес одной таблетки.

Хранение. *Список Б.* В защищенном от света месте [10].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: Фуразолидон (Furazolidonum)
(субстанция)

ГФ X, Ст. 300



N-(5-Нитро-2-фурфурилиден)-3-аминооксазолидон-2

$C_8H_7N_3O_5$

М. в. 225,16

Описание. Желтый или зеленовато-желтый порошок без запаха, слабого горького вкуса.

Растворимость. Практически не растворим в воде и эфире, очень мало растворим в 95% спирте.

Подлинность.

1. 0,05 г препарата смешивают с 20 мл воды и 5 мл 30% раствора едкого натра и нагревают; появляется бурое окрашивание.

2. 0,01 г препарата растворяют в 3 мл предварительно перегнанного диметилформамида (плотность не более 0,945); появляется желтое окрашивание. Прибавляют две капли 1 н. раствора едкого кали в 50% спирте; появляется фиолетовое окрашивание, но на смоченных этим раствором стенках пробирки окраска раствора синяя. 1 мл фиолетового раствора разбавляют водой до 10 мл; появляется желтое окрашивание. После прибавления нескольких капель 1 н. раствора едкого кали в 50% спирте цвет раствора не меняется.

Температура плавления. 253-258° (с разложением).

Посторонние вещества. 0,2 г препарата смешивают с 1 мл воды и 0,5 мл разведенной серной кислоты. Смесь нагревают до кипения и осторожно проверяют запах выделившихся паров; не должно появляться ни запаха бензальдегида, ни запаха уксусной кислоты.

Хлориды. 0,5 г препарата смешивают с 25 мл воды при сильном взбалтывании и фильтруют через двойной фильтр. 10 мл прозрачного фильтрата должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,01% в препарате).

Сульфаты. 10 мл того же фильтрата должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,05% в препарате).

Потеря в весе при высушивании. Около 0,5 г препарата (точная навеска) сушат при 100-105° до постоянного веса. Потеря в весе не должна превышать 0,5%.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 0,5 г препарата не должна превышать 0,1% и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в препарате).

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

Количественное определение. Около 0,1 г препарата (точная навеска) помещают в мерную колбу емкостью 50 мл, прибавляют 30 мл, предварительно четыре раза перегнанного диметилформамида (плотность не более 0,945), закрывают колбу притертой пробкой. После растворения препарата прибавляют 2 мл 0,05 н спиртового раствора едкого кали, перемешивают, охлаждают до 20°С, доводят объем раствора диметилформамидом до метки и опять хорошо перемешивают.

0,6 мл раствора помещают в мерную колбу емкостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и точно через 20 минут, считая с момента прибавления 0,05 н спиртового раствора едкого кали, определяют оптическую плотность полученного раствора на фотоэлектроколориметре в кювете с толщиной слоя 0.5см и фиолетовым светофильтром с длиной волны около 360 нм. Во вторую кювету наливают воду.

Во время проведения опытов температура растворов должна быть 20±1°С. Место приготовления растворов не должно быть ярко освещено.

Содержание фуразолидона в процентах (X) вычисляют по следующей формуле:

$$X = \frac{D \cdot 50 \cdot 100}{E_{1\text{ см}}^{1\%} \cdot a \cdot 0,6 \cdot 0,5},$$

где: D - оптическая плотность испытуемого раствора;

$E_{1\text{ см}}^{1\%}$ - удельный показатель поглощения стандартного образца фуразолидона, определенный в тех же условиях;

a - навеска препарата в граммах.

Содержание $C_8H_7N_3O_5$ в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 98,0% и не более 102,0%.

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

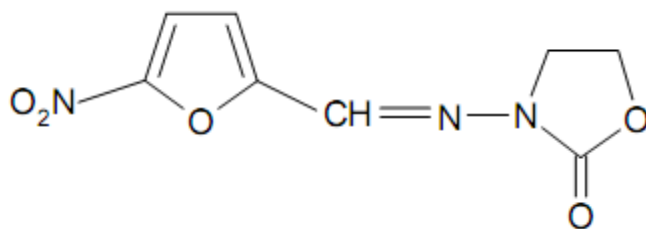
Высшая разовая доза внутрь. 0,2 г.

Высшая суточная доза внутрь. 0,8 г.

Антибактериальное и антипротозойное средство [10].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: Фуразолидон (субстанция)

ГФ XII, ФС 42-0287-07



3-[(5-Нитрофурфурилиден)амино]оксазолидин-2-он

$C_8H_7N_3O_5$

М.м.225,17

Содержит не менее 97,0% и не более 103,0% $C_8H_7N_3O_5$ в пересчете на сухое вещество.

Растворы фуразолидона необходимо защищать от действия света.

Описание. Желтый или желтый с зеленоватым оттенком мелкокристаллический порошок.

Растворимость. Мало растворим в диметилформамиде, очень мало растворим в ацетоне, практически нерастворим в воде и спирте 96%.

Подлинность.

1. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 cm^{-1} по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца фуразолидона.

2. Спектры поглощения растворов субстанции и стандартного образца фуразолидона, приготовленных для количественного определения, в области от 230 до 400 нм имеют максимумы и минимум при одних и тех же длинах волн.

3. 0,05 г субстанции смешивают с 25 мл смеси вода - 30% раствор натрия гидроксида (4:1) и нагревают; появляется бурое окрашивание.

4. 0,05 г субстанции прибавляют к 10 мл смеси диметилформамид - 0,5 М раствор калия гидроксида спиртовой (9:1); появляется красно-фиолетовое окрашивание, сразу же переходящее в темно-синее, а затем в красно-фиолетовое и фиолетовое.

Температура плавления. От 253 до 258 град. С (с разложением).

Кислотность или щелочность. 1 г субстанции встряхивают со 100 мл воды в течение 15 мин и фильтруют; рН фильтрата должен быть от 4,5 до 7,0.

Посторонние примеси. Определение проводят методом ТСХ.

Испытуемый раствор. 0,05 г субстанции растворяют при нагревании на водяной бане в 5 мл диметилформамида и разбавляют ацетоном до 10 мл.

Раствор сравнения. 0,005 г стандартного образца нитрофурфурола диацетата (стандарт ВР или аналогичного качества) растворяют в 50 мл смеси диметилформамид - ацетон (1:1).

Раствор для опрыскивания. 0,75 г фенилгидразина гидрохлорида растворяют в 10 мл спирта 96%, разбавляют водой до 50 мл, прибавляют уголь активированный, перемешивают и фильтруют. К фильтрату прибавляют 25 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и разбавляют водой до 200 мл.

На линию старта пластинки со слоем силикагеля 60 F наносят 20 мкл (100 мкг) испытуемого раствора и 10 мкл (1 мкг) раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру со смесью толуол - диоксан (19:1) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной фазы дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат при температуре 100-105 °С в течение 5 мин. и опрыскивают раствором фенилгидразина.

На хроматограмме испытуемого раствора допускается только одно дополнительное пятно, находящееся на уровне пятна на хроматограмме раствора сравнения и не превышающее его по совокупности величины и интенсивности окраски (не более 1%).

Хлориды. 0,5 г субстанции взбалтывают в течение 2 мин с 25 мл воды и фильтруют. 10 мл фильтрата должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,01% в субстанции).

Сульфаты. 10 мл фильтрата, полученного в испытании на Хлориды, должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,05% в субстанции).

Потеря в массе при высушивании. Около 0,5 г субстанции (точная навеска) сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5%.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г субстанции (точная навеска) не должна превышать 0,1% и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001% в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС "Остаточные органические растворители".

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС "Микробиологическая чистота".

Количественное определение.

Испытуемый раствор. Около 0,1 г субстанции (точная навеска) помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в диметилформамиде и доводят объем раствора диметилформамидом до метки. 0,5 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки.

Стандартный раствор. Около 0,1 г субстанции (точная навеска) стандартного образца фуразолидона помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в диметилформамиде и доводят объем раствора диметилформамидом до метки. 0,5 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и стандартного раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при 367 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

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

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P}{A_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W)},$$

где: A_0 - оптическая плотность стандартного раствора;

A_1 - оптическая плотность испытуемого раствора;

a_0 - навеска стандартного образца фуразолидона, в граммах;

a_1 - навеска субстанции, в граммах;

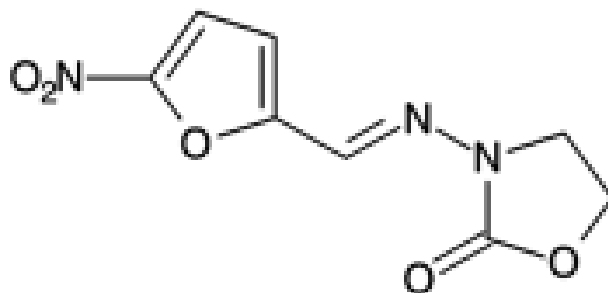
W - потеря в массе при высушивании, в процентах;

P - содержание основного вещества в стандартном образце фуразолидона, в процентах.

Хранение. *Список Б.* В сухом, защищенном от света месте [7].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: Furazolidone (Pharmaceutical Substances)

British Pharmacopoeia 2009 Volume I & II



$C_8H_7N_3O_5$

225.2

67-45-8

Action and use. Antiprotozoal; antibacterial.

DEFINITION. Furazolidone is 3-(5-nitrofurfurylideneamino) oxazolidin-2-one. It contains not less than 97.0% and not more than 103.0% of $C_8H_7N_3O_5$, calculated with reference to the dried substance.

CHARACTERISTICS. A yellow, crystalline powder.

Very slightly soluble in *water* and in *ethanol* (96%); practically insoluble in *ether*.

IDENTIFICATION:

- A. The *infrared absorption spectrum*, Appendix II A, is concordant with the *reference spectrum* of furazolidone (RS 164).
- B. Dissolve 1 mg in 1 ml of *dimethylformamide* and add 0.05 ml of 1M *ethanolic potassium hydroxide*. A deep blue colour is produced.

TESTS:

Acidity or alkalinity. Shake 1 g for 15 minutes with 100 ml of *carbon dioxide-free water* and filter. The pH of the filtrate is 4.5 to 7.0, Appendix V L.

Nitrofurfural diacetate. Carry out in subdued light the method for *thin-layer chromatography*, Appendix III A, using *silica gel G* as the coating substance and a mixture of 95 volumes of *toluene* and 5 volumes of *1,4-dioxan* as the mobile phase. Apply separately to the plate 20 μ l of solution (1) and 10 μ l of solution (2). For solution (1) dissolve 50 mg of the substance being examined in 5 ml of *dimethylformamide* by heating on a water bath for a few minutes, allow to cool and dilute to 10 ml with *acetone*. Solution (2) contains 0.010% w/v solution of *nitrofurfural diacetate BPCRS* in a mixture of equal volumes of *dimethylformamide* and *acetone*. After removal of the plate, heat it

at 105° for 5 minutes and spray with a solution prepared by dissolving 0.75 g of *phenylhydrazine hydrochloride* in 10 ml of *ethanol (96%)*, diluting to 50 ml with *water*, adding *activated charcoal*, filtering and then adding 25 ml of *hydrochloric acid* and sufficient *water* to produce 200 ml. Any spot corresponding to nitrofurfural diacetate in the chromatogram obtained with solution (1) is not more intense than the spot in the chromatogram obtained with solution (2).

Loss on drying. When dried to constant weight at 105°, loses not more than 0.5% of its weight. Use 1 g.

Sulphated ash. Not more than 0.1%, Appendix IX A.

ASSAY. Carry out the following procedure protected from light. To 80 mg add 150 ml of *dimethylformamide*, swirl to dissolve and add sufficient *water* to produce 500 ml. Dilute 5 ml to 100 ml with *water* and mix. Measure the *absorbance* of the resulting solution at the maximum at 367 nm, Appendix II B. Calculate the content of $C_8H_7N_3O_5$ taking 750 as the value of $A(1\%, 1\text{ cm})$ at the maximum at 367 nm.

STORAGE. Furazolidone should be protected from light [40].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма

Таблетки фуразолидона 0,05 г

Tabulettae Furazolidoni 0,05

ГФ X, Ст.301

Состав на одну таблетку.

Фуразолидон0,05 г

Вспомогательных веществ до получения таблетки весом 0,1 г

Описание. Таблетки желтого или зеленовато-желтого цвета.

Подлинность. 0,16 г порошка растертых таблеток дают первую, а 0,03 г - вторую реакцию подлинности, указанные в статье «Furazolidonum».

Количественное определение. Около 0,1 г (точная навеска) порошка растертых таблеток помещают в мерную колбу емкостью 25 мл, прибавляют 15 мл предварительно четыре раза перегнанного диметилформамида (плотность не более 0,945), закрывают колбу притертой пробкой и энергично встряхивают в течение 20 минут. Прибавляют 1 мл 0,05 н спиртового раствора едкого кали в 50% спирте, охлаждают до 20°,

доводят объем раствора диметилформамидом до метки, хорошо перемешивают и фильтруют через сухой складчатый фильтр в сухую колбу. Первые 10 мл фильтрата отбрасывают. 0,6 мл фильтрата помещают в мерную колбу емкостью 100 мл и далее проводят определение, как указано в статье «Furazolidonum».

Содержание фуразолидона в одной таблетке в граммах (X) рассчитывают по следующей формуле:

$$X = \frac{D \cdot 25 \cdot \sigma}{E_{1\text{ см}}^{1\%} \cdot a \cdot 0,6 \cdot 0,5},$$

где: D - оптическая плотность испытуемого раствора;

$E_{1\text{ см}}^{1\%}$ - удельный показатель поглощения стандартного образца фуразолидона, определенного в тех же условиях;

a - навеска в граммах;

σ - средний вес таблетки в граммах.

Содержание $C_8H_7N_3O_5$ должно быть 0,045-0,055 г, считая на средний вес одной таблетки.

Хранение. *Список Б.* В защищенном от света месте [10].

Анализ производных пиразола

В медицинской практике находят широкое применение лекарственные препараты – производные пиразола (пропифеназон, метамизол-натрия, фенилбутазон, антипирин). В процессе занятия, исходя из физических и химических свойств препаратов, необходимо освоить способы оценки качества изучаемых лекарственных препаратов.

Методические указания для студентов

1. Самоподготовка к занятию

1.1. В процессе самоподготовки необходимо изучить:

- формулы, латинские, международные, русские и химические названия лекарственных веществ, производных пиразола, применяемых в медицинской практике: пропифеназона, метамизола-натрия, фенилбутазона, антипирина;
- способы получения лекарственных веществ, производных пиразола, применяемых в медицинской практике: пропифеназона, метамизола-натрия, фенилбутазона, антипирина;
- физико-химические свойства и реакции идентификации соединений, производных пиразола;
- методы испытания на чистоту лекарственных веществ, производных пиразола (общие примеси, специфические примеси);
- методы количественного определения лекарственных веществ, производных пиразола;
- условия хранения, формы выпуска и применение в медицинской практике лекарственных веществ, производных пиразола.

1.2. План самоподготовки:

Для овладения указанными знаниями студент должен изучить:

- материал лекций по теме занятия;
- теоретический материал данной методички;
- разделы рекомендуемой литературы;
- решить задачи, представленные в данной методичке.

1.3. Рекомендуемая литература:

А) Обязательная:

- Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч.: Ч.1. Общая фармацевтическая химия; Ч.2. Специальная фармацевтическая химия: Учеб. для вузов. – Пятигорск, 2003.
- Фармацевтическая химия: учеб. Пособие / под ред. А.П. Арзамасцева. – 3-е изд., испр. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006.
- Государственная фармакопея РФ XII / «Издательство «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008.

Б) Дополнительная:

- Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Учебн. литерат. для студентов фармац. вузов и факультетов. / А.П. Арзамасцев, Э.Н. Аксенова, О.П. Андрианова и др. – М.: Медицина, 2001.

1.4. Контрольные вопросы:

1. Напишите формулы, латинские и химические названия лекарственных веществ: антипирина, анальгина, бутадiona. Укажите функциональные группы.
2. Какова общая схема получения лекарственных веществ производных пиразола?
3. Какими качественными реакциями устанавливают подлинность лекарственных веществ производных пиразола? С помощью, каких качественных реакций можно отличить друг от друга лекарственные вещества производные пиразола? Напишите уравнения хим. реакций.
4. Какие химические реакции лежат в основе йодометрического определения антипирина и анальгина?
5. В чем заключаются особенности количественного определения бутадiona методом нейтрализации?
6. Какие химические процессы происходят при взаимодействии лекарственных веществ производных пиразола с хлоридом железа (III)? Напишите уравнения химических реакций и укажите условия их выполнения. Можно ли использовать реакцию с хлоридом железа (III) для отличия антипирина, анальгина, бутадiona?
7. При определенных условиях антипирин и бутадion реагируют с нитритом натрия. Каковы эти условия? Напишите уравнения реакций. Какие окрашенные продукты при этом образуются? Напишите их химические названия.

8. При испытании доброкачественности анальгина определяют примесь аминоантипирина, бутадiona – примесь гидразобензола. Объясните причины их возможного присутствия в лекарственных веществах. Напишите химические реакции, позволяющие определить их наличие. Если указано, что этих примесей не должно быть, как поступают в таких случаях?
9. Что произойдет с лекарственными веществами производными пиразола, если их хранить в таре, не предохраняющей от действия света? Укажите на происходящие при этом процессы. Напишите уравнения химических реакций.

1.5. Задачи для самостоятельного решения:

1. Какой объем титранта (0,1 М раствора йода) должен быть израсходован на титрование анальгина массой 0,1963 г (М.м. = 351,36) [22]?
2. К массе антипирина, равной 0,1974 г, было добавлено 50 мл 0,1 М раствора йода, а 0,1 М раствора тиосульфата натрия на титрование израсходовано 28,8 мл. Рассчитайте содержание (%) антипирина (М.м. = 188,23) [22].
3. На массу бутадiona 0,3028 г затрачено 10,1 мл 0,1 М раствора гидроксида натрия. Каково содержание (%) бутадiona в препарате (М.м. = 308,38) [22]?
4. Рассчитайте содержание бутадiona в одной таблетке, если оптическая плотность испытуемого раствора равна 0,321, а стандартного раствора – 0,338, масса препарата – 0,0802 г, масса РСО бутадiona – 0,0506 г, средняя масса таблетки равна 0,2521 г. Для анализа массу препарата взбалтывали с 200 мл 0,1 М раствора гидроксида натрия и далее использовали разведение 1:50 [22].
5. Рассчитайте, какой объем 0,1 М раствора йода будет израсходован на массу порошка растертых таблеток анальгина, равную 0,4978 г (М.м.=351,36), если средняя масса таблетки равна 0,544 г [22].
6. При определении потери в массе при высушивании взвесили 0,5051 г анальгина, высушили при температуре 100°C. Постоянная масса анальгина стала равной 0,4798 г. Рассчитайте потерю в массе при высушивании [22].
7. При количественном определении анальгина на титрование 0,2011 г было затрачено 16,6 мл 0,1 М раствора йода ($K = 1,0000$). Потеря в массе при высушивании составила 5 %. Сделайте заключение о соответствии лекарственного вещества требованиям ФС. (М.м.=351,36) [22].

8. Раствор метамизола-натрия (анальгина) 25% - 10,0 мл. Рассчитайте содержание аналгина в препарате в %, если на анализ взято 0,5 мл препарата, на титрование израсходовалось 7,00 мл раствора йода (0,1 моль/л) УЧ (1/2 I₂) с К 1,0000. М.м. аналгина = 351,36 [22].

9. Таблетки фенилбутазона (бутадиона) 0,15. Рассчитайте навеску порошка растертых таблеток, которую необходимо взять для анализа, чтобы на ее титрование израсходовалось 10,0 мл раствора натрия гидроксида (0,1 моль/л) с К 1,0000. Средняя масса таблетки 0,260 г. М.м. бутадиона 308,38. [22]

10. Рассчитайте интервал объемов раствора йода (0,1 моль/л) УЧ (1/2 I₂) с К = 1,0000, который обеспечит качество аналгина, если навеска лекарственного препарата 0,2000 г. Согласно ФС, в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 99,0% аналгина, потеря в массе при высушивании составляет 3,0%. М.м. аналгина водного 351,36; аналгина безводного – 333,36 [22]

11. № 2.2.16.6 Приведите уравнения реакций количественного определения *антипирина* (M_r 188,23) *в таблетках* методом иодиметрии. Рассчитайте объем 0,1 М раствора йода (К=0,98), который пойдет на титрование навески порошка растертых таблеток антипирина по 0,25 г массой 0,3021 г. Масса 20 таблеток – 10,14 г [5].

2. Работа на занятии.

2.1. Объекты исследования: см.раздел «Лабораторная работа»

2.2. Цель занятия:

- изучить свойства, реакции идентификации и методы количественного определения лекарственных веществ, производных пиразола;
- приобрести практические навыки по оценке качества лекарственных веществ, производных пиразола, по внешнему виду, подлинности, испытаниям на чистоту и количественному содержанию;
- освоить методы йодометрии на примере лекарственных веществ, производных пиразола.

2.2.1. В процессе занятия студент должен закрепить следующие знания:

- формулы, латинские, международные, русские и химические названия лекарственных веществ, производных пиразола, применяемых в медицинской практике: пропифеназона, метамизола-натрия, фенилбутазона, антипирина;
- способы получения лекарственных веществ, производных пиразола, применяемых в медицинской практике: пропифеназона, метамизола-натрия, фенилбутазона, антипирина;
- физико-химические свойства и реакции идентификации соединений, производных пиразола;
- методы испытания на чистоту лекарственных веществ, производных пиразола (общие примеси, специфические примеси);
- методы количественного определения лекарственных веществ, производных пиразола;
- условия хранения и применение в медицинской практике лекарственных веществ, производных пиразола.

2.2.2. В процессе занятия студент должен приобрести следующие практические умения:

- выполнять реакции идентификации соединений, производных пиразола;
- выполнять испытания на чистоту лекарственных веществ, производных пиразола (общие примеси, специфические примеси);
- рассчитывать теоретический объем титранта для количественного определения;
- проводить количественное определение лекарственных веществ, производных пиразола;
- проводить расчет содержания действующих веществ в лекарственных препаратах;
- делать правильное заключение по результатам проведенного анализа.

2.3. План занятия:

1. Проверка подготовленности к занятию:

- по билетам входного контроля;
- по тестовым заданиям;
- методом опроса;
- решением ситуационных задач.

2. Коррекция исходного уровня знаний студентов и постановка задач.
3. Распределение индивидуальных заданий.
4. Самостоятельная работа и оформление протоколов.
5. Итоговый контроль.

2.4. Самостоятельная работа студентов:

Задание 1. Провести общие реакции подлинности на лекарственные вещества производные пиразола и специфические реакции подлинности на метамизол-натрия.

Задание 2. Каждый студент получает для анализа индивидуальный препарат. Необходимо: выполнить фармакопейный анализ выданного индивидуального образца в соответствии с требованиями НД (по заданию преподавателя).

Задание 3. Оформить отчет и протокол анализа.

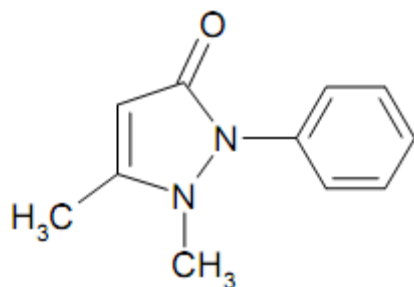
2.5.Итоговый контроль:

Оформленный студентом отчет и протокол анализа проверяется преподавателем.

Студент проходит собеседование по контролю усвоения теоретических вопросов и овладению практическими умениями.

Представители группы

Phenazonum (Antipyrinum). Феназон (Антипирин)



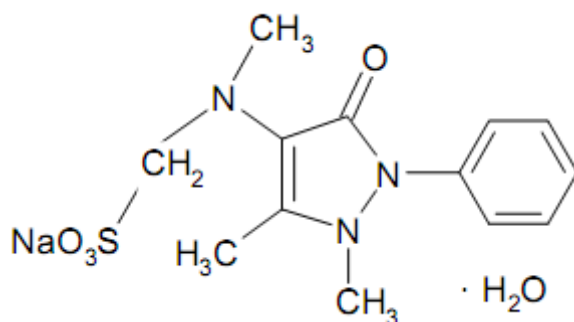
1-фенил-2,3-диметилпиразолон-5

Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, слабо горького вкуса.

Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте, хлороформе, трудно растворим в эфире.

Лекарственная форма: таблетки [2].

Metamizolum natrium (Analginum). Метамизол-натрий (Анальгин)



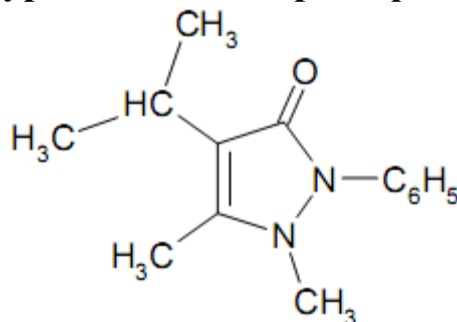
1-фенил-2,3-диметил-4-метиламино-пиразолон-5-N-метансульфонат натрия

Белый или белый с едва заметным желтоватым оттенком кристаллический порошок. В присутствии влаги быстро разлагается.

Растворим в 1,5 ч. воды, 160 ч. 95% спирта, практически нерастворим в эфире, хлороформе, ацетоне.

Лекарственные формы: таблетки, раствор для инъекций [2].

Propurphenazonum. Проурифеназон

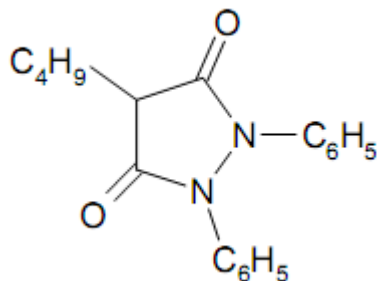


1-фенил-2,3-диметил-4-изопропил-пиразолон-5

Белый или слегка желтоватый кристаллический порошок.

Мало растворим в воде, легко растворим в спирте, метиленхлориде, хлороформе и эфире [2].

Phenylbutazonum (Butadionum). Фенилбутазон (Бутадион)



1,2-дифенил-4-бутилпиразолидин-дион-3,5

Белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок.

Практически не растворим в воде, трудно растворим в спирте, легко растворим в хлороформе, эфире, ацетоне и растворе натрия гидроксида, практически нерастворим в разведенных кислотах [2].

Лабораторная работа

ОБЪЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ: антипирин – antipirinum, метамизол-натрий (анальгин) – metamizolum natrium (analginum), фенилбутазон (бутадион) – phenylbutazonum (butadionum).

Установление подлинности (общие реакции):

Около 0,05 г антипирина, метамизола-натрия (анальгина) растворяют в 5 мл воды. Фенилбутазон (бутадион) практически нерастворим в воде, поэтому 0,5 г фенилбутазаона растирают в ступке с 15 мл раствора натрия гидроксида (0,1 моль/л), фильтруют и доводят объем раствора водой до 50 мл (готовят одно разведение на стол). Для проведения реакций берут по 1 мл раствора каждого лекарственного вещества.

1. С раствором *железа (III) хлорида*. К раствору лекарственного вещества прибавляют 2–3 капли раствора железа (III) хлорида, перемешивают, после возникновения окрашивания добавляют 3 капли кислоты хлороводородной разведенной и перемешивают. Наблюдают эффект реакции:

антипирин – интенсивно-красное окрашивание;

анальгин – темно-синее окрашивание, переходящее в темно-зеленое, потом – в желтое;

бутадион – желтый осадок.

2. С раствором *серебра нитрата*. К раствору лекарственного вещества прибавляют 5 капель раствора серебра нитрата и перемешивают. Наблюдают эффект реакции:

анальгин – постепенно исчезающее сине-фиолетовое окрашивание, затем выпадает белый осадок переходящий в темный.

3. С раствором *натрия гексациано (III) феррата*. К раствору лекарственного вещества прибавляют 5 капель реактива, 2 капли кислоты хлороводородной разведенной, 1 каплю раствора железа (III) хлорида и перемешивают. Наблюдают эффект реакции.

4. С раствором *натрия нитрита*. К раствору лекарственного вещества прибавляют 1 каплю раствора натрия нитрита и 10 капель кислоты серной разведенной. Наблюдают эффект реакции:

антипирин – изумрудно-зеленое окрашивание;

анальгин – зеленовато-синее исчезающее окрашивание, выделение газа [10;12;13;22;41].

Специфические реакции подлинности:

Метамизол-натрий (анальгин)

1. 0,2 г препарата растворяют в 2 мл воды, прибавляют 0,5 мл кислоты хлористоводородной разведенной и 0,5 мл раствора хлорамина Б; появляется голубое окрашивание, переходящее в зеленое, а затем – в желтое.

2. 0,1 г препарата нагревают на кипящей водяной бане с 2 мл кислоты хлористоводородной разведенной; сначала ощущается запах сернистого ангидрида, а затем формальдегида. После охлаждения прибавляют 1 мл 30% раствора железа окисного хлорида. Через 2 мин появляется темно-красное окрашивание.

3. 0,1 г препарата смачивают 2 каплями воды, прибавляют 1 мл 95% спирта и 0,5 мл кислоты хлористоводородной разведенной. После растворения препарата прибавляют 5 мл 0,1 М раствора калия йодата. Раствор окрашивается в малиновый цвет, при дальнейшем добавлении реактива окраска усиливается и выделяется бурый цвет.

4. 0,05 г препарата растворяют в 5 мл воды, прибавляют 1 мл раствора железа окисного хлорида. Появляется темно-синее окрашивание, переходящее в темно-зеленое, а затем в желтое.

5. 0,02 г препарата растворяют в 2 мл воды, прибавляют 1 каплю раствора натрия нитрита и 10 капель кислоты серной разведенной. Появляется постепенно исчезающее темно-синее окрашивание.

6. 0,05 г препарата нагревают с несколькими кристаллами кислоты салициловой и 5 каплями кислоты серной концентрированной. Появляется красное окрашивание [10;22;41].

Фенилбутазон (бутадион)

1. 0,1 г лекарственного вещества взбалтывают с 3 мл кислоты серной концентрированной, прибавляют 0,02 г натрия нитрита и слегка нагревают; появляется оранжевое окрашивание, переходящее в стойкое вишнево-красное, одновременно наблюдается выделение пузырьков газа.

2. К 1 мл щелочного раствора лекарственного вещества (см. общие реакции подлинности) прибавляют 0,5 мл раствора меди (II) сульфата, образуется осадок сероватого цвета, переходящий в бледно-голубой [10;22;41].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: *анальгин (метамизол-натрий)*
(субстанция)

Описание. Белый или белый с едва желтоватым оттенком крупноигльчатый, кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. В присутствии влаги быстро разлагается. Водные растворы при стоянии желтеют.

Подлинность.

1. 0,1 г препарата смачивают 2 каплями воды, прибавляют 5 мл 95% спирта и 0,5 мл разведенной соляной кислоты. После растворения препарата прибавляют 5 мл 0,1 н раствора йодата калия. Раствор окрашивается в малиновый цвет, при дальнейшем добавлении реактива окраска усиливается и выделяется бурый осадок.

2. 0,2 г препарата нагревают с 2 мл разведенной соляной кислоты, сначала ощущается острый запах сернистого ангидрида, а затем формальдегида. Препарат дает характерную реакцию Б на натрий.

Потеря в массе при высушивании. Около 0,25 г вещества (точная навеска) сушат при температуре от 100 до 105°C до постоянной массы. Потеря в массе при высушивании не должна превышать 5,5%.

Прозрачность раствора. 5% водный раствор должен быть прозрачным.

Кислотность щелочность. 0,1 г препарата растворяют в 10 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды. Полученный раствор должен давать зеленую окраску с раствором бромтимолового синего. Если появляется синяя окраска, то она должна исчезать от прибавления не более 0,05 мл 0,01 н раствора соляной кислоты.

Специфические примеси. Аминоантипирин. 0,2 г препарата смачивают в пробирке 2-3 каплями воды, прибавляют 3 мл спирта, перемешивают до растворения и прибавляют последовательно при перемешивании по 1 капле раствора аммиака, раствора феррицианида калия и жидкого фенола. Смесь разводят 5 мл воды; раствор должен быть светло-зеленым и не должен приобретать оранжевый и розовый оттенок.

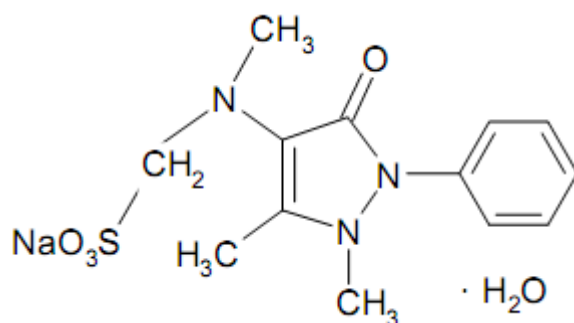
Количественное определение.

Иодометрическое определение (по ГФ):

Около 0,2 г препарата (точная навеска) помещают в сухую колбу, прибавляют 20 мл спирта, 5 мл 0,01 М раствора соляной кислоты, перемешивают до растворения и титруют 0,1 н раствором йода до появления желтой окраски раствора, исчезающей в течение 30 секунд. 1 мл 0,1 н раствора йода соответствует 0,01667 г метамизола-натрия, которого в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 99,0% [10;22].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: аналгин (метамизол-натрий)
(субстанция)

ГФ XII, ФС 42-0215-07



[(1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1Н-пиразол-4-ил)(метил)амино]-
метансульфонат натрия, моногидрат

$C_{13}H_{16}N_3NaO_4S \cdot H_2O$

М.м. 351,36

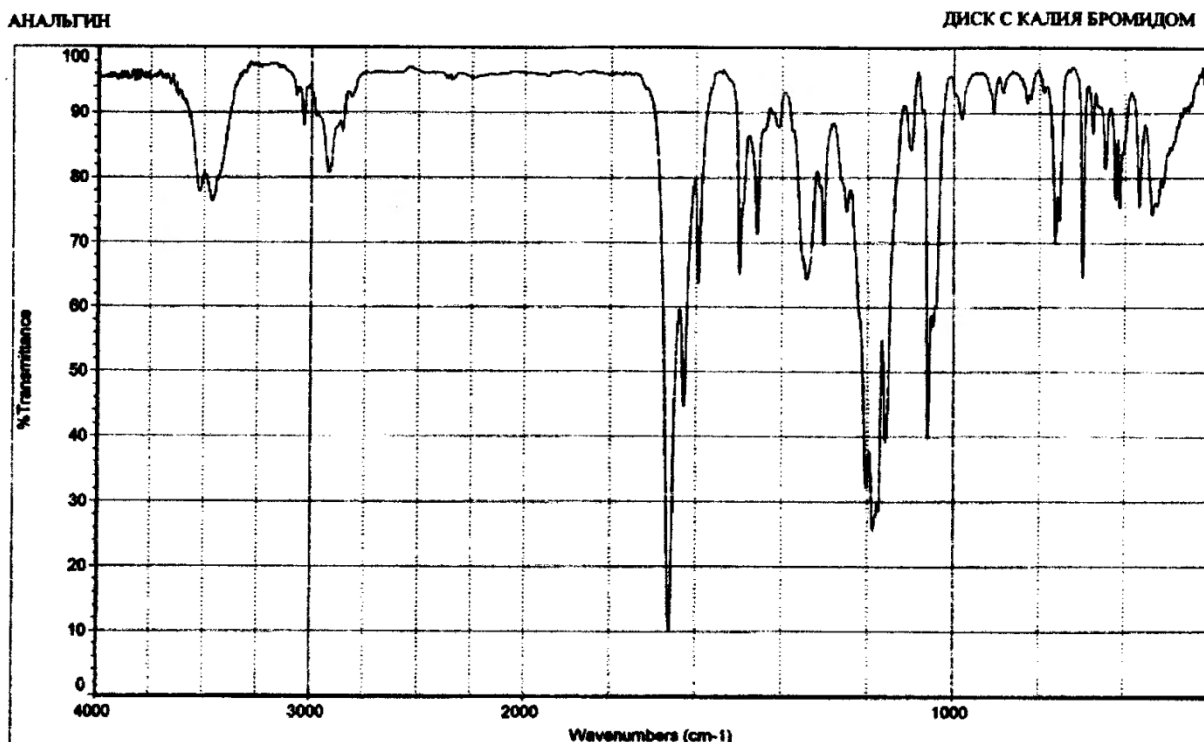
Содержит не менее 99,0% $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или белый с едва заметным желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, умеренно растворим в спирте 96%, практически нерастворим в хлороформе.

Подлинность.

1. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 cm^{-1} по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра аналгина.



2. Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,002% раствора субстанции в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты в области от 245 до 280 нм должен иметь максимум при 258 нм.

3. 0,05 г субстанции растворяют в 1 мл водорода пероксида. Раствор окрашивается в слегка голубой цвет, который быстро исчезает, и через несколько минут раствор становится красным.

4. 0,1 г субстанции смачивают 0,1 мл воды, прибавляют 5 мл спирта 96% и 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3%. После растворения субстанции прибавляют 5 мл 0,1 М раствора калия йодата; раствор окрашивается в малиновый цвет; при дальнейшем прибавлении реактива окраска усиливается и выделяется бурый осадок.

5. Субстанция дает характерную реакцию Б на натрий.

Прозрачность раствора. Раствор 0,5 г субстанции в 5 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. 6,25 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора свежeproкипяченной и охлажденной водой до метки и перемешивают (испытуемый раствор). Не более чем через 10 мин. проводят испытание одним из методов.

А. Окраска испытуемого раствора не должна быть интенсивнее окраски эталона GY6.

Б. Оптическая плотность испытуемого раствора, измеренная в кювете с толщиной слоя 10 мм при длине волны 400 нм относительно воды, должна быть не более 0,1.

pH. От 6,0 до 7,5 (10% раствор).

Посторонние примеси. Определение проводят одним из методов.

Метод ТСХ

Испытуемый раствор. 1 г субстанции помещают в колбу с притертой пробкой вместимостью 50 мл, прибавляют 25 мл безводного хлороформа, встряхивают в течение 5 мин. и фильтруют через бумажный фильтр, смоченный безводным хлороформом, отбрасывая первые порции фильтрата.

Раствор сравнения А. 0,01 г 4-аминоантипирина растворяют в 50 мл безводного хлороформа.

Раствор сравнения Б. 10 мл раствора сравнения А разбавляют безводным хлороформом до 25 мл.

Раствор 4-метиламиноантипирина. 0,035 г субстанции растворяют в 5 мл предварительно охлажденного до 10 град. С 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты и прибавляют по каплям при перемешивании 0,1 М раствор йода до появления желтой окраски, не исчезающей

в течение 1 мин., следя за тем, чтобы температура раствора не превышала 10 °С. К полученному раствору прибавляют по каплям 0,1 М раствор натрия гидроксида до рН 8 и дважды экстрагируют 4-метиламиноантипирин хлороформом порциями по 5 мл. Объединенные хлороформные извлечения сушат в течение 30 мин. над 0,5 г натрия сульфата безводного. 1 мл полученного раствора разбавляют безводным хлороформом до 25 мл.

На линию старта пластинки со слоем силикагеля 60 F₂₅₄ наносят 10 мкл (эквивалент 400 мкг анальгина) испытуемого раствора, 10 мкл (2 мкг) раствора сравнения А, 10 мкл (0,8 мкг) раствора сравнения Б и в одну точку 5 мкл (0,4 мкг) раствора сравнения Б и 5 мкл (около 0,4 мкг) раствора 4-метиламиноантипирина. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе в течение 5 мин., помещают в камеру со смесью хлороформ - метанол (4:1) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной фазы пройдет 3/4 длины пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 5 мин. и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Пятно посторонней примеси на хроматограмме испытуемого раствора, находящееся на одном уровне с пятном 4-метиламиноантипирин на хроматограмме из общей точки нанесения, по совокупности величины и интенсивности поглощения не должно превышать пятно на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5%); пятно любой другой посторонней примеси не должно превышать пятно на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,2%). Суммарное содержание примесей не должно превышать 0,5%. Пятно вблизи линии старта (анальгин) в расчет не принимают.

Результаты испытания считаются достоверными, если на хроматограмме из общей точки нанесения четко видны два полностью разделенных пятна.

Метод ВЭЖХ

Буферный раствор с рН 7,0. 6,0 г натрия фосфата однозамещенного растворяют в 1000 мл воды, прибавляют 1 мл триэтиламина и доводят рН раствора 10% раствором натрия гидроксида до значения 7,0.

Испытуемый раствор. 0,050 г субстанции растворяют в 10 мл метанола. Раствор анализируют тотчас же.

0,05% раствор 4-аминоантипирина. 0,010 г 4-аминоантипирин растворяют в 20 мл метанола.

Раствор сравнения. 1 мл 0,05% раствора 4-аминоантипирин разводят метанолом до 20 мл.

Раствор для проверки пригодности системы. 0,02 г субстанции растворяют в 10 мл метанола и кипятят с обратным холодильником в течение 10 мин., охлаждают и разводят метанолом до 20 мл.

К 5 мл полученного раствора прибавляют 5 мл 0,05% раствора 4-аминоантипирина и перемешивают.

Условия хроматографирования:

- Колонка - 25 x 0,46 см с октадецилсилил силикагелем (С18), 5 мкм;
- Подвижная фаза (ПФ) - буферный раствор с рН 7,0 - метанол (72:28);
- Скорость потока - 1,0 мл/мин.;
- Детектор - спектрофотометрический, 254 нм;
- Объем пробы - 10 мкл.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности системы. На хроматограмме должно наблюдаться 3 пика с относительными временами удерживания 1,0 (анальгин), около 1,4 (4-аминоантипирин) и около 2,0 (4-метиламиноантипирин). Разрешение (R) между пиками анальгина и 4-аминоантипирина должно быть не менее 2,2; между пиками 4-аминоантипирина и 4-метиламиноантипирина - не менее 3,0.

Последовательно хроматографируют раствор сравнения и испытуемый раствор. Время регистрации хроматограммы испытуемого раствора должно не менее чем в 1,5 раза превышать время удерживания пика 4-метиламиноантипирина.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика 4-метиламиноантипирина должна быть не более площади пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5%), площадь пика любой другой примеси должна быть не более 40% от площади пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2%), суммарная площадь пиков примесей должна быть не более площади пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5%). Не учитывают пики, площадь которых составляет 5% и менее от площади пика на хроматограмме раствора сравнения.

Потеря в массе при высушивании. Около 0,5 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре от 100 до 105 град. С до постоянной массы. Потеря в массе должна быть не менее 4,7% и не более 5,5%.

Хлориды. 0,5 г субстанции помещают в коническую колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 10 мл воды, прибавляют 5 мл азотной кислоты разведенной 16% и осторожно кипятят в течение 5 мин. После охлаждения раствор переносят в пробирку, содержащую 0,15 мл 0,1 М раствора серебра нитрата, доводят объем раствора водой до 10 мл и через 1 мин. просматривают в проходящем свете.

Параллельно проводят контрольный опыт.

Не должно быть опалесценции, превышающей опалесценцию контрольного опыта.

Сульфаты. 0,1 г субстанции растворяют в 10 мл воды и тотчас же проводят испытание (не более 0,1% в субстанции).

Тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г субстанции должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001% в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС "Остаточные органические растворители".

Бактериальные эндотоксины. Не более 0,14 ЕЭ на 1 мг субстанции.

Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции (концентрация 10 мг/мл), а затем разводят его не менее чем в 4 раза.

Испытание проводят для субстанции, предназначенной для приготовления инъекционных лекарственных форм.

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС "Микробиологическая чистота".

Количественное определение. Около 0,15 г (точная навеска) субстанции помещают в сухую колбу, прибавляют 20 мл спирта 96%, 5 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты и тотчас титруют 0,1 М раствором йода при перемешивании до появления желтой окраски, не исчезающей в течение 30 с.

1 мл 0,1 М раствора йода соответствует 16,67 мг $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S$.

Хранение. *Список Б.* В сухом, защищенном от света месте [7].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: Таблетки анальгина 0,5 г (Tabulettae Analgini 0,5)

Состав на одну таблетку:

Анальгина (ФС 42-....-..) 0,5 г
Вспомогательных веществ (сахар-рафинад, крахмал картофельный, кальция стеарат, тальк) до получения таблетки массой 0,55 г

Описание. Таблетки белого или белого со слегка желтоватым оттенком цвета, плоскоцилиндрические с фаской и риской. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ XI, вып. 2, с. 154.

Подлинность.

1. К 0,2 г порошка растертых таблеток прибавляют 2 мл воды, перемешивают, прибавляют 0,5 мл кислоты серной разведенной и 0,5 мл свежеприготовленного раствора хлорамина Б; появляется голубое окрашивание, переходящее в зеленое, затем в желтое.

2. К 0,1 г порошка растертых таблеток прибавляют 3 мл воды, перемешивают, прибавляют 2 мл кислоты хлористоводородной разведенной, помещают на 2 мин в кипящую водяную баню; ощущается запах сернистого ангидрида. После охлаждения прибавляют 1 мл 30% раствора железа окисного хлорида; через 2 мин появляется темно-красное окрашивание.

Средняя масса таблеток. В соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 154.

Количественное определение. Около 0,5 г (точная навеска) порошка растертых таблеток помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 10 мл воды и взбалтывают в течение 1 мин, доводят объем раствора спиртом 95% до метки, тщательно перемешивают и фильтруют. 25 мл фильтрата переносят в колбу для титрования вместимостью 100 мл, прибавляют 5 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной и титруют 0,1 М раствором йода до появления желтой окраски раствора, не исчезающего в течение 30 секунд.

1 мл 0,1 М раствора йода соответствует 0,01757 г аналгина, которого должно быть от 0,475 до 0,525 г, считая на среднюю массу одной таблетки [19;22;41].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: *Суппозитории ректальные с аналгином 0,1 г и 0,25 г для детей (Suppositoria rectalia cum Analgini 0,1 et 0,25 pro infantibus)*

Состав на один суппозиторий:

Аналгина (ФС 42-....-..) 0,1 г и 0,25 г
Основы для суппозиторий: витепсола или твердого жира..... достаточное количество для получения суппозиторий массой от 1,19 до 1,31 г

Описание. Суппозитории от белого до кремового цвета, торпедообразной формы. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ XI, вып. 2, с. 151.

Подлинность.

1. Ультрафиолетовые спектры поглощения растворов препарата и РСО, приготовленных для количественного определения, в области от 220 до 300 нм должны иметь максимум и минимум при одних и тех же длинах волн.

2. 1 суппозиторий по 0,25 г или 3 суппозитория по 0,1 г помещают в коническую колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 5 мл 0,1 раствора кислоты хлористоводородной, нагревают на кипящей водяной бане до расплавления основы, перемешивают в течение 2 мин, охлаждают на льду

и фильтруют через плотный комок ваты. К фильтрату прибавляют 5 мл спирта 95%, 3 мл 0,1 М раствора калия йодата и взбалтывают; появляется малиновое окрашивание. При дальнейшем прибавлении 0,1М раствора калия йодата выпадает бурый осадок.

Средняя масса суппозитория. В соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 151. Средняя масса суппозитория должна быть $1,25 \pm 5\%$.

Температура плавления. Не выше 37°C (ГФ XI, вып. 1, с. 16 метод 2б; пробирку в которую погружают капилляры, заполняют водой).

Количественное определение. 1 суппозиторий по 0,25 г или 2 суппозитория по 0,1 г анальгина помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной и нагревают на кипящей водяной бане до расплавления основы, перемешивают в течение 5 минут и охлаждают на льду до застывания основы. Содержимое колбы фильтруют через бумажный фильтр «синяя лента» в мерную колбу вместимостью 100 мл. Затем колбу и фильтр промывают 0,1 М раствором кислоты хлористоводородной 2 раза по 10 мл и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 10 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до метки и перемешивают. 5 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора 0,1 М раствором кислоты хлористоводородной до метки и перемешивают (испытуемый раствор). Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 257 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Параллельно измеряют оптическую плотность раствора рабочего стандартного вещества (PCO) анальгина. В качестве раствора сравнения используют 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной.

Содержание анальгина в одном суппозитории в граммах рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot 100 \cdot 100 \cdot 50 \cdot 10 \cdot 5}{D_0 \cdot n \cdot 10 \cdot 5 \cdot 100 \cdot 100 \cdot 50} = \frac{D_1 \cdot a_0}{D_0 \cdot n},$$

где D_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

D_0 – оптическая плотность раствора PCO анальгина;

a_0 – масса PCO анальгина, г;

n – количество суппозитория, взятых для анализа

Содержание анальгина в одном суппозитории должно быть соответственно от 0,090 до 0,110 г и от 0,225 до 0,275 г.

Примечание: Приготовление раствора РСО анальгина. Около 0,2 г (точная навеска) анальгина растворяют в 50 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты в мерной колбе вместимостью 100 мл, доводят объем раствора до метки тем же растворителем и перемешивают. 10 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствором 0,1 М хлористоводородной кислоты до метки и перемешивают. 5 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора 0,1 м раствором кислот хлористоводородной до метки и перемешивают. Раствор используют свежеприготовленным [19;22].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: раствора анальгина 25% и 50% для инъекций

Описание. Прозрачная бесцветная или слегка окрашенная жидкость.

Механические включения. Препарат должен выдерживать требования, указанные в инструкции по контролю на механические включения инъекционных средств (РД-42-501-98)

Номинальный объем. Определение проводят по ГФ XI, вып. 2, с. 140.

pH. Значение pH должно быть от 6,0 до 7,5 (потенциометрически)

Прозрачность. Раствор должен быть прозрачным. (Определение проводят по ГФ XI, вып. 1, с. 194).

Цветность. Оптическая плотность раствора анальгина, измеренная на спектрофотометре при длине волны 400 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, должна быть не более 0,25 для 50% препарата и не более 0,125% для 25% препарата. В качестве сравнения используют воду.

Подлинность.

1. 0,2 мл 50% или 0,5 мл 25% препарата разбавляют водой до 1 мл, прибавляют 0,5 мл кислоты серной разведенной и 0,5 мл свежеприготовленного раствора хлорамина Б; появляется голубое окрашивание переходящее в зеленое, а затем в желтое (метиламиноанти-пирин);

2. 0,1 мл 50% препарата или 0,2 мл 25% препарата разбавляют водой до 1 мл, прибавляют 2 мл кислоты хлористоводородной разведенной, помещают на 2 мин в кипящую водяную баню; ощущается запах ангидрида сернистого. После охлаждения прибавляют 1 мл 30 % раствора железа окисного хлорида; через 2 мин появляется темно-красное окрашивание (4-метиламиноантипирин);

3. 0,2 мл 50% или 0,4 мл 25% препарата разбавляют водой до 10 мл, прибавляют 1 мл 30 % раствора железа окисного хлорида; появляется темно-синее окрашивание, переходящее в темно-зеленое, затем в желтое (отличие от амидопирина и антипирина).

Количественное определение. 5 мл 50% или 10 мл 25% препарата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора 95% спиртом до метки и перемешивают. К 5 мл полученного раствора прибавляют 5 мл 0,01 М раствора соляной кислоты и титруют 0,1 н раствором йода до появления желтой окраски раствора, исчезающей в течение 30 секунд.

Содержание анальгина в 1 мл препарата должно быть соответственно от 0,237 до 0,257 г и от 0,475 до 0,515 г [22].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма

Tablettae «Bellalginum»

Таблетки «Беллалгин»

ФС 42-1731-92

Состав на одну таблетку:

Анальгина.....	0,250 г
Анестезина	0,250 г
Натрия гидрокарбоната.....	0,100 г
Экстракта красавки (белладонны) густого с содержанием алкалоидов в пересчете на гиосциамин 1,5 %	0,015 г (ГФ X, ст. 255; импорт)
Вспомогательных веществ (крахмал картофельный, тальк, кислота стеариновая, тальк, эмульсия силиконовая КЭ-10-12, масло вазелиновое).....	до получения таблетки массой 0,72 г

Описание. Таблетки от светло-бурого до буровато-желтого с вкраплениями цвета. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ XI, вып. 2, с. 154.

Подлинность.

1. К 0,2 г порошка растертых таблеток прибавляют 5 мл спирта 95%, 1 мл кислоты хлородородной разведенной, взбалтывают и фильтруют. К фильтрату прибавляют 5 мл 0,1 моль/л раствора калия йодата; появляется малиновое окрашивание. При дальнейшем прибавлении реактива окраска усиливается и выпадает бурый осадок.

2. 0,05 г порошка растертых таблеток, смоченные по каплям кислотой хлороводородной разведенной до прекращения выделения угле-кислоты, после прибавления 2 мл воды дают характерную реакцию на ароматические первичные амины.

3. 0,5 г порошка растертых таблеток дают характерную реакцию А на гидрокарбонаты.

4. Препарат дает характерную реакцию Б на натрий.

5. 1 г порошка растертых таблеток обрабатывают водой 2 раза по 5 мл и фильтруют в делительную воронку. Водные извлечения обрабатывают 10 мл хлороформа, взбалтывая 2 мин; хлороформ, содержащий следы анестезина, отбрасывают. К водному извлечению прибавляют 0,5 мл раствора натрия гидроксида и взбалтывают с 10 мл хлороформа в течение 5 мин. Хлороформные извлечения переносят в другую делительную воронку и взбалтывают с 10 мл 1% раствора кислоты хлороводородной. К хлороводородному извлечению прибавляют 1 мл раствора натрия гидроксида, 10 мл хлороформа и взбалтывают в течение 3 мин. Затем хлороформные извлечения отделяют и хлороформ отгоняют на водяной бане. К остатку прибавляют 1 мл кислоты азотной концентрированной и выпаривают на водяной бане досуха. Остаток охлаждают и смачивают 0,2 мл 0,5 моль/л спиртового раствора калия гидроксида и 0,4 мл ацетона; появляется быстроисчезающее фиолетовое окрашивание.

Определение средней массы, распадаемости, талька, прочности таблеток на истирание и другие требования. Выдерживают требования, указанные в ГФ XI, вып. 2, с. 154.

Испытание на микробиологическую чистоту. Испытание проводится в соответствии с требованиями, указанными в ГФ XI, вып. 2, с. 193. Наличие числа бактерий в 1 г препарата не более 5000, дрожжевых и плесневых грибов (суммарно) - не более 100.

Не допускается наличие бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*.

Количественное определение. Около 1,5 г (точная масса) порошка растертых таблеток обрабатывают на фильтре эфиром порциями по 10 мл до отсутствия пятна после испарения 0,25 мл последней эфирной вытяжки. Эфирные извлечения отгоняют, остаток растворяют в 10 мл кислоты хлороводородной разведенной при нагревании на теплой водяной бане и охлаждают.

Раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора водой до метки, тщательно перемешивают и фильтруют. В 25 мл фильтрата проводят определение, как указано в статье «Нитритометрия» (ГФ XI, вып. I, с. 190). В качестве внутреннего индикатора используют тропеолин 00 в смеси с метиленовым синим.

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия нитрита соответствует 0,01652 г $C_9H_{11}NO_2$ (анестезина), которого должно быть от 0,237 до 0,262 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

Остаток на фильтре, не растворившийся в эфире, переносят с помощью спирто-водной смеси в соотношении 1:1 (по объему) в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют и доводят объем раствора этой же смесью до метки, перемешивают, фильтруют и заполняют бюретку приготовленным раствором.

В колбу для титрования вносят 25 мл 0,01 моль/л раствора йода или калия йодата, 1 г калия йодида, 4 мл 1 моль/л раствора кислоты серной и выделившийся йод тотчас титруют приготовленным раствором до обесцвечивания (индикатор - раствор крахмала).

1 мл 0,01 моль/л раствор йода или калия йодата соответствует 0,001757 г с $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S \cdot H_2O$ (анальгина), которого должно быть от 0,237 до 0,262 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

Около 0,7 г (точная масса) порошка растертых таблеток растворяют в 15 мл воды и фильтруют. Колбу и фильтр промывают водой 2 раза по 5 мл, присоединяя их к основному фильтрату, и титруют 0,1 моль/л раствором кислоты хлороводородной (индикатор - метиловый оранжевый).

1 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной соответствует 0,008401 г $NaHCO_3$ (натрия гидрокарбоната), которого должно быть от 0,09 до 0,11 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

Около 1,5 г (точная масса) порошка растертых таблеток помещают в стакан вместимостью 50 мл, смачивают 10 каплями раствора аммония гидроксида, размешивают стеклянной палочкой до получения однородной массы, прибавляют 30,0 г натрия сульфата безводного, вновь тщательно размешивают до образования однородной порошкообразной массы и извлекают эфиром 5 раз по 5 мл.

Эфирные извлечения фильтруют через 2,0 г натрия сульфата безводного в колбу вместимостью 100 мл и выпаривают досуха.

Остаток растворяют в 20 мл хлороформа, переносят в делительную воронку, прибавляют 20 мл буферного раствора с pH 7,5, 1,2 мл раствора бромтимолового синего и извлекают в течение 10 мин.

Хлороформные извлечения отделяют в мерную колбу вместимостью 100 мл. Извлечения хлороформом повторяют еще 2 раза, по 20 мл каждый раз. Затем в колбу прибавляют 25 мл раствора кислоты борной, доводят объем раствора 95% этанолом до метки, перемешивают и измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 436 нм, в кювете с толщиной слоя 10 мм.

В качестве раствора сравнения используют хлороформ.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора рабочего стандартного образца (PCO) атропина.

Содержание суммы алкалоидов в одной таблетке в граммах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot 2 \cdot b}{D_0 \cdot a_1 \cdot 100} = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot b}{D_0 \cdot a_1 \cdot 50},$$

где D_1 - оптическая плотность испытуемого раствора;

D_0 - оптическая плотность раствора PCO атропина;

a_1 - навеска препарата, в г;

b - средняя масса таблетки, в г;

a_0 - навеска PCO, в г.

Содержание алкалоидов в пересчете на гиосциамин должно быть от 0,00019 до 0,00026 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

Примечания:

1. Приготовление раствора PCO атропина.

Около 0,0263 г (точная масса) атропина сульфата (ФС 42- 2615-89), высушенного при 105°C до постоянной массы (что соответствует 0,0225 г атропина-основания), растворяют в воде в мерной колбе вместимостью 100 мл. 2 мл полученного раствора помещают в делительную воронку, прибавляют 8 мл воды, 0,5 мл раствора аммония гидроксида и извлекают эфиром 3 раза по 20 мл. Эфирные извлечения последовательно фильтруют через 2,0 г натрия сульфата безводного в колбу вместимостью 100 мл. Эфир осторожно отгоняют на водяной бане. Остаток растворяют в 20 мл хлороформа, переносят в делительную воронку и далее поступают так, как это указано при проведении определения в таблетках. Раствор используют свежеприготовленным.

2. Приготовление буферного раствора pH 7,5.

7,5 мл 0,1 моль/л раствора кислоты лимонной помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора 0,2 моль/л раствором натрия фосфата двузамещенного до метки. Раствор годен в течение 3 мес.

3. Приготовление 0,2 моль/л раствора натрия фосфата двузамещенного.

Натрия фосфат двузамещенный дважды перекристаллизовывают из воды и сушат до постоянной массы в эксикаторе над кальция хлоридом. 35,60 г натрия фосфата перекристаллизованного растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1 л. Раствор годен в течение 2 мес.

4. Приготовление 0,1 моль/л раствора кислоты лимонной.

Кислоту лимонную дважды перекристаллизовывают из воды и сушат между листами фильтровальной бумаги, меняя последнюю до тех пор, пока отдельные кристаллы не перестанут прилипать к стеклянной палочке. 21,01 г кислоты лимонной перекристаллизованной растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1 л. Раствор годен в течение 2 мес.

5. Приготовление раствора бромтимолового синего.

0,15 г бромтимолового синего и 0,15 г натрия карбоната безводного растворяют в воде при нагревании на водяной бане и доводят объем раствора водой до 100 мл. Раствор годен в течение 1 мес.

6. Приготовление раствора кислоты борной.

0,5 г кислоты борной растворяют при нагревании на водяной бане в смеси, состоящей из 25 мл 95% этанола и 20 мл воды, охлаждают и доводят объем раствора 95% этанола до 250 мл. Раствор годен в течение 6 мес [10;13;22]

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма (микстура)

Состав:

Анальгина.....	0,75
Натрия бромида	3,0
Раствора глюкозы 40%.....	200,0 мл

Определение подлинности и количественное содержание ингредиентов данной лекарственной формы проводят без разделения.

Описание (ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ): бесцветная прозрачная жидкость.

Подлинность.

Анальгин.

К 1 мл исследуемого раствора прибавляют 1 мл кислоты хлороводородной разведенной и кипятят несколько минут. Влажная фильтровальная бумага, пропитанная раствором йода, обесцвечивается выделяющимися парами сернистого газа.

Бромиды.

К 0,05 мл испытуемого раствора прибавляют 1 мл воды, 0,5 мл кислоты азотной разведенной и 0,1 мл раствора серебра нитрата, выпадает желтоватый осадок.

Натрий-ион.

Часть раствора на графитовой палочке вносят в бесцветное пламя. Пламя окрашивается в жёлтый цвет (натрий).

Глюкоза.

К 0,5 мл исследуемого раствора прибавляют 0,01 г тимола, взбалтывают и по стенкам пробирки наслаивают 1-2 мл кислоты серной концентрированной. На границе жидкостей образуется лиловое кольцо.

Количественное определение

Анальгин.

Йодиметрический метод. 5 мл микстуры титруют 0,1 моль/л раствором йода до слабо-желтого окрашивания (без индикатора).

1 мл 0,1 моль/л раствора йода соответствует 0,01757 г анальгина.

Натрия бромид.

Аргентометрический метод по Фаянсу. 1 мл исследуемого раствора разбавляют водой до 10 мл, прибавляют 0,2 мл бромфенолового синего и по каплям кислоту уксусную разведенную до зеленовато-желтого окрашивания, и титруют 0,1 моль/л раствором серебра нитрата до фиолетового окрашивания.

1 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата соответствует 0,01029 г натрия бромида.

Глюкоза.

Рефрактометрический метод.

$$X = \frac{[n - (n_0 + F_{NaBr} \cdot C_{NaBr} + F_{АНАЛЬГИН} \cdot C_{АНАЛЬГИН})] \cdot 200 \cdot 1,11}{F_{БЕЗВ.ГЛЮК.} \cdot 100},$$

где: n - показатель преломления анализируемого раствора при 20°C;

n_0 - показатель преломления воды при 20°C;

F_{NaBr} - фактор прироста показателя преломления 1% раствора натрия бромида, равный 0,00134;

C_{NaBr} - концентрация натрия бромида в растворе, найденная аргентометрическим методом, в %;

$F_{АНАЛЬГИН}$ - фактор прироста показателя преломления раствора анальгина, равный 0,00194;

$C_{\text{АНАЛЬГИН}}$ - концентрация анальгина, найденная йодиметрическим методом, в %;

1,11 - коэффициент пересчета на глюкозу, содержащую 1 молекулу кристаллизационной воды;

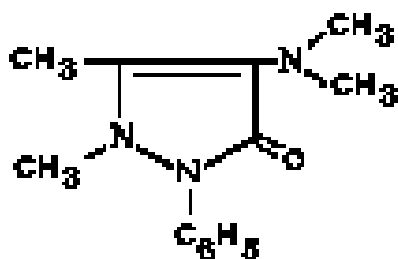
$F_{\text{БЕЗВ.ГЛЮК.}}$ - фактор прироста показателя преломления раствора безводной глюкозы, равный 0,00142 [6;13].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: Амидопирин (*Amidopyrinum*)
(субстанция)

ГФ X, Ст.45

Pyramidonum Пирамидон

Aminophenazonum *



1-Фенил-2,3-диметил-4-диметиламинопиразолон-5

$C_{13}H_{17}N_3O$

М. в. 231,30

Описание. Белые кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, слабо горького вкуса.

Растворимость. Медленно растворим в 20 ч. воды, растворим в 2 ч. 95% спирта, очень легко растворим в хлороформе, растворим в эфире.

Подлинность.

1. К 2 мл раствора препарата (1 : 25) прибавляют 2 капли раствора хлорида окисного железа; вначале получается синее, быстро исчезающее окрашивание, затем образуется коричневый хлопьевидный осадок. После подкисления несколькими каплями разведенной соляной кислоты появляется интенсивное сине-фиолетовое окрашивание.

2. 2 мл такого же раствора смешивают с 1 мл раствора нитрата серебра; вначале появляется сине-фиолетовое окрашивание, затем выпадает серый осадок.

3. К 1 мл такого же раствора прибавляют 2 мл свежеприготовленного раствора феррицианида калия и 1 каплю раствора хлорида окисного железа; появляется темно-синее окрашивание (отличие от антипирина).

Температура плавления 107-109°C. Скорость подъема температуры 2° в минуту.

Прозрачность, цветность и реакция раствора. Раствор препарата (1:25) должен быть прозрачным, бесцветным, давать сине-зеленое или синее окрашивание с бромтимоловым синим и не давать розового окрашивания с раствором фенолфталеина.

Хлориды. 6 мл такого же раствора, подкисленные 1 мл разведенной серной кислоты, не должны давать реакцию на хлориды.

Аминоантипирин. 1 г препарата взбалтывают в течение 1 минуты с 5 мл теплой воды, по охлаждению фильтруют, фильтр промывают 2 мл воды и промывную воду присоединяют к фильтрату. К фильтрату прибавляют 10 мл насыщенного в течение суток водного раствора бензальдегида, перемешивают и оставляют на 5 минут. Затем прибавляют 1,5 г ацетата натрия, перемешивают до растворения его и через 5 минут сравнивают с эталоном мутности № 4. Муть, образовавшаяся в испытуемом растворе, не должна превышать эталон.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 0,5 г препарата не должна превышать 0,1% и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001% в препарате).

Количественное определение. Около 0,25 г препарата (точная навеска) растворяют в 10 мл безводной уксусной кислоты, прибавляют 25 мл дихлорэтана и титруют 0,1 н. раствором хлорной кислоты до получения ярко-фиолетового окрашивания (индикатор - раствор тропеолина 00 в метиловом спирте).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 н. раствора хлорной кислоты соответствует 0,02313 г $C_{13}H_{17}N_3O$, которого в препарате должно быть не менее 99,0%.

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

Высшая разовая доза внутрь 0,5 г.

Высшая суточная доза внутрь 2,0 г.

Болеутоляющее, жаропонижающее, противовоспалительное средство [10].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма

Таблетки амидопирина 0,25 г

Tabulettae Amidopyrini 0,25

ГФ X, Ст.46

Состав на одну таблетку:

Амидопирин0,25 г
Вспомогательных веществдостаточное количество

Описание. Таблетки белого цвета.

Подлинность. 0,5 г порошка растертых таблеток взбалтывают в течение 5 минут с 10 мл воды и фильтруют. Фильтрат дает реакции подлинности, указанные в статье «Amidopyrinum».

Количественное определение. В порошке растертых таблеток в количестве около 0,3 г (точная навеска) проводят определение, как указано в статье «Amidopyrinum».

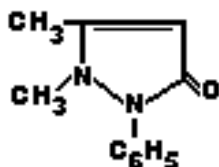
1мл 0,1н раствора хлорной кислоты соответствует 0,02313 г $C_{13}H_{17}N_3O$, которого должно быть 0,238-0,262 г, считая на средний вес одной таблетки.

Хранение. *Список Б.* В защищенном от света месте [10].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: Антипирин (Antipyrim) (субстанция)

ГФ X, Ст 65

Phenazonum *



1-Фенил-2,3-диметилпиразолон-5

$C_{11}H_{12}N_2O$

М. в. 188.23

Описание. Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, слабого горького вкуса.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте, хлороформе, трудно растворим в эфире.

Подлинность.

1. 2 мл раствора препарата (1 : 100) от прибавления 1 капли раствора хлорида окисного железа окрашиваются в интенсивный красный цвет.

2. 2 мл такого же раствора от прибавления 1 капли раствора нитрита натрия и 10 капель разведенной серной кислоты окрашиваются в изумрудно-зеленый цвет.

Температура плавления 110-113°.

Прозрачность, цветность и реакция раствора. Раствор 2 г препарата в 2 мл воды должен быть прозрачным, бесцветным и иметь нейтральную реакцию.

Хлориды. 10 мл раствора препарата (1 : 10) должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,002% в препарате).

Органические примеси. 0,1 г препарата растворяют в 2 мл концентрированной серной кислоты. Окраска полученного раствора не должна быть интенсивнее эталона № 5а.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 0,5 г препарата не должна превышать 0,1% и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001% в препарате).

Бензолсульфонат натрия. Раствор 1 г препарата в 10 мл дихлорэтана должен быть бесцветным и прозрачным.

Количественное определение. Около 0,25 г препарата (точная навеска) растворяют в 25 мл воды в колбе с притертой пробкой емкостью 250 мл, прибавляют 2 г ацетата натрия, 50 мл 0,1 н. раствора йода и 0,2 мл разведенной уксусной кислоты. Раствор сильно взбалтывают и через 5 минут добавляют 15 мл хлороформа. Полученный раствор перемешивают до полного растворения осадка и избыток йода оттитровывают 0,1 н раствором тиосульфата натрия (индикатор-крахмал).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 н. раствора йода соответствует 0.009411 г $C_{11}H_{12}N_2O$, которого в препарате должно быть не менее 99,2%.

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

Высшая разовая доза внутрь 1,0 г.

Высшая суточная доза внутрь 3,0 г.

Болеутоляющее, жаропонижающее, противовоспалительное средство [10].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: Феназон (антипирин) (субстанция)

Описание. Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, слабого горького вкуса.

Подлинность.

1. К 0,5 мл 1%-ного водного раствора антипирин прибавляют 2 капли раствора нитрита натрия и несколько капель разведенной серной кислоты. Появляется зеленое окрашивание (из концентрированных растворов выделяются зеленого цвета кристаллы) вследствие образования нитрозоантипирин.

2. К 0,5 мл 0,2%-ного водного раствора антипирин прибавляют 1 каплю раствора хлорида железа. Появляется красное окрашивание, переходящее от прибавления 10 капель серной кислоты в желтое.

3. Раствор антипирин с раствором роданида аммония (подкисленным серной кислотой) выделяет белый кристаллический осадок (под микроскопом — тонкие бесцветные иглы); от ферроцианида калия выделяется осадок в виде бесцветных ромбов и призм.

Количественное определение

Йодометрический метод. Антипирин с йодом реагирует с образованием йод-антипирин, избыток йода оттитровывают раствором тиосульфата натрия. Для снижения концентрации водородных ионов, неблагоприятно влияющей на доведение реакции до конца слева направо, применяют ацетат натрия. Йод-антипирин — бесцветное соединение — адсорбирует значительное количество йода, при растворении йод-антипирин в спирте избыточный йод освобождается и титруется количественно.

Метод осаждения. В случаях непригодности йодометрического метода можно использовать метод осаждения антипирин в виде ферроцианида, для чего 0,2—0,3 г антипирин (точная навеска) растворяют в 30 мл 0,8 н. соляной кислоты и прибавляют 20 мл 0,5 молярного раствора желтой кровяной соли. Осадок либо взвешивают, либо титруют 0,1 н раствором едкого натра. Требуется контрольный опыт.

Броматометрический метод. Растворяют 0,1-0,2 г антипирин (точная навеска) в 100 мл воды, прибавляют 100 мл 3—7%-ной соляной кислоты, 1 г бромид калия и 1 каплю 0,2%-ного спиртового раствора солянокислого этоксиризидина. Титруют 0,1 н раствором бромата калия (при навесках до 10 мг— 0,01 н) до перехода красного цвета в желтый [10;22].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма

Tablettae Antipyriini 0,25

Таблетки антипирина 0,25 г

ГФ X, Ст.66

Состав на одну таблетку:

Антипирина.....0,25 г

Вспомогательных веществдостаточное количество

Описание. Таблетки белого цвета.

Подлинность. 0,1 г порошка растертых таблеток взбалтывают с 10 мл воды и фильтруют. Фильтрат дает реакции подлинности, указанные в статье «Antipyrimum».

Количественное определение. В порошке растертых таблеток в количестве около 0,3 г (точная навеска) проводят определение, как указано в статье «Antipyrimum».

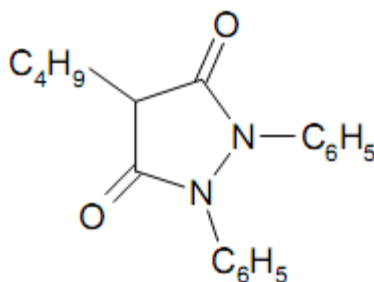
1 мл 0,1 н. раствора йода соответствует 0,009411 г $C_{11}H_{12}N_2O$, которого должно быть 0,238-0,262 г, считая на средний вес одной таблетки.

Хранение. *Список Б.* В защищенном от света месте [10].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: Бутадион (Butadionum) (субстанция)

ГФ X, Ст.115

Phenylbutazonum *



1,2-Дифенил-4-бутилпиразолидиндион-3,5

$C_{19}H_{20}N_2O_2$

М. в. 308,38

Описание. Белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок.

Растворимость. Практически нерастворим в воде, трудно растворим в спирте, легко растворим в хлороформе, эфире, ацетоне и растворе едкого натра, практически нерастворим в разведенных кислотах.

Подлинность.

1. 0,1 г препарата растворяют в 3 мл концентрированной серной кислоты, добавляют 0,02 г нитрита натрия и слегка нагревают; появляется оранжевое окрашивание, переходящее в стойкое вишнево-красное, одновременно наблюдается выделение пузырьков газа.

2. 0,05 г препарата взбалтывают с 1,5 мл 0,1 н. раствора едкого натра в течение 2 минут, отфильтровывают от осадка и к фильтрату прибавляют 0,5 мл раствора сульфата меди, образуется осадок сероватого цвета, переходящий в бледно-голубой.

Температура плавления 104—107°C.

Гидразобензол. 0,5 г препарата растворяют в 7,5 мл концентрированной серной кислоты и добавляют 3 капли 10% раствора хлорида окисного железа; не должно появляться вишнево-красное окрашивание.

Хлориды. 0,5 г препарата взбалтывают в течение 1 минуты с 25 мл воды и фильтруют. 10 мл полученного фильтрата должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,01% в препарате).

Сульфаты. 10 мл того же фильтрата должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,05% в препарате).

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 0,5 г препарата не должна превышать 0,1% и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001% в препарате).

Количественное определение. Около 0,5 г препарата (точная навеска) растворяют в 30 мл ацетона, предварительно нейтрализованного по фенолфталеину (10 капель), и титруют 0,1 н. раствором едкого натра до устойчивого в течение 30 секунд розового окрашивания.

1 мл 0,1 н. раствора едкого натра соответствует 0,03084 г $C_{19}H_{20}N_2O_2$, которого в препарате должно быть не менее 99,0%.

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

Высшая разовая доза внутрь 0,2 г.

Высшая суточная доза внутрь 0,6 г.

Болеутоляющее, жаропонижающее, противовоспалительное средство [10].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма

Tablettae Butadioni 0,15

Таблетки бутадиона 0,15 г

ГФ X, Ст.116

Состав на одну таблетку:

Бутадиона0,15 г

Вспомогательных веществ до получения таблетки весом 0,25 г

Описание. Таблетки белого цвета.

Подлинность.

1. 0,1 г порошка растертых таблеток растворяют в 3 мл концентрированной серной кислоты, добавляют 0,02 г нитрита натрия и слегка нагревают; появляется оранжевое окрашивание, переходящее в стойкое вишнево-красное, одновременно наблюдается выделение пузырьков газа.

2. 0,05 г порошка растертых таблеток взбалтывают с 1,5 мл 0,1 н раствора едкого натра в течение 2 минут, отфильтровывают от осадка и к фильтрату прибавляют 0,5 мл раствора сульфата меди, образуется осадок сероватого цвета, переходящий в бледно-голубой.

Количественное определение. Около 0,25 г (точная навеска) порошка растертых таблеток помещают в коническую колбу емкостью 100 мл, прибавляют 20 мл ацетона, предварительно нейтрализованного по фенолфталеину (10 капель), нагревают на водяной бане до кипения, взбалтывают в течение 5 минут и фильтруют. Эту операцию повторяют еще 3 раза, прибавляя ацетон по 10 мл. Собранные и охлажденные извлечения титруют 0,1 н раствором едкого натра до устойчивого в течение 30 секунд розового окрашивания.

1 мл 0,1 н раствора едкого натра соответствует 0,03084 г $C_{19}H_{20}N_2O_2$, которого должно быть 0,142-0,158 г, считая на средний вес одной таблетки.

Хранение. *Список Б.* В защищенном от света месте [10].

Анализ производных имидазола

В медицинской практике находят широкое применение лекарственные препараты – производные имидазола (дибазол, пилокарпина г/хлорид, метронидазол и др.). В процессе занятия, исходя из физических и химических свойств препаратов, необходимо освоить способы оценки качества изучаемых лекарственных препаратов.

Методические указания для студентов

1. Самоподготовка к занятию.

1.1. В процессе самоподготовки необходимо изучить:

- формулы, латинские, международные, русские и химические названия лекарственных веществ, производных имидазола, применяемых в медицинской практике: дибазола, пилокарпина г/хлорида, метронидазола и др.;
- способы получения лекарственных веществ, производных имидазола, применяемых в медицинской практике: дибазола, пилокарпина г/хлорида, метронидазола и др.;
- физико-химические свойства и реакции идентификации соединений, производных имидазола;
- методы испытания на чистоту лекарственных веществ, производных имидазола (общие примеси, специфические примеси);
- методы количественного определения лекарственных веществ, производных имидазола;
- условия хранения, формы выпуска и применение в медицинской практике лекарственных веществ, производных имидазола.

1.2. План самоподготовки:

Для овладения указанными знаниями студент должен изучить:

- материал лекций по теме занятия;
- теоретический материал данной методички;
- разделы рекомендуемой литературы;
- решить задачи, представленные в данной методичке.

1.3. Рекомендуемая литература:

А) Обязательная:

- Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч.: Ч.1. Общая фармацевтическая химия; Ч.2. Специальная фармацевтическая химия: Учеб. для вузов. – Пятигорск, 2003.
- Фармацевтическая химия: учеб. пособие / под ред. А.П. Арзамасцева. – 3-е изд., испр. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006.
- Государственная фармакопея РФ XII / «Издательство «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008.

Б) Дополнительная:

- Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Учебн. литерат. для студентов фармац. вузов и факультетов. / А.П. Арзамасцев, Э.Н. Аксенова, О.П. Андрианова и др. – М.: Медицина, 2001.

1.4. Контрольные вопросы:

1. Напишите латинское название и химические формулы лекарственных веществ – производных имидазола (дибазол, пилокарпина г/хлорид, метронидазол и др.).
2. Какие способы получения лекарственных веществ производных имидазола (дибазол, пилокарпина г/хлорид, метронидазол и др.) Вам известны? Чего общего в их химической структуре и физических свойствах и в чем отличия?
3. Какова общая химическая структура производных имидазола?
4. Напишите структурные формулы дибазол, пилокарпина г/хлорид, метронидазол и др. и укажите общие функциональные группы в их структуре.
5. Какими качественными реакциями устанавливают подлинность производных имидазола? Напишите уравнения реакций.
6. Какими качественными реакциями можно отличить производные имидазола друг от друга?
7. Наличие каких примесей устанавливают у лекарственных веществ производных имидазола? Какие методы для этого используются?
8. Как количественно определяют производные имидазола?
9. Как применяют в медицинской практике производные имидазола?
10. Какие условия должны быть соблюдены при хранении производных имидазола?
11. Какие лекарственные формы производных имидазола Вам известны?

1.5. Задачи для самостоятельного решения: ???

2. Работа на занятии.

2.1. Объекты исследования: см.раздел «Лабораторная работа»

2.2. Цель занятия:

- изучить свойства, реакции идентификации и методы количественного определения лекарственных веществ, производных имидазола;
- приобрести практические навыки по оценке качества лекарственных веществ, производных имидазола, по внешнему виду, подлинности, испытаниям на чистоту и количественному содержанию;
- освоить методы количественного определения на примере лекарственных веществ, производных имидазола.

2.2.1. В процессе занятия студент должен закрепить следующие знания:

- формулы, латинские, международные, русские и химические названия лекарственных веществ, производных имидазола, применяемых в медицинской практике: дибазола, пилокарпина г/хлорида, метронидазола и др.;
- способы получения лекарственных веществ, производных имидазола, применяемых в медицинской практике: дибазола, пилокарпина г/хлорида, метронидазола и др. ;
- физико-химические свойства и реакции идентификации соединений, производных имидазола;
- методы испытания на чистоту лекарственных веществ, производных имидазола (общие примеси, специфические примеси);
- методы количественного определения лекарственных веществ, производных имидазола;
- условия хранения и применение в медицинской практике лекарственных веществ, производных имидазола.

2.2.2. В процессе занятия студент должен приобрести следующие практические умения:

- выполнять реакции идентификации соединений, производных имидазола;
- выполнять испытания на чистоту лекарственных веществ, производных имидазола (общие примеси, специфические примеси);
- рассчитывать теоретический объем титранта для количественного определения;

- проводить количественное определение лекарственных веществ, производных имидазола;
- проводить расчет содержания действующих веществ в лекарственных препаратах;
- делать правильное заключение по результатам проведенного анализа.

2.3. План занятия:

1. Проверка подготовленности к занятию:

- по билетам входного контроля;
- по тестовым заданиям;
- методом опроса;
- решением ситуационных задач.

2. Коррекция исходного уровня знаний студентов и постановка задач.

3. Распределение индивидуальных заданий.

4. Самостоятельная работа и оформление протоколов.

5. Итоговый контроль.

2.4. Самостоятельная работа студентов:

Задание 1. Провести общие и частные реакции подлинности на лекарственные вещества производные имидазола.

Задание 2. Каждый студент получает для анализа индивидуальный препарат. Необходимо: выполнить фармакопейный анализ выданного индивидуального образца в соответствии с требованиями НД (по заданию преподавателя).

Задание 3. Оформить отчет и протокол анализа.

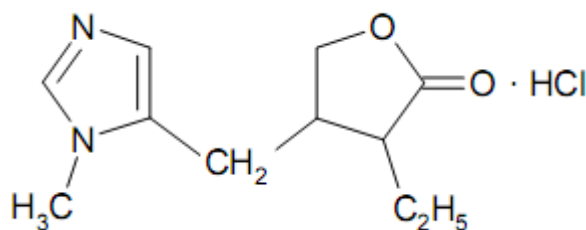
2.5. Итоговый контроль:

Оформленный студентом отчет и протокол анализа проверяется преподавателем.

Студент проходит собеседование по контролю усвоения теоретических вопросов и овладению практическими умениями.

Представители группы

Pilocarpini hydrochloridum. Пилокарпина гидрохлорид



(3S,4R)-3-этил-4-[1-метил-1H-имидазол-5-ил]метил]дигидро-3H-фуран-2-она гидрохлорид или

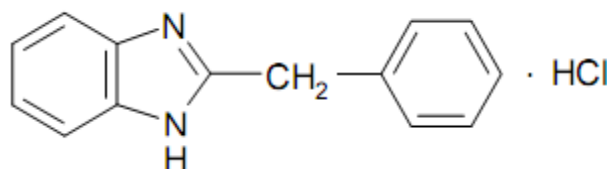
(3-этил-4,5-дигидрофуранон-2)-метилен-1-метилимидазола гидрохлорид

Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок. Гигроскопичен.

Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте, практически нерастворим в эфире и хлороформе.

Лекарственные формы: глазные капли, глазные пленки, глазная мазь [2].

Bendazoli hydrochloridum (Dibazolum). Бендазола гидрохлорид (Дибазол)



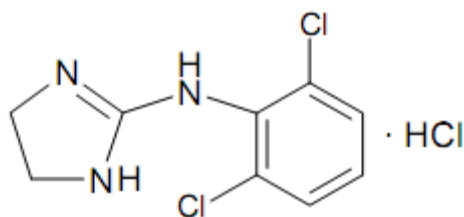
2-Бензилбензимидазола гидрохлорид или
2-(Фенилметил)-1H-бензимидазола гидрохлорид

Белый или белый со слегка сероватым оттенком кристаллический порошок. Гигроскопичен.

Трудно растворим в воде и хлороформе, легко растворим в спирте, мало растворим в ацетоне, практически не растворим в эфире.

Лекарственные формы: таблетки, раствор для инъекций [2].

**Clonidini hydrochloridum (Clonhelinum). Клонидина гидрохлорид
(Клофелин)**



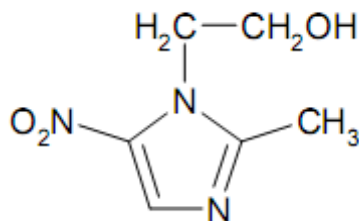
2-(2,6-Дихлорфениламино)-2-имидазолина гидрохлорид

Белый кристаллический порошок.

Растворим в воде, трудно – в спирте.

Лекарственные формы: таблетки, раствор для инъекций, глазные капли [2].

Metronidazolum. Метронидазол



1-(β-оксиэтил)-2-метил-5-нитро-имидазол

Белый или слегка зеленоватый кристаллический порошок.
Мало растворим в воде, трудно – в спирте.

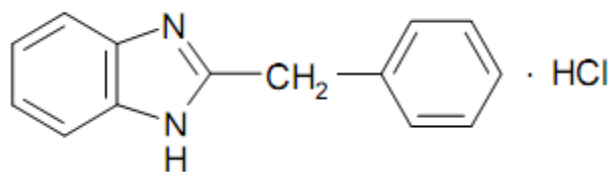
Лекарственные формы: таблетки, растворы для инъекций и инфузий, гель, крем [2].

Лабораторная работа

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: Дибазол (*Dibazolium*) (субстанция)

ГФ X, Ст.212

Bendazoli Hydrochloridum *



2-Бензилбензимидазола гидрохлорид

$C_{14}H_{12}N_2 \cdot HCl$

М.в.244,73

Описание. Белый или белый со слегка сероватым или желтоватым оттенком кристаллический порошок, горько-соленого вкуса. Гигроскопичен.

Растворимость. Трудно растворим в воде и хлороформе, легко растворим в спирте, мало растворим в ацетоне, практически нерастворим в эфире.

Подлинность.

1. 0,02 г препарата растворяют в 5 мл воды, прибавляют 3 капли разведенной соляной кислоты, 2-3 капли 0,1 н раствора йода и взбалтывают: образуется красновато-серебристый осадок.

2. 0,02 г препарата растворяют в 3 мл воды, прибавляют 1 мл раствора аммиака и образующийся осадок отфильтровывают. Фильтрат, подкисленный 2,5 мл разведенной азотной кислоты дает характерную реакцию на хлориды.

Температура плавления 182—186 °С (в пределах 3 °С).

Фенилендиамин. 0,5 г препарата растворяют в 10 мл воды при нагревании до 90 °С, подкисляют 0,5 мл 1 н. раствора соляной кислоты, прибавляют 1 каплю 1% раствора хлорида окисного железа; не должно появляться розовое окрашивание.

Потеря в весе при высушивании. Около 0,5 г препарата (точная навеска) сушат при 70-80 °С до постоянного веса. Потеря в весе не должна превышать 1,5%.

Органические примеси. 0,3 г препарата растворяют в 5 мл концентрированной серной кислоты. Окраска полученного раствора не должна быть интенсивнее эталонов № 5а или № 4в.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 0,5 г препарата не должна превышать 0,1% и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001% в препарате).

Количественное определение.

1. Около 0,15 г препарата (точная навеска). предварительно высушенного при 70-80°C до постоянного веса. растворяют в 10 мл безводной уксусной кислоты, прибавляют 5 мл раствора ацетата окисной ртути и титруют 0,1 н раствором хлорной кислоты до голубовато-зеленого окрашивания (индикатор- кристаллический фиолетовый).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 н раствора хлорной кислоты соответствует 0,02447 г $C_{14}H_{12}N_2 \cdot HCl$, которого в высушенном препарате должно быть не менее 99,0%.

2. Навеску дибазола (0,2) растворяют в 10 мл воды, прибавляют 15 мл спирта, 3-4 капли раствора фенолфталеина и титруют раствором едкого натра до изменения цвета индикатора

Хранение. *Список Б.* В хорошо укупоренной таре.

Высшая разовая доза внутрь 0,05 г.

Высшая суточная доза внутрь 0,15 г.

Спазмолитическое, гипотензивное средство [10].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма

Tabulettae Dibazoli 0,02

Таблетки дибазола 0,02 г

ГФ X, Ст.213, ФС 42-1548-97

Состав на одну таблетку:

Дибазола0,02 г
Вспомогательных веществ до получения таблетки весом 0,26 г

Описание. Таблетки белого или белого со слегка сероватым или желтоватым оттенком цвета, плоскоцилиндрические с фыской. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ XI, вып.2, стр.154.

Подлинность.

1. УФ-спектры поглощения растворов препарата и РСО, приготовленные для количественного определения, в области от 225 до 300 нм имеют максимумы и минимумы поглощения при одних и тех же длинах волн (максимумы при 244, 275 и 281 нм и минимумы при 230, 259 и 279 нм.)

2. 0,5 г порошка растертых таблеток растворяют в 10 мл воды и фильтруют. Фильтрат дает реакции подлинности, указанные в статье «Dibazolium» (см. выше).

Количественное определение. Около 1 г (точная навеска) порошка растертых таблеток обрабатывают хлороформом 1 раз 15 мл и 3 раза по 5 мл. Хлороформные извлечения фильтруют в сухую колбу через фильтр, смоченный хлороформом. Хлороформ отгоняют до объема 1 мл, прибавляют 10 мл безводной уксусной кислоты и далее проводят определение, как указано в статье «Dibazolium».

1 мл 0,1N раствора хлорной кислоты соответствует 0,02447 г $C_{14}H_{12}N_2 \cdot HCl$, которого должно быть 0,018-0,022 г, считая на средний вес одной таблетки.

Хранение. *Список Б* [10].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма

Раствор дибазола 0,5% или 1% для инъекций

Solutio Dibazoli 0,5% (1%) pro injectionibus

ФС 42-1601-98, ФС 42-XXXX-XX

Состав:

Дибазола 5 г (10 г)
Раствор хлористоводородной кислоты 0,1M 10 мл
Воды для инъекций до 1 л.

Описание. Прозрачная бесцветная жидкость.

Подлинность.

1. Ультрафиолетовые спектры поглощения растворов препарата и стандарта, приготовленных для количественного определения, в области 225 до 300 нм имеют максимумы и минимумы при одних и тех же длинах волн.

2. К 3 мл препарата прибавляют 3 капли кислоты хлористоводородной разведенной, 2 капли раствора йода 0,1 М и взбалтывают; образуется красновато-серебристый осадок (дибазол).

3. К 2 мл препарата прибавляют 1 мл раствора аммиака и отфильтровывают образовавшийся осадок. Фильтрат, подкисленный 2,5 мл кислоты азотной разведенной, дает характерную реакцию на хлориды (ГФ XI, вып.2, с. 165).

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

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

pH. От 2,8 до 3,5 (потенциометрически, ГФ XI, вып.1, с.113).

Номинальный объем. Препарат должен выдерживать требования ГФ XI, вып.2, с.140.

Механические включения. Не должно быть.

Пирогенность. Лекарственный препарат должен быть апиrogenным.

Стерильность. Лекарственный препарат должен быть стерильным.

Количественное определение.

1 вариант: 0,5 мл 0,5% (или 0,25 мл 1%) раствора препарата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора спиртом этиловым 95% до метки и перемешивают. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 243 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

В качестве раствора сравнения используют спирт этиловый 95 %.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора РСО дибазола.

Содержание дибазола в граммах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot a}{D_0 \cdot b \cdot 50},$$

где D_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

D_0 – оптическая плотность РСО дибазола;

a – навеска стандартного образца;

b – навеска испытуемого раствора, мл.

Примечание. Приготовление РСО дибазола.

0,1000 г.(точная навеска) фармацевтической субстанции дибазола растворяют в мерной колбе вместимостью 100 мл в спирте этиловом 95% и перемешивают. 1 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем до метки спиртом этиловым 95% и перемешивают. 1 мл полученного раствора содержит около 0,00002 г дибазола.

2 вариант: к 5 мл 0,5% или 2 мл 1% раствора препарата прибавляют 3-4 мл хлороформа и титруют 0,1М раствором натрия гидроксида при взбалтывании до розового окрашивания водного слоя (индикатор - фенолфталеин) (A мл).

Количество 0,1 М раствора натрия гидроксида (X) в миллилитрах, израсходованное на титрование дибазола в 5 мл 0,5% раствора, вычисляют по разности:

$$X = A - 0,05$$

Количеством 0,1М раствора натрия гидроксида в миллилитрах, израсходованного на титрование соляной кислоты в 2 мл 1% раствора дибазола, можно пренебречь.

1мл 0,1М раствора натрия гидроксида соответствует 0,02447г дибазола.

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма (порошок)

Состав:

Дибазола	0,03 г
Кислоты никотиновой.....	0,03 г
Сахара	0,3 г

Определение подлинности и количественный анализ ингредиентов порошка проводят без разделения. Особенностью количественного анализа ингредиентов данной лекарственной формы является то, что определение проводят из одной навески.

Содержание дибазола в порошке можно индивидуально определить методом аргентометрии с использованием в качестве индикатора железо-аммониевых квасцов в смеси с аммония тиоцианатом. Количественное определение кислоты никотиновой проводят методом алкалометрии совместно с дибазолом. Объем натрия гидроксида, пошедшего на титрование кислоты никотиновой, рассчитывают по разности между объемом натрия гидроксида, израсходованного на сумму двух ингредиентов, и объемами серебра нитрата и аммония тиоцианата.

Второй вариант определения содержания дибазола – меркуриметрический метод.

Описание (ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ): однородный белый со слегка желтоватым оттенком порошок, солоно-горького вкуса.

Подлинность

Дибазол.

К 0,01 г порошка прибавляют 1 мл воды, 2-3 капли кислоты хлороводородной разведённой, 3-5 капель 0,1 моль/л раствора йода и взбалтывают; образуется осадок серебристо-красного цвета.

Кислота никотиновая.

1. К 0,02 г порошка прибавляют 0,5 мл 1% этанольного раствора 2,4-динитрохлорбензола, выпаривают на водяной бане, охлаждают и прибавляют по 0,3 мл раствора натрия гидроксида и 96% этанола. Появляется красное или фиолетово-красное окрашивание.

2. 0,1 г порошка нагревают с 0,1 г натрия карбоната безводного, появляется запах пиридина.

Количественное определение

Определение суммы кислоты никотиновой и дибазола.

Метод алкалиметрии. Около 0,2 г порошка (точная масса) растворяют в 2 мл тёплой свежeproкипячённой воды, охлаждают, прибавляют 5 мл этанольно-хлороформной смеси (1:1), нейтрализованной по фенолфталеину, и сумму ингредиентов титруют 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида (V_1) до окрашивания водного слоя в розовый цвет (индикатор - фенолфталеин).

Определение дибазола.

Метод аргентометрии. К оттитрованной жидкости прибавляют 1 мл кислоты азотной разведённой, 0,1 мл 0,1 моль/л раствора аммония тиоцианата (V_2), 0,5 мл раствора железоаммониевых квасцов и титруют 0,1 моль/л раствором серебра нитрата (V_3) до исчезновения красной окраски.

1 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата соответствует 0,02447 г дибазола.

Количество 0,1 моль/л раствора серебра нитрата, израсходованное на титрование дибазола, рассчитывают по разности:

$$V_3 \cdot k_3 - V_2 \cdot k_2$$

Содержание дибазола в граммах рассчитывают по формуле:

$$X_{\text{дибазола}} = \frac{(V_3 \cdot k_3 - V_2 \cdot k_2) \cdot 0,2447 \cdot P_{\text{проп.}}}{a},$$

где $P_{\text{проп.}}$ - масса порошка по прописи, г;

a - масса порошка, взятая для анализа.

Количество 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида, израсходованное на титрование кислоты никотиновой, рассчитывают по разности:

$$V_1 \cdot k_1 - (V_3 \cdot k_3 - V_2 \cdot k_2)$$

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,01231 г кислоты никотиновой.

Содержание кислоты никотиновой в г рассчитывают по формуле:

$$X_{\text{никот.к-ты}} = \frac{[V_1 \cdot k_1 - (V_3 \cdot k_3 - V_2 \cdot k_2)] \cdot 0,01231 \cdot P_{\text{проп.}}}{a},$$

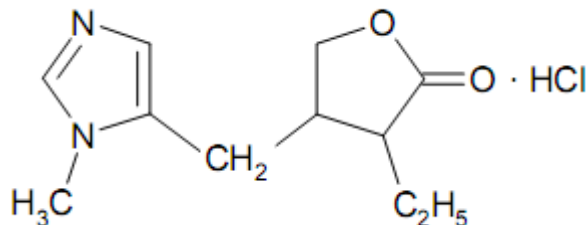
где $P_{\text{проп.}}$ - масса порошка по прописи, г;

a - масса порошка, взятая для анализа [6;13].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: *Pilocarpini hydrochloridum*
(Пилокарпина гидрохлорид) (субстанция)

ГФ X, Ст.534

Pilocarpinum hydrochloricum



$C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$

М. в. 244,72

Описание. Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха. Гигроскопичен.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте, практически нерастворим в эфире и хлороформе.

Подлинность.

1. 0,01 г препарата растворяют в 5 мл воды, прибавляют 1 каплю разведенной серной кислоты, 1 мл раствора перекиси водорода, 1 каплю раствора бихромата калия и 1 мл хлороформа. Смесь энергично встряхивают; хлороформный слой окрашивается в сине-фиолетовый цвет.

2. 0,01 г препарата дает характерную реакцию на хлориды.

Температура плавления 200-203° (метод Ia).

Удельное вращение от +88,5° до +91° (2% водный раствор).

Посторонние алкалоиды. 0,2 г препарата растворяют в 20 мл воды К 10 мл прибавляют несколько капель раствора аммиака, к другим 10 мл - несколько капель раствора бихромата калия; в обоих случаях не должно быть помутнения.

Органические примеси. 0,25 г препарата растворяют в 5 мл концентрированной серной кислоты. Окраска раствора не должна быть интенсивнее эталона № 46.

Потеря в весе при высушивании. Около 0,5 г препарата (точная навеска) сушат при 100—105°С до постоянного веса. Потеря в весе не должна превышать 0,5%.

Сульфатная зола из 0,5 г препарата не должна превышать 0,1%.

Количественное определение. Около 0,2 г препарата (точная навеска) растворяют в смеси из 10 мл ледяной уксусной кислоты и 5 мл раствора ацетата окисной ртути при легком нагревании. Охлаждают, добавляют 2 капли раствора кристаллического фиолетового и титруют 0,1 н раствором хлорной кислоты до зеленого окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 н раствора хлорной кислоты соответствует 0,02447 г $C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$, которого в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 98,5%.

Хранение. *Список А.* В хорошо закупоренной таре, предохраняющей от действия света и влаги.

Высшая разовая доза под кожу 0,01 г.

Высшая суточная доза под кожу 0,02 г.

Холиномиметическое (миотическое) средство.

Применяют в виде гласных капель и мази. В редких случаях вводят под кожу [10].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: *Pilocarpini hydrochloridum*
(Пилокарпина гидрохлорид) (субстанция)

Подлинность. Взбалтывают раствор 0,01 г препарата в 5 мл воды с 1 мл бензола. После прибавления 1 капли разведенной серной кислоты, 1 мл разведенного раствора перекиси водорода (0,3%) и 1 капли раствора бихромата калия бензол принимает сине-фиолетовую окраску.

Количественное определение.

Навеску пилокарпина гидрохлорида (0,05 г.) растворяют в 10 мл воды, прибавляют 12 мл спирта, 3-4 капли раствора фенолфталеина и титруют раствором едкого натра до изменения цвета индикатора

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма
Раствор пилокарпина гидрохлорида 1%

Состав:

Пилокарпина гидрохлорида	0,1
Натрия хлорида.....	0,068
Воды для инъекций	10 мл

Определение подлинности пилокарпина гидрохлорида проводят по реакции образования надхромовых кислот, которые образуют с пилокарпином растворимый в хлороформе комплекс сине-фиолетового цвета.

Количественное определение пилокарпина гидрохлорида проводят методом алкаиметрии в присутствии органического растворителя. Сумму пилокарпина гидрохлорида и натрия хлорида титруют серебра нитратом. Объем серебра нитрата, прореагировавшего с натрия хлоридом, рассчитывают по разности между объёмами серебра нитрата и натрия гидроксида, учитывая различную молярность натрия гидроксида и серебра нитрата.

Описание (ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ): бесцветная, прозрачная жидкость.

Подлинность.

Пилокарпина гидрохлорид.

К 0,2 мл раствора прибавляют 0,1 мл кислоты серной разведенной, 1 мл раствора водорода пероксида, 0,1 мл раствора калия бихромата, 1 мл хлороформа и взбалтывают. Хлороформный слой окрашивается в сине-фиолетовый цвет.

Хлорид-ион.

К 0,2 мл раствора прибавляют по 0,1 мл кислоты азотной разведённой и раствора серебра нитрата. Появляется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

Количественное определение.

Пилокарпина гидрохлорид.

Алкаиметрический метод.

К 0,5 мл раствора прибавляют 2-3 мл хлороформа и титруют 0,02 моль/л раствором натрия гидроксида при взбалтывании до розового окрашивания водного слоя (индикатор – фенолфталеин) (V_1 мл).

1 мл 0,02 моль/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,004894 г, пилокарпина гидрохлорида.

Пилокарпина гидрохлорид и натрия хлорид.

Аргентометрический метод (Фаянса).

К 0,5 мл раствора прибавляют 0,1 мл раствора бромфенолового синего, по каплям кислоту уксусную разведенную до зеленовато-желтого окрашивания и титруют 0,1 моль/л раствором серебра нитрата до фиолетового окрашивания (V_2 мл).

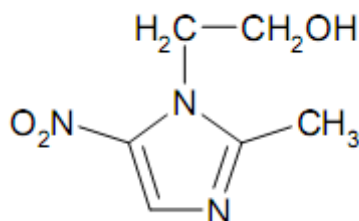
Объем 0,1 моль/л раствора серебра нитрата (V) в миллилитрах, израсходованный на титрование натрия хлорида, вычисляют по разности:

$$V = V_2 - \frac{V_1}{5}$$

1 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата соответствует 0,005844 г натрия хлорида [6;13].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: Метронидазол (субстанция)

ГФ XII, ФС 42-0257-07



2-(2-Метил-5-нитроимидазол-1-ил)этанол

$C_6H_9N_3O_3$

М.м. 171,16

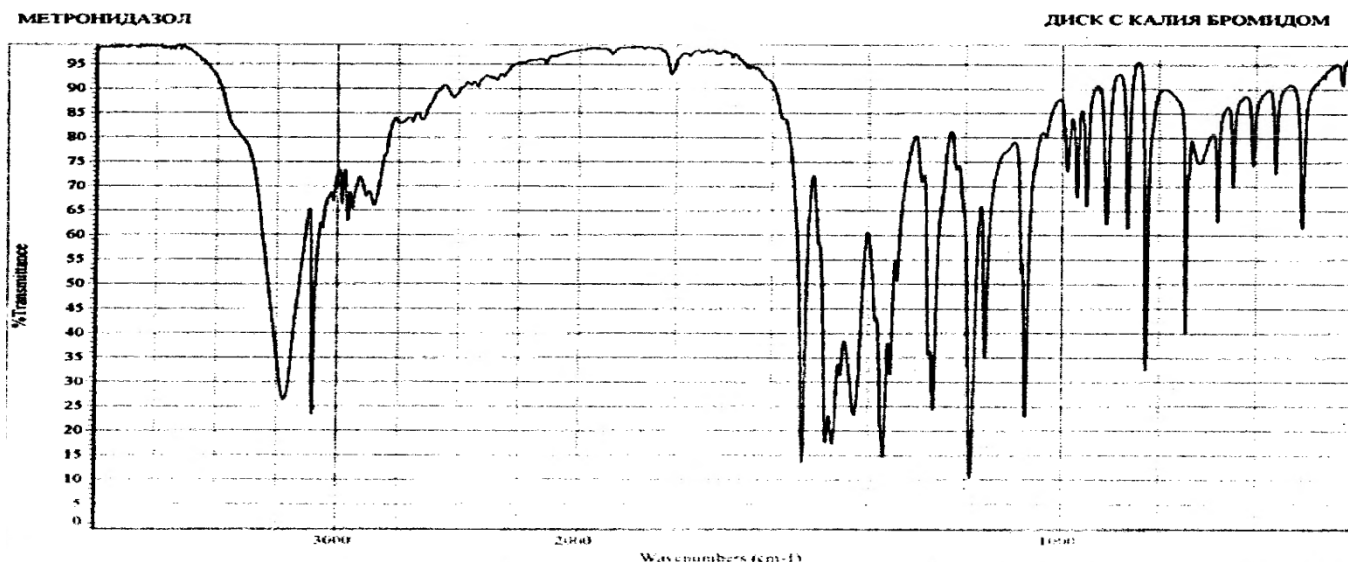
Содержит не менее 99,0% $C_6H_9N_3O_3$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. От белого до белого с желтоватым оттенком кристаллический порошок.

Растворимость. Мало растворим в воде, ацетоне и спирте 96%.

Подлинность.

1. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$, по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра метронидазола.



2. Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,002% раствора субстанции в 1 М растворе хлористоводородной кислоты в области от 230 до 350 нм должен иметь максимум при 277 нм и минимум при 240 нм.

3. К 0,02 г субстанции прибавляют 0,01 г цинковой пыли, 1 мл воды и 0,25 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3% и нагревают на водяной бане в течение 5 мин. Охлаждают во льду, прибавляют 0,5 мл раствора натрия нитрита и 1 мл 1% раствора сульфаминовой кислоты. 0,5 мл полученного раствора прибавляют к 0,5 мл 2% щелочного раствора бета-нафтола и 2 мл раствора натрия гидроксида; появляется оранжево-красное окрашивание.

Температура плавления. От 160 до 165 °С (в пределах 2,5 °С).

Прозрачность раствора. Раствор 1 г субстанции растворяют в 20 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты. Раствор должен выдерживать сравнение с эталоном II.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен выдерживать сравнение с эталоном GY6.

Посторонние примеси. Испытание проводят методом ВЭЖХ.

Подвижная фаза (ПФ). Метанол - раствор калия фосфата однозамещенного с концентрацией 1,36 г/л (3:7).

Испытуемый раствор. 0,05 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в подвижной фазе (ПФ), доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают.

Раствор сравнения. 1 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают. 1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают.

Раствор для проверки пригодности системы. 0,005 г 2-метил-4-нитроимидазола растворяют в 10 мл испытуемого раствора и разбавляют ПФ до 100 мл. 1 мл полученного раствора разбавляют ПФ до 100 мл.

Хроматографические условия

- Колонка - 25 x 4,6 см с октадецилсилил силикагелем (С18), 5 мкм;
- Температура - комнатная;
- Скорость потока - 1,0 мл/мин.;
- Детектор - спектрофотометрический, 315 нм;
- Объем пробы - 10 мкл.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности системы. Разрешение (R) между пиками метронидазола и 2-метил-5-нитроимидазола должно быть не менее 2,0.

Хроматографируют раствор сравнения и испытуемый раствор. Время регистрации хроматограммы испытуемого раствора должно не менее чем в 3 раза превышать время удерживания пика метронидазола.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика любой примеси должна быть не более площади пика метронидазола на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1%). Суммарная площадь пиков примесей должна быть не больше удвоенной площади пика метронидазола на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2%).

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

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1,0 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,1% и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001% в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС "Остаточные органические растворители".

Бактериальные эндотоксины. Не более 0,35 ЕЭ на 1 мг субстанции.

Не более 0,035 ЕЭ на 1 мг субстанции, используемой в приготовлении радиосенсибилизирующей субстанции.

Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции (концентрация - 5 мг/мл) при нагревании до 37 °С.

Испытание проводят для субстанции, предназначенной для приготовления инъекционных лекарственных форм.

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС "Микробиологическая чистота".

Количественное определение. Около 0,15г (точная навеска) субстанции растворяют в 20 мл уксусной кислоты ледяной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты (индикатор - 0,05 мл 0,1% раствора кристаллического фиолетового).

Параллельно проводят контрольный опыт.

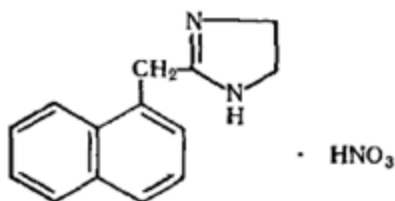
1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 17,12 мг $C_6H_9N_3O_3$.

Хранение. *Список Б.* В сухом, защищенном от света месте [7].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: *Нафтизин (Naphthizinum) (субстанция)*

ГФ X, Ст.421

Naphazolini Nitras *



2- (альфа-Нафтилметил)-имидазолина нитрат

$C_{14}H_{14}N_2 \cdot NO_3$

М. в. 273,29

Описание. Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок, без запаха.

Растворимость. Трудно растворим в воде, растворим в 95% спирте, очень мало растворим в хлороформе, практически не растворим в эфире.

Подлинность.

1. 0,1 г препарата растворяют в 10 мл воды, помещают в делительную воронку, прибавляют 2 мл раствора едкого натра и извлекают основание нафтизина эфиром (2 раза по 5 мл). Эфирные извлечения промывают водой (2 раза по 5 мл), сушат безводным сульфатом натрия в течение 10-15 минут и фильтруют в выпарительную чашку, эфир отгоняют на водяной бане досуха и остаток сушат при 80°C. Температура плавления остатка 118-120,5°C.

2. Препарат дает характерную реакцию А на нитраты.

Температура плавления 167-170°C.

Прозрачность и цветность раствора. 1 % раствор должен быть прозрачным и бесцветным.

Кислотность или щелочность. 0,2 Г препарата растворяют в 20 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды, прибавляют 2 капли раствора метилового красного. Окраска раствора должна измениться от прибавления не более 0,1 мл 0,05 н. раствора едкого натра или 0,05 н раствора соляной кислоты.

Хлориды. 1 г препарата взбалтывают с 10 мл воды в течение 2-3 минут и фильтруют. 1 мл фильтрата, разведенный водой до 10 мл, должен выдерживать испытание на хлориды (не более 0,02% в препарате).

Сульфаты. 5 мл того же фильтрата, разведенные водой до 10 мл, должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,02% в препарате).

Потеря в весе при высушивании. Около 0,5 г препарата (точная навеска) сушат при 100-105°C до постоянного веса. Потеря в весе не должна превышать 0,5%.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 0,5 г препарата не должна превышать 0,1% и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в препарате).

Количественное определение. Около 0,4 г препарата (точная навеска) растворяют в 50 мл безводной уксусной кислоты и титруют 0,1 н. раствором хлорной кислоты до сине-зеленой окраски с выдержкой в конце титрования 30 секунд (индикатор - кристаллический фиолетовый).

Параллельно проводят контрольный опыт.

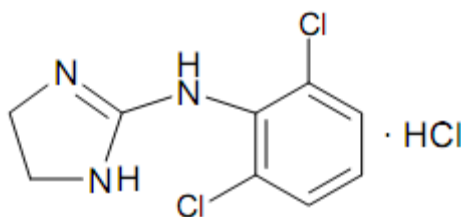
1 мл 0,1 н раствора хлорной кислоты соответствует 0,02733г $C_{14}H_{14}N_2 \cdot HNO_3$, которого в препарате должно быть не менее 98,5%.

Хранение. *Список Б.* В плотно закупоренных банках оранжевого стекла.

Симпатомиметическое (сосудосуживающее) средство [10].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: Клофелина гидрохлорид (субстанция)

ГФ XII, ФС 42-0245-07



2-(2,6-Дихлорфениламино)-2-имидазолина гидрохлорид

$C_9H_9Cl_2N_3 \cdot HCl$

М.м. 266,55

Содержит не менее 99,0% $C_9H_9Cl_2N_3 \cdot HCl$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Растворим в воде, спирте 96%, практически не растворим в хлороформе.

Подлинность.

1. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 cm^{-1} по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца клофелина гидрохлорида.

2. Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,03% раствора субстанции в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты в области от 240 до 300 нм должен иметь максимумы при 272 нм и 280 нм и плечо в интервале от 263 до 267 нм.

3. Субстанция дает характерную реакцию на хлориды.

Прозрачность раствора. Раствор 0,5 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен выдерживать сравнение с эталоном Y7.

pH. От 4,5 до 5,5 (5% раствор).

2,6-Дихлоранилин.

Испытуемый раствор. 0,05 г субстанции растворяют в 1 мл смеси хлороформ - спирт 96% (1:1).

Раствор сравнения. 0,05 г 2,6-дихлоранилина растворяют в 100 мл спирта 96%. 1 мл полученного раствора разбавляют спиртом 96% до 10 мл.

Приготовление камеры для диазотирования. В камеру с притертой крышкой помещают бюкс с 10-15 мл хлористоводородной кислоты концентрированной. Перед помещением пластинки в кислоту вносят 3-5 г натрия нитрита.

На линию старта пластинки со слоем силикагеля 60 F254 наносят 10 мкл (500 мкг) испытуемого раствора и 10 мкл (0,5 мкг) раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе в течение 5 мин., помещают в камеру со смесью углерода тетрахлорид - метанол (1:1) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной фазы дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 5 мин., просматривают в УФ-свете при 254 нм и отмечают пятно субстанции. Затем пластинку помещают на 5 мин в камеру для диазотирования, сушат в вытяжном шкафу в течение 15 мин и опрыскивают 2% щелочным раствором бета-нафтола.

Пятно посторонней примеси на хроматограмме испытуемого раствора, находящееся на уровне пятна 2,6-дихлоранилина, по совокупности величины и интенсивности окрашивания не должно превышать пятно на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1%).

Потеря в массе при высушивании. Около 0,5 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5%.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,1% и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001% в субстанции).

Пирогенность. Тест-доза 50 мг субстанции в 2 мл раствора натрия хлорида 0,9% для инъекций на 1 кг массы животного. Скорость введения - 1 мл/мин.

Испытание проводят для субстанции, предназначенной для приготовления инъекционных лекарственных форм.

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС "Микробиологическая чистота".

Количественное определение. Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 0,5 мл муравьиной кислоты, прибавляют 25 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до появления зеленого окрашивания (индикатор - 0,15 мл 0,1% раствора кристаллического фиолетового).

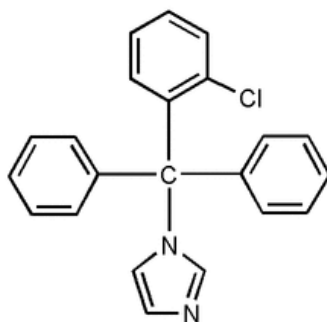
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 26,66 мг $C_9H_9Cl_2N_3 \cdot HCl$.

Хранение. *Список А.* В защищенном от света месте [7].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: Клотримазол (субстанция)

ГФ XII, ФС 42-0244-07



1-[Дифенил(2-хлорфенил)метил]-1H-имидазол

$C_{22}H_{17}ClN_2$

М.м. 344,85

Содержит не менее 98,5% $C_{22}H_{17}ClN_2$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. От белого до бледно-желтого цвета кристаллический порошок.

Растворимость. Практически не растворим в воде, растворим в спирте 96%, мало растворим в эфире.

Подлинность.

1. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 cm^{-1} по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца клотримазола.

2. 0,01 г субстанции растворяют в 3 мл серной кислоты концентрированной; раствор имеет бледно-желтый цвет. Прибавляют 0,01 г ртути (II) оксида и 0,02 г натрия нитрита. Смесь выдерживают при периодическом встряхивании; появляется оранжевое окрашивание, переходящее в оранжево-коричневое.

Температура плавления. От 141 до 145 °С.

Прозрачность раствора. Раствор 1 г субстанции в 20 мл спирта 96% должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании Прозрачность, должен выдерживать сравнение с эталоном ВУ6.

2-(Хлорфенил)дифенилметанол.

Испытание проводят методом ТСХ.

Испытуемый раствор. 0,5 г субстанции растворяют в спирте 96% и разбавляют спиртом 96% до 5 мл.

Раствор сравнения. 0,01 г стандартного образца 2-(хлорфенил)дифенилметанола (стандарт ВР или аналогичного качества) растворяют в спирте 96% и разбавляют спиртом 96% до 5 мл. 1 мл полученного раствора разбавляют спиртом 96% до 10 мл.

10 мкл (1000 мкг) испытуемого раствора наносят на пластинку со слоем силикагеля F254. Рядом в качестве свидетеля наносят 10 мкл (2 мкг) раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру со смесью растворителей раствор аммиака концентрированный 25% - пропанол - толуол (1:20:180) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной фазы дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе, опрыскивают 10% раствором серной кислоты в спирте 96% и нагревают в течение 30 мин. при температуре от 100 до 105 °С.

Пятно, соответствующее 2-(хлорфенил)дифенилметанолу на хроматограмме испытуемого раствора, по совокупности величины и интенсивности окрашивания не должно превышать пятно на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2%).

Имидазол.

Испытание проводят методом ТСХ.

Испытуемый раствор. 0,5 г субстанции растворяют в спирте 96% и разбавляют спиртом 96% до 10 мл.

Раствор сравнения. 0,01 г стандартного образца имидазола растворяют в спирте 96% и разбавляют спиртом 96% до 10 мл. 1 мл полученного раствора разбавляют спиртом 96% до 10 мл.

10 мкл (500 мкг) испытуемого раствора наносят на пластинку со слоем силикагеля F254. Рядом в качестве свидетеля наносят 10 мкл (1 мкг) раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру со смесью растворителей раствор аммиака концентрированный 25% - пропанол - толуол (1:20:180) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной фазы дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе и выдерживают в течение 15 мин. в камере с парами хлора.

Пятно, соответствующее имидазолу на хроматограмме испытуемого раствора, по совокупности величины и интенсивности окрашивания не должно превышать пятно на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2%).

Потеря в массе при высушивании. Около 0,5 г субстанции (точная навеска) сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5%.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г субстанции (точная навеска) не должна превышать 0,1% и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001% в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС "Остаточные органические растворители".

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС "Микробиологическая чистота".

Количественное определение. Около 0,3 г субстанции (точная навеска) растворяют в 80 мл уксусной кислоты ледяной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до зеленого окрашивания (индикатор - 0,2 мл 0,2% раствора п-нафтолбензеина).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 34,49 мг $C_{22}H_{17}ClN_2$.

Хранение. *Список Б.* В сухом, защищенном от света месте [7].

Анализ производных никотиновой и изоникотиновой кислот

В медицинской практике находят широкое применение лекарственные препараты – производные никотиновой (кислота никотиновая, никотинамид, диэтиламид никотиновой кислоты и др.) и изоникотиновой кислот (изониазид, фтивазид и др.). В процессе занятия, исходя из физических и химических свойств препаратов, необходимо освоить способы оценки качества изучаемых лекарственных препаратов.

Методические указания для студентов

1. Самоподготовка к занятию.

1.1. В процессе самоподготовки необходимо изучить:

- формулы, латинские, международные, русские и химические названия лекарственных веществ, производных никотиновой (кислота никотиновая, никотинамид, диэтиламид никотиновой кислоты и др.) и изоникотиновой кислот (изониазид, фтивазид и др.), применяемых в медицинской практике;
- способы получения лекарственных веществ, производных никотиновой и изоникотиновой кислот, применяемых в медицинской практике;
- физико-химические свойства и реакции идентификации соединений, производных никотиновой (кислота никотиновая, никотинамид, диэтиламид никотиновой кислоты и др.) и изоникотиновой кислот (изониазид, фтивазид и др.);
- методы испытания на чистоту лекарственных веществ, производных никотиновой (кислота никотиновая, никотинамид, диэтиламид никотиновой кислоты и др.) и изоникотиновой кислот (изониазид, фтивазид и др.) (общие примеси, специфические примеси);
- методы количественного определения лекарственных веществ, производных никотиновой (кислота никотиновая, никотинамид, диэтиламид никотиновой кислоты и др.) и изоникотиновой кислот (изониазид, фтивазид и др.);
- условия хранения, формы выпуска и применение в медицинской практике лекарственных веществ, производных никотиновой (кислота никотиновая, никотинамид, диэтиламид никотиновой кислоты и др.) и изоникотиновой кислот (изониазид, фтивазид и др.).

1.2. План самоподготовки:

Для овладения указанными знаниями студент должен изучить:

- материал лекций по теме занятия;
- теоретический материал данной методички;
- разделы рекомендуемой литературы;
- решить задачи, представленные в данной методичке.

1.3. Рекомендуемая литература:

А) Обязательная:

- Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч.: Ч.1. Общая фармацевтическая химия; Ч.2. Специальная фармацевтическая химия: Учеб. для вузов. – Пятигорск, 2003.
- Фармацевтическая химия: учеб. Пособие / под ред. А.П. Арзамасцева. – 3-е изд., испр. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006.
- Государственная фармакопея РФ XII / «Издательство «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008.

Б) Дополнительная:

- Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Учебн. литерат. для студентов фармац. вузов и факультетов. / А.П. Арзамасцев, Э.Н. Аксенова, О.П. Андрианова и др. – М.: Медицина, 2001.

1.4. Контрольные вопросы:

1. Напишите латинское название и химические формулы лекарственных веществ – производных никотиновой (кислота никотиновая, никотинамид, диэтиламид никотиновой кислоты и др.) и изоникотиновой кислот (изониазид, фтивазид и др.).
2. Какие способы получения лекарственных веществ производных никотиновой (кислота никотиновая, никотинамид, диэтиламид никотиновой кислоты и др.) и изоникотиновой кислот (изониазид, фтивазид и др.) Вам известны? Чего общего в их химической структуре и физических свойствах и в чем отличия?
3. Какова общая химическая структура производных никотиновой и изоникотиновой кислот?
4. Напишите структурные формулы и укажите общие функциональные группы в их структуре кислоты никотиновой, никотинамида, диэтиламида никотиновой кислоты, изониазида, фтивазида и др..
5. Какими качественными реакциями устанавливают подлинность кислоты никотиновой, никотинамида, диэтиламида никотиновой кислоты, изониазида, фтивазида и др.? Напишите уравнения реакций.

6. Какими качественными реакциями можно отличить производные никотиновой и изоникотиновой кислот друг от друга?
7. Наличие каких примесей устанавливают у лекарственных веществ производных никотиновой и изоникотиновой кислот? Какие методы для этого используются?
8. Как количественно определяют производные никотиновой и изоникотиновой кислот?
9. Как применяют в медицинской практике производные никотиновой и изоникотиновой кислот?
10. Какие условия должны быть соблюдены при хранении производных никотиновой и изоникотиновой кислот?
11. Какие лекарственные формы производных никотиновой и изоникотиновой кислот Вам известны?

1.5. Задачи для самостоятельного решения:

1) № 2.1.37. Приведите уравнения реакций количественного определения *диэтиламида никотиновой кислоты* (M_r 178,24) методом Кьельдаля. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования).

Рассчитайте молярную массу эквивалента, титр по определяемому веществу, содержание диэтиламида никотиновой кислоты в анализируемом образце, если на титрование навески массой 0,3142 пошло 7,8 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты ($K=0,99$) [5].

2) № 2.1.49б. Приведите уравнения реакций количественного определения *изониазида* (M_r 137,14) методом иодиметрии.

Рассчитайте содержание изониазида в анализируемом образце, если на титрование избытка 0,1 М раствора иода ($K=1,01$), добавленного в количестве 50,0 мл к навеске массой 0,1078 г, пошло 19,2 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата ($K=0,99$), в контрольном опыте – 51,0 мл того же титранта [5].

3) № 2.2.6в. Приведите уравнения реакций количественного определения *изониазида* (M_r 137,14) *в таблетках* методом иодиметрии.

Рассчитайте содержание изониазида в таблетках по 0,3 г, если навеску порошка растертых таблеток массой 0,1984 г поместили в мерную колбу вместимостью 100,0 мл, довели водой до метки, отфильтровали. К 50,0 мл фильтрата добавили 50,0 мл 0,1 М раствора иода ($K = 0,98$), на титрование избытка которого в основном опыте пошло 30,7 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата ($K=1,02$). На титрование контрольного опыта пошло 48,0 мл того же титранта. Масса 20 таблеток 10,2480 г [5].

4) **№ 2.3.4а.** Приведите уравнения реакций количественного определения ингредиентов лекарственной формы: ***Кислоты аскорбиновой 0,1; Кислоты никотиновой 0,05; Сахара 0,25.***

Оцените качество приготовления лекарственной формы согласно приказу № 305, если на суммарное титрование кислоты никотиновой (M_r 123,11) и кислоты аскорбиновой (M_r 176,13) в навеске порошка массой 0,1 г израсходовано 2,6 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида ($K=1,02$). На титрование кислоты аскорбиновой в навеске массой 0,1 г пошло 3,1 мл 0,1 М раствора иода ($K=1,0$) [5].

5) **№ 2.2.3в.** Приведите уравнения реакций количественного определения ***фтивазида*** (M_r 289,29) ***в таблетках*** методом неводного титрования.

Рассчитайте содержание фтивазида в таблетках, если на титрование навески порошка растертых таблеток массой 0,1521 г в основном опыте пошло 5,25 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты ($K=1,02$), в контрольном опыте - 0,4 мл того же титранта. Масса 20 таблеток - 6,214 г [5].

2. Работа на занятии.

2.1. Объекты исследования: см.раздел «Лабораторная работа»

2.2. Цель занятия:

- изучить свойства, реакции идентификации и методы количественного определения лекарственных веществ, производных никотиновой и изоникотиновой кислот;
- приобрести практические навыки по оценке качества лекарственных веществ, производных никотиновой и изоникотиновой кислот, по внешнему виду, подлинности, испытаниям на чистоту и количественному содержанию;
- освоить методы количественного определения на примере лекарственных веществ, производных никотиновой и изоникотиновой кислот.

2.2.1. В процессе занятия студент должен закрепить следующие знания:

- формулы, латинские, международные, русские и химические названия лекарственных веществ, производных никотиновой и изоникотиновой кислот, применяемых в медицинской практике;
- способы получения лекарственных веществ, производных никотиновой и изоникотиновой кислот, применяемых в медицинской практике;
- физико-химические свойства и реакции идентификации соединений, производных никотиновой и изоникотиновой кислот;

- методы испытания на чистоту лекарственных веществ, производных никотиновой и изоникотиновой кислот (общие примеси, специфические примеси);
- методы количественного определения лекарственных веществ, производных никотиновой и изоникотиновой кислот;
- условия хранения и применение в медицинской практике лекарственных веществ, производных никотиновой и изоникотиновой кислот.

2.2.2. В процессе занятия студент должен приобрести следующие практические умения:

- выполнять реакции идентификации соединений, производных никотиновой и изоникотиновой кислот;
- выполнять испытания на чистоту лекарственных веществ, производных никотиновой и изоникотиновой кислот (общие примеси, специфические примеси);
- рассчитывать теоретический объем титранта для количественного определения лекарственных веществ производных никотиновой и изоникотиновой кислот;
- проводить количественное определение лекарственных веществ, производных никотиновой и изоникотиновой кислот;
- проводить расчет содержания действующих веществ в лекарственных препаратах;
- делать правильное заключение по результатам проведенного анализа.

2.3. План занятия:

1. Проверка подготовленности к занятию:
 - по билетам входного контроля;
 - по тестовым заданиям;
 - методом опроса;
 - решением ситуационных задач.
2. Коррекция исходного уровня знаний студентов и постановка задач.
3. Распределение индивидуальных заданий.
4. Самостоятельная работа и оформление протоколов.
5. Итоговый контроль.

2.4. Самостоятельная работа студентов:

Задание 1. Провести общие и частные реакции подлинности на лекарственные вещества производные никотиновой и изоникотиновой кислот.

Задание 2. Каждый студент получает для анализа индивидуальный препарат. Необходимо: выполнить фармакопейный анализ выданного индивидуального образца в соответствии с требованиями НД (по заданию преподавателя).

Задание 3. Оформить отчет и протокол анализа.

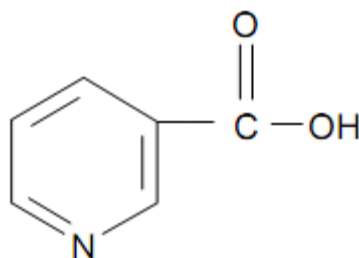
2.5. Итоговый контроль:

Оформленный студентом отчет и протокол анализа проверяется преподавателем.

Студент проходит собеседование по контролю усвоения теоретических вопросов и овладению практическими умениями.

Представители группы Производные никотиновой кислоты

Acidum nicotinicum. Кислота никотиновая



Пиридин-3-карбоновая кислота

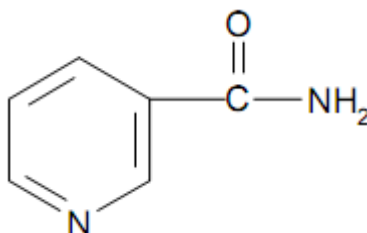
Белый кристаллический порошок.

Трудно растворим в холодной воде, растворим в горячей воде, растворах кислот и щелочей.

Формы выпуска: порошок, таблетки, раствор для инъекций.

Витамин PP [2].

Nicotinamidum. Никотинамид



Амид кислоты никотиновой

Белый кристаллический порошок.

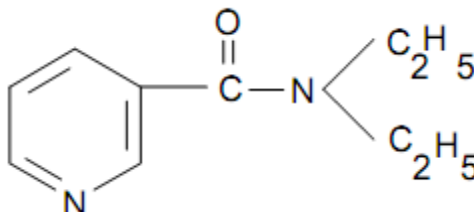
Легко растворим в воде, спирте, растворах кислот и щелочей.

Лекарственные формы: таблетки, раствор для инъекций.

Витамин PP [2].

Diaethylamidum acidi nicotini.

Диэтиламид никотиновой кислоты



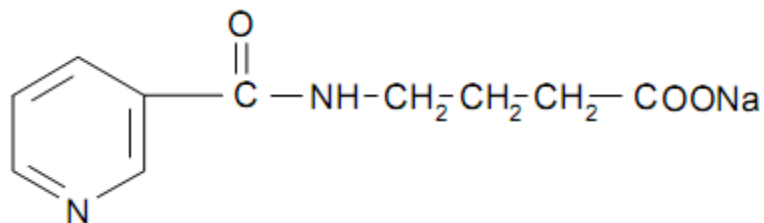
Маслянистая жидкость желтого цвета со своеобразным запахом

Смешивается с водой и спиртом.

Лекарственная форма: 25% раствор под названием “Cordiaminum. Кордиамин”.

Аналептик [2].

Picamilonum. Пикамилон



Натриевая соль N-никотиноил-4-аминомасляной кислоты

Белый кристаллический порошок.

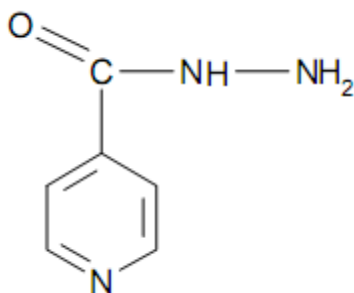
Легко растворим в воде и спирте, практически не растворим в хлороформе.

Лекарственная форма: таблетки.

Ноотроп [2].

Производные изоникотиновой кислоты

Isoniazidum. Изониазид



Гидразид изоникотиновой кислоты

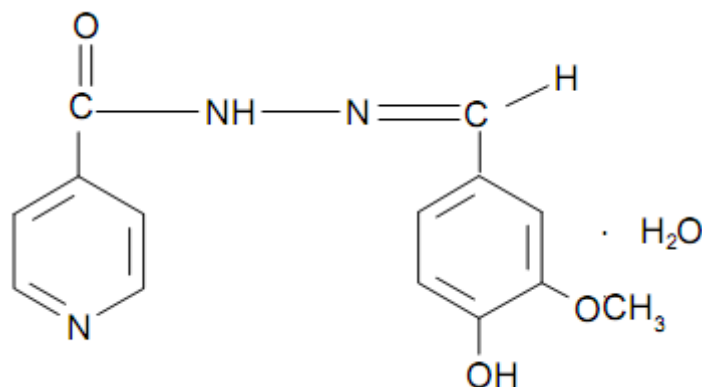
Белый кристаллический порошок без запаха.

Легко растворим в воде, кислотах и щелочах, трудно – в спирте.

Лекарственные формы: таблетки, раствор для инъекций.

Противотуберкулезное средство [2].

Phthivazidum. Фтивазид



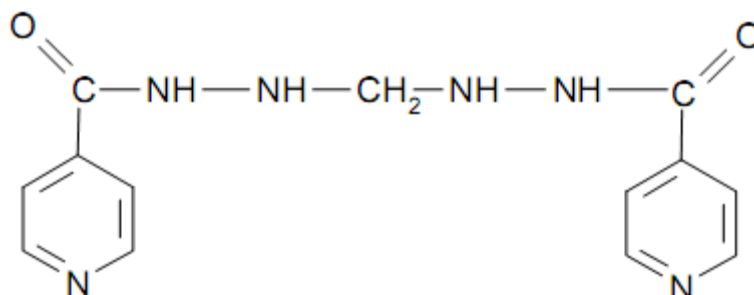
3-Метокси-4-оксибензилиденгидразид изоникотиновой кислоты

Светло-желтый или желтый мелкокристаллический порошок со слабым запахом ванилина.

Очень мало растворим в воде, легко растворим в растворах кислот и щелочей с усилением окрашивания.

Лекарственная форма: таблетки [2].

Methazidum. Метазид



2,2-Метилен-бис-гидразид кислоты изоникотиновой

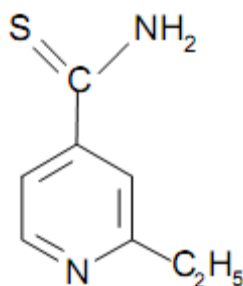
Белый или белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок.

Практически не растворим в воде, спирте и хлороформе, легко растворим в разведенных неорганических кислотах.

Лекарственная форма: таблетки.

Противотуберкулезное средство [2].

Ethionamidum. Этионамид



2-этилпиридин-4-карботиоамид или 2-этил-4-тиокарбамоил-4-пиридин

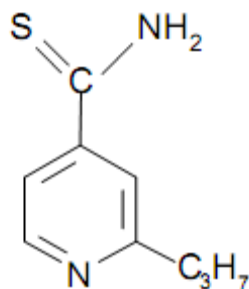
Желтый кристаллический или мелкокристаллический порошок.

Практически не растворим в воде, растворим в метаноле, мало растворим в этаноле, очень мало растворим в эфире.

Лекарственная форма: драже.

Противотуберкулезное средство [2].

Protionamidum. Протионамид



2-Пропил-4-пиридинкарботиоамид

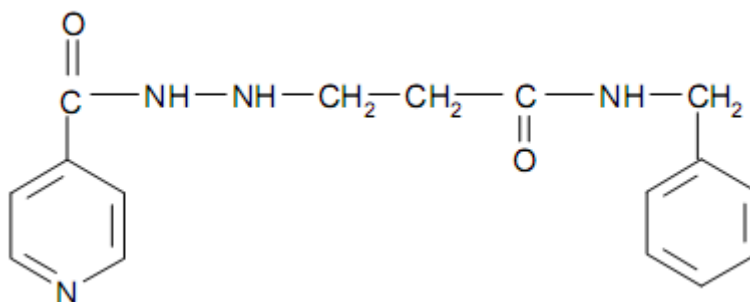
Желтый кристаллический или мелкокристаллический порошок.

Практически нерастворим в воде, растворим в метаноле, мало растворим в этаноле, очень мало растворим в эфире.

Лекарственная форма: драже.

Противотуберкулезное средство [2].

Nialamidum. Ниаламид



2-(2¹-Бензилкарбамоил)-этилгидразид изоникотиновой кислоты

Белый или белый со слабым желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок.

Мало растворим в воде, трудно – в спирте.

Лекарственная форма: таблетки.

Антидепрессант [2].

Лабораторная работа

ОБЪЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ: кислота никотиновая – *acidum nicotinicum*, никетамид (диэтиламид никотиновой кислоты, 25% водный раствор – кордиамин) – *nikethamidum (diaethylamidum acidi nicotinicum, 25% sol cordiaminum)*, никотинамид – *nicotinamidum*

Установление подлинности (общие реакции):

С 2,4-динитрохлорбензолом. К 0,01–0,05 г лекарственного вещества (кислоты никотиновой, никотинамида) или к 2–3 каплям кордиамина прибавляют 0,05 г 2,4-динитрохлорбензола, 3 мл 95% этанола и кипятят в течение 2–3 мин. После охлаждения прибавляют 2 капли раствора натрия гидроксида и наблюдают эффект реакции (никотиновая кислота – бурно-красное окрашивание; никотинамид – фиолетовое окрашивание).

С раствором меди (II) сульфата и аммония роданида. 0,02–0,03 г лекарственного вещества растворяют в 0,5 мл воды (или берут 0,5 мл кордиамина), прибавляют 2–3 капли раствора меди (II) сульфата, перемешивают и наблюдают эффект реакции. Затем прибавляют 2–3 капли раствора аммония роданида и вновь наблюдают эффект.

С раствором натрия гидроксида. 0,1 г лекарственного вещества или 0,5 мл раствора кордиамина нагревают с 2 мл раствора натрия гидроксида. Наблюдают эффект реакции.

Реакция с реактивом Драгендорфа. 0,05 г лекарственного вещества растворяют в 0,5 мл воды (или берут 0,5 мл кордиамина), прибавляют 1–2 капли реактива Драгендорфа и наблюдают эффект реакции [10;26;41].

Специфические реакции подлинности

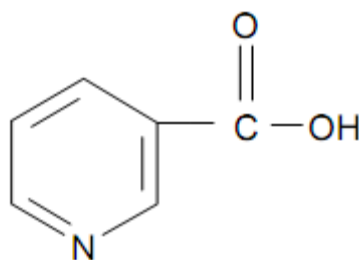
Кислота никотиновая

1. 0,03 г лекарственного вещества растворяют в 3 мл горячей воды, прибавляют 5 капель раствора меди (II) ацетата; выпадает осадок голубого цвета.

2. 0,03 г лекарственного вещества растворяют в 2–3 мл горячей воды, прибавляют 0,5 мл раствора натрия ацетата, 0,5 мл раствора меди (II) сульфата; образуется осадок голубого цвета [10;26;41].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: никотиновая кислота (субстанция)

ГФ X, Ст.19



Пиридинкарбоновая-3 кислота

$C_6H_5NO_2$

М. в. 123,11

Описание. Белый кристаллический порошок без запаха, слабокислого вкуса.

Подлинность.

1. 0,1 г препарата нагревают с 0,1 г безводного карбоната натрия; развивается запах пиридина.
2. К 3 мл теплого раствора препарата (1:100) приливают 1 мл раствора сульфата меди; выпадает осадок синего цвета.
3. К 10 мл такого же раствора прибавляют 0,5 мл раствора сульфата меди и 2 мл раствора роданида аммония; появляется зеленое окрашивание.

Температура плавления 234-238°C.

Прозрачность и Цветность раствора. 0,2 г препарата растворяют при нагревании в 10 мл воды; раствор должен быть прозрачным и бесцветным.

Потеря в массе при высушивании. Около 0,5 г препарата (точная навеска) сушат при температуре 100-105 °C до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5%.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 0,5 г препарата не должна превышать 0,1% и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001% в препарате).

Хлориды. 0,25 г препарата растворяют в 25 мл воды. 10 мл этого раствора должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,02% в препарате).

Сульфаты. 10 мл того же раствора не должны давать реакцию на сульфаты.

Нитраты. К 0,01 г препарата прибавляют 2 мл раствора дифениламина: не должно появляться голубое окрашивание.

2,6-Пиридин-дикарбоновая кислота. 0,1 г препарата растворяют в 10 мл воды, прибавляют 0,5 мл свежеприготовленного 5% раствора сульфата закиси железа. Окраска раствора не должна быть интенсивнее эталона № 5а.

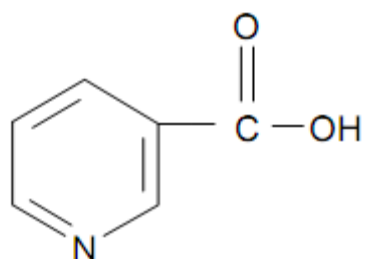
Количественное определение

Около 0,3 г (точная навеска) препарата помещают в коническую колбу емкостью 100 мл, растворяют в 25 мл свежeproкипяченной горячей воды и по охлаждению титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до исчезающего в течение 1-2 минут розового окрашивания (индикатор – фенолфталеин).

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 0,001231 г никотиновой кислоты, которой в препарате должно быть не менее 99,5% в пересчете на сухое вещество [10].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: никотиновая кислота (субстанция)

ГФ XII, ФС 42-0263-07



Пиридин-3-карбоновая кислота

$C_6H_5NO_2$

М.м. 123,11

Содержит не менее 99,5% $C_6H_5NO_2$ в пересчете на сухое вещество.

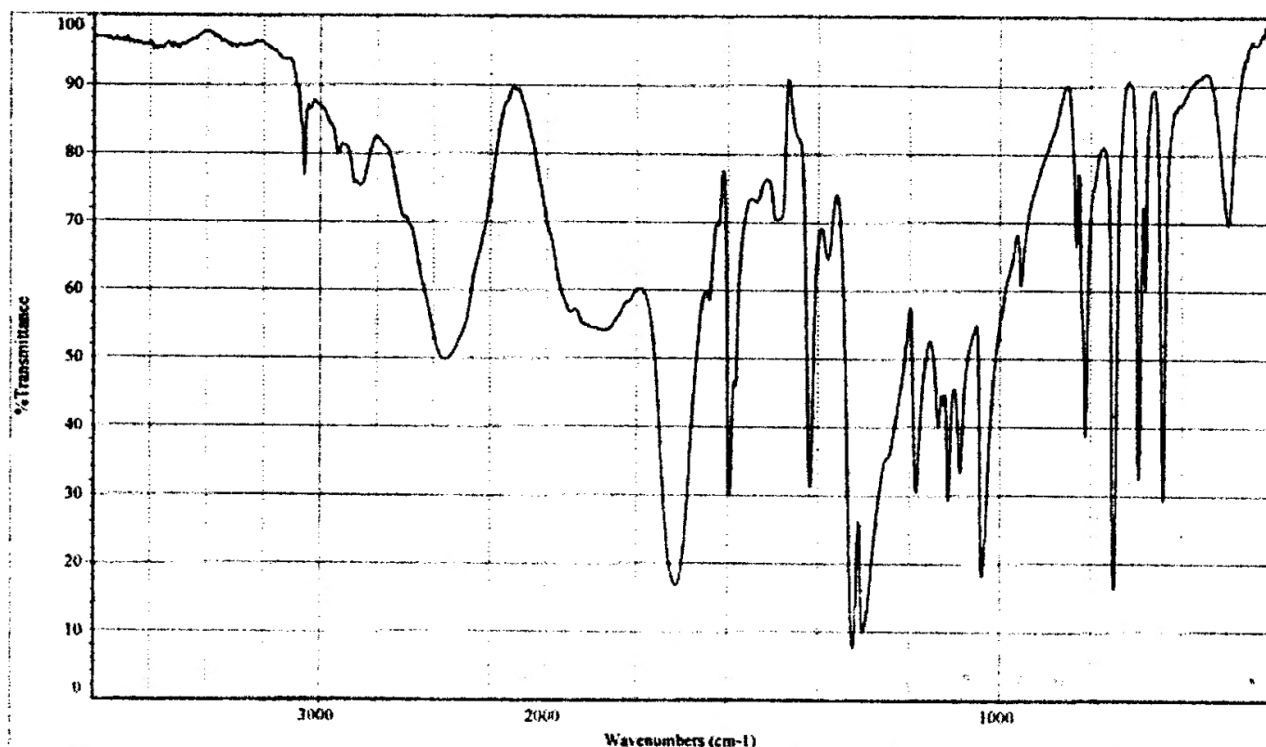
Описание. Белый кристаллический порошок.

Растворимость. Умеренно растворим в воде, растворим в кипящей воде, мало растворим в спирте 96%.

Подлинность.

1. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 cm^{-1} по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра никотиновой кислоты.

2. 0,1 г субстанции растворяют при нагревании на водяной бане в 10 мл воды. К 3 мл полученного раствора прибавляют 1 мл раствора меди ацетата; выпадает осадок синего цвета.



Прозрачность раствора. 0,1 г субстанции растворяют в горячей воде, охлаждают и разбавляют водой до 10 мл. Раствор должен выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на прозрачность раствора, должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном В9.

2,6-Пиридиндикарбоновая и 2,5-Пиридиндикарбоновая кислоты.

0,1 г субстанции растворяют в 10 мл воды, прибавляют 0,5 мл свежеприготовленного 5% раствора железа закисного сульфата; окраска раствора должна быть не интенсивнее эталона Y7.

Посторонние примеси.

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

Раствор сравнения. 0,5 мл испытуемого раствора разбавляют водой до 100 мл.

На линию старта пластинки со слоем силикагеля 60 F254 наносят 5 мкл (100 мкг) испытуемого раствора, 5 мкл (0,5 мкг) и 2,5 мкл (0,25 мкг) раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру со смесью пропанол - муравьиная кислота безводная - вода (17:2:1) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной фазы дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат при температуре от 100 до 105 град. С в течение 10 мин и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Пятно посторонней примеси на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности поглощения не должно превышать пятно на хроматограмме раствора сравнения (0,5 мкг) (не более 0,5%).

Результаты испытания считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (0,25 мкг) четко видно пятно.

Хлориды. 0,25 г субстанции растворяют в 25 мл воды. 10 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,02% в субстанции).

Сульфаты. К 0,5 г субстанции прибавляют 9 мл воды и 1 мл кислоты хлористоводородной разведенной, перемешивают до растворения и прибавляют 1 мл 5% раствора бария хлорида. Раствор должен выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,02% в субстанции).

Нитраты. К 0,01 г субстанции прибавляют 2 мл раствора дифениламина и перемешивают; не должно появляться голубое окрашивание.

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

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1,0 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,1% и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001% в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС "Остаточные органические растворители".

Пирогенность. Тест-доза 5 мг субстанции в 0,5 мл воды для инъекций на 1 кг массы животного.

Испытание проводят для субстанции, предназначенной для приготовления инъекционных лекарственных форм.

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС "Микробиологическая чистота".

Количественное определение. Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 25 мл свежeproкипяченной горячей воды, охлаждают и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до появления розового окрашивания (индикатор - 0,1 мл 1% раствора фенолфталеина), не исчезающего в течение 2 мин.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 12,31 мг $C_6H_5NO_2$.

Хранение. *Список Б.* В сухом, защищенном от света месте [7].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: Nicotinic Acid (Pharmaceutical Substances)

British Pharmacopoeia 2009 Volume I & II

$C_6H_5NO_2$

123.1 59-67-6

Action and use. Component of vitamin B.

Preparation. Nicotinic Acid Tablets

Ph Eur

DEFINITION. Nicotinic acid contains not less than 99.5 per cent and not more than the equivalent of 100.5 per cent of pyridine-3-carboxylic acid, calculated with reference to the dried substance.

CHARACTERS. A white or almost white, crystalline powder, soluble in boiling water and in boiling alcohol, sparingly soluble in water. It dissolves in dilute solutions of the alkali hydroxides and carbonates.

IDENTIFICATION.

First identification A, B.

Second identification A, C.

- A. A. Melting point (2.2.14): 234 °C to 240 °C.
- B. B. Examine by infrared absorption spectrophotometry (2.2.24), comparing with the spectrum obtained with *nicotinic acid CRS*.
- C. C. Dissolve about 10 mg in 10 ml of *water R*. To 2 ml of the solution add 2 ml of *cyanogens bromide solution R* and 3 ml of a 25 g/l solution of *aniline R* and shake. A yellow colour develops.

TESTS.

Related substances. Examine by thin-layer chromatography (2.2.27), using *silica gel GF254 R* as the coating substance.

Test solution Dissolve 0.5 g of the substance to be examined in *water R*, warming slightly if necessary, and dilute to 25 ml with the same solvent.

Reference solution Dilute 0.5 ml of the test solution to 100 ml with *water R*.

Apply separately to the plate 5 µl of each solution. Develop over a path of 15 cm using a mixture of 5 volumes of *water R*, 10 volumes of *anhydrous formic acid R* and 85 volumes of *propanol R*. Dry the plate at 100 °C to 105 °C for 10 min and examine in ultraviolet light at 254 nm. Any spot in the chromatogram obtained with the test solution, apart from the principal spot, is not more intense than the spot in the chromatogram obtained with the reference solution (0.5 per cent).

Chlorides (2.4.4). Dissolve 0.25 g in *water R*, heating on a water-bath, and dilute to 15 ml with the same solvent. The solution complies with the limit test for chlorides (200 ppm).

Heavy metals (2.4.8). 1.0 g complies with limit test C for heavy metals (20 ppm). Prepare the standard using 2 ml of *lead standard solution (10 ppm Pb) R*.

Loss on drying (2.2.32). Not more than 1.0 per cent, determined on 1.000 g by drying in an oven at 105 °C for 1 h.

Sulphated ash (2.4.14). Not more than 0.1 per cent, determined on 1.0 g.

ASSAY. Dissolve 0.250 g in 50 ml of *water R*. Titrate with 0.1 M sodium hydroxide, using 0.25 ml of *phenolphthalein solution R* as indicator, until a pink colour is obtained. Carry out a blank titration.

1 ml of 0.1 M sodium hydroxide is equivalent to 12.31 mg of C₆H₅NO₂.

STORAGE. Store protected from light [40].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: Nicotinic Acid Tablets

British Pharmacopoeia 2009 Volume III Formulated Preparations: Specific Monographs

General Notices

DEFINITION. Nicotinic Acid Tablets contain Nicotinic Acid.

The tablets comply with the requirements stated under Tablets and with the following requirements.

Content of nicotinic acid, C₆H₅NO₂. 92.5 to 107.5% of the stated amount.

IDENTIFICATION.

- A. Carry out the method for *thin-layer chromatography*, Appendix III A, using *silica gel GF254* as the coating substance and a mixture of 8 volumes of *water*, 45 volumes of *ethanol (96%)* and 48 volumes of *chloroform* as the mobile phase. Apply separately to the plate 5 µl of each of the following solutions. For solution (1) shake a quantity of the powdered tablets containing 50 mg of Nicotinic Acid with 50 ml of hot *ethanol (96%)*, filter and allow the filtrate to cool. Solution (2) contains 0.1% w/v of *nicotinic acid* in *ethanol (96%)*. After removal of the plate, allow it to dry in air and examine under *ultraviolet light (254 nm)*. The spot in the chromatogram obtained with solution (1) corresponds to that in the chromatogram obtained with solution (2).

- B. Shake a quantity of the powdered tablets containing 0.1 g of Nicotinic Acid with *ethanol (96%)*, filter and evaporate the filtrate to dryness. To the residue add 10 mg of *citric acid* and 0.15 ml of *acetic anhydride* and heat on a water bath. A reddish-violet colour is produced.
- C. Triturate a quantity of the powdered tablets containing 50 mg of Nicotinic Acid with 10 ml of *water* and filter. To 2 ml of the filtrate add 6 ml of *cyanogen bromide solution* and 1 ml of a 2.5% v/v solution of *aniline*. A golden yellow colour is produced.

ASSAY. Weigh and powder 20 tablets. To a quantity of the powder containing 0.3 g of Nicotinic Acid add 40 ml of hot *ethanol (96%)*, previously neutralised to *phenolphthalein solution R1*, and shake. Allow to stand for 15 minutes, swirling occasionally, and then shake for 10 minutes. Filter through absorbent cotton and wash the filter with *ethanol (96%)*. Add 50 ml of *carbon dioxide-free water* and titrate with 0.1M *sodium hydroxide VS* using *phenol red solution* as indicator. Each ml of 0.1M *sodium hydroxide VS* is equivalent to 12.31 mg of $C_6H_5NO_2$ [40].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: *раствор кислоты никотиновой 1% для инъекций.*

Описание. Прозрачная бесцветная жидкость.

Механические включения. Препарат должен выдерживать требования, указанные в инструкции по контролю на механические включения инъекционных средств (РД-42-501-98)

Номинальный объем. Номинальный объем 1 мл. Объем заполнения 1,10 мл. Определение проводят по ГФ XI, вып. 2, с. 140.

pH. Значение pH должно быть от 5,0 до 7,0 (потенциометрически)

Прозрачность и Цветность. Раствор должен быть прозрачным и бесцветным (Определение проводят по ГФ XI, вып. 1, с. 194, 198)

Посторонние примеси (по требованию преподавателя).

Определение 2,5-пиридиндикарбоновой кислоты. К 5 мл раствора прибавляют 0,25 мл свежеприготовленного 5% раствора железа (II) сульфата; окраска раствора не должна быть интенсивнее эталона № 6б

Подлинность.

1. Ультрафиолетовый спектр поглощения испытуемого раствора, приготовленного для количественного определения, в области от 230 нм до 300 нм должен иметь максимум при длине волны 261 ± 2 нм. Для построения спектра поглощения измеряют значения оптической

плотности 0,0005 % раствора кислоты никотиновой в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты в интервале 230–300 нм; в области максимума (258–263 нм) измерения проводят с шагом 1–2 нм. Данные заносят в таблицу и используют для построения спектра в координатах $D - \lambda$.

2. К 3 мл препарата, подогретого до 40⁰С - 50⁰С, прибавляют 1 мл раствора меди сульфата; выпадает осадок синего цвета.

Количественное определение. 20 мл препарата помещают в мерную колбу емкостью 100 мл, прибавляют 2 капли раствора фенолфталеина, раствора натра едкого (0,1 моль/л) до розового окрашивания, 20 мл 5% раствора меди сульфата и оставляют на 10 минут, после чего доводят объем раствора водой до метки. Раствор фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата.

Метод косвенной йодометрии: 25 мл фильтрата помещают в коническую колбу с притертой пробкой емкостью 100-150 мл, прибавляют 5 мл кислоты хлористоводородной разведенной, 1 г калия йодида, колбу закрывают пробкой и оставляют в темном месте на 10 минут. Выделившийся йод титруют 0,1 моль/л раствором натрия тиосульфата (индикатор – крахмал). Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия тиосульфата соответствует 0,02462 г кислоты никотиновой, которой в 1 мл препарата должно быть от 0,0097 до 0,0103 г.

Метод комплексонометрии: 25 мл фильтрата помещают в колбу емкостью 250 мл, прибавляют 50 мл воды, по каплям раствор аммиака 25% до растворения выпадающего осадка, индикаторную смесь мурексида (20-50 мг) и титруют 0,05 моль/л раствором трилона Б до фиолетового окрашивания. Параллельно проводят контрольный опыт.

Спектрофотометрический метод:

Вариант: 1 мл препарата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора 0,1 М раствором кислоты хлористоводородной до метки и перемешивают. 10 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем до метки тем же растворителем и перемешивают. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 261 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора РСО кислоты никотиновой. В качестве раствора сравнения используют 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной. Содержание кислоты никотиновой в 1 мл препарата в граммах вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot 100 \cdot 100 \cdot a_0 \cdot 1}{D_0 \cdot 1 \cdot 100 \cdot 100 \cdot 10} = \frac{D_1 \cdot a_0}{D_0 \cdot 10},$$

где D_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

D_0 – оптическая плотность раствора РСО кислоты никотиновой;

a_0 – масса РСО кислоты никотиновой, г.

Содержание кислоты никотиновой в 1 мл препарата должно быть от 0,0097 до 0,0103 г.

Примечание: Приготовление РСО кислоты никотиновой. Около 0,05 г (точная масса) кислоты никотиновой помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и растворяют в 80 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной, доводят до метки тем же растворителем и перемешивают. 1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят тем же растворителем до метки и перемешивают.

2 вариант: 0,5 мл раствора препарата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем до метки 0,1 М раствором кислоты хлороводородной и перемешивают (р-р А). 5 мл р-ра А переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем до метки 0,1 М раствором кислоты хлороводородной и перемешивают.

Измеряют оптическую плотность раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 261 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора РСО кислоты никотиновой. В качестве раствора сравнения используют 0,1 М раствор кислоты хлороводородной.

Содержание кислоты никотиновой (X , г) в 1 мл препарата вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot a_0}{D_0 \cdot 10},$$

где D_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

D_0 – оптическая плотность раствора РСО никотиновой кислоты;

a_0 – навеска РСО кислоты никотиновой, г (0,05 г).

Содержание $C_6H_5NO_2$ (кислоты никотиновой) в 1 мл препарата должно быть от 0,0097 до 0,0103 г.

Приготовление раствора РСО. Около 0,05 г (т.н.) кислоты никотиновой (ФС 42-2357-94) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и растворяют в 80 мл 0,1 М раствора кислоты хлороводородной, доводят этим же раствором до метки и перемешивают. 1 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят до метки 0,1 М раствором кислоты хлороводородной [6;26;41].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: *раствор Кордиамина 250 мг/мл для инъекций. Раствор диэтиламида кислоты никотиновой 25% для инъекций (Solutio cordiamini 25 % pro injectionibus)*

ФС 42-3557-98

Описание. Прозрачная, бесцветная или слегка окрашенная жидкость со своеобразным запахом.

Механические включения. Препарат должен выдерживать требования, указанные в инструкции по контролю на механические включения инъекционных средств (РД-42-501-98)

Прозрачность и Цветность. Раствор должен быть прозрачным и бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном №76

Номинальный объем. Препарат должен выдерживать требования ГФ XI, вып. 2, с. 140.

pH. Значение pH должно быть в пределах от 6,0 до 8,0 (потенциометрически)

Подлинность.

1. УФ-спектры поглощения растворов препарата и РСО диэтиламида кислоты никотиновой, приготовленные для количественного определения, в области 220-350 нм имеют максимум и минимум при одних и тех же длинах волн. Для построения спектра поглощения измеряют значения оптической плотности раствора диэтиламида кислоты никотиновой в 0,01 М р-ре хлороводородной кислоты в интервале 220–350 нм; в области максимума (260–268 нм) измерения проводят с шагом 1–2 нм. Данные заносят в таблицу и используют для построения спектра в координатах $D - \lambda$.

2. К 2 мл препарата прибавляют 3 мл раствора гидроксида натрия и доводят до кипения; выделяется диэтиламин, обнаруживаемый по характерному запаху.

3. К 2 мл препарата прибавляют 5 мл раствора сульфата меди; появляется синее окрашивание. При добавлении 3 мл раствора аммония тиоцианата образуется ярко-зеленый осадок.

Количественное определение.

Спектрофотометрический метод 1: 1 мл препарата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной, перемешивают и доводят объем до метки тем же растворителем. 1 мл полученного раствора переносят в мерную

колбу вместимостью 200 мл и доводят до метки 0,01 м раствором кислоты хлористоводородной, перемешивают. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 264 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, используя в качестве раствора сравнения 0,01 М раствор кислоты хлористоводородной.

Параллельно в тех же условиях измеряют оптическую плотность раствора РСО диэтиламида кислоты никотиновой.

Содержание диэтиламида кислоты никотиновой в г в 1 мл вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot 100 \cdot 200 \cdot a_0 \cdot 1}{D_0 \cdot 1 \cdot 200 \cdot 200 \cdot 1} = \frac{D_1 \cdot a_0}{D_0 \cdot 2}$$

где D_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

D_0 – оптическая плотность раствора РСО диэтиламида кислоты никотиновой;

a_0 – масса РСО диэтиламида кислоты никотиновой, г.

Содержание диэтиламида кислоты никотиновой в 1 мл препарата должно быть от 0,240 до 0,260

Примечание: Приготовление раствора РСО диэтиламида кислоты никотиновой. Около 0,5 г (точная масса) диэтиламида кислоты никотиновой помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 100 мл 0,01М раствора кислоты хлористоводородной, перемешивают и доводят объем до метки тем же растворителем. 1 мл полученного раствора разводят тем же растворителем в мерной колбе вместимостью 200 мл.

Спектрофотометрический метод 2: 0,5 мл раствора препарата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем до метки 0,01 М раствором кислоты хлороводородной и перемешивают (р-р А). 0,5 мл р-ра А переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем до метки 0,01 М раствором кислоты хлороводородной и перемешивают.

Измеряют оптическую плотность раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 264 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора РСО диэтиламида кислоты никотиновой.

В качестве раствора сравнения используют 0,01 М раствор кислоты хлороводородной.

Содержание диэтиламида кислоты никотиновой (X, г) в 1 мл препарата вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot a_0}{D_0 \cdot 2}$$

где D_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

D_0 – оптическая плотность раствора РСО диэтиламида кислоты никотиновой;

a_0 – навеска РСО диэтиламида кислоты никотиновой, г (0,5 г).

Содержание $C_{10}H_{14}N_2O$ (диэтиламида кислоты никотиновой) в 1 мл препарата должно быть от 0,240 до 0,260 г.

Приготовление раствора РСО. Около 0,5 г (т.н.) диэтиламида кислоты никотиновой (ФС 42-2992-93) в пересчете на сухое вещество помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 70 мл 0,01 М раствора кислоты хлороводородной, перемешивают, доводят этим же раствором до метки и перемешивают. 1 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 200 мл, доводят до метки 0,01 М раствором кислоты хлороводородной и перемешивают.

Рефрактометрический метод: Испытуемый препарат и стакан с водой очищенной помещают возле рефрактометра в сосуд с водой температуры 20⁰С на 1 час. На призму рефрактометра наносят несколько капель воды и по шкале находят показатель преломления. Призму вытирают досуха и наносят несколько капель испытуемого раствора, находят показатель преломления. Измерение повторяют 3-4 раза, каждый раз беря новую порцию препарата. Для расчета берут среднее из всех определений. Содержание диэтиламида кислоты никотиновой (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{n - n_0}{0,002 \cdot 100},$$

где n – показатель преломления препарата;

n_0 – показатель преломления препарата;

0,002 – величина прироста показателя преломления при увеличении концентрации диэтиламида кислоты никотиновой на 1% [26;41].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма

Состав:

Кислоты никотиновой.....	1,0 г
Натрия гидрокарбоната.....	0,7 г
Воды очищенной	до 100 мл
Acidi nicotiniци	1,0 g
Natrii hydrocarbonici	0,7 g
Aqua purificata	ad 100 ml

Подлинность.

1. К 0,15 мл лекарственной формы прибавляют 0,2 г NaHCO_3 , 1–2 мл хлороформа, 5–6 капель роданобромидного реактива и 2 мл 1 % раствора новокаина. Появляется желтое окрашивание.

2. К 1 мл лекарственной формы прибавляют 2 кристалла ацетата меди. Появляется сине-голубой осадок.

Количественное определение. 5 мл препарата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 2 капли раствора фенолфталеина и дотитровывают 0,1 М раствором натрия гидроксида до слабо-розового окрашивания, добавляют 5 мл 5 % раствора сульфата меди и оставляют на 10 мин, после чего доводят объем раствора водой до метки. Раствор фильтруют, отбрасывая первые 15 мл фильтрата. 25 мл фильтрата помещают в коническую колбу на 100 мл с притертой пробкой, прибавляют 5 мл разведенной соляной кислоты, 1 г йодида калия, колбу закрывают пробкой и оставляют в темном месте на 10 мин. Выделившийся йод титруют 0,1 М раствором тиосульфата натрия (индикатор – крахмал) до появления светло-розового окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт: 5 мл воды помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 2 капли раствора фенолфталеина и дотитровывают 0,1 М раствором натрия гидроксида до слабо-розового окрашивания. Добавляют 5 мл 5% раствора сульфата меди, доводят объем раствора водой до метки. 25 мл раствора помещают в коническую колбу на 100 мл, прибавляют 5 мл разведенной соляной кислоты, 1 г йодида калия и титруют 0,1 М раствором тиосульфата натрия (индикатор – крахмал) до появления светло-розового окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора тиосульфата натрия соответствует 0,02462 г $\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$ (кислоты никотиновой).

$$X = \frac{(V_k - V_0) \cdot k \cdot T \cdot P \cdot w}{D_0 \cdot a_1},$$

где X – содержание кислоты никотиновой, г/100 мл;

V_k – объем 0,1 н раствора тиосульфата натрия, пошедшего на титрование избытка раствора йода, мл;

V_0 – объем 0,1 н раствора тиосульфата натрия, пошедшего на титрование контрольного опыта, мл;

V_2 – объем аликвотной части разведения, взятый для определения, мл (25 мл);

k – поправочный коэффициент к титру раствора тиосульфата натрия;

T – титр по определяемому веществу (0,02462 г/мл);

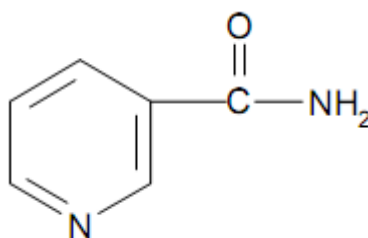
W – объем раствора препарата первого разведения (50 мл);

P – объем лекарственной формы (100 мл);

a – объем лекарственной формы, взятый для определения (5 мл) [6;13;26;41].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: Никотинамид (Nicotinamidum)
(субстанция)

ГФ X, Ст.452



Амид никотиновой кислоты

$C_6H_6N_2O$

М. в. 122,13

Описание. Белый мелкокристаллический порошок, с очень слабым запахом, горьковатого вкуса.

Растворимость. Легко растворим в воде и спирте, растворим в глицерине, очень мало растворим в эфире и хлороформе.

Подлинность. 0,1 г препарата нагревают с 0,1 г карбоната натрия, развивается запах пиридина. 0,1 г препарата нагревают с 2 мл 0,1 н раствора едкого натра; развивается запах аммиака.

Температура плавления 128—131°C.

Прозрачность, цветность, реакция раствора. Раствор 0,5 г препарата в 10 мл воды должен быть прозрачным и бесцветным и иметь нейтральную реакцию.

Органические примеси. К 0,2 г препарата прибавляют 5 мл концентрированной серной кислоты и оставляют на 30 минут. Раствор должен быть бесцветным.

Потеря в весе при высушивании. Около 0,5 г препарата (точная навеска) сушат при 100-105°C до постоянного веса. Потеря в весе не должна превышать 0,5%.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 0,5 г препарата не должна превышать 0,1% и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001% в препарате).

Количественное определение. Около 0,15 г предварительно высушенного препарата (точная навеска) растворяют в 20 мл безводной уксусной кислоты и титруют 0,1 н. раствором хлорной кислоты до появления изумрудно-зеленого окрашивания (индикатор - кристаллический фиолетовый).

Параллельно проводят контрольный опыт.

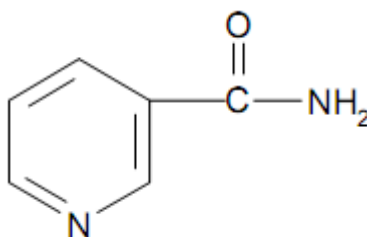
1 мл 0,1 н раствора хлорной кислоты соответствует 0,01221 г $C_6H_6N_2O$, которого в высушенном препарате должно быть не менее 99,0%.

Хранение. В плотно закупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Витамин комплекса В [10].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: *Никотинамид (Nicotinamidum)*
(субстанция)

ГФ XII, ФС 42-0262-07



3-Пиридинкарбоксамид

$C_6H_6N_2O$

М.м. 122,13

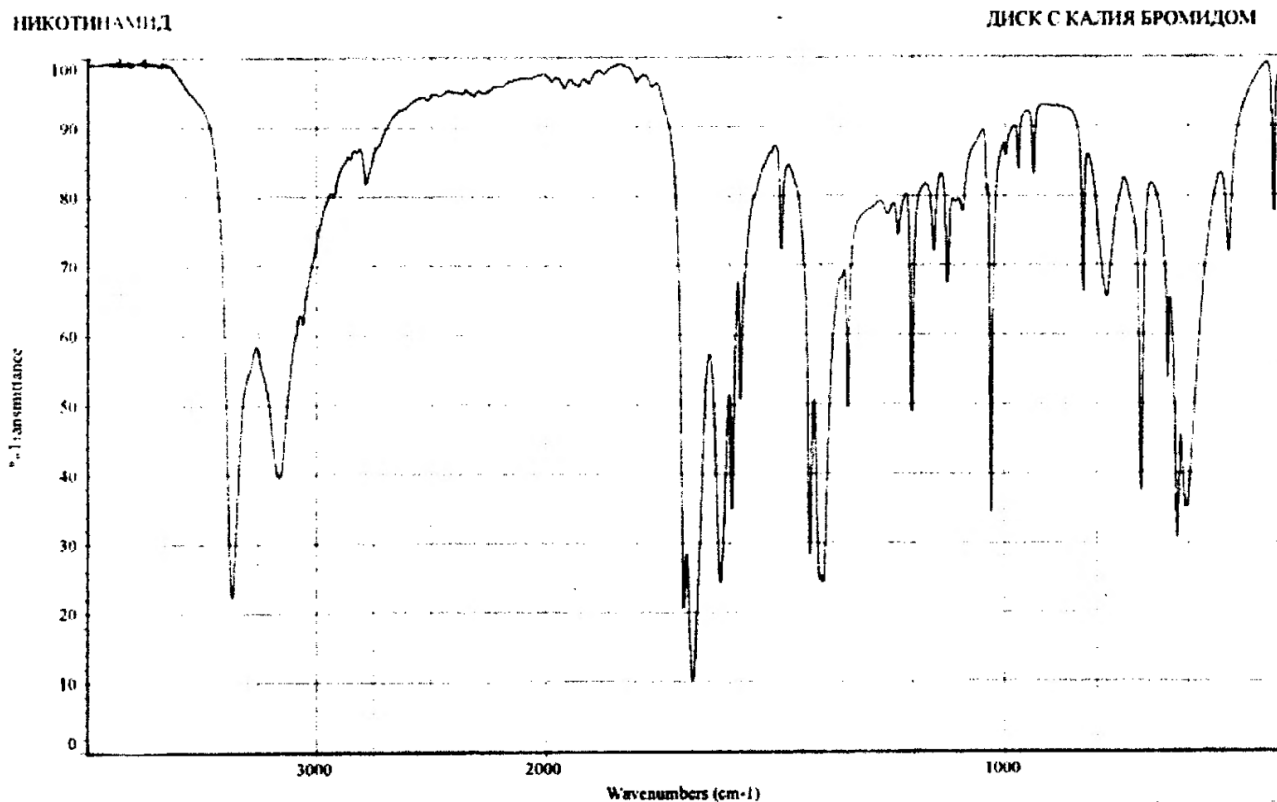
Содержит не менее 99,0% и не более 101,0% $C_6H_6N_2O$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Легко растворим в воде и спирте 96%.

Подлинность.

1. Инфракрасный спектр вещества, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см^{-1} по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра никотинамида.



2. 0,1 г вещества кипятят в 1 мл раствора натрия гидроксида; появляется характерный запах аммиака.

Температура плавления. От 128 до 131 °С.

Прозрачность раствора. Раствор 1 г вещества в 20 мл воды должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен выдерживать сравнение с эталоном ВУ7.

рН. От 6,0 до 7,5 (5% раствор).

Посторонние примеси.

Испытуемый раствор. 0,4 г вещества растворяют в 5 мл смеси спирт 96% - вода (1:1).

Раствор сравнения. 1 мл испытуемого раствора разбавляют смесью спирт 96% - вода (1:1) до 8 мл. 1 мл полученного раствора разбавляют той же смесью до 50 мл.

На линию старта пластинки со слоем силикагеля 60 F254 наносят 5 мкл (400 мкг) испытуемого раствора, 5 мкл (1 мкг) и 2,5 мкл (0,5 мкг) раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру со смесью спирт 96% - хлороформ - вода (45:48:4) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной фазы дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Пятно посторонней примеси на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности поглощения не должно превышать пятно на хроматограмме раствора сравнения (1 мкг) (не более 0,25%).

Результаты испытания считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (0,5 мкг) четко видно пятно.

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

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1,0 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,1% и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001% в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС "Остаточные органические растворители".

Бактериальные эндотоксины. Не более 3,5 ЕЭ на 1 мг субстанции.

Испытание проводят для субстанции, предназначенной для приготовления инъекционных лекарственных форм.

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС "Микробиологическая чистота".

Количественное определение. Около 0,25 г (точная навеска) субстанции растворяют при нагревании в 20 мл уксусной кислоты ледяной, прибавляют 5 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты (индикатор -0,05 мл 0,1% раствора кристаллического фиолетового).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 12,21 мг $C_6H_6N_2O$.

Хранение. *Список Б.* В сухом, защищенном от света месте [7].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: Nicotinamide (Pharmaceutical Substances)

British Pharmacopoeia 2009 Volume I & II

C₆H₆N₂O

122.1 98-92-0

Action and use. Component of vitamin B.

Preparations. Nicotinamide Tablets, Vitamins B and C Injection

Ph Eur

DEFINITION. Nicotinamide contains not less than 99.0 per cent and not more than the equivalent of 101.0 per cent of pyridine-3-carboxamide, calculated with reference to the dried substance.

CHARACTERS. A white or almost white, crystalline powder or colourless crystals, freely soluble in water and in ethanol.

IDENTIFICATION.

First identification A, B.

Second identification A, C, D.

- A. Melting point (2.2.14): 128 °C to 131 °C.
- B. Examine by infrared absorption spectrophotometry (2.2.24), comparing with the spectrum obtained with *nicotinamide CRS*.
- C. Boil 0.1 g with 1 ml of *dilute sodium hydroxide solution R*. Ammonia is evolved which is recognisable by its odour.
- D. Dilute 2 ml of solution S (see Tests) to 100 ml with *water R*. To 2 ml of the solution, add 2 ml of *cyanogen bromide solution R* and 3 ml of a 25 g/l solution of *aniline R* and shake. A yellow colour develops.

TESTS.

Solution S. Dissolve 2.5 g in *carbon dioxide-free water R* and dilute to 50 ml with the same solvent.

Appearance of solution. Solution S is clear (2.2.1) and not more intensely coloured than reference solution BY7 (2.2.2, *Method II*).

pH (2.2.3). The pH of solution S is 6.0 to 7.5.

Related substances. Examine by thin-layer chromatography (2.2.27), using a *TLC silica gel GF254 plate R*.

Test solution Dissolve 0.4 g of the substance to be examined in a mixture of equal volumes of *alcohol R* and *water R* and dilute to 5.0 ml with the same mixture of solvents.

Reference solution Dilute 0.5 ml of the test solution to 200 ml with a mixture of equal volumes of *alcohol R* and *water R*.

Apply to the plate 5 µl of each solution. Develop over a path of 10 cm using a mixture of 4 volumes of *water R*, 45 volumes of *ethanol R* and 48 volumes of *chloroform R*. Allow the plate to dry and examine in ultraviolet light at 254 nm. Any spot in the chromatogram obtained with the test solution, apart from the principal spot, is not more intense than the spot in the chromatogram obtained with the reference solution (0.25 per cent).

Heavy metals (2.4.8). Dilute 12 ml of solution S to 18 ml with *water R*. 12 ml of the solution complies with limit test A for heavy metals (30 ppm). Prepare the standard using *lead standard solution (1 ppm Pb) R*.

Loss on drying (2.2.32). Not more than 0.5 per cent, determined on 1.00 g by drying *in vacuo* for 18 h.

Sulphated ash (2.4.14). Not more than 0.1 per cent, determined on 1.0 g.

ASSAY. Dissolve 0.250 g in 20 ml of *anhydrous acetic acid R*, heating slightly if necessary, and add 5 ml of *acetic anhydride R*. Titrate with 0.1 M *perchloric acid*, using *crystal violet solution R* as indicator until the colour changes to greenish-blue.

1 ml of 0.1 M *perchloric acid* is equivalent to 12.21 mg of C₆H₆N₂O [40].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: Nicotinamide Tablets

British Pharmacopoeia 2009 Volume III Formulated Preparations: Specific Monographs

General Notices

DEFINITION. Nicotinamide Tablets contain Nicotinamide.

The tablets comply with the requirements stated under Tablets and with the following requirements.

Content of nicotinamide, C₆H₆N₂O. 92.5 to 107.5% of the stated amount.

IDENTIFICATION.

- A. A. Shake a quantity of the powdered tablets containing 0.1 g of Nicotinamide with 25 ml of *absolute ethanol* for 15 minutes, filter and evaporate the filtrate to dryness on a water bath. The *infrared absorption spectrum* of the residue, Appendix II A, is concordant with the *reference spectrum* of nicotinamide (*RS 246*).
- B. B. The *light absorption* of the solution obtained in the Assay, Appendix II B, in the range 230 to 350 nm exhibits a maximum only at 262 nm and two shoulders, at 258 nm and 269 nm.

C. C.Shake a quantity of the powdered tablets containing 50 mg of Nicotinamide with 50 ml of *water* and filter. To 2 ml of the filtrate add 2 ml of *cyanogen bromide solution* and 3 ml of a 2.5% v/v solution of *aniline* and shake. A yellow colour is produced.

TESTS.

Related substances. Carry out the method for *thin-layer chromatography*, Appendix III A, using a silica gel F254 precoated plate (Merck silica gel 60 F254 plates are suitable) and a mixture of 10 volumes of *water*, 45 volumes of *ethanol (96%)* and 48 volumes of *chloroform* as the mobile phase but allowing the solvent front to ascend 10 cm above the line of application. Apply separately to the plate 5 µl of each of the following solutions. For solution (1) shake a quantity of the powdered tablets containing 0.1 g of Nicotinamide with 15 ml of *absolute ethanol* for 15 minutes, filter, evaporate to dryness on a water bath and dissolve the residue as completely as possible in 1 ml of *absolute ethanol*. For solution (2) dilute 1 volume of solution (1) to 400 volumes with *absolute ethanol*. After removal of the plate, allow it to dry in air and examine under *ultraviolet light (254 nm)*. Any *secondary spot* in the chromatogram obtained with solution (1) is not more intense than the spot in the chromatogram obtained with solution (2) (0.25%).

ASSAY. Weigh and powder 20 tablets. Shake a quantity of the powder containing 50 mg of Nicotinamide with 50 ml of *ethanol (96%)* for 15 minutes and dilute to 100 ml with *ethanol (96%)*. Mix, filter, dilute 5 ml of the filtrate to 100 ml with *ethanol (96%)* and measure the *absorbance* of the resulting solution at the maximum at 262 nm, Appendix II B. Calculate the content of C₆H₆N₂O taking 241 as the value of A(1%, 1 cm) at the maximum at 262 nm.

STORAGE. Nicotinamide Tablets should be protected from light [40].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: пиридоксина гидрохлорид (субстанция)

Подлинность.

а) Реакция с железа окисного хлоридом.

При добавлении к 1 мл раствора препарата (10 мг в 10 мл воды) 2 капель раствора железа окисного хлорида наблюдается красное окрашивание, исчезающее при добавлении кислоты хлороводородной разведенной (или серной)

б) водный раствор препарата имеет фиолетовую флюоресценцию в УФ свете.

в) Реакция образования азокрасителя.

0,1 г стрептоцида (или норсульфазола) растворяют в 2 мл воды и 0,5 мл кислоты хлористоводородной разведенной и прибавляют 0,5 мл 0,1 М раствора нитрита натрия. Через 2 минуты 1 мл полученного раствора приливают к раствору 0,02 г пиридоксина гидрохлорида в 1 мл воды, а затем прибавляют 5 капель 10% раствора натра едкого. Наблюдается появление красного окрашивания [10;26].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма

Таблетки пиридоксина гидрохлорида 0,01 г (Tabulettae pyridoxini hydrochloridi 0,01 g)

Подлинность.

1. 0,1 г порошка растертых таблеток растворяют в 5 мл воды, фильтруют. К 0,1 мл полученного раствора прибавляют 1 мл воды, 2 мл аммиачного буферного раствора, 1 мл раствора 2,6-дихлорхинонхлоримиды, 2 мл бутилового спирта и встряхивают в течение 1 минуты. В слое бутилового спирта появляется голубое окрашивание.

2. К 1 мл того же раствора прибавляют 2 капли раствора железа (III) хлорида; появляется красное окрашивание, исчезающее при добавлении кислоты серной разведенной.

3. К 1 мл того же раствора прибавляют по 5 капель кислоты азотной разведенной и раствора серебра нитрата; образуется белый творожистый осадок.

4. 0,01 г лекарственного вещества помещают в фарфоровую чашку, прибавляют 1–2 капли 1% раствора аммония ванадата в кислоте серной концентрированной; появляется сине-фиолетовое окрашивание (реакция восстановления ванадия (V) до ванадия (IV) (синего цвета) и ванадия (II) (фиолетового цвета).

Количественное определение. Около 0,5 г порошка растертых таблеток (т.н.) растворяют в мерной колбе вместимостью 50 мл, доводят объем раствора водой до метки, фильтруют. К 20 мл полученного раствора прибавляют 2–3 капли раствора бромтимолового синего и титруют раствором натрия гидроксида (0,01 моль/л) до первого появления голубой окраски. М.м. пиридоксина гидрохлорида 205,64.

1 мл 0,01 моль/л раствора гидроксида натрия соответствует 0,002056 г пиридоксина гидрохлорида, которого должно быть 0,009–0,011г в пересчете на среднюю массу таблетки [10;26;41].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: Nicotinamide (Pharmaceutical Substances)

British Pharmacopoeia 2009 Volume I & II

C₆H₆N₂O 122.1 98-92-0

Action and use. Component of vitamin B.

Preparations. Nicotinamide Tablets, Vitamins B and C Injection

Ph Eur

DEFINITION. Nicotinamide contains not less than 99.0 per cent and not more than the equivalent of 101.0 per cent of pyridine-3-carboxamide, calculated with reference to the dried substance.

CHARACTERS. A white or almost white, crystalline powder or colourless crystals, freely soluble in water and in ethanol.

IDENTIFICATION.

First identification A, B.

Second identification A, C, D.

- A. Melting point (2.2.14): 128 °C to 131 °C.
- B. Examine by infrared absorption spectrophotometry (2.2.24), comparing with the spectrum obtained with *nicotinamide CRS*.
- C. Boil 0.1 g with 1 ml of *dilute sodium hydroxide solution R*. Ammonia is evolved which is recognisable by its odour.
- D. Dilute 2 ml of solution S (see Tests) to 100 ml with *water R*. To 2 ml of the solution, add 2 ml of *cyanogen bromide solution R* and 3 ml of a 25 g/l solution of *aniline R* and shake. A yellow colour develops.

TESTS.

Solution S. Dissolve 2.5 g in *carbon dioxide-free water R* and dilute to 50 ml with the same solvent.

Appearance of solution. Solution S is clear (2.2.1) and not more intensely coloured than reference solution BY7 (2.2.2, *Method II*).

pH (2.2.3). The pH of solution S is 6.0 to 7.5.

Related substances. Examine by thin-layer chromatography (2.2.27), using a *TLC silica gel GF254 plate R*.

Test solution Dissolve 0.4 g of the substance to be examined in a mixture of equal volumes of *alcohol R* and *water R* and dilute to 5.0 ml with the same mixture of solvents.

Reference solution Dilute 0.5 ml of the test solution to 200 ml with a mixture of equal volumes of *alcohol R* and *water R*.

Apply to the plate 5 μ l of each solution. Develop over a path of 10 cm using a mixture of 4 volumes of *water R*, 45 volumes of *ethanol R* and 48 volumes of *chloroform R*. Allow the plate to dry and examine in ultraviolet light at 254 nm. Any spot in the chromatogram obtained with the test solution, apart from the principal spot, is not more intense than the spot in the chromatogram obtained with the reference solution (0.25 per cent).

Heavy metals (2.4.8). Dilute 12 ml of solution S to 18 ml with *water R*. 12 ml of the solution complies with limit test A for heavy metals (30 ppm). Prepare the standard using *lead standard solution (1 ppm Pb) R*.

Loss on drying (2.2.32). Not more than 0.5 per cent, determined on 1.00 g by drying *in vacuo* for 18 h.

Sulphated ash (2.4.14). Not more than 0.1 per cent, determined on 1.0 g.

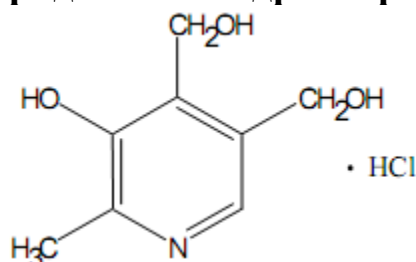
ASSAY. Dissolve 0.250 g in 20 ml of *anhydrous acetic acid R*, heating slightly if necessary, and add 5 ml of *acetic anhydride R*. Titrate with 0.1 M *perchloric acid*, using *crystal violet solution R* as indicator until the colour changes to greenish-blue.

1 ml of 0.1 M *perchloric acid* is equivalent to 12.21 mg of $C_6H_6N_2O$ [40].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма
Таблетки «Пиридоксина гидрохлорида» 0,01 г

ФСП 42-00300144-00

Пиридоксина гидрохлорид



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

Состав на одну таблетку:

Пиридоксина гидрохлорида0,010г
Глюкозы.....0,268 г
Вспомогательных веществ (крахмал картофельный, кальция стеарат)..... до получения таблетки массой 0,3 г

Описание. Таблетки белого цвета, допускается незначительная мраморность. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ XI, вып. 2, с. 154.

Подлинность.

1. 0,1 г порошка растертых таблеток взбалтывают с 10 мл воды и фильтруют. К 0,5 мл фильтрата прибавляют 1 мл воды, 2 мл аммиачного буферного раствора, 1 мл раствора 2,6-дихлорхинонхлоримида, 2 мл бутанола и встряхивают в течение 1 мин. В слое бутанола появляется голубое окрашивание.

2. К 0,5 мл того же фильтрата прибавляют 1 мл раствора кислоты борной, 2 мл аммиачного буферного раствора, 1 мл раствора 2,6-дихлорхинонхлоримида, 2 мл бутанола и встряхивают в течение 1 мин. В слое бутанола не должно появляться окрашивание.

Средняя масса. От 0,285 до 0,315 г. Определяют по ГФ XI, вып. 2, с. 154. Отклонение в массе отдельных таблеток допускается в пределах $\pm 5\%$ от средней массы.

Растворение. Проводят в соответствии с ГФ XI, вып. 2, с. 154 на приборе типа 545-Р-АК-7 «Вращающаяся корзинка».

Условия испытания: среда - вода, объем 1000 мл, скорость вращения корзинки 100 об/мин.

1 таблетку помещают в корзинку и проводят растворение в течение 45 мин. Раствор фильтруют через фильтр «Миллипор» или «Владипор» с диаметром пор 0,45 мкм по ТУ 6-05-1924-82 или бумажный фильтр и охлаждают до 20°C.

Далее проводят определение в соответствии с ГФ XI, вып. 2, с. 41, п.5, начиная со слов: «5 мл полученного раствора...».

Количество пиридоксина гидрохлорида, перешедшее в раствор, в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot V \cdot a_0 \cdot 5 \cdot 100}{D_0 \cdot 1 \cdot 250 \cdot 100 \cdot c} = \frac{D_1 \cdot V \cdot a_0}{D_0 \cdot 50 \cdot c},$$

где D_1 - оптическая плотность испытуемого раствора;

D_0 - оптическая плотность раствора рабочего стандартного образца (РСО) пиридоксина гидрохлорида;

V - объем растворителя, в мл;

a_0 - навеска РСО пиридоксина гидрохлорида, в г;

c - содержание пиридоксина гидрохлорида в одной таблетке, указанное на этикетке, в г.

В раствор через 45 мин должно перейти не менее 75 % пиридоксина гидрохлорида от содержания в таблетке.

Посторонние примеси. 0,3 г порошка растертых таблеток взбалтывают с 10 мл воды в течение 5 мин и фильтруют через бумажный фильтр. 0,020 мл полученного раствора (около 20 мкг пиридоксина гидрохлорида) наносят на линию старта пластинки «Силуфол» или «Сорбфил» размером 10x15 см. На расстоянии 3 см в качестве свидетеля 1 наносят 0,010 мл раствора пиридоксина гидрохлорида в воде (около 0,2 мкг пиридоксина гидрохлорида) и в качестве свидетеля 2 - 0,005 мл (около 0,1 мкг пиридоксина гидрохлорида).

Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе и помещают в хроматографическую камеру со смесью растворителей: ацетон-четырёххлористый углерод-тетрагидрофуран 13,5 моль/л аммиак (65:13:13:9) и хроматографируют восходящим способом.

Когда фронт растворителя дойдет почти до края пластинки, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и опрыскивают 5% раствором натрия углекислого. Пластинку высушивают на воздухе и опрыскивают 0,1% раствором 2,6-дихлорхинон-4-хлоримида в 95% этаноле. Содержание примесей оценивают сравнением пятен на хроматограмме. Пятна посторонних примесей по величине и интенсивности окраски не должны превышать пятно свидетеля 2 - не более 0,5%, а в совокупности - не более 1,0%.

Примечание.

1. Приготовление раствора свидетеля. 0,2 г пиридоксина гидрохлорида (F.Hoffmann La Roche LTD. П-8-242 № 010763 от 13.01.99 или др. импортного, имеющего регистрационный номер МЗ РФ) растворяют в воде в мерной колбе вместимостью 100 мл, доводят объем водой до метки и перемешивают. 1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят до метки тем же растворителем и перемешивают. Раствор должен быть свежеприготовленным.
2. Приготовление 5% раствора натрия углекислого. 5 г натрия углекислого растворяют в смеси 70 мл воды и 30 мл 95% этанола.
3. Приготовление раствора 2,6-дихлорхинон-4-хлоримида. 0,1 г 2,6-дихлорхинон-4-хлоримида (ТУ 6-09-05889-78), перекристаллизованного из ацетона, растворяют в 100 мл этанола. Раствор хранят на холоду в банке оранжевого стекла. При появлении розового окрашивания раствор к применению не пригоден.
4. Проверка пригодности хроматографической системы. Хроматографическая система считается пригодной, если при нанесении 0,005 мл раствора стандартного образца свидетеля (0,1 мкг пиридоксина гидрохлорида) на хроматограмме четко видно основное пятно.

Распадаемость. Не более 15 мин в воде. Определяют по ГФ XI, вып. 2, с. 154.

Однородность дозирования. Определение проводят по ГФ XI, вып. 2, с. 154.

Одну таблетку, растертую в порошок, количественно переносят водой в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в течение 10 мин, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют. Далее проводят определение в соответствии с ГФ XI, вып. 2, с. 41, п. 5, начиная со слов: «5 мл полученного раствора...».

Содержание пиридоксина гидрохлорида в одной таблетке должно быть от 0,0085 до 0,0115 г.

Микробиологическая чистота. Испытания проводят в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 193 и Изменения № 1, категория 3 г. В 1 г препарата допускается не более 1000 аэробных бактерий и 100 дрожжевых и плесневых грибов суммарно, при отсутствии *Escherichia coli*, *Salmonella*; допускается не более 100 других кишечных бактерий.

Количественное определение. Около 0,3 г (точная масса) порошка растертых таблеток количественно переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде в течение 10 мин, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. 10 мл фильтрата переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Далее проводят определение в соответствии с ГФ XI, вып. 2, с. 41, п. 5, начиная со слов: «5 мл полученного раствора...».

Содержание пиридоксина гидрохлорида должно быть от 0,009 до 0,011 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

Хранение. В сухом, защищенном от света месте.

Срок годности. 3 года.

Фармакотерапевтическая группа. Витаминный препарат [41].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма (порошок)

Состав:

Пиридоксина гидрохлорида	0,05
Кислоты аскорбиновой	0,2

Определение подлинности данного порошка проводят без разделения. Количественное определение кислоты аскорбиновой проводят йодиметрически. Сумму пиридоксина гидрохлорида и кислоты аскорбиновой оттитровывают алкалиметрически, и объем натрия гидроксида, прореагировавшего с пиридоксина гидрохлоридом, определяют по разности, с учетом изменения фактора эквивалентности кислоты аскорбиновой при алкалиметрическом и йодиметрическом определении. Индивидуально содержание пиридоксина гидрохлорида можно определить методом меркуриметрии или аргентометрии.

Описание (ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ): однородный белый порошок, без запаха, горьковато-кислого вкуса.

Подлинность.

Пиридоксина гидрохлорид. К 0,01 г порошка прибавляют 1-2 мл раствора железа (III) хлорида, появляется красное окрашивание, исчезающее при прибавлении кислоты серной разведённой.

Кислота аскорбиновая и хлорид-ион. К 0,01 г порошка прибавляют 0,3 мл воды и 0,1 мл раствора серебра нитрата. Выделяется белый осадок серебра хлорида (пиридоксина гидрохлорид), а затем металлическое серебро в виде серого осадка (кислота аскорбиновая).

Количественное определение. Точную массу одного порошка помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл; прибавляют 10 мл воды, перемешивают, объём раствора в колбе доводят водой до метки (раствор А).

Кислота аскорбиновая.

Метод йодиметрии. 10 мл раствора А титруют 0,1 моль/л раствором йода до слабо-желтого окрашивания (V_{I_2}).

1 мл 0,1 моль/л раствора йода соответствует 0,008806 г кислоты аскорбиновой.

Пиридоксина гидрохлорид и кислота аскорбиновая. 10 мл раствора А титруют 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида до ясно-желтого окрашивания, индикатор - нейтральный красный - (V_{NaOH}).

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,02056 г пиридоксина гидрохлорида.

Содержание пиридоксина гидрохлорида рассчитывают с учетом факторов эквивалентности по формуле [6;13]:

$$X = \frac{\left(V_{NaOH} k_1 - \frac{V_{I_2}}{2} k_2 \right) \cdot T \cdot V_{КОЛБЫ} \cdot P_{ПРОП.}}{a \cdot V_{ПИПЕТКИ}}$$

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: Кордиамин (диэтиламид никотиновой кислоты 25% раствор)

Mr 178.23

Подлинность. (общие реакции)

1. При кипячении нескольких капель препарата с 3 мл раствора едкого натра выделяется диэтиламин, определяемый по характерному запаху.

2. Несколько капель препарата при прибавлении нескольких капель раствора сульфата меди приобретают интенсивное синее окрашивание

3. При прибавлении к препарату раствора таннина выпадает хлопьевидный осадок.

4. При насыщении раствора карбонатом калия выделяется диэтиламид никотиновой кислоты в виде бледно-желтой маслянистой жидкости.

Количественное определение. Метод основан на отгонке образующегося в результате омыления щелочью диэтиламина и приеме его в избыток 0,1 н. соляной кислоты.

ОБЪЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ: изониазид – *isoniazidum*, фтивазид – *phthivazidum*

Подлинность. (общие реакции)

С 2,4-динитрохлорбензолом. К 0,01–0,05 г лекарственного вещества (изониазид, фтивазид) прибавляют 0,05 г 2,4-динитрохлорбензола, 3 мл 95 % этанола и кипятят в течение 2-3 мин. После охлаждения прибавляют 2 капли раствора натрия гидроксида и наблюдают эффект реакции (изониазид – красно-бурое окрашивание, переходящее в красновато-коричневое; фтивазид – желтовато-бурое, усиливающееся окрашивание).

С раствором меди (II) сульфата и аммония роданида. 0,02-0,03 г лекарственного вещества растворяют в 0,5 мл воды, прибавляют 2–3 капли раствора меди (II) сульфата, перемешивают и наблюдают эффект реакции. Затем прибавляют 2–3 капли раствора аммония роданида и вновь наблюдают эффект.

С раствором натрия гидроксида. 0,1 г лекарственного вещества нагревают с 2 мл раствора натрия гидроксида. Наблюдают эффект реакции.

Реакция с реактивом Драгендорфа 0,05 г лекарственного вещества растворяют в 0,5 мл воды, прибавляют 1–2 капли реактива Драгендорфа и наблюдают эффект реакции [10;26;41].

Специфические реакции подлинности.

Изониазид

1. 0,02 г лекарственного вещества растворяют в 1 мл воды и прибавляют 2–3 капли раствора меди (II) сульфата, образуется голубой осадок, при встряхивании раствор окрашивается в голубой цвет. При нагревании раствор и осадок становятся светло-зеленого, а затем желто-зеленого цвета и выделяются пузырьки газа.

2. 0,01 г лекарственного вещества растворяют в 2 мл воды, прибавляют 1 мл аммиачного раствора серебра нитрата; образуется желтоватый осадок, который при нагревании на водяной бане темнеет, и на стенках пробирки образуется серебряное зеркало [10;26;41].

Фтивазид

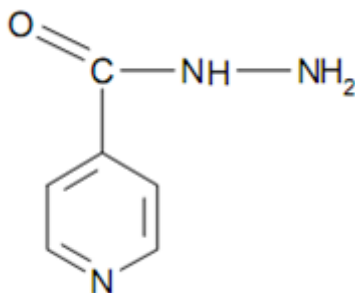
1. 0,01 г порошка растертых таблеток взбалтывают с 3 мл 95 % этанола при нагревании и фильтруют. От прибавления к полученному раствору 1 капли раствора натрия гидроксида светло-желтая окраска раствора переходит в оранжево-желтую. При последующем прибавлении 1 капли кислоты хлороводородной разведенной раствор становится желтым, а при дальнейшем подкислении раствор окрашивается в оранжево-желтый цвет.

2. 0,03 г лекарственного вещества нагревают с 3 мл кислоты хлороводородной разведенной; появляется сильный запах ванилина [10;26;41].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: Изониазид (Isoniazidum) (субстанция)

ГФ X, Ст.357

Tubazidurn Тубазид



Гидразид изоникотиновой кислоты

C₆H₇N₃O

М. в. 137,14

Описание. Белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса.

Растворимость. Легко растворим в воде, трудно растворим в 95% спирте, очень мало растворим в хлороформе, практически нерастворим в эфире.

Подлинность.

1. 0,1 г препарата растворяют в 5 мл воды и прибавляют 4-5 капель раствора сульфата меди; выделяется голубой осадок; при встряхивании раствор окрашивается также в голубой цвет. При нагревании раствор и осадок становятся светло-зеленого, а затем желто-зеленого цвета и выделяются пузырьки газа.

2. К нескольким кристаллам препарата прибавляют 0,05 г 2,4-динитрохлорбензола, 3 мл 95% спирта и кипятят 1-2 минуты. После охлаждения прибавляют 2 капли раствора едкого натра; появляется буро-красное окрашивание, быстро переходящее в красновато-коричневое. 0,01 г препарата растворяют в 2 мл воды и прибавляют 1 мл аммиачного раствора нитрата серебра; появляется желтоватый осадок, который при нагревании на водяной бане темнеет и на стенках пробирки образуется серебряное зеркало.

Температура плавления 170-174°C.

Прозрачность и цветность раствора. Раствор 0,5 г препарата в 10 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды должен быть прозрачным и бесцветным.

Щёлочность или кислотность. Тот же раствор после прибавления 5 капель раствора фенолфталеина должен быть бесцветным. Розовое окрашивание должно появиться от прибавления не более 0,1 мл 0,1 н раствора едкого натра.

Хлориды. 0,5 г препарата растворяют в 25 мл воды. 10 мл этого раствора должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,01% в препарате).

Сульфаты. 10 мл того же раствора должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,05% в препарате).

Потеря в весе при высушивании. Около 0,5 г препарата (точная навеска) сушат при 100-105 °С до постоянного веса. Потеря в весе не должна превышать 0,5%.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 0,5 г препарата не должна превышать 0,1% и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001% в препарате).

Количественное определение. Около 0,1 г препарата (точная навеска) помещают в коническую колбу емкостью 500 мл с притертой пробкой, растворяют в 100 мл воды, прибавляют 2 г гидрокарбоната натрия, 50 мл 0,1 н. раствора йода и оставляют на 30 минут при 38-40 °С в темном месте. После этого ставят на 10 минут в баню со льдом и затем прибавляют небольшими порциями 20 мл смеси 1 объема концентрированной соляной кислоты с 2 объемами воды (при охлаждении раствора). Избыток йода оттитровывают 0,1 н раствором тиосульфата натрия (индикатор - крахмал).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 н. раствора йода соответствует 0,003428 г $C_6H_7N_3O$, которого в препарате должно быть не менее 98,0%.

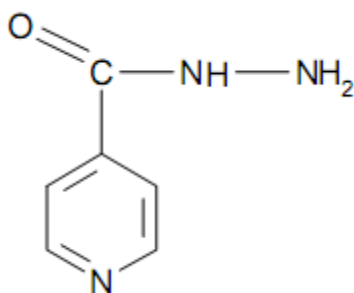
Хранение. *Список Б.* В хорошо закупоренных банках оранжевого стекла, в защищенном от света месте.

Высшая разовая доза внутрь 0,6 г.

Высшая суточная доза внутрь 0,9 г.

Противотуберкулезное средство [10]

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: Изониазид (*Isoniazidum*) (субстанция)
ГФ XII, ФС 42-0236-07



Изоникотиновой кислоты гидразид

$C_6H_7N_3O$
М.м. 137,15

Содержит не менее 99,0% $C_6H_7N_3O$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый кристаллический порошок без запаха.

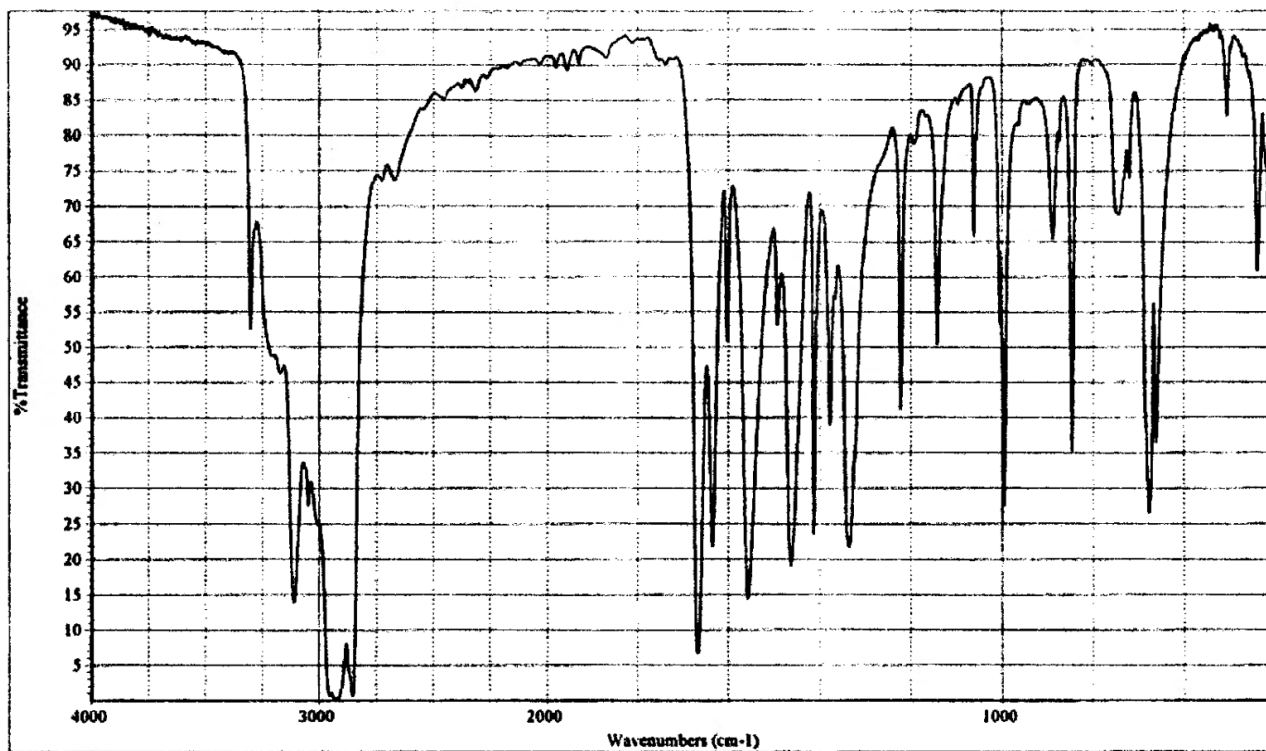
Растворимость. Легко растворим в воде, умеренно растворим в спирте 96%, очень мало растворим в хлороформе.

Подлинность.

1. Инфракрасный спектр вещества, снятый в пасте с вазелиновым маслом, в области от 4000 до 400 см⁻¹, по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра изониазида.

ИЗОНИАЗИД

ПАСТА С ВАЗЕЛИНОВЫМ МАСЛОМ



2. 0,01 г вещества растворяют в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты и разбавляют 0,1 М раствором хлороводородной кислоты до 50 мл. 1 мл полученного раствора разбавляют 0,1 М раствором хлороводородной кислоты до 10 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения полученного раствора в области от 290 до 350 нм должен иметь максимум при 266 нм и минимум при 234 нм.

3. К нескольким кристаллам вещества прибавляют 0,05 г 2,4-динитрохлорбензола, 3 мл спирта 96% и кипятят в течение 1,5 мин. После охлаждения прибавляют 2 капли раствора натрия гидроксида; появляется буро-красное окрашивание, быстро переходящее в красновато-коричневое.

4. 0,01 г вещества растворяют в 5 мл воды и прибавляют 1 мл 5% аммиачного раствора серебра нитрата; появляется темный осадок. При нагревании на водяной бане на стенках пробирки образуется серебряное зеркало.

Температура плавления. От 170 до 174 °С.

Прозрачность раствора. Раствор 2,5 г субстанции в 50 мл воды должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен выдерживать сравнение с эталоном ВУ7.

рН. От 6,0 до 8,0 (5% раствор).

Гидразин.

Испытуемый раствор. 1 г субстанции растворяют в смеси ацетон - вода (1:1) и разбавляют той же смесью до 10 мл.

Раствор сравнения. 0,02 г гидразина сульфата растворяют в смеси ацетон - вода (1:1) и разбавляют той же смесью до 50 мл.

На линию старта пластинки со слоем силикагеля 60 F254, наносят 10 мкл (1000 мкг) испытуемого раствора и 2 мкл (эквивалент 0,2 мкг гидразина) раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру со смесью ацетон - вода (98:2) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной фазы дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе, опрыскивают 1% раствором 4-диметиламинобензальдегида в спирте 96% и сушат в течение 5 мин. при температуре от 100 до 105 °С.

Пятно посторонней примеси на хроматограмме субстанции, соответствующее по положению пятну на хроматограмме раствора сравнения, по совокупности величины и интенсивности окраски не должно превышать пятно на хроматограмме свидетеля (не более 0,02%). Допускается пятно на линии старта.

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

Хлориды. 0,5 г субстанции растворяют в 25 мл воды. 10 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,01% в субстанции).

Сульфаты. 10 мл раствора, полученного в испытании на хлориды, должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,05% в субстанции).

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г субстанции (точная навеска) не должна превышать 0,1% и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001% в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС "Остаточные органические растворители".

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС "Микробиологическая чистота".

Количественное определение. Около 0,1 г субстанции (точная навеска) растворяют в 20 мл уксусной кислоты ледяной, прибавляют 5 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до появления зеленого окрашивания (индикатор - 0,1 мл 0,1% раствора кристаллического фиолетового).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 13,71 мг $C_6H_7N_3O$.

Хранение. *Список Б.* В сухом, защищенном от света месте [7].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: *раствор изониазида 10% для инъекций*

ВФС 42-3418-97

Описание. Прозрачная бесцветная или слабоокрашенная жидкость.

Подлинность.

1. Ультрафиолетовый спектр поглощения раствора препарата, приготовленного для количественного определения, в области от 200 до 300 нм имеет максимум и минимум при тех же длинах волн, что и спектр раствора РСО изониазида. Спектры снимаются относительно воды;

2. К 1 мл препарата прибавляют 4 мл воды и 0,25 мл раствора меди сульфата, выделяется осадок голубого цвета; при встряхивании раствор окрашивается также в голубой цвет. При нагревании до температуры $(55\pm 2)^\circ C$ раствор и осадок становятся светло-зеленого, а затем желто-зеленого цвета, и выделяются пузырьки газа (гидразин);

3. К 0,1 мл препарата прибавляют 2 мл воды и 1 мл аммиачного раствора серебра нитрата; появляется осадок серого цвета, а при нагревании на водяной бане на стенках пробирки образуется серебряное зеркало (гидразин).

Прозрачность и Цветность. Препарат должен быть прозрачным. Окраска препарата должна быть не интенсивнее эталона цветности № 5б или 5г.

рН от 6,3 до 7,3 (потенциометрически).

Номинальный объем. Препарат должен выдерживать требования, указанные в ГФ XI, вып. 2, с. 140.

Механические включения. Препарат должен выдерживать требования, указанные в инструкции по контролю на механические включения инъекционных средств (РД-42-501-98)

Количественное определение.

1 вариант: 1 мл препарата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают, 2 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки. Тщательно перемешивают и измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 263 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения применяют воду.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора РСО изониазида.

Содержание изониазида в 1 мл препарата в граммах вычисляют по формуле.

$$X = \frac{D_1 \cdot 100 \cdot 100 \cdot a_0 \cdot 2}{D_0 \cdot 1 \cdot 100 \cdot 100 \cdot 2} = \frac{D_1 \cdot a_0}{D_0},$$

где D_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

D_0 – оптическая плотность раствора РСО изониазида;

a_0 – масса РСО изониазида, г.

Содержание изониазида в 1 мл препарата должно быть от 0,095 до 0,105 г.

Примечание: Приготовление раствора РСО изониазида. Около 0,100 г (точная масса) изониазида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем до метки водой и перемешивают. 2 мл полученного раствора разводят тем же растворителем в мерной колбе вместимостью 100 мл. 1 мл раствора РСО содержит около 0,00002г изониазида. Раствор применяют свежеприготовленным.

2 вариант: 1 мл препарата помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают. 3 мл полученного раствора помещают в колбу для титрования, приливают 2 мл воды, 1 мл кислоты серной концентрированной и титруют раствором калия перманганата (0,1 моль/л, УЧ 1/5 KMnO_4) до устойчивой розовой окраски. М.м. изониазида 137,14.

1 мл 0,1 моль/л раствора KMnO_4 соответствует 0,003428 г изониазида.

Содержание изониазида в 1 мл препарата должно быть от 0,095 до 0,105 г.

3 вариант: 10 мл раствора, приготовленного в предыдущем опыте (см.2 вариант), помещают в колбу для титрования вместимостью 200 мл, растворяют в 50 мл воды, прибавляют 1 г гидрокарбоната натрия, 25 мл 0,1 моль/л раствора йода ($УЧ\ 1/2\ I_2$), закрывают пробкой и оставляют на 30 мин при 38–40°C в темном месте. После этого ставят на 10 мин в баню со льдом и затем прибавляют небольшими порциями 10 мл смеси одного объема концентрированной кислоты хлороводородной с двумя объемами воды (при охлаждении раствора). Титруют 0,1 М раствором тиосульфата натрия (индикатор – крахмал). Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 моль/л раствора йода соответствует 0,003428 г изониазида.

Содержание изониазида в 1 мл препарата должно быть от 0,095 до 0,105 г. [41]

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: таблетки Изониазида 0,1г, 0,2 г и 0,3 г

Описание. Таблетки белого или белого с кремоватым оттенком цвета, плоскоцилиндрической формы. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ XI, вып. 2, с. 154.

Подлинность

1. 0,033 г (точная навеска) порошка 10 растертых таблеток встряхивают с 70 мл воды в мерной колбе вместимостью 100 мл в течение 3 мин; доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. 5 мл фильтрата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора 0,1 М раствором кислоты хлористоводородной до метки и перемешивают.

УФ-спектры поглощения полученного раствора и раствора РСО изониазида, в области от 220 до 350 нм должны иметь максимум и минимум поглощения при одних и тех же длинах волн.

Примечание: Приготовление раствора РСО изониазида. Около 0,05 г (точная масса) изониазида помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в 150 мл воды, доводят объем до метки и перемешивают. 15 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, доводят объем раствора 0,1М раствором кислоты хлористоводородной до метки и перемешивают. Срок годности раствора 1 месяц.

2. 0,3 г порошка растертых таблеток встряхивают с 15 мл воды в течение 3 мин и фильтруют. К 1 мл фильтрата прибавляют 1 мл аммиачного раствора серебра нитрата; появляется темный осадок. При нагревании на водяной бане на стенках пробирки образуется серебряное зеркало.

Средняя масса таблеток. В соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 154.

Распадаемость. Не более 15 мин (ГФ XI, вып. 2, с. 154)

Количественное определение.

1 вариант: Около 0,1 г (точная навеска) порошка растертых таблеток помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, встряхивают с 20 мл кислоты уксусной ледяной в течение 3 мин, прибавляют 5 мл уксусного ангидрида, перемешивают и титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной до появления зеленого окрашивания (индикатор 0,3 мл раствора кристаллического фиолетового). Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной соответствует 0,01371 г изониазида, которого в препарате должно быть соответственно от 0,095 до 0,105 г, от 0,190 до 0,210 г или от 0,285 до 0,315 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

2 вариант: Около 0,2 г (точная навеска) порошка растертых таблеток помещают в мерную колбу емкостью 100 мл, прибавляют воду, тщательно перемешивают в течение 2 минут и доводят объем раствора водой до метки. Фильтруют, отбрасывая первую часть фильтрата. К 50 мл фильтрата прибавляют 2 г гидрокарбоната натрия, 50 мл 0,1 н раствора йода и оставляют на 30 минут при 38-40 °С в темном месте. После этого ставят на 10 минут в баню со льдом и затем прибавляют небольшими порциями 20 мл смеси 1 объема концентрированной соляной кислоты с 2 объемами воды (при охлаждении раствора). Избыток йода оттитровывают 0,1 н раствором тиосульфата натрия (индикатор - крахмал).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 н раствора йода соответствует 0,003428 г $C_6H_7N_3O$, которого должно быть соответственно 0,095 - 0,105 г; 0,190 - 0,210 г или 0,285-0,315 г, считая на средний вес одной таблетки [10;26;41].

Анализ производных хинолинового ряда

В медицинской практике находят широкое применение лекарственные препараты – производные 8-оксихинолина (хинозол, нитроксолин). В процессе занятия, исходя из физических и химических свойств препаратов, необходимо освоить способы оценки качества изучаемых лекарственных препаратов.

Методические указания для студентов

1. Самоподготовка к занятию.

1.1. В процессе самоподготовки необходимо изучить:

- формулы, латинские, международные, русские и химические названия лекарственных веществ, производных 8-оксихинолина (хинозол, нитроксолин), применяемых в медицинской практике;
- способы получения лекарственных веществ, производных 8-оксихинолина (хинозол, нитроксолин), применяемых в медицинской практике;
- физико-химические свойства и реакции идентификации соединений, производных 8-оксихинолина (хинозол, нитроксолин);
- методы испытания на чистоту лекарственных веществ, производных 8-оксихинолина (хинозол, нитроксолин) (общие примеси, специфические примеси);
- методы количественного определения лекарственных веществ, производных 8-оксихинолина (хинозол, нитроксолин);
- условия хранения, формы выпуска и применение в медицинской практике лекарственных веществ, производных 8-оксихинолина (хинозол, нитроксолин).

1.2. План самоподготовки:

Для овладения указанными знаниями студент должен изучить:

- материал лекций по теме занятия;
- теоретический материал данной методички;
- разделы рекомендуемой литературы;
- решить задачи, представленные в данной методичке.

1.3. Рекомендуемая литература:

А) Обязательная:

- Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч.: Ч.1. Общая фармацевтическая химия; Ч.2. Специальная фармацевтическая химия: Учеб. для вузов. – Пятигорск, 2003.
- Фармацевтическая химия: учеб. Пособие / под ред. А.П. Арзамасцева. – 3-е изд., испр. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006.
- Государственная фармакопея РФ XII / «Издательство «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008.

Б) Дополнительная:

- Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Учебн. литерат. для студентов фармац. вузов и факультетов. / А.П. Арзамасцев, Э.Н. Аксенова, О.П. Андрианова и др. – М.: Медицина, 2001.

1.4. Контрольные вопросы:

1. Напишите латинское название и химические формулы лекарственных веществ – производных 8-оксихинолина (хинозол, нитроксолин).
2. Какие способы получения лекарственных веществ производных 8-оксихинолина (хинозол, нитроксолин) Вам известны? Чего общего в их химической структуре и физических свойствах и в чем отличия?
3. Какова общая химическая структура производных производных 8-оксихинолина?
4. Напишите структурные формулы и укажите общие функциональные группы в их структуре хинозола, нитроксолина.
5. Какими качественными реакциями устанавливают подлинность хинозола, нитроксолина? Напишите уравнения реакций.
6. Какими качественными реакциями можно отличить производные 8-оксихинолина (хинозол, нитроксолин) друг от друга?
7. Наличие каких примесей устанавливают у лекарственных веществ производных 8-оксихинолина? Какие методы для этого используются?
8. Как количественно определяют производные 8-оксихинолина (хинозол, нитроксолин)?
9. Как применяют в медицинской практике производные 8-оксихинолина (хинозол, нитроксолин)?
10. Какие условия должны быть соблюдены при хранении производных 8-оксихинолина (хинозол, нитроксолин)?
11. Какие лекарственные формы производных 8-оксихинолина (хинозол, нитроксолин) Вам известны?

1.5. Задачи для самостоятельного решения:

1) № 2.1.126. Приведите уравнения реакций количественного определения *хинозола* (M_r 388,40) методом алкалиметрии. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования).

Рассчитайте молярную массу эквивалента, титр по определяемому веществу, содержание хинозола в анализируемом образце (%), если на титрование навески массой 0,4896 г израсходовано 24,9 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида ($K=1,01$) [5].

2) № 2.1.14. Приведите уравнения реакций количественного определения *хинина гидрохлорида* (M_r (Хинин· HCl· 2H₂O) 396,92; M_r (H₂O) 18,0) методом неводного титрования, индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования).

Рассчитайте молярную массу эквивалента в пересчете на безводное вещество, титр по определяемому веществу, содержание хинина гидрохлорида в анализируемом образце в пересчете на сухое вещество (%), если на титрование навески массой 0,1947 г пошло 9,8 мл 0,1М раствора хлорной кислоты ($K=1,01$), на контрольный опыт - 0,2 мл этого же титранта. Потеря в массе при высушивании составила - 10,0 % [5].

3) № 2.1.15. Приведите уравнения реакций количественного определения *хинина сульфата* (M_r (Хинин)₂· H₂SO₄ ·2H₂O 783,0; M_r H₂O 18,0) методом неводного титрования, индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования).

Рассчитайте молярную массу эквивалента в пересчете на безводное вещество, титр по определяемому веществу, содержание хинина сульфата в пересчете на сухое вещество (%), если на титрование навески массой 0,5138 г затрачено 19,4 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты ($K=1,01$), на контрольный опыт - 0,15 мл того же титранта. Потеря в массе при высушивании анализируемого образца составила 5,0 % [5].

4) № 2.1.38. Приведите методику и уравнения реакций гравиметрического количественного определения *хинина сульфата*.

(M_r (Хинин)₂· H₂SO₄ ·2H₂O 783,0; M_r H₂O 18,0; M_r H₂SO₄ 98,0).

Рассчитайте фактор пересчета хинина основания на хинина сульфат (безводный), содержание хинина сульфата в анализируемом образце в пересчете на сухое вещество (%), если, при использовании навески массой 0,5176 г, масса остатка (гравиметрическая форма), доведенная до постоянного значения, составила 0,4295 г. Потеря в массе при высушивании хинина сульфата - 4,5 % [5].

5) № 2.1.39. Приведите методику и уравнения реакций гравиметрического количественного определения *хинина дигидрохлорида*

(M_r (Хинин)· 2HCl 397,35; M_r HCl 36,46).

Рассчитайте фактор пересчета и содержание хинина дигидрохлорида в анализируемом образце в пересчете на сухое вещество (%), если, при использовании навески массой 0,4962 г, масса остатка (гравиметрическая форма), доведенная до постоянного значения, равна 0,3937 г. Потеря в массе при высушивании анализируемого образца хинина дигидрохлорида - 3,0 % [5].

6) № 3.3.12. Идентифицируйте *хлористоводородную соль хинина* по величине удельного вращения, если угол вращения 3 % раствора испытуемого лекарственного вещества в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты при использовании кюветы длиной 3 дм равен – 20,02°. Потеря в массе при высушивании анализируемого образца 9,2%.

Удельное вращение 3 % раствора в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты должно быть согласно ФС в пересчете на сухое вещество для хинина гидрохлорида – 245°, хинина – 225°[5]

7) № 3.3.13. Рассчитайте удельное вращение *хинина сульфата* в пересчете на сухое вещество, если угол вращения 3 % раствора испытуемого лекарственного вещества в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты при использовании кюветы длиной 10 см равен – 7,8°. Потеря в массе при высушивании анализируемого образца 3,7 % [5].

2. Работа на занятии.

2.1. Объекты исследования: см.раздел «Лабораторная работа»

2.2. Цель занятия:

- изучить свойства, реакции идентификации и методы количественного определения лекарственных веществ, производных 8-оксихинолина (хинозол, нитроксолин);
- приобрести практические навыки по оценке качества лекарственных веществ, производных 8-оксихинолина (хинозол, нитроксолин), по внешнему виду, подлинности, испытаниям на чистоту и количественному содержанию;
- освоить методы количественного определения на примере лекарственных веществ, производных 8-оксихинолина (хинозол, нитроксолин).

2.2.1. В процессе занятия студент должен закрепить следующие знания:

- формулы, латинские, международные, русские и химические названия лекарственных веществ, производных 8-оксихинолина (хинозол, нитроксолин), применяемых в медицинской практике;
- способы получения лекарственных веществ, производных 8-оксихинолина (хинозол, нитроксолин), применяемых в медицинской практике;
- физико-химические свойства и реакции идентификации соединений, производных 8-оксихинолина (хинозол, нитроксолин);
- методы испытания на чистоту лекарственных веществ, производных 8-оксихинолина (хинозол, нитроксолин) (общие примеси, специфические примеси);
- методы количественного определения лекарственных веществ, производных 8-оксихинолина (хинозол, нитроксолин);
- условия хранения и применение в медицинской практике лекарственных веществ, производных 8-оксихинолина (хинозол, нитроксолин).

2.2.2. В процессе занятия студент должен приобрести следующие практические умения:

- выполнять реакции идентификации соединений, производных 8-оксихинолина (хинозол, нитроксолин);
- выполнять испытания на чистоту лекарственных веществ, производных 8-оксихинолина (хинозол, нитроксолин) (общие примеси, специфические примеси);
- рассчитывать теоретический объем титранта для количественного определения;
- проводить количественное определение лекарственных веществ, производных 8-оксихинолина (хинозол, нитроксолин);
- проводить расчет содержания действующих веществ в лекарственных препаратах;
- делать правильное заключение по результатам проведенного анализа.

2.3. План занятия:

1. Проверка подготовленности к занятию:

- по билетам входного контроля;
- по тестовым заданиям;
- методом опроса;
- решением ситуационных задач.

2. Коррекция исходного уровня знаний студентов и постановка задач.
3. Распределение индивидуальных заданий.
4. Самостоятельная работа и оформление протоколов.
5. Итоговый контроль.

2.4. Самостоятельная работа студентов:

Задание 1. Провести общие и частные реакции подлинности на лекарственные вещества производные 8-оксихинолина (хинозол, нитроксолин).

Задание 2. Каждый студент получает для анализа индивидуальный препарат. Необходимо: выполнить фармакопейный анализ выданного индивидуального образца в соответствии с требованиями НД (по заданию преподавателя).

Задание 3. Оформить отчет и протокол анализа.

2.5. Итоговый контроль:

Оформленный студентом отчет и протокол анализа проверяется преподавателем.

Студент проходит собеседование по контролю усвоения теоретических вопросов и овладению практическими умениями.

Представители группы

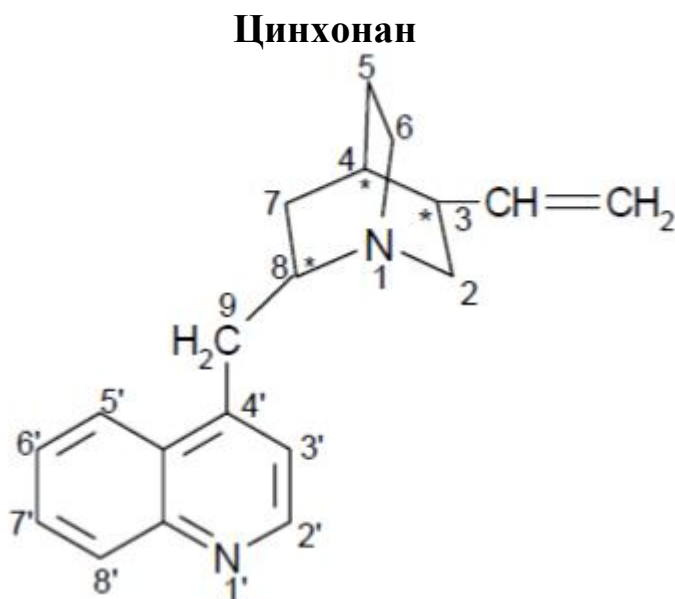
Хинолин – бенз[b]пиридин – содержится (наряду с хинуклидином) в молекуле алкалоида хинного дерева хинина. В коре хинного дерева кроме хинина содержится еще около 30 алкалоидов.

В 1792 г. А.Ф. Фуркруа (Fourcroy) и в 1809 г. Л.Н. Воклен (Vauquelin) ввели в медицинскую практику препарат “хина”, являющийся суммой неочищенных алкалоидов коры хинного дерева. В 1842 г. Ш.Ф. Жерар (Gerhardt) получает хинолин при гидролизе хинина. Истинную структуру хинина установили Кениг (Konig) и З.Х. Скруп (Skraup) в 1880 г. После установления структуры хинина, был проведен ряд целенаправленных синтезов противомаларийных, антибактериальных и др. лекарственных средств [2].

Большинство лекарственных веществ, производных хинолина можно разделить на следующие группы:

1. Производные цинхонана (соли хинина, хинидин)
2. Производные 8-оксихинолина (хинозол, нитроксолин, хлорхинальдол, энтеросептол)
3. Производные 4-аминохинолина (хингамин, трихомонацид)
4. Производные 4-хинолона (офлоксацин, норфлоксацин, ципрофлоксацин) [2].

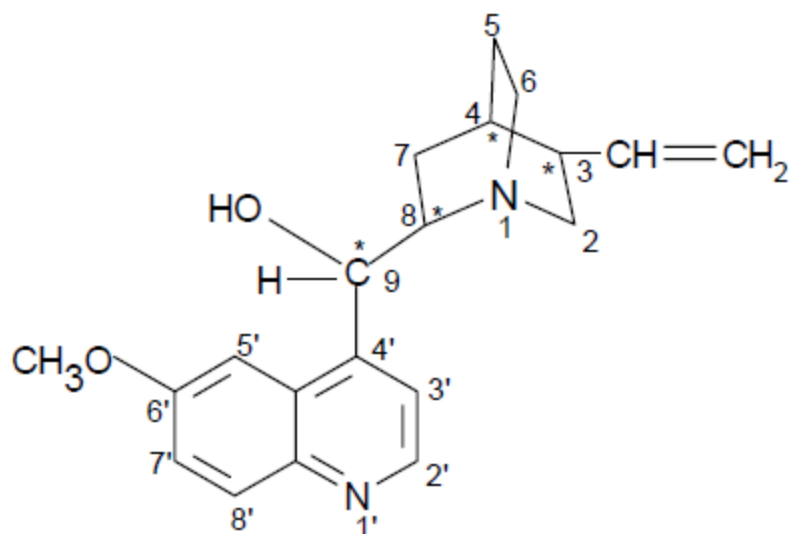
Производные цинхонана



Цинхонан состоит из хинолинового ядра, связанного через метиленовый мостик с хинуклидиновым ядром, имеющим винильную группу.

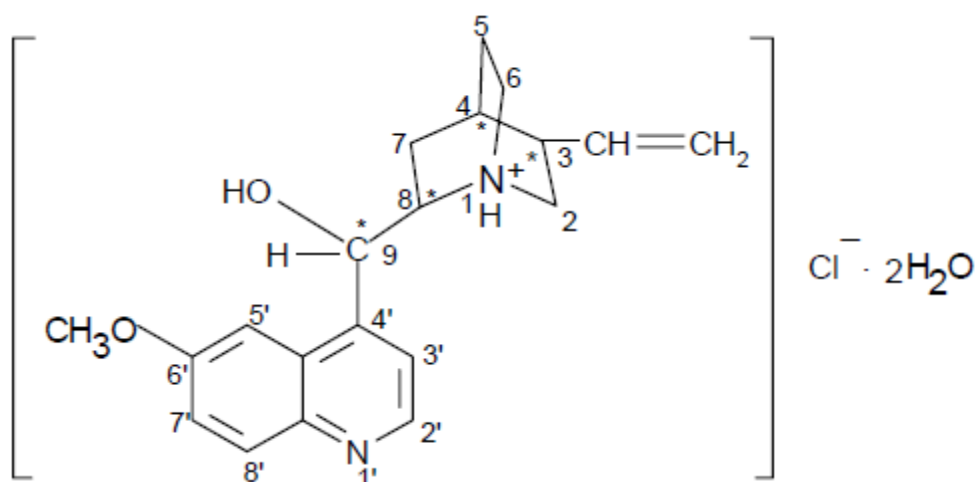
Хинуклидиновый фрагмент содержит три асимметрических углеродных атома [2].

Хинин



Хинин является двухкислотным основанием и, поэтому, может образовывать одно- и двузамещенные соли. Более выраженным центром основности является ядро хинуклидина, где неподеленная пара электронов локализована на гетероатоме азота [2].

Хинина гидрохлорид

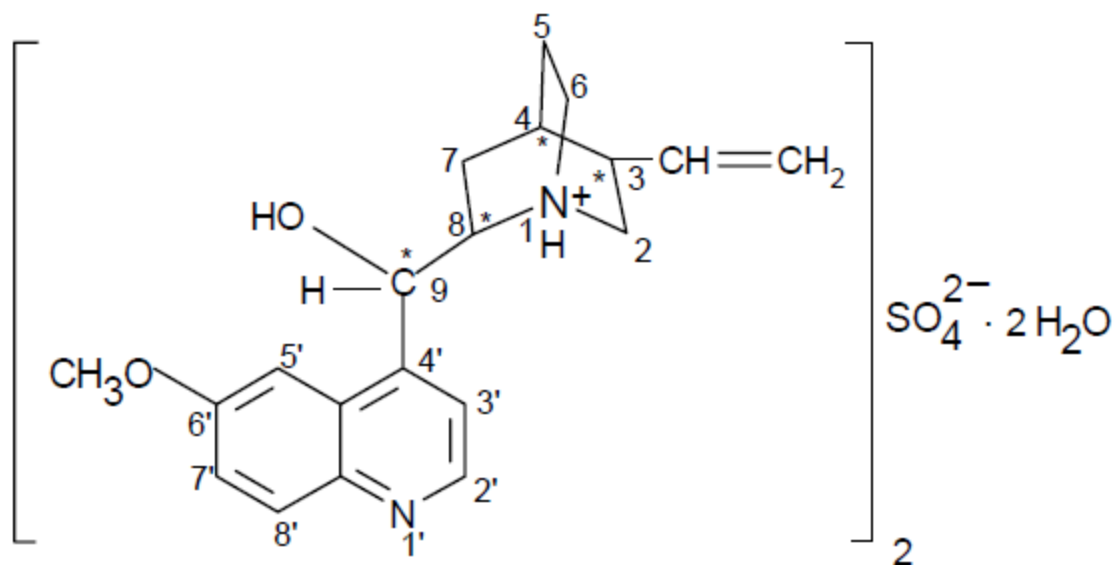


Гидрохлорид 9-окси-6'-метоксицинхонана дигидрат или 6'-метоксихинолил-(4')-[5-винилхинуклидил-(2)]-карбинола гидрохлорид, дигидрат

Однозамещенная соль хинина.

Белый мелкокристаллический порошок без запаха, очень горького вкуса. Растворим в воде, рН водного раствора 6,0 - 7,0 [2].

Хинина сульфат

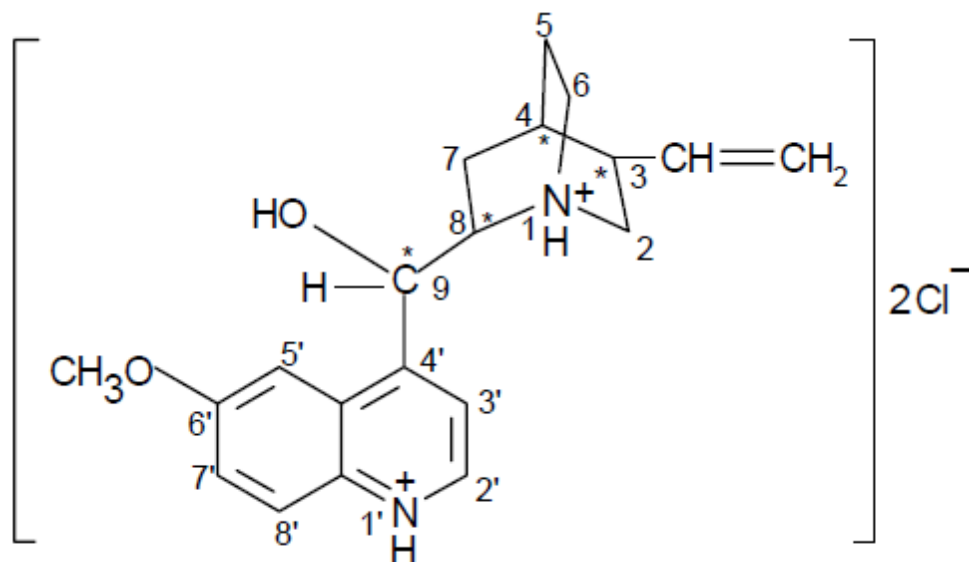


9-окси-6'-метоксицинхонана сульфат, дигидрат или
6'-метокси-(4')-[5-винилхинуклидил-(2)]-карбинола сульфат, дигидрат

Белый мелкокристаллический порошок без запаха, очень горького вкуса. Мало растворим в воде, рН суспензии 5,7 - 6,6.

Однозамещенная соль хинина [2].

Хинина дигидрохлорид



9-окси-6'-метоксицинхонана дигидрохлорид или
6'-метокси-(4')-[5-винилхинуклидил-(2)]-карбинола дигидрохлорид

Белый кристаллический порошок без запаха, очень горького вкуса.

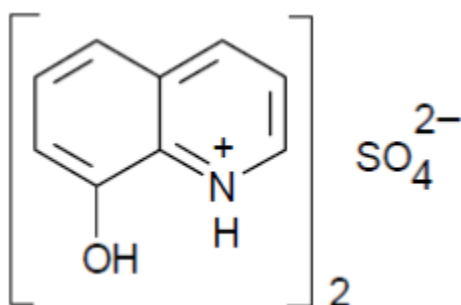
Очень легко растворим в воде, рН водного раствора 4,0 - 6,4.

Двузамещенная соль хинина.

Лекарственные формы: порошки и таблетки хинина сульфата и гидрохлорида, раствор хинина дигидрохлорида 50% для инъекций [2].

Производные 8-оксихинолина

Chinosolum. Хинозол

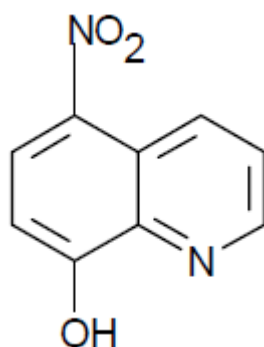


8-оксихинолина сульфат

Мелкокристаллический порошок лимонно-желтого цвета. Легко растворим в воде.

Лекарственные формы: растворы, присыпки, мази, суппозитории.
Антисептик [1;2].

Nitroxolinum. Нитроксолин



5-нитро-8-оксихинолин

Мелкокристаллический порошок желто-зеленого цвета.

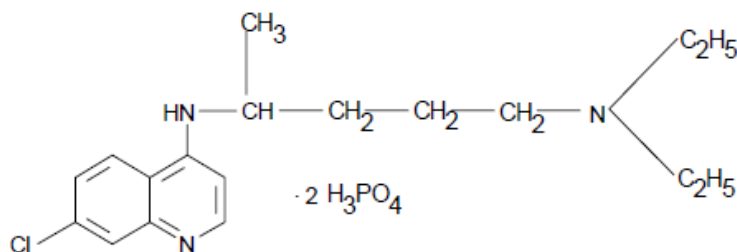
Практически не растворим в воде.

Лекарственная форма: таблетки покрытые оболочкой.

Антибактериальное средство [1;2].

Производные 4-аминохинолина

Chlorochinum. Хлорохина фосфат



4-(1'-метил-4'-диэтиламинобутиламино)-7-хлорхинолина дифосфат

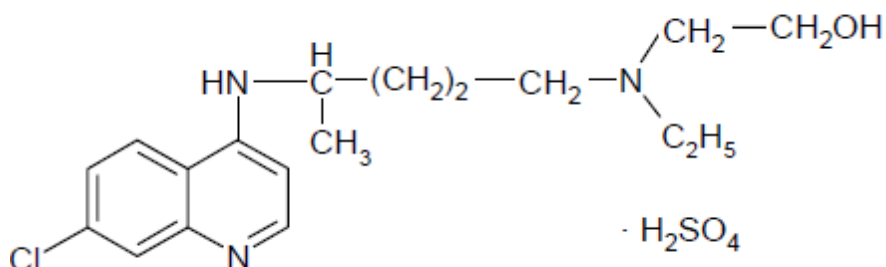
Белый или белый с легким кремоватым оттенком кристаллический порошок горького вкуса.

Легко растворим в воде, очень мало – в спирте.

Лекарственные формы: порошок, таблетки, раствор для инъекций.

Противомалярийное средство [1;2].

Hydroxylchlorochinum. Гидроксихлорохина сульфат



4-(1-метил-4-этил-4оксиэтиламинобутиламино)-7-хлорхинолина сульфат

Белый или почти белый кристаллический порошок. Без запаха.

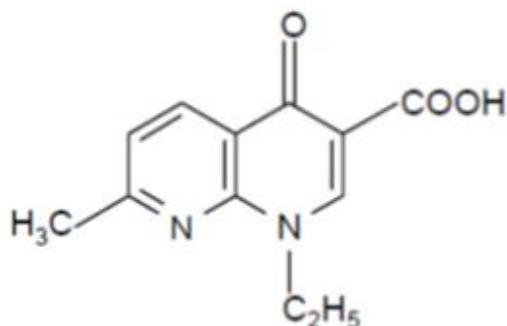
Легко растворим в воде; практически не растворим в хлороформе, этаноле и эфире.

Лекарственная форма: таблетки

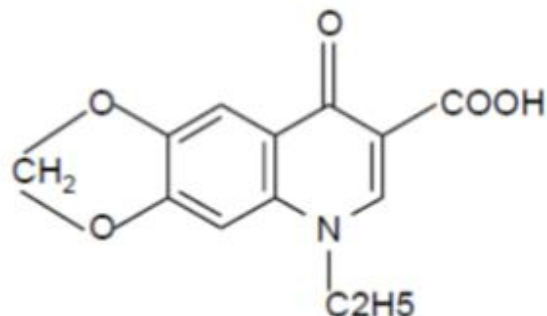
Антипротозойное и противомалярийное средство [2].

Производные 4-хинолона

К препаратам первого поколения относятся кислота налидиксовая (относится к нафтиридинам) и кислота оксолиниевая (относится к хинолонам):

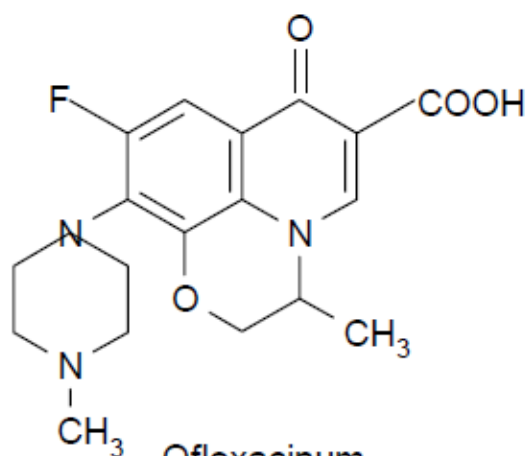
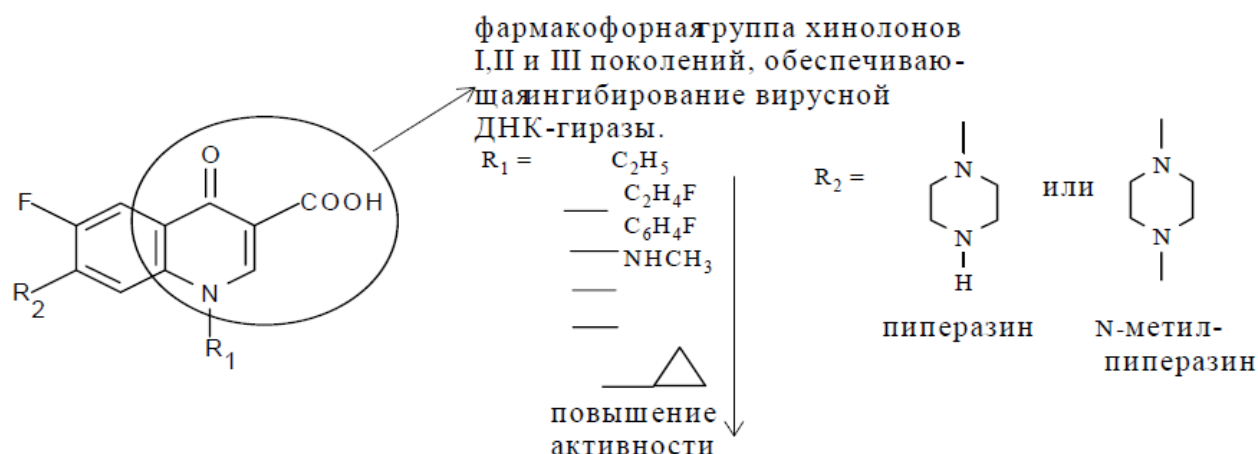


Кислота налидиксовая

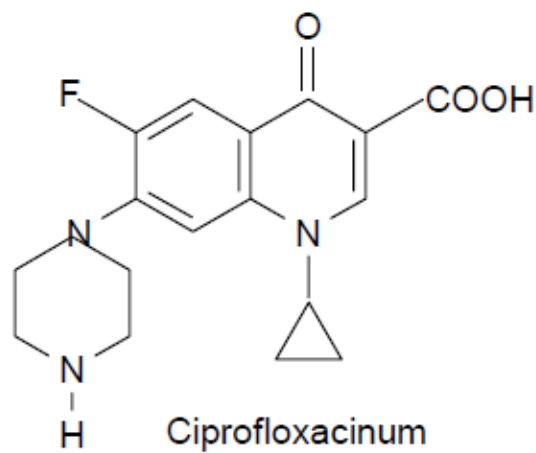


Кислота оксолиниевая

В настоящее время широкое применение в медицине нашли препараты третьего поколения, такие как офлоксацин, норфлоксацин, ципрофлоксацин (ципробай) и др., называемые фторхинолонами, отвечающие общей структурной формуле:



Ofloxacinum
Офлоксацин

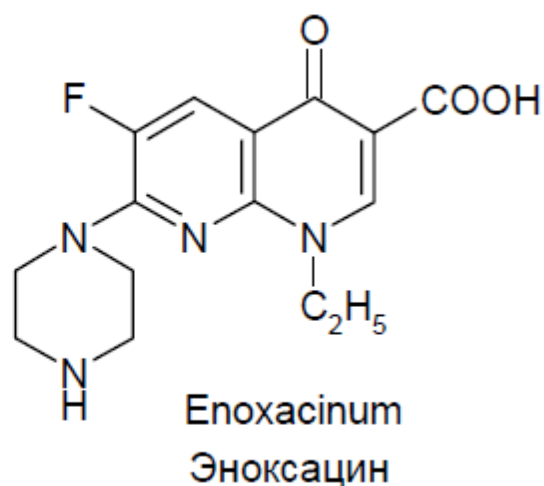
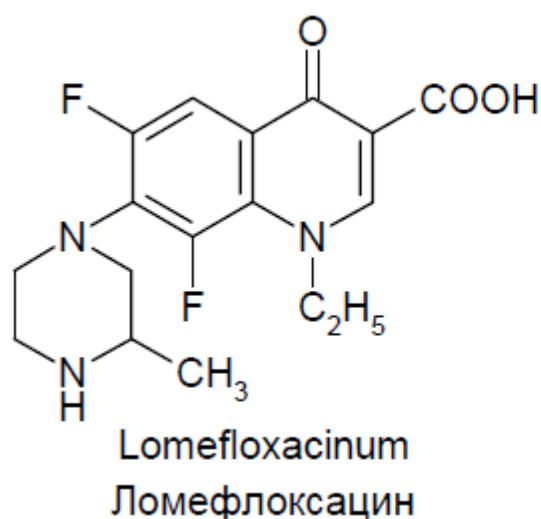


Ciprofloxacinum
Ципрофлоксацин

Офлоксацин – белый с желтым оттенком кристаллический порошок, без запаха. Очень мало растворим в воде, метаноле; трудно растворим в хлороформе; легко растворим в ледяной уксусной кислоте. Обладает амфотерными свойствами.

Ципрофлоксацин (выпускается в виде гидрохлорида или лактата) – белый кристаллический порошок без запаха, растворим в воде, мало растворим в спирте, нерастворим в хлороформе.

Кроме офлоксацина и ципрофлоксацина к хинолонам третьего поколения относятся еще около десяти лекарственных средств. Среди них ломефлоксацин (содержит два атома фтора) и эноксацин (производный нафтиридина) [2]:



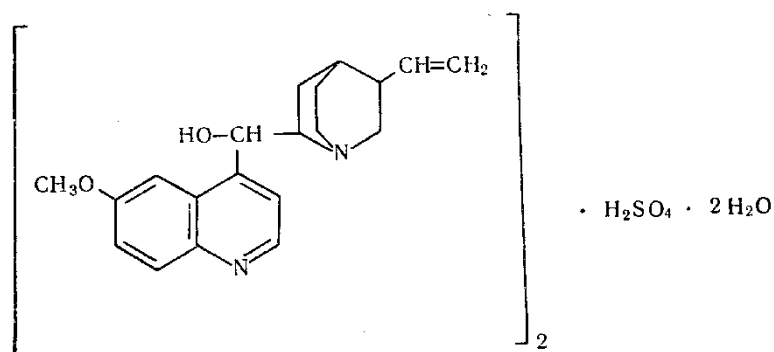
Лабораторная работа

ОБЪЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ: хинина сульфат – *chinini (quinini) sulfas*, хинидина сульфат – *chinidini (quinidini) sulfas*, хинозол – *chinozolum*, нитроксолин - *nitroxolinum*, хлорохина фосфат (хингамин) – *chlorochini phosphas*.

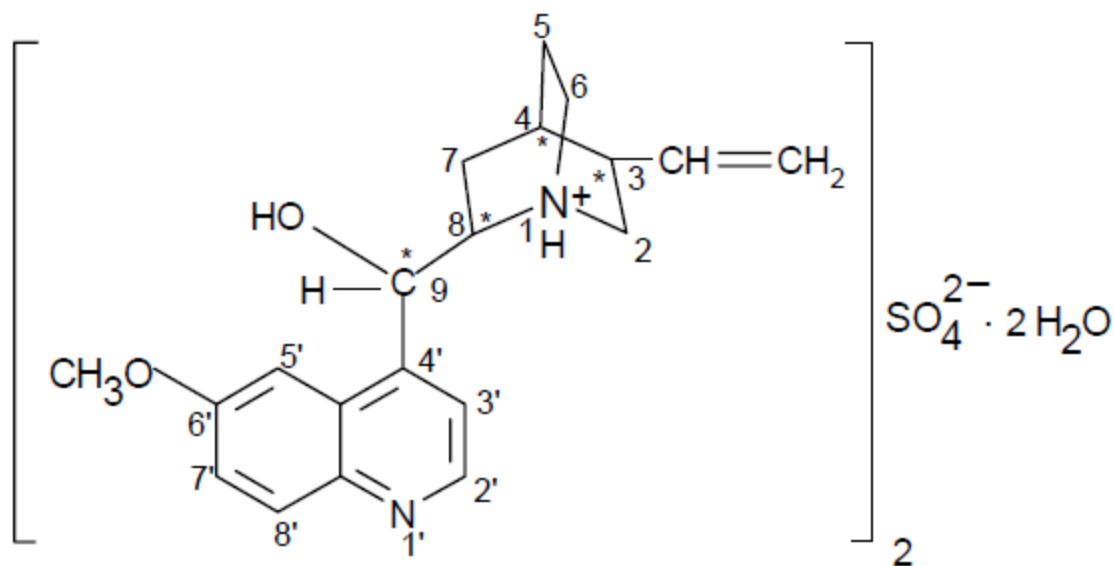
ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: Хинина сульфат (субстанция)

Chinum sulfuricum

Quinini Sulfas *



ИЛИ



C₂₀H₂₄N₂O₂ · H₂SO₄ · 2H₂O

М. в. 783,0

Описание. Бесцветные, блестящие шелковистые, игольчатые кристаллы или белый мелкокристаллический порошок без запаха, очень горького вкуса. Под действием света желтеет.

Растворимость. Мало растворим в воде, растворим в кипящей воде, трудно растворим в спирте, очень мало растворим в хлороформе, растворим в воде, подкисленной минеральной кислотой.

Подлинность.

1. 0,002 г вещества растворяют в 2–3 мл воды, прибавляют по каплям, хорошо перемешивая раствор, бромную воду до появления слабо-желтого окрашивания и 0,5 мл раствора аммиака; появляется зеленое окрашивание (Таллейохинная реакция).

2. 0,002 г вещества растворяют в 2–3 мл воды, прибавляют 2–3 капли разведенной серной кислоты; наблюдается голубая флюоресценция.

3. 0,02 г вещества растворяют в 2 мл воды, прибавляют 0,5 мл разведенной кислоты хлороводородной и 0,5 мл раствора хлорида бария; образуется белый осадок, нерастворимый в разведенных кислотах.

4. К 2 мл 1 % раствора хинидина сульфата прибавляют 1 мл раствора нитрата серебра и потирают стеклянной палочкой; через короткое время образуется белый осадок, растворимый в азотной кислоте (отличие хинидина сульфата от других алкалоидов).

5. Приготовить 3 % р-ры препаратов хинина в 0,1 М растворе HCl. Измерить на поляриметре угол вращения поляризованного луча и рассчитать удельное вращение по формуле:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot C},$$

где α – измеренный угол вращения, град.

l – длина рабочего слоя жидкости, дм;

C – концентрация раствора, г/100 мл р-ра.

Кислотность или щелочность. 0,1 г препарата взбалтывают в течение 1 минуты с 5 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды и фильтруют. 1 мл фильтрата при прибавлении 1 капли раствора метилового красного должен давать желтое, но не красное окрашивание, а при прибавлении к 1 мл такого же раствора 1 капли раствора бромтимолового синего – зеленовато-желтое, но не синее.

Минеральные примеси. 1 г препарата при нагревании до 50°C должен полностью растворяться в 7 мл смеси 2 объемов хлороформа и 1 объёме абсолютного спирта; раствор должен оставаться прозрачным и после охлаждения.

Предельное содержание других алкалоидов хинной коры. 1 г препарата, высушенного при 50°C в течение 2 часов, помещают в колбу термостойкого стекла емкостью 100 мл, прибавляют 30 мл воды, присоединяют обратный холодильник и кипятят 1-2 минуты до полного растворения. Жидкость быстро охлаждают водой до 15 °С при постоянном перемешивании, заменяют холодильник пробкой и оставляют при этой

температуре на 30 минут при частом встряхивании колбы. Фильтруют через фильтр диаметром 8-10 см. К 5 мл фильтрата, взятого при температуре 15 °С, прибавляют без взбалтывания 6,5 мл раствора аммиака (10-10,2%), температура которого тоже должна быть 15°С. При осторожном перемешивании должна получиться прозрачная жидкость.

Хлориды. 0,2 г препарата растворяют в 10 мл воды, подкисленной несколькими каплями азотной кислоты. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды (не более 0,01% в препарате).

Потеря в весе при высушивании. Около 0,5 г препарата (точная навеска) сушат при 100-105°С до постоянного веса. Потеря в весе должна быть не менее 3,0% и не более 5,0%.

Сульфатная зола. Высушенную навеску переносят во взвешенный тигель. Сульфатная зола не должна превышать 0,1%.

Количественное определение. Около 0,5 г препарата (точная навеска) помещают в делительную воронку, растворяют в смеси 2 мл разведенной серной кислоты и 20 мл воды, прибавляют 10 мл раствора едкого натра и выделившееся основание извлекают хлороформом 1 раз 20 мл и 3 раза по 10 мл. Хлороформные извлечения переносят в другую делительную воронку, промывают водой 2 раза по 10 мл. Дают жидкости хорошо расслоиться и осторожно сливают хлороформный слой через смоченный хлороформом фильтр с 1,5-2 г безводного сульфата натрия. Фильтр и сульфат натрия промывают 20 мл хлороформа, присоединяя его к основному раствору. Хлороформ отгоняют на водяной бане, к остатку прибавляют 2 мл абсолютного спирта, спирт отгоняют досуха на водяной бане. Остаток сушат при 100-105° до постоянного веса. Вес остатка, умноженный на 1,151, соответствует количеству $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$ во взятой навеске.

Содержание $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$ в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 99,0%.

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

Противомалярийное средство. Стимулирует мускулатуру матки [1;2;24;41].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: Хлорохина фосфат (хингамин)
(субстанция)

Подлинность.

1. 0,05 г вещества растворяют в 2 мл воды. К 1 мл этого раствора прибавляют несколько капель раствора серебра нитрата; образуется желтый осадок, растворимый в разведенной азотной кислоте и растворе аммиака.

2. К 1 мл того же раствора прибавляют 1 мл раствора аммония хлорида, 1 мл раствора аммиака и 0,5 мл раствора магния сульфата; образуется белый кристаллический осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах.

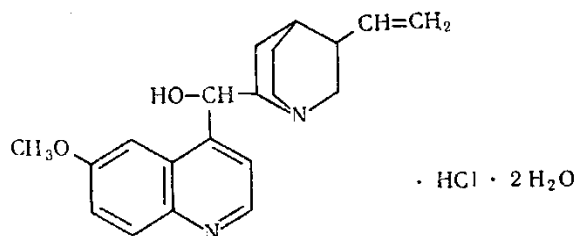
3. 0,02 г вещества растворяют в 1 мл разведенной азотной кислоты, прибавляют 2 мл раствора аммония молибдата и нагревают. Образуется желтый кристаллический осадок, растворимый в растворе аммиака [1;2;24].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: хинина гидрохлорид (Chinini hydrochloridum) (субстанция)

ГФ X, Ст.147

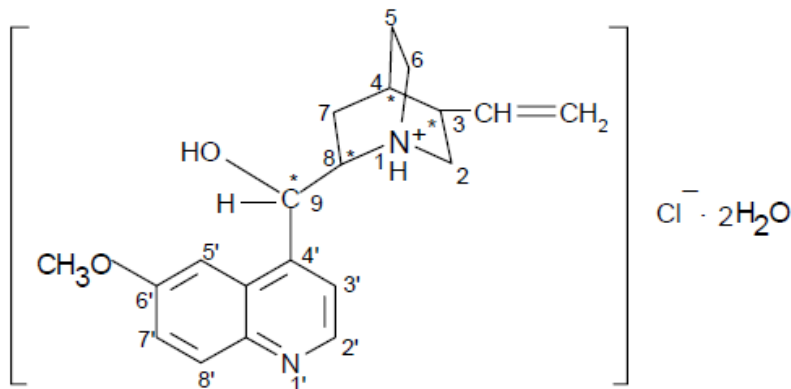
Chininum hydrochloricum

Quinini Hydrochloridum *



· HCl · 2 H₂O

ИЛИ



C₂₀H₂₄N₂O₂ · HCl · 2H₂O

М. в. 396,92

Описание. Бесцветные блестящие шелковистые иголки или белый мелкокристаллический порошок без запаха, очень горького вкуса. Выветривается, под действием света желтеет.

Растворимость. Растворим в воде, легко растворим в кипящей воде и спирте, растворим в хлороформе с выделением капелек воды.

Подлинность.

1. 0,02 г препарата растворяют в 20 мл воды. К 5 мл этого раствора прибавляют 2-3 капли бромной воды и 1 мл раствора аммиака; появляется зеленое окрашивание.

2. К 5 мл того же раствора прибавляют 2-3 капли разведенной серной кислоты; наблюдается голубая флюоресценция. Удельное вращение 3% раствора в 0,1 н растворе соляной кислоты около -245° , в пересчете на сухое вещество. Препарат дает характерную реакцию на хлориды.

Кислотность или щелочность. 0,2 г препарата растворяют в 10 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды и прибавляют 1 каплю раствора метилового красного: не должно быть красного окрашивания. Появившееся желтое окрашивание должно переходить в красное от прибавления не более 0,5 мл 0,02 н. раствора соляной кислоты.

Сульфаты. Раствор 0,2 г препарата в 10 мл воды, подкисленной 1 мл разведенной соляной кислоты, должен выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,05% в препарате).

Барий. Раствор 0,5 г препарата в 10 мл воды, подкисленной разведенной соляной кислотой, не должен мутнеть в течение 2 часов после прибавления нескольких капель разведенной серной кислоты.

Предельное содержание других алкалоидов хинной коры. 1 г препарата растворяют в 30 мл воды при 60°C в колбе термостойкого стекла емкостью 100 мл, прибавляют при постоянном взбалтывании 0,210 г порошкообразного безводного сульфата натрия, присоединяют обратный холодильник и кипятят 1-2 минуты до полного растворения. Жидкость быстро охлаждают водой до 15°C при постоянном перемешивании, заменяют холодильник пробкой и оставляют при этой температуре на 30 минут при частом встряхивании колбы. Фильтруют через фильтр диаметром 8-10 см. К 5 мл фильтрата, взятого при температуре 15°C , прибавляют без взбалтывания 6,5 мл раствора аммиака (10-10,2%), температура которого тоже должна быть 15°C . При осторожном перемешивании должна получиться прозрачная жидкость.

Минеральные и органические примеси. 1 г препарата должен полностью растворяться в 7 мл смеси, состоящей из 2 объемов хлороформа и 1 объема абсолютного спирта. Раствор должен быть прозрачным. Потеря в весе при высушивании. Около 0,5 г препарата (точная навеска) сушат при 50°C в течение 2 часов, а затем при 100-105°C до постоянного веса. Потеря в весе должна быть не менее 8,0% и не более 10,0%.

Сульфатная зола. Высушенную навеску переносят во взвешенный тигель. Сульфатная зола не должна превышать 0,1%.

Количественное определение. Около 0,5 г препарата (точная навеска) помещают в делительную воронку емкостью 100 мл, растворяют в 20 мл воды, прибавляют 5 мл раствора едкого натра и выделившееся основание извлекают хлороформом 1 раз 20 мл и 3 раза по 10 мл. Хлороформные извлечения переносят в другую делительную воронку, промывают водой 2 раза по 10 мл. Дают жидкости хорошо расслоиться и осторожно сливают хлороформный слой через смоченный хлороформом фильтр с 1,5-2 г безводного сульфата натрия. Фильтр и сульфат натрия промывают 20 мл хлороформа, присоединяя его к основному раствору. Хлороформ отгоняют на водяной бане, к остатку прибавляют 2 мл абсолютного спирта, спирт отгоняют досуха на водяной бане. Остаток сушат при 100-105° до постоянного веса. Вес остатка, умноженный на 1,112 соответствует количеству $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$ во взятой навеске. Содержание $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$ в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 99,0%.

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

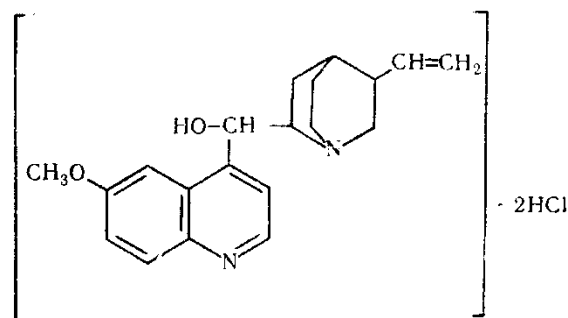
Стерилизация. Растворы хинина гидрохлорида стерилизуют текучим паром при 100 °С в течение 30 минут.

Противомалярийное средство. *Стимулирует мускулатуру матки* [1;2;10].

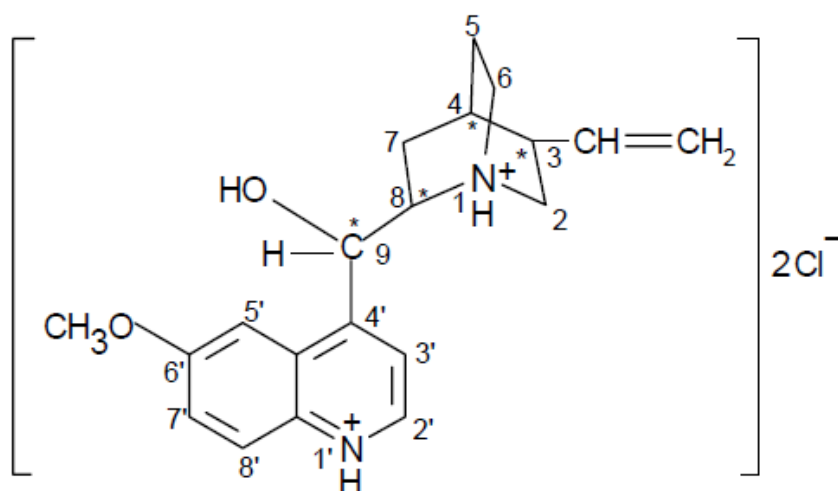
ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: хинина дигидрохлорид (*Chinini dihydrochloridum*) (субстанция)

ГФ X, Ст.145

Chinum dihydrochloricum



ИЛИ



$C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$

М. в. 397,35

Описание. Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, очень горького вкуса. Под действием света желтеет.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, растворим в спирте, трудно растворим в хлороформе, очень мало растворим в эфире.

Подлинность. Препарат дает реакции, указанные в статье «*Chinini hydrochloridum*» (см. выше).

Удельное вращение 3% раствора в 0,1 н. растворе соляной кислоты около -225° в пересчете на сухое вещество.

Прозрачность, цветность и кислотность. Раствор 0,2 г препарата в 10 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды должен быть прозрачным, бесцветным, кислым на лакмус, но нейтральным на конго красный.

Предельное содержание других алкалоидов хинной коры.

1 г препарата растворяют в 5 мл воды при 60°C в колбе термостойкого стекла емкостью 100 мл, прибавляют 1 каплю раствора метилового красного и, поддерживая температуру 60°C, осторожно прибавляют 0,1 н раствор едкого натра до изменения окраски. Разбавляют водой до 30 мл и прибавляют при взбалтывании 0,230 г порошкообразного безводного сульфата натрия. Далее поступают, как указано в статье «Chinini hydrochloridum» (см. выше), начиная со слов «присоединяют обратный холодильник».

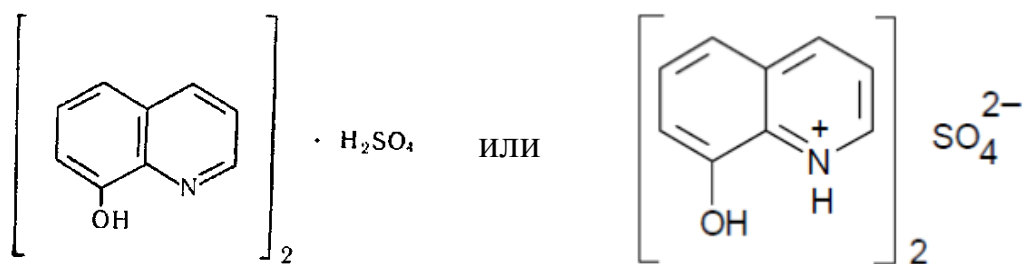
Потеря в весе при высушивании. Около 0,5 г препарата (точная навеска) сушат при 100-105°C до постоянного веса. Потеря в весе не должна превышать 3%.

Сульфатная зола. Высушенную навеску переносят во взвешенный тигель. Сульфатная зола не должна превышать 0,1 %. Количественное определение. Около 0,5 г препарата (точная навеска) помещают в делительную воронку и далее поступают, как указано в статье «Chinini hydrochloridum» (см. выше). Вес остатка, умноженный на 1,225, соответствует количеству $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$ во взятой навеске. Содержание $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$ в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 99,0%.

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

Противомалярийное средство [1;2;10].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: хинозол (субстанция)



8-Оксихинолина сульфат

$(C_9H_7NO)_2 \cdot H_2SO_4$
М. в. 388,40

Описание. Мелкокристаллический порошок лимонно-желтого цвета, своеобразного запаха.

Растворимость. Легко растворим в воде, мало растворим в спирте, практически нерастворим в эфире и хлороформе.

Подлинность.

1. **Реакция хинозола с осадительными (общееалкалоидными) реактивами.** К 1-2 каплям 1% водного раствора хинозола на стеклянной пластинке прибавляют 1 каплю реактива (Вагнера – Бушарда, Драгендорфа, Майера, раствора пикриновой кислоты или раствора дихромата калия). Наблюдают образование осадка и его окраску. Следует избегать избытка реактива, так как возможно растворение образовавшегося осадка.

2. К 5 мл 0,2% раствора добавляют 2-3 капли раствора хлорида окисного железа. Появляется сине-зеленое окрашивание;

3. К 1 мл этого же раствора прибавляют по каплям раствор карбоната натрия; образуется осадок, растворимый в избытке реактива;

4. К 3 мл раствора хинозола добавляют раствор хлорида бария. Выпадает белый кристаллический осадок;

5. При нагревании 0,001 г хинозола с 2 мл хлороформа и 1 мл 1% раствора гидроксида натрия появляется быстро исчезающая зеленая окраска.

рН. От 2,4 до 3,4 (5% водный раствор, потенциметрически; ГФ XI, вып. 1, с 198).

Количественное определение.

а) Алкалиметрическое определение. Около 0,05 г препарата (точная навеска) растворяют в 50 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды, прибавляют 2 мл хлороформа и титруют при энергичном встряхивании 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида до розового окрашивания водного слоя (индикатор фенолфталеин).

б) Броматометрическое определение. Около 0,05 г препарата (точная навеска) помещают в мерную колбу емкостью 100 мл, растворяют в 20 мл воды и доводят водой до метки. 20 мл этого раствора переносят в колбу для титрования вместимостью 250 мл, прибавляют 40 мл 0,1 н раствора бромата калия, 10 мл раствора бромиды калия, 10 мл 50% раствора серной кислоты, хорошо перемешивают и оставляют на 15 минут. После этого к смеси добавляют 20 мл раствора йодида калия, смесь сильно взбалтывают и оставляют на 10 мин в темном месте. После этого добавляют 2-3 мл хлороформа и титруют выделившийся йод 0,1 н раствором тиосульфата натрия (индикатор-крахмал). Параллельно проводят контрольный опыт. Препарата должно быть не менее 98,0% [1;2;10;24]

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма
Раствор хинозола 1 % – 50 мл (*Solutio chinozoli 1 % – 50 ml*)

Подлинность.

1. К 5 мл раствора прибавляют 1–2 капли раствора железа (III) хлорида; появляется синевато-зеленое окрашивание.
2. К 1 мл раствора прибавляют 1–2 капли раствора натрия карбоната; образуется осадок, растворимый в избытке реактива.
3. К 2 мл раствора прибавляют по 0,5 мл разведенной хлороводородной кислоты и раствора бария хлорида; образуется белый осадок, нерастворимый в разведенных кислотах.

Количественное определение.

1 вариант: 1 мл лекарственной формы помещают в колбу для титрования емкостью 50 мл, прибавляют 10 мл свежепрокипяченной очищенной воды, 2 мл хлороформа и титруют при энергичном встряхивании 0,02 М раствором гидроксида натрия до появления розового окрашивания водного слоя (индикатор – фенолфталеин). М.м. хинозола = 388,40.

1 мл 0,02 моль/л раствора гидроксида натрия соответствует 0,003884 г хинозола.

2 вариант: 1 или 2 мл препарата помещают в колбу для титрования, прибавляют 5 мл разведенной хлороводородной кислоты, 1 г калия бромиды, 5 капель раствора метилового оранжевого и титруют раствором калия бромата (0,1 моль/л, УЧ 1/6 $KBrO_3$) до перехода красной окраски в чисто желтую (титруют медленно, после каждой капли титранта хорошо перемешивают содержимое колбы).

1 мл 0,1 моль/л раствора калия бромата соответствует 0,01942 г хинозола [1;2;10;24;41].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: таблетки нитроксолина по 0,05

Описание. Таблетки, покрытые оболочкой, оранжевого цвета. На поперечном разрезе видны 3 слоя.

Реакции подлинности.

1. К 0,1 г растертых таблеток прибавляют 3 мл 25% хлористоводородной кислоты и 0,01 г цинковой пыли, кипятят в течении 2-3 минут. После охлаждения фильтруют. К фильтрату добавляют 2-3 капли раствора нитрита натрия и 1-2 мл щелочного раствора β -нафтола. Появляется оранжево-красное окрашивание.

2. К 0,1 г растертых таблеток прибавляют 3 мл 25% хлористоводородной кислоты и 0,01 г цинковой пыли, кипятят в течении 2-3 минут. После охлаждения фильтруют. К фильтрату добавляют несколько капель пергидроля, появляется красно-фиолетовое окрашивание.

3. К 0,1 г растертых таблеток прибавляют 3 мл 10% раствора натрия гидроксида, появляется красно-оранжевое окрашивание.

Определение средней массы таблетки (в соответствии с ГФ XI, вып. 2, с. 154).

Количественное определение. Около 1,0 г (точная навеска) порошка растертых таблеток растворяют в 25 мл диметилформаида, предварительно нейтрализованному по индикатору тимоловому синему в диметилформамиде, и титруют 0,1 М раствором метилата натрия до изменения окраски (индикатор- раствор тимолового синего в диметилформамиде, 0,15 мл), не исчезающей в течение 30 секунд. Расчет проводят по среднему результату трех параллельных определений [1;2;10;24].

Анализ производных изохинолина (бензилизохинолина)

В медицинской практике находят широкое применение лекарственные препараты – производные изохинолина (бензилизохинолина) (папаверина гидрохлорид, дротаверина гидрохлорид). В процессе занятия, исходя из физических и химических свойств препаратов, необходимо освоить способы оценки качества изучаемых лекарственных препаратов.

Методические указания для студентов

1. Самоподготовка к занятию.

1.1. В процессе самоподготовки необходимо изучить:

- формулы, латинские, международные, русские и химические названия лекарственных веществ, производных изохинолина (бензилизохинолина) (папаверина гидрохлорид, дротаверина гидрохлорид), применяемых в медицинской практике;
- способы получения лекарственных веществ, производных изохинолина (бензилизохинолина) (папаверина гидрохлорид, дротаверина гидрохлорид), применяемых в медицинской практике;
- физико-химические свойства и реакции идентификации соединений, производных изохинолина (бензилизохинолина) (папаверина гидрохлорид, дротаверина гидрохлорид);
- методы испытания на чистоту лекарственных веществ, производных изохинолина (бензилизохинолина) (папаверина гидрохлорид, дротаверина гидрохлорид) (общие примеси, специфические примеси);
- методы количественного определения лекарственных веществ, производных изохинолина (бензилизохинолина) (папаверина гидрохлорид, дротаверина гидрохлорид);
- условия хранения, формы выпуска и применение в медицинской практике лекарственных веществ, производных изохинолина (бензилизохинолина) (папаверина гидрохлорид, дротаверина гидрохлорид).

1.2. План самоподготовки:

Для овладения указанными знаниями студент должен изучить:

- материал лекций по теме занятия;
- теоретический материал данной методички;
- разделы рекомендуемой литературы;
- решить задачи, представленные в данной методичке.

1.3. Рекомендуемая литература:

А) Обязательная:

- Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч.: Ч.1. Общая фармацевтическая химия; Ч.2. Специальная фармацевтическая химия: Учеб. для вузов. – Пенза, 2003.
- Фармацевтическая химия: учеб. Пособие / под ред. А.П. Арзамасцева. – 3-е изд., испр. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006.
- Государственная фармакопея РФ XII / «Издательство «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008.

Б) Дополнительная:

- Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Учебн. литерат. для студентов фармац. вузов и факультетов. / А.П. Арзамасцев, Э.Н. Аксенова, О.П. Андрианова и др. – М.: Медицина, 2001.

1.4. Контрольные вопросы:

1. Напишите латинское название и химические формулы лекарственных веществ – производных изохинолина (бензилизохинолина) (папаверина гидрохлорид, дротаверина гидрохлорид).
2. Какие способы получения лекарственных веществ производных изохинолина (бензилизохинолина) (папаверина гидрохлорид, дротаверина гидрохлорид) Вам известны? Чего общего в их химической структуре и физических свойствах и в чем отличия?
3. Какова общая химическая структура производных изохинолина (бензилизохинолина)?
4. Напишите структурные формулы и укажите общие функциональные группы в их структуре папаверина гидрохлорида, дротаверина гидрохлорида.
5. Какими качественными реакциями устанавливают подлинность папаверина гидрохлорида, дротаверина гидрохлорида? Напишите уравнения реакций.
6. Какими качественными реакциями можно отличить производные изохинолина (бензилизохинолина) (папаверина гидрохлорид, дротаверина гидрохлорид) друг от друга?
7. Наличие, каких примесей устанавливают у лекарственных веществ производных изохинолина (бензилизохинолина) (папаверина гидрохлорид, дротаверина гидрохлорид)? Какие методы для этого используются?

8. Как количественно определяют производные изохинолина (бензилизохинолина) (папаверина гидрохлорид, дротаверина гидрохлорид)?
9. Как применяют в медицинской практике производные изохинолина (бензилизохинолина) (папаверина гидрохлорид, дротаверина гидрохлорид)?
10. Какие условия должны быть соблюдены при хранении производных изохинолина (бензилизохинолина) (папаверина гидрохлорид, дротаверина гидрохлорид)?
11. Какие лекарственные формы производных изохинолина (бензилизохинолина) (папаверина гидрохлорид, дротаверина гидрохлорид) Вам известны?

1.5. Задачи для самостоятельного решения:

1) № 2.2.10а. Приведите уравнения реакций количественного определения *папаверина гидрохлорида* (M_r 375,86) *в таблетках* методом неводного титрования.

Рассчитайте молярную массу эквивалента, титр по определяемому веществу, содержание папаверина гидрохлорида в таблетках, если на титрование навески порошка растертых таблеток массой 0,5231 г пошло 2,3 мл 0,05 М раствора хлорной кислоты ($K=1,02$), на контрольный опыт - 0,2 мл того же титранта. Средняя масса одной таблетки 0,2610 [5].

2) № 3.1.12. Рассчитайте содержание глюкозы в лекарственной форме состава: *Папаверина гидрохлорида 0,02; Глюкозы 0,2*, если показатель преломления водного раствора, содержащего 0,1 г порошка в 2,0 мл раствора, - 1,3408, воды - 1,333. Факторы показателей преломления папаверина гидрохлорида - 0,00244, глюкозы безводной - 0,00142.

На титрование папаверина гидрохлорида (M_r 375,86) в навеске порошка массой 0,05 г израсходовано 0,7 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида ($K=0,98$).

Оцените качество приготовления лекарственной формы [5].

2. Работа на занятии.

2.1. **Объекты исследования:** см. раздел «Лабораторная работа»

2.2. **Цель занятия:**

– изучить свойства, реакции идентификации и методы количественного определения лекарственных веществ, производных изохинолина (бензилизохинолина) (папаверина гидрохлорид, дротаверина гидрохлорид);

- приобрести практические навыки по оценке качества лекарственных веществ, производных изохинолина (бензилизохинолина) (папаверина гидрохлорид, дротаверина гидрохлорид), по внешнему виду, подлинности, испытаниям на чистоту и количественному содержанию;
- освоить методы количественного определения на примере лекарственных веществ, производных изохинолина (бензилизохинолина) (папаверина гидрохлорид, дротаверина гидрохлорид).

2.2.1. В процессе занятия студент должен закрепить следующие знания:

- формулы, латинские, международные, русские и химические названия лекарственных веществ, производных изохинолина (бензилизохинолина) (папаверина гидрохлорид, дротаверина гидрохлорид), применяемых в медицинской практике;
- способы получения лекарственных веществ, производных изохинолина (бензилизохинолина) (папаверина гидрохлорид, дротаверина гидрохлорид), применяемых в медицинской практике;
- физико-химические свойства и реакции идентификации соединений, производных изохинолина (бензилизохинолина) (папаверина гидрохлорид, дротаверина гидрохлорид);
- методы испытания на чистоту лекарственных веществ, производных изохинолина (бензилизохинолина) (папаверина гидрохлорид, дротаверина гидрохлорид) (общие примеси, специфические примеси);
- методы количественного определения лекарственных веществ, производных изохинолина (бензилизохинолина) (папаверина гидрохлорид, дротаверина гидрохлорид);
- условия хранения и применение в медицинской практике лекарственных веществ, производных изохинолина (бензилизохинолина) (папаверина гидрохлорид, дротаверина гидрохлорид).

2.2.2. В процессе занятия студент должен приобрести следующие практические умения:

- выполнять реакции идентификации соединений, производных изохинолина (бензилизохинолина) (папаверина гидрохлорид, дротаверина гидрохлорид);
- выполнять испытания на чистоту лекарственных веществ, производных изохинолина (бензилизохинолина) (папаверина гидрохлорид, дротаверина гидрохлорид) (общие примеси, специфические примеси);
- рассчитывать теоретический объем титранта для количественного определения;

- проводить количественное определение лекарственных веществ, производных изохинолина (бензилизохинолина) (папаверина гидрохлорид, дротаверина гидрохлорид);
- проводить расчет содержания действующих веществ в лекарственных препаратах;
- делать правильное заключение по результатам проведенного анализа.

2.3. План занятия:

1. Проверка подготовленности к занятию:
 - по билетам входного контроля;
 - по тестовым заданиям;
 - методом опроса;
 - решением ситуационных задач.
2. Коррекция исходного уровня знаний студентов и постановка задач.
3. Распределение индивидуальных заданий.
4. Самостоятельная работа и оформление протоколов.
5. Итоговый контроль.

2.4. Самостоятельная работа студентов:

Задание 1. Провести общие и частные реакции подлинности на лекарственные вещества производные изохинолина (бензилизохинолина) (папаверина гидрохлорид, дротаверина гидрохлорид).

Задание 2. Каждый студент получает для анализа индивидуальный препарат. Необходимо: выполнить фармакопейный анализ выданного индивидуального образца в соответствии с требованиями НД (по заданию преподавателя).

Задание 3. Оформить отчет и протокол анализа.

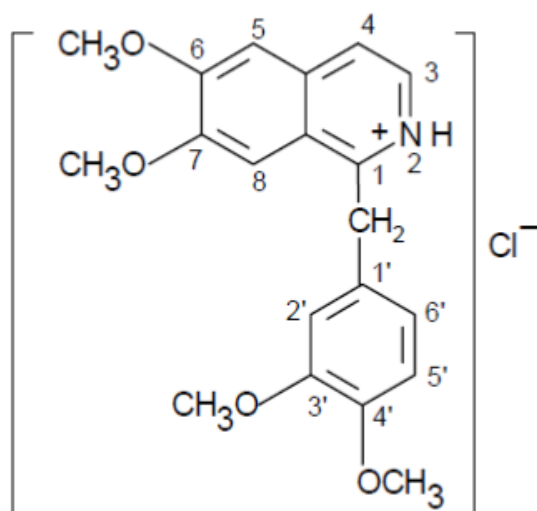
2.5. Итоговый контроль:

Оформленный студентом отчет и протокол анализа проверяется преподавателем.

Студент проходит собеседование по контролю усвоения теоретических вопросов и овладению практическими умениями.

Представители группы

Paraverini hydrochloridum Папаверина гидрохлорид



6,7-Диметокси-1-(3',4'-диметоксибензил)-изохинолина гидрохлорид

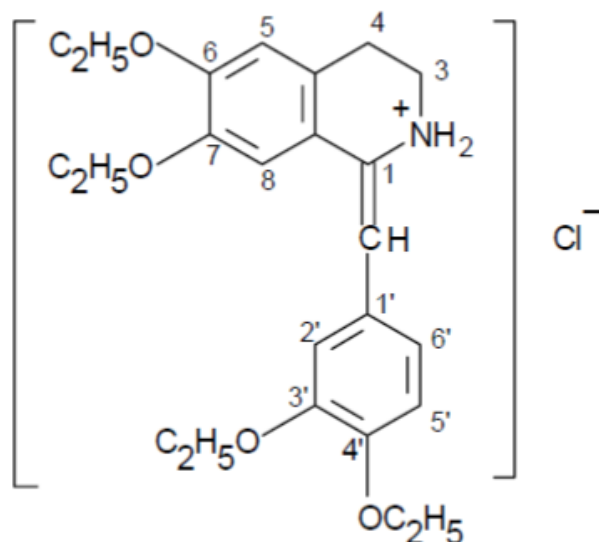
Белый кристаллический порошок без запаха.

Растворим в хлороформе, умеренно растворим в воде, мало растворим в спирте.

Лекарственные формы: порошок, таблетки, раствор для инъекций.

Спазмолитик. Список Б [1;2].

Drotaverini hydrochloridum (Nospanum) Дротаверина гидрохлорид (Но-шпа)



1-(3',4'-Диэтоксидибензилиден)-6,7-диэтокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина гидрохлорид

Зеленовато-желтый кристаллический порошок со слабым запахом.

Лекарственные формы: таблетки, раствор для инъекций.

Спазмолитик. Список Б [1;2].

Рекомендации к выполнению реакций с общеалкалоидными реактивами [25]

Реактив	Выполнение реакции
Реактив Драгендорфа ($\text{BiI}_3 + \text{KI}$)	5 мл 0,01 % раствора препарата разбавляют водой до 20 мл, подкисляют 1 мл разведенной серной кислоты, прибавляют 1 мл реактива
Реактив Бушарда ($\text{I}_2 + \text{KI}$)	4 мл 0,01 % раствора препарата разбавляют водой до 20 мл, подкисляют 1 мл разведенной серной кислоты, прибавляют 1 мл реактива
Реактив Майера ($\text{HgCl}_2 + \text{KI}$)	4 мл 0,01 % раствора препарата разводят до 20 мл водой и прибавляют 1 мл реактива
Реактив Шейблера Фосфорно-вольфрамовая кислота $\text{P}_2\text{O}_5 \cdot 12\text{WO}_3 \cdot 42 \text{H}_2\text{O}$	3,5 мл 0,01 % раствора препарата разбавляют водой до 20 мл и прибавляют 1,5 мл реактива
Реактив Бертрана Кремневольфрамовая кислота $\text{SiO}_2 \cdot 12\text{WO}_3 \cdot n \text{H}_2\text{O}$	5,0 мл 0,01 % раствора препарата разбавляют водой до 20 мл и прибавляют 1,5 мл реактива
Пикриновая кислота (насыщенный раствор) $\text{C}_6\text{H}_2(\text{OH})(\text{NO}_2)_3$	2,0 мл 0,01 % раствора препарата разбавляют водой до 10 мл и прибавляют 5 мл реактива
Раствор танина	К 20 мл 0,01 % раствора препарата прибавляют 5 мл реактива
Реактив Зоннштейна $\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{MoO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	2,0 мл 0,01 % раствора препарата разбавляют водой до 10 мл и прибавляют 5 мл реактива.

Полученные результаты заносят в таблицу 1.

Таблица 1

Результаты осадительных реакций с общеалкалоидными реактивами [25]

	Осадительные (общеалкалоидные) реактивы							
	Бушарда	Драгендорфа	Майера	$P_2O_5 \cdot 12WO_3 \cdot 42 H_2O$	$SiO_2 \cdot 12WO_3 \cdot n H_2O$	Раствор пикриновой кислоты	Раствор танина	$H_3PO_4 \cdot 12MoO_3 \cdot 2H_2O$
Наблюдаемый эффект								

Рекомендации к выполнению реакций со специальными (цветными) реактивами.

Цветные реакции идентификации папаверина гидрохлорида проводят, используя 0,001-0,002 г субстанции. Реакцию выполняют капельно в сухой посуде, добавляя 1-2 капли реактива. Необходимо отметить, что цветные реакции выполняются, как правило, в среде концентрированной серной кислоты. Принимая во внимание гигроскопичность кислоты, для выполнения цветных капельных реакций применяются свежеприготовленные реактивы.

Эффект реакции наблюдается при комнатной температуре, а также при нагревании на кипящей водяной бане [25].

Полученные результаты заносят в таблицу 2.

Таблица 2

Результаты реакций с цветными реактивами [25]

	Реактивы				
	Кислота серная конц.	Кислота азотная конц.	Реактив Фреде	Реактив Марки	1% р-р мурексида в кислоте серной конц.
Наблюдаемый эффект					

Лабораторная работа

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма *Таблетки дротаверина гидрохлорида по 0,04 г. (Но-шпа) Tabulettae Drotaverini hydrochloridi (No-spanum)*

ФС 42-0274-1536-01

Описание. Таблетки светло-желтого или желтого с зеленоватым оттенком цвета плоскоцилиндрической формы. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ XI вып. 2, с. 154.

Подлинность.

1. К 0,01 г порошка растертых таблеток на фарфоровой чашке прибавляют 3–5 капель концентрированной азотной кислоты и 4–5 капель концентрированной серной кислоты. Появляется желтое окрашивание, переходящее в оранжевое.

2. К 0,01 г порошка растертых таблеток на фарфоровой чашке прибавляют 2–3 капли раствора аммония ванадата в концентрированной серной кислоте и 2–3 капли воды, появляется фиолетовое окрашивание.

3. 1 г порошка растертых таблеток взбалтывают в течение 5 минут с 10 мл воды и фильтруют. Фильтрат дает характерную реакцию на хлориды (ГФ XI вып. 1, с. 159).

Средняя масса таблеток. В соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с 154).

Количественное определение.

1 вариант: Около 0,15 г порошка растертых таблеток (т.н.) помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят водой до метки, тщательно перемешивают, добиваясь максимального растворения, фильтруют, отбирают аликвоту 15 мл, переносят в колбу для титрования, добавляют 3 мл хлороформа и титруют раствором натрия гидроксида (0,02 моль/л) до розового окрашивания (индикатор – фенолфталеин). М.м. дротаверина гидрохлорида 433,85.

1 мл 0,02 моль/л раствора гидроксида натрия соответствует 0,008677 г дротаверина гидрохлорида.

2 вариант: Одну таблетку (точная навеска) помещают в колбу для титрования, прибавляют 15-20 мл воды, взбалтывают до распадаемости, добавляют 5 мл бутанола и титруют раствором гидроксида натрия (0,02 моль/л) до появления розового окрашивания (индикатор фенолфталеин). Содержание дротаверина гидрохлорида должно быть от 0,038 до 0,042 г, считая на среднюю массу одной таблетки [25;41].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: *раствор для инъекций дротаверина гидрохлорида 20 мг/мл*

ФС 42-0048-7461-06

Описание. Прозрачная или слабо опалесцирующая жидкость от светло-желтого до интенсивно желтого или от зеленовато-желтого до интенсивно желтого с зеленым оттенком цвета.

Подлинность.

1. К 1 мл раствора прибавляют 3-5 капель концентрированной азотной кислоты и 4-5 капель концентрированной серной кислоты. Появляется желтое окрашивание, переходящее в оранжевое.

2. К 1 мл раствора прибавляют 2-3 капли раствора аммония ванадата в концентрированной серной кислоте и 2-3 капли воды, появляется фиолетовое окрашивание.

3. К 2 мл препарата прибавляют 8 мл воды и 2 мл раствора натра едкого. Осадок отфильтровывают через двойной бумажный фильтр, отбрасывают первые порции фильтрата, 5 мл фильтрата дает характерную реакцию на хлориды (ГФ XI вып. 1, с. 159).

4. К 2 мл препарата прибавляют 0,5 мл раствора натра едкого и 0,2 мл раствора бромфенолового синего, появляется фиолетовое окрашивание. Прибавляют 5 мл хлороформа и интенсивно встряхивают; хлороформный слой окрашивается в синий цвет (бензэтония хлорид).

5. К 2 мл препарата прибавляют 3 мл воды, 1 мл 2М раствора кислоты азотной и 1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата: выпадает белый осадок, который после промывания водой растворяется в избытке раствора аммиака концентрированного (метабисульфит натрия).

pH. От 3,0 до 5,5 (потенциометрически ГФ XI, вып. 1, с 113).

Номинальный объем. Препарат должен выдерживать требования, указанные в ГФ XI, вып. 2, с 140).

Количественное определение. 5 мл препарата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора 0,1 М раствором кислоты хлористоводородной до метки и перемешивают. 2 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора 0,1 М раствором кислоты хлористоводородной до метки и перемешивают.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 353 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора РСО дротаверина гидрохлорида.

В качестве раствора сравнения используют 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной.

Содержание дротаверина гидрохлорида в 1 мл препарата в граммах (X) счисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot 2 \cdot 100 \cdot 100 \cdot (100 - W)}{D_0 \cdot 100 \cdot 100 \cdot 5 \cdot 2 \cdot 100} = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot (100 - W)}{D_0 \cdot 5 \cdot 100},$$

где D₁ - оптическая плотность испытуемого раствора;

D₀ - оптическая плотность раствора РСО дротаверина гидрохлорида;

a₀ - навеска РСО дротаверина гидрохлорида в граммах;

W - содержание воды в РСО дротаверина гидрохлорида в процентах.

Примечание. Приготовление раствора РСО дротаверина гидрохлорида.

Около 0,1 г (точная навеска) дротаверина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной при нагревании на водяной бане, охлаждают, доводят объем раствора 0,1 М раствором кислоты хлористоводородной до метки и перемешивают. 2 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора 0,1 М раствором кислоты хлористоводородной до метки и перемешивают.

Раствор используют свежеприготовленным

Содержание дротаверина гидрохлорида в 1 мл препарата должно быть от 0,019 до 0,021 [25;41].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: *папаверина гидрохлорид – papaverini hydrochloridum (субстанция)*

Описание. Белый кристаллический порошок без запаха, слегка горьковатого вкуса.

Подлинность.

1. 0,01 г вещества на фарфоровой чашке смачивают 1 каплей концентрированной азотной кислоты, появляется желтое окрашивание, переходящее при нагревании на водяной бане в оранжевое.

2. 0,02 г вещества на фарфоровой чашке нагревают с 3–4 каплями концентрированной серной кислоты, появляется фиолетовое окрашивание.

3. 0,05 г вещества растворяют в 2–3 мл воды при нагревании до 60 °С, прибавляют 1 мл раствора натрия ацетата, при стоянии выделяются кристаллы основания папаверина.

4. Фильтрат дает реакцию на хлориды с раствором серебра нитрата в азотнокислой среде.

pH. От 3,0 до 4,5 (2% водный раствор, потенциметрически; ГФ XI, вып 1, с 198).

Потеря в массе при высушивании. Около 0,5 г препарата (точная навеска) сушат при температуре от 100 до 1050С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5% (ГФ XI, вып 1, с 176).

Количественное определение.

1. Фармакопейный метод (ФС 42-3149-95): Около 0,3 г препарата (точная навеска) растворяют в 1мл кислоты муравьиной, прибавляют 10 мл ангидрида уксусного и титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной до ярко-желтого окрашивания (индикатор – раствор кристаллического фиолетового 0,15 мл). Параллельно проводят контрольный опыт.

2. Фармакопейный метод (ГФ X, с 356): Около 0,5 г препарата (точная навеска) растворяют в 50 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды, прибавляют 25 нейтрализованного по фенолфталеину спирта и титруют раствором натрия гидроксида 0,1 моль/л до розового окрашивания (индикатор фенолфталеин).

Препарата должно быть не менее 99,0%. [10;25;41]

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма *Раствор папаверина гидрохлорида 2% для инъекций (Solutio Papaverini hydrochloridi 2% pro injectionibus)*

ФС 42-1704-97, ФС 42-0152-1850-01

Описание. Прозрачная слабо окрашенная жидкость.

Подлинность.

1. УФ-спектр раствора, приготовленного для количественного определения, снятый в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно 0,1 М р-ра кислоты хлороводородной в интервале от 270 до 350 нм, должен иметь максимумы поглощения при 285 ± 2 нм и 309 ± 2 нм.

2. 1 мл препарата помещают в фарфоровую чашку, прибавляют 8 капель кислоты азотной концентрированной, появляется желтое окрашивание, которое при нагревании переходит в оранжево-красное (папаверин).

3. 4 мл препарата помещают в фарфоровую чашку, прибавляют 0,05 г нингидрина, перемешивают и нагревают на кипящей водяной бане в течение 5 минут; появляется сине-фиолетовое окрашивание (метионин).

4. К 1 мл 0,01% раствора железа закисного сульфата прибавляют 3 капли раствора ксиленового оранжевого и 2 мл препарата; красно-фиолетовая окраска раствора переходит в желтую (динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты).

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

Номинальный объем. Препарат должен выдерживать требования, указанные в ГФ XI, вып. 2, с 140).

Количественное определение.

1 вариант: 1 мл препарата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора 0,1 М раствором кислоты хлороводородной до метки, перемешивают. 5 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора 0,1 М раствором кислоты хлороводородной до метки, перемешивают и измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 309 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно 0,1 М р-ра кислоты хлороводородной.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора РСО папаверина гидрохлорида.

Содержание папаверина гидрохлорида (X, г) в 1 мл препарата вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot 10 \cdot 50 \cdot 100}{D_0 \cdot 1 \cdot 5 \cdot 250 \cdot 100} = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot 0,4}{D_0},$$

где D_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

D_0 – оптическая плотность раствора РСО папаверина гидрохлорида;

a_0 – навеска РСО папаверина гидрохлорида, г.

Содержание $C_{20}H_{21}NO_4 \cdot HCl$ (папаверина гидрохлорида) в 1 мл препарата должно быть от 0,019 до 0,021 г.

Приготовление раствора РСО. Около 0,05 г (т.н.) папаверина гидрохлорида (ФС 42-3149-95) помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в 200 мл 0,1 М раствора кислоты хлороводородной, перемешивают, доводят этим же раствором до метки и перемешивают. 10 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят до метки 0,1 М раствором кислоты хлороводородной и перемешивают.

2 вариант: К 5 мл препарата прибавляют 10 мл дистиллированной воды, 2-3 капли индикатора фенолфталеина и титруют 0,1 М гидроксидом натрия до появления розового окрашивания.

Содержание папаверина гидрохлорида в 1 мл препарата должно быть от 0,019 до 0,021 г. [10;25;41]

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма свечи с папаверина гидрохлоридом по 0,02 г

ФС 42-1984-97

Описание. Свечи от белого с желтоватым или кремоватым оттенком цвета. Торпедообразной формы. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ XI, вып. 2, с 151.

Подлинность.

1. Одну свечу помещают в колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 10 мл воды, нагревают на водяной бане до расплавления, тщательно взбалтывают, охлаждают до застывания основы и водный слой фильтруют. 2 мл фильтрата помещают в фарфоровую чашку и выпаривают на водяной бане досуха. К остатку прибавляют 8 капель кислоты азотной концентрированной; появляется желтое окрашивание, которое при нагревании переходит в оранжево-красное (папаверин).

2. 2 мл фильтрата дают характерную реакцию на хлориды (ГФ XI, вып. 1, с. 159)

Температура плавления не выше 370С (ГФ XI, вып. 1, с 16, метод 2б; при этом пробирку, в которую погружают капилляры, заполняют водой)

Определение средней массы свечи (В соответствии с ГФ XI, вып. 2, с. 151). Средняя масса свечи должна быть от 1,15 г до 1,35 г.

Количественное определение (альтернативный метод). Одну свечу помещают в колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 10 мл воды, нагревают на водяной бане до расплавления, тщательно взбалтывают, охлаждают до застывания основы и водный слой фильтруют в колбу для титрования. Промывают колбу и фильтр 5 мл воды, операцию повторяют еще раз. К фильтрату добавляют 2-3 капли индикатора фенолфталеина и титруют раствором натрия гидроксида 0,02 моль/л до розового окрашивания.

Содержание папаверина гидрохлорида в одной свече должно быть от 0,018 г до 0,022 г (по среднему результату трех параллельных определений) [25;13;41].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма
Suppositoria cum Papaverini hydrochlorido 0,02 g
Свечи с папаверина гидрохлоридом 0,02 г

ФС 42-1984-97

Состав:

Папаверина гидрохлорид.....0,02 г
Основа.....достаточное количество до получения свечи массой 1,15-1,35 г

Описание. Свечи белого с желтоватым или кремоватым оттенком цвета. Торпедообразной формы. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ XI, вып. 2, с. 151.

Подлинность.

1. Раствор, приготовленный для количественного определения (0,002% - раствор А), в области от 270 нм до 350 нм имеет максимумы поглощения при длинах волн 285 ± 2 нм и 309 ± 2 нм.

2. Раствор, полученный при разведении раствора А в четыре раза (0,0005%), имеет максимум поглощения при длине волны 251 ± 2 нм.

3. Одну свечу помещают в колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 10 мл воды, нагревают на водяной бане до расплавления, тщательно взбалтывают, охлаждают до застывания основы и водный слой фильтруют. 2 мл фильтрата помещают в фарфоровую чашку и выпаривают на водяной бане досуха. К остатку прибавляют 8 капель кислоты азотной концентрированной; появляется желтое окрашивание, которое при нагревании переходит в оранжево-красное (папаверин).

4. 2 мл фильтрата дают характерную реакцию на хлориды (ГФ XI, вып. 1, с. 159).

Температура плавления не выше 370С (ГФ XI, вып. I, с. 16, метод 2б, при этом пробирку, в которую погружают капилляры, заполняют водой).

Микробиологическая чистота. Препарат должен выдерживать требования ГФ XI, вып. 2, с 193 и изменения № 1 к ГФ XI, кат. 4. От каждой серии препарата отбирают среднюю пробу не менее 10 г, состоящую из разных разовых проб, взятых из 10 упаковок. 10 г образца переносят в стерильную колбу, содержащую 100 мл стерильного фосфатного буферного раствора с рН 7,0 с 2,5% твина-80 и стеклянными бусами диаметром 5-6 мм. Смесь нагревают на водяной бане до температуры не более 42°С, встряхивают до образования гомогенной эмульсии.

Полученное разведение 1:10 используют для количественного определения грибов, для обнаружения бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*.

Разведение препарата 1:50 используют для количественного определения аэробных бактерий.

Определение проводят в соответствии с ГФ XI, изд., вып. 2, с. 193 и изменением 1, категория 4.

Определение средней массы свечи. В соответствии с ГФ XI, вып. 2, с. 151. Средняя масса свечи должна быть 1,15 г до 1,35 г.

Количественное определение. Одну свечу помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 25 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлороводородной, нагревают на водяной бане до расплавления, взбалтывают в течение 3 мин при периодическом подогревании, затем охлаждают на льду и фильтруют через плотный бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 100 мл. Таким же образом извлечение повторяют еще раз.

Колбу с оставшейся массой промывают 25 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлороводородной, присоединяя промывные воды к основному фильтрату. Объем раствора в колбе доводят до метки 0,1 моль/л раствором кислоты хлороводородной. 5 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора той же кислотой до метки.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 309 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора рабочего стандартного образца РСО папаверина гидрохлорида.

В качестве раствора сравнения применяют 0,1 моль/л раствор кислоты хлороводородной.

Содержание папаверина гидрохлорида в одной свече в граммах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot 100 \cdot 50 \cdot 2}{D_0 \cdot 5 \cdot 100 \cdot 50} = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot 0,4}{D_0},$$

где D_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

D_0 – оптическая плотность раствора РСО папаверина гидрохлорида;

a_0 – навеска папаверина гидрохлорида, в г.

Содержание $C_{20}H_{21}NO_4 \cdot HCl$ (папаверина гидрохлорида) в одной свече должно быть от 0,018 г до 0,022 г (по среднему результату трех параллельных определений).

Примечание. Приготовление раствора РСО папаверина гидрохлорида.

Около 0,05 г (точная масса) папаверина гидрохлорида (ФС 42-3149-95) растворяют в 0,1 моль/л растворе кислоты хлороводородной в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 2 мл раствора переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора той же кислотой до метки.

Срок хранения раствора 1 месяц.

Однородность дозирования. От серии, подлежащей испытанию, отбирают 30 свечей. В каждой из 10 свечей определяют количественное содержание папаверина гидрохлорида (см. количественное определение). Содержание лекарственного вещества в одной свече может отклоняться не более чем на $\pm 15\%$ от среднего содержания и ни в одной свече не должно превышать $\pm 25\%$. Если из 10 испытанных свечей в 2 свечах отклонение содержания лекарственных веществ превысит $\pm 15\%$ от среднего, определяют содержание лекарственных веществ в каждой из оставшихся 20 свечей. Отклонение в содержании лекарственных веществ ни в одной из свечей не должно превышать более чем $\pm 15\%$ от среднего.

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

Фармакотерапевтическая группа. Спазмолитическое средство [13;25;41].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма

Папаверина гидрохлорида 0,02g Papaverini hydrochloridi 0,02g

Метамизола натрия (анальгина) 0,25g Metamizoli natrii (analгинi) 0,25g

Подлинность.

Папаверина гидрохлорид.

1. К 0,01 г порошка прибавляют 1–2 капли раствора формальдегида в концентрированной серной кислоте и слабо нагревают на водяной бане. Появляется фиолетовое окрашивание.

2. К 0,01 г порошка прибавляют 3–5 капель раствора аммония молибдата в концентрированной серной кислоте (р-в Фреде). Появляется зеленое окрашивание.

Анальгин

1. 0,03 г порошка растворяют в 1 мл воды. К 4–5 каплям раствора прибавляют 2–3 капли кислоты хлороводородной разведенной и 1–2 капли раствора хлорамина; появляется синее окрашивание.

2. К 4–5 каплям раствора прибавляют 0,5 мл воды, 0,005 г аммония ванадата и 1 каплю концентрированной серной кислоты. Появляется интенсивный синий цвет.

Количественное определение.

Папаверина гидрохлорид. К 0,15 г порошка прибавляют 1 мл свежепрокипяченной охлажденной воды, 2 мл 96 % этанола, нейтрализованного по фенолфталеину, 2–3 капли раствора фенолфталеина и титруют раствором натрия гидроксида (0,02 моль/л) до розового окрашивания. М.м. папаверина гидрохлорида 375,86.

1 мл 0,02 моль/л раствора гидроксида натрия соответствует 0,007517 г папаверина гидрохлорида.

Анальгин. К 0,05 г порошка прибавляют 1–2 мл воды, 5 мл этанола, 1 мл кислоты хлороводородной разведенной и титруют раствором йода (0,1 моль/л, $\frac{1}{2}$ M I₂) до желтого окрашивания. М.м. метамизола-натрия 351,40.

1 мл 0,1 моль/л раствора йода соответствует 0,01667 г анальгина [6;13;25;41].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма (порошок)

Состав:

Папаверина гидрохлорида.....0,02 г
Анестезина0,2 г

Определение подлинности и количественный анализ ингредиентов порошка проводят без разделения.

Описание (ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ): однородный белый со слегка желтоватым оттенком порошок, солоно-горького вкуса.

Подлинность.

Папаверина гидрохлорид. К 0,05 г порошка прибавляют 2–3 капли реактива Марки и слегка нагревают на водяной бане. Появляется красно-фиолетовое окрашивание.

Анестезин. К 0,05 г порошка прибавляют 1 мл разведённой кислоты хлороводородной, нагревают до растворения и охлаждают, прибавляют 0,3 мл 1% раствора натрия нитрита и 0,5 мл полученного раствора вливают в 2 мл щелочного раствора β-нафтола. Появляется оранжево-красное окрашивание (образование азокрасителя).

Количественное определение.

Папаверина гидрохлорид. Метод алкалиметрии. Около 0,1 г порошка (точная масса) растворяют в 2 мл тёплой свежепрокипячённой воды, охлаждают, прибавляют 5 мл этанольно-хлороформной смеси (1:1), нейтрализованной по фенолфталеину, и титруют 0,05 моль/л раствором натрия гидроксида до окрашивания водного слоя в розовый цвет (индикатор - фенолфталеин).

1 мл 0,05 моль/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,0188 г папаверина гидрохлорида.

Анестезин. Метод нитритометрии. Около 0,05 г порошка (точная масса) растворяют в 5 мл разведенной хлороводородной кислоты при нагревании, охлаждают, прибавляют 20 мл воды, 0,5 г калия бромида 0,1 мл 0,5% раствора нейтрального красного и титруют 0,1 моль/л раствором натрия нитрита до перехода малинового окрашивания в голубое.

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия нитрита соответствует 0,01652 г анестезина [6;13;41].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма (микстура)

Состав:

Папаверина гидрохлорида.....	0,4
Натрия гидрокарбоната.....	4,0
Настойки пустырника	10 мл
Сиропа сахарного	10 мл
Воды очищенной	до 200 мл

В микстуре прописаны папаверина гидрохлорид и натрия гидрокарбонат, которые не совместимы. Так как основание папаверина осаждается натрия гидрокарбонатом, раствор натрия гидрокарбоната готовят отдельно.

Папаверина гидрохлорид медленно растворим в воде, растворим в хлороформе, не растворим в эфире. Поэтому для количественного определения папаверина гидрохлорида хлороформом извлекают основание папаверина, полученное после взаимодействия с натрия гидрокарбонатом. Необходимо иметь в виду, что наиболее благоприятные условия, когда объем водного раствора меньший, а объем растворителя, которым извлекают, сравнительно большой.

Следует избегать энергичного взбалтывания, так как при этом часто образуются эмульсии.

Описание (ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ): прозрачная жидкость зеленовато-бурого цвета, сладкого вкуса, со слабым ароматным запахом.

Подлинность.

Папаверина гидрохлорид. 4-5 капель лекарственной формы выпаривают досуха на водяной бане и после охлаждения прибавляют 1-2 капли раствора формальдегида в кислоте серной концентрированной и слегка нагревают на водяной бане, появляется оранжевое окрашивание (основание папаверина).

К подкисленному раствору прибавляют 2 капли раствора серебра нитрата, образуется белый осадок (хлорид-ион).

Натрий-ион обнаруживают по окрашиванию пламени в желтый цвет.

Гидрокарбонат-ион определяют по выделению углекислоты при подкислении раствора.

Настойка пустырника. К 1 мл лекарственной формы прибавляют 2-3 капли раствора свинца ацетата основного, появляется желтое окрашивание (фенольные соединения).

Сахар. К 0,5 мл лекарственной формы прибавляют 1-2 мл разведенной кислоты хлороводородной, несколько кристаллов резорцина и кипятят 1 мин. Появляется красное окрашивание.

Количественное определение.

Папаверина гидрохлорид. 1-1,5 мл микстуры помещают в делительную воронку, затем прибавляют 15-20 мл хлороформа, делительную воронку многократно переворачивают в течение 2-3 мин и оставляют для разделения слоев. После отстаивания хлороформный слой фильтруют в сухую колбу через фильтр с помещенным на него безводным натрия сульфатом. Экстракцию повторяют 3-4 раза по 10-15 мл хлороформа до полного извлечения, далее хлороформ отгоняют на водяной бане. Остаток растворяют в 5 мл 0,1 моль/л раствора кислоты серной при слабом нагревании на водяной бане, после охлаждения прибавляют 1 каплю раствора метилового оранжевого и титруют избыток кислоты 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида до желтого окрашивания. По разности между количеством кислоты серной и натрия гидроксида определяют количество кислоты, израсходованное на реакцию с основанием папаверина.

1 мл 0,1 моль/л раствора кислоты серной соответствует 0,03759 г папаверина гидрохлорида [6;13;41].

Анализ производных пиримидинотиазола

В медицинской практике находят широкое применение лекарственные препараты – производные пиримидинотиазола (тиамина бромид (или хлорид), фосфотиамин, кокарбоксилазы гидрохлорид, бенфотиамин). В процессе занятия, исходя из физических и химических свойств препаратов, необходимо освоить способы оценки качества изучаемых лекарственных препаратов.

Методические указания для студентов

1. Самоподготовка к занятию.

1.1. В процессе самоподготовки необходимо **изучить**:

- формулы, латинские, международные, русские и химические названия лекарственных веществ, производных пиримидинотиазола (тиамина бромид (или хлорид), фосфотиамин, кокарбоксилазы гидрохлорид, бенфотиамин), применяемых в медицинской практике;
- способы получения лекарственных веществ, производных пиримидинотиазола (тиамина бромид (или хлорид), фосфотиамин, кокарбоксилазы гидрохлорид, бенфотиамин), применяемых в медицинской практике;
- физико-химические свойства и реакции идентификации соединений, производных пиримидинотиазола (тиамина бромид (или хлорид), фосфотиамин, кокарбоксилазы гидрохлорид, бенфотиамин);
- методы испытания на чистоту лекарственных веществ, производных пиримидинотиазола (тиамина бромид (или хлорид), фосфотиамин, кокарбоксилазы гидрохлорид, бенфотиамин) (общие примеси, специфические примеси);
- методы количественного определения лекарственных веществ, производных пиримидинотиазола (тиамина бромид (или хлорид), фосфотиамин, кокарбоксилазы гидрохлорид, бенфотиамин);
- условия хранения, формы выпуска и применение в медицинской практике лекарственных веществ, производных пиримидинотиазола (тиамина бромид (или хлорид), фосфотиамин, кокарбоксилазы гидрохлорид, бенфотиамин).

1.2. План самоподготовки:

Для овладения указанными знаниями студент должен изучить:

- материал лекций по теме занятия;
- теоретический материал данной методички;
- разделы рекомендуемой литературы;
- решить задачи, представленные в данной методичке.

1.3. Рекомендуемая литература:

А) Обязательная:

- Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч.: Ч.1. Общая фармацевтическая химия; Ч.2. Специальная фармацевтическая химия: Учеб. для вузов. – Пятигорск, 2003.
- Фармацевтическая химия: учеб. пособие / под ред. А.П. Арзамасцева. – 3-е изд., испр. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006.
- Государственная фармакопея РФ XII / «Издательство «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008.

Б) Дополнительная:

- Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Учебн. литерат. для студентов фармац. вузов и факультетов. / А.П. Арзамасцев, Э.Н. Аксенова, О.П. Андрианова и др. – М.: Медицина, 2001.

1.4. Контрольные вопросы:

1. Напишите латинское название и химические формулы лекарственных веществ – производных пиримидинотиазола (тиамина бромид (или хлорид), фосфотиамин, кокарбоксилазы гидрохлорид, бенфотиамин).
2. Какие способы получения лекарственных веществ производных пиримидинотиазола (тиамина бромид (или хлорид), фосфотиамин, кокарбоксилазы гидрохлорид, бенфотиамин) Вам известны? Что общего в их химической структуре и физических свойствах и в чем отличия?
3. Какова общая химическая структура производных пиримидинотиазола?
4. Напишите структурные формулы и укажите общие функциональные группы в их структуре тиамин бромид (или хлорида), фосфотиамин, кокарбоксилазы гидрохлорида, бенфотиамин.
5. Какими качественными реакциями устанавливают подлинность тиамин бромид (или хлорида), фосфотиамин, кокарбоксилазы гидрохлорида, бенфотиамин? Напишите уравнения реакций.
6. Какими качественными реакциями можно отличить производные пиримидинотиазола (тиамина бромид (или хлорид), фосфотиамин, кокарбоксилазы гидрохлорид, бенфотиамин) друг от друга?

7. Наличие, каких примесей устанавливают у лекарственных веществ производных пиридинотиазола (тиамина бромид (или хлорид), фосфотиамин, кокарбоксилазы гидрохлорид, бенфотиамин)? Какие методы для этого используются?
8. Как количественно определяют производные пиридинотиазола (тиамина бромид (или хлорид), фосфотиамин, кокарбоксилазы гидрохлорид, бенфотиамин)?
9. Как применяют в медицинской практике производные пиридинотиазола (тиамина бромид (или хлорид), фосфотиамин, кокарбоксилазы гидрохлорид, бенфотиамин)?
10. Какие условия должны быть соблюдены при хранении производных пиридинотиазола (тиамина бромид (или хлорид), фосфотиамин, кокарбоксилазы гидрохлорид, бенфотиамин)?
11. Какие лекарственные формы производных пиридинотиазола (тиамина бромид (или хлорид), фосфотиамин, кокарбоксилазы гидрохлорид, бенфотиамин) Вам известны?

1.5. Задачи для самостоятельного решения:

1) № 3.1.8. Рассчитайте содержание глюкозы в порошке: *Рибофлавина, Тиамина бромида по 0,002; Кислоты аскорбиновой 0,1; Глюкозы 0,25*, если показатель преломления раствора, содержащего 0,1 г порошка в 2,0 мл воды, - 1,3403, воды - 1,333 (преломлением света рибофлавином и тиамин бромидом можно пренебречь). Факторы показателей преломления безводной глюкозы 0,00142; кислоты аскорбиновой - 0,00160.

На титрование кислоты аскорбиновой (M_r 176,13) в навеске порошка массой 0,05 г пошло 1,7 мл 0,1 М раствора иода ($K=0,98$). Оцените качество приготовления лекарственной формы согласно приказу № 305 [5].

2) №2.1.29. Приведите уравнения реакций количественного определения *тиамина хлорида* (M_r 337,26) методом неводного титрования в смеси муравьиной и уксусной кислоты. Поясните установление точки конца титрования методом потенциометрии.

Рассчитайте содержание тиамин хлорида, если на навески массой 0,15032 г пошло 8,30 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты ($K=1,02$). Соответствует ли тиамин хлорид требованиям ФС (должно быть не менее 99,0 % в пересчете на сухое вещество), если потеря в массе при высушивании анализируемого образца 4,5 %? [5]

3) № 2.2.11а. Приведите уравнения реакций количественного определения *тиамина хлорида* ($M_r 337,27$) *в растворе для инъекций* согласно ФС.

Рассчитайте содержание тиамина хлорида в растворе для инъекций, если на титрование 1,0 мл препарата пошло 3,4 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты ($K=0,98$), на контрольный опыт - 0,2 мл того же титранта [5].

2. Работа на занятии.

2.1. Объекты исследования: см.раздел «Лабораторная работа»

2.2. Цель занятия:

- изучить свойства, реакции идентификации и методы количественного определения лекарственных веществ, производных пиримидинотиазола (тиамина бромид (или хлорид), фосфотиамин, кокарбоксилазы гидрохлорид, бенфотиамин);
- приобрести практические навыки по оценке качества лекарственных веществ, производных пиримидинотиазола (тиамина бромид (или хлорид), фосфотиамин, кокарбоксилазы гидрохлорид, бенфотиамин), по внешнему виду, подлинности, испытаниям на чистоту и количественному содержанию;
- освоить методы количественного определения на примере лекарственных веществ, производных пиримидинотиазола (тиамина бромид (или хлорид), фосфотиамин, кокарбоксилазы гидрохлорид, бенфотиамин).

2.2.1. В процессе занятия студент должен закрепить следующие знания:

- формулы, латинские, международные, русские и химические названия лекарственных веществ, производных пиримидинотиазола (тиамина бромид (или хлорид), фосфотиамин, кокарбоксилазы гидрохлорид, бенфотиамин), применяемых в медицинской практике;
- способы получения лекарственных веществ, производных пиримидинотиазола (тиамина бромид (или хлорид), фосфотиамин, кокарбоксилазы гидрохлорид, бенфотиамин), применяемых в медицинской практике;
- физико-химические свойства и реакции идентификации соединений, производных пиримидинотиазола (тиамина бромид (или хлорид), фосфотиамин, кокарбоксилазы гидрохлорид, бенфотиамин);
- методы испытания на чистоту лекарственных веществ, производных пиримидинотиазола (тиамина бромид (или хлорид), фосфотиамин, кокарбоксилазы гидрохлорид, бенфотиамин) (общие примеси, специфические примеси);

- методы количественного определения лекарственных веществ, производных пириимидинотиазола (тиамина бромид (или хлорид), фосфотиамин, кокарбоксилазы гидрохлорид, бенфотиамин);
- условия хранения и применение в медицинской практике лекарственных веществ, производных пириимидинотиазола (тиамина бромид (или хлорид), фосфотиамин, кокарбоксилазы гидрохлорид, бенфотиамин).

2.2.2. В процессе занятия студент должен приобрести следующие практические умения:

- выполнять реакции идентификации соединений, производных пириимидинотиазола (тиамина бромид (или хлорид), фосфотиамин, кокарбоксилазы гидрохлорид, бенфотиамин);
- выполнять испытания на чистоту лекарственных веществ, производных пириимидинотиазола (тиамина бромид (или хлорид), фосфотиамин, кокарбоксилазы гидрохлорид, бенфотиамин) (общие примеси, специфические примеси);
- рассчитывать теоретический объем титранта для количественного определения;
- проводить количественное определение лекарственных веществ, производных пириимидинотиазола (тиамина бромид (или хлорид), фосфотиамин, кокарбоксилазы гидрохлорид, бенфотиамин);
- проводить расчет содержания действующих веществ в лекарственных препаратах;
- делать правильное заключение по результатам проведенного анализа.

2.3. План занятия:

1. Проверка подготовленности к занятию:
 - по билетам входного контроля;
 - по тестовым заданиям;
 - методом опроса;
 - решением ситуационных задач.
2. Коррекция исходного уровня знаний студентов и постановка задач.
3. Распределение индивидуальных заданий.
4. Самостоятельная работа и оформление протоколов.
5. Итоговый контроль.

2.4. Самостоятельная работа студентов:

Задание 1. Провести общие и частные реакции подлинности на лекарственные вещества производные пиримидинотиазола (тиамина бромид (или хлорид), фосфотиамин, кокарбоксилазы гидрохлорид, бенфотиамин).

Задание 2. Каждый студент получает для анализа индивидуальный препарат. Необходимо: выполнить фармакопейный анализ выданного индивидуального образца в соответствии с требованиями НД (по заданию преподавателя).

Задание 3. Оформить отчет и протокол анализа.

2.5. Итоговый контроль:

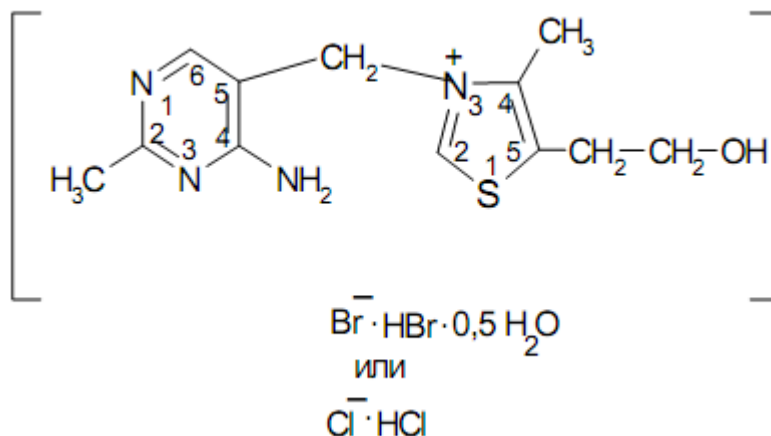
Оформленный студентом отчет и протокол анализа проверяется преподавателем.

Студент проходит собеседование по контролю усвоения теоретических вопросов и овладению практическими умениями.

Представители группы

Thiainini bromidum (seu chloridum)

Тиамин бромид (или хлорид)



3-[(4-Амино-2-метил-5-пиримидинил)метил]-5-(2-оксиэтил)-4-метил-тиазолий бромид гидробромид (или хлорид гидрохлорид)

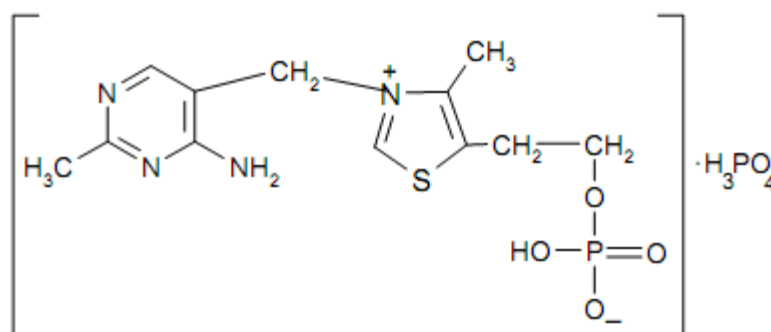
Тиамин бромид – белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок с характерным запахом.

Тиамин хлорид – белый кристаллический порошок с характерным запахом. Гигроскопичен.

Легко растворимы в воде, трудно растворимы в этиловом спирте, практически нерастворимы в эфире.

Лекарственные формы: таблетки, растворы для инъекций [1;2].

Phosphothiaminum. Фосфотиамин



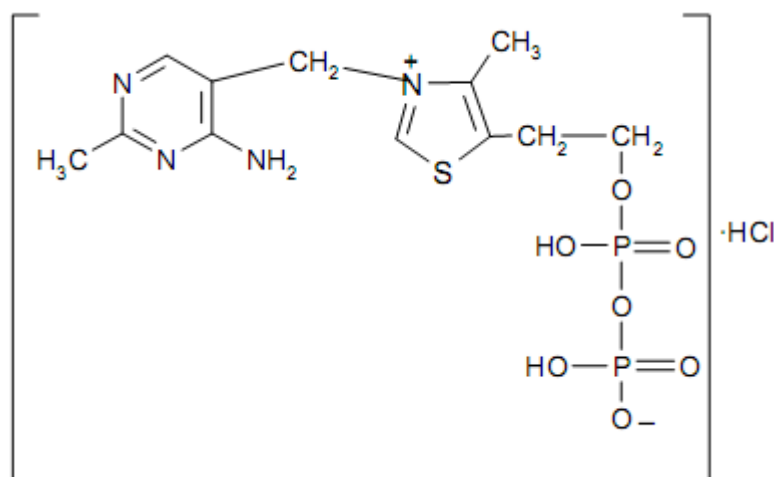
Монофосфорный эфир 4-метил-5-β-оксиэтил-N-(2'-метил-4'-амино-5'-метил пиримидил)-тиазолия фосфат

Белый кристаллический порошок со слабым характерным запахом.

Легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте.

Лекарственная форма: таблетки [1;2].

Cocarboxylasi hydrochloridum Кокарбоксилазы гидрохлорид



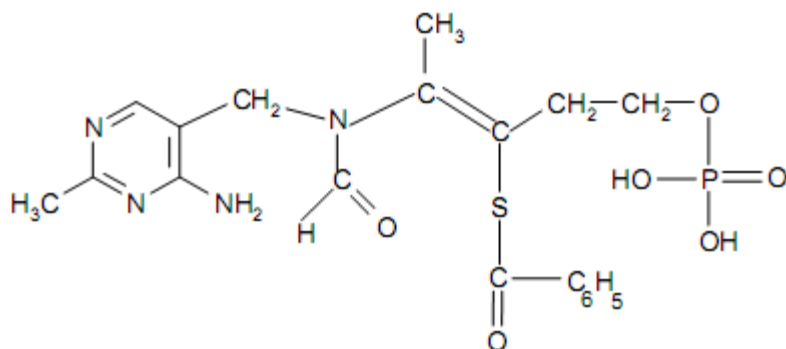
Дифосфорный эфир 4-метил-5β-оксиэтил-N-(2'-метил-4'-амино-5'-метил пириמידил)-тиазолия гидрохлорида

Лиофилизированная сухая пористая масса белого цвета со слабым специфическим запахом. Гигроскопичен.

Легко растворим в воде (рН 2,5% водного раствора 1,2 - 1,9).

Форма выпуска – в ампулах в сухом виде по 0,05 г вместе с ампулами растворителя [1;2].

Benphothiaminum. Бенфотиамин



2-Метил-4-амино-5-(1'-фосфат-3'-бензоилтио-4'-метилбут-3'-ен-4'-формамидометил)-пиримидин

Белый кристаллический порошок со слабым характерным запахом.

Практически не растворим в воде и спирте.

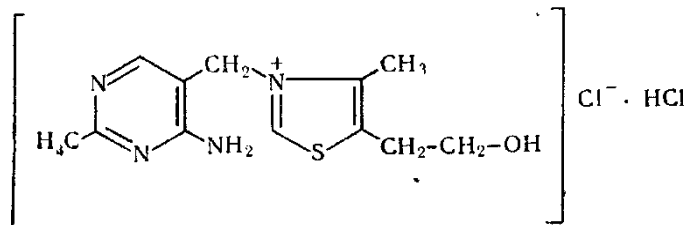
Лекарственная форма: таблетки [1;2].

Лабораторная работа

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: тиамин хлорид (субстанция)

Thiaminum chloratum

Vitaminum B1 Витамин В1



4-Метил-5-р-оксиэтил-N-(2-метил-4-амино-5-метилпиримидил)-тиазолий
хлорида гидрохлорид

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{OS} \cdot \text{HCl}$

М. в. 337,27

Описание. Белый кристаллический порошок со слабым характерным запахом. Гигроскопичен.

Подлинность.

1. 0,01 г препарата растворяют в 0,5 мл воды, добавляют 1 мл раствора калия феррицианида, 1 мл раствора натра едкого, 5 мл н-бутилового или изоамилового спирта. Смесь хорошо встряхивают и дают отстояться. В верхнем (органическом слое) возникает наблюдаемая в УФ-свете синяя флюоресценция, исчезающая при подкислении и вновь возникающая при подщелачивании раствора. (реакция образования тиохрома)

2. 0,03 г препарата растворяют в 3 мл воды. Раствор делят на две части. К одной из них прибавляют по 5 капель разведенной азотной кислоты и раствора серебра нитрата, образуется желтоватый творожистый осадок. К другой – 5 капель разведенной хлороводородной кислоты, 10 капель раствора хлорамина и 1 мл хлороформа, взбалтывают; хлороформный слой не должен иметь желтого окрашивания. 5 мл этого же раствора должны давать характерную реакцию на хлориды;

3. На два часовых или предметных стекла помещают по 5 мг препарата, 1-2 капли реактива Драгендорфа и раствора кислоты фосфорно-молибденовой. Должно наблюдаться появление окрашенного осадка соответственно оранжевого и желтого цвета.

Кислотность. рН 2,5-3,4 (5% водный раствор, потенциметрически).

Тиотиамин. 0,2 г препарата растворяют в 5 мл воды, прибавляют 1 мл разведенной соляной кислоты, 0,3 мл пергидроля, 1 мл раствора хлорида бария; не должно появляться желтое окрашивание и возникать помутнения раствора.

Потеря в весе при высушивании. Около 0,5 г (точная навеска) сушат при 100-1050С до постоянного веса. Потеря в весе не должна превышать 5%.

Количественное определение.

1. Около 0,15-0,20 г препарата (точная навеска) растворяют в 15 мл воды, прибавляют 2-3 капли раствора бромтимолового синего или фенолфталеина и титруют раствором натрия гидроксида (0,1 моль/л) до голубого или розового окрашивания.

2. Раствор после титрования по методу 1 (индикатор бромтимоловый синий) подкисляют 5 мл разведенной азотной кислоты, прибавляют 20 капель раствора железозаммониевых квасцов, 0,1 мл (точно) раствора аммония роданида (0,1 моль/л) и титруют раствором серебра нитрата (0,1 моль/л) до исчезновения розовой окраски. Из объема раствора серебра нитрата, израсходованного на титрование, вычитают 0,1 мл раствора аммония роданида.

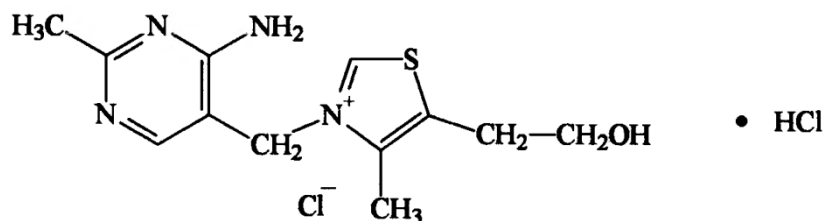
3. Около 0,1 г препарата (точная навеска) растворяют в 20 мл безводной уксусной кислоты при слабом нагревании. Раствор охлаждают, прибавляют 5 мл раствора ацетата окисной ртути и титруют 0,1 н раствором хлорной кислоты до изумрудно-зеленой окраски (индикатор - кристаллический фиолетовый). Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 н. раствора хлорной кислоты соответствует 0,01686 г $C_{12}H_{17}ClN_4OS \cdot HCl$, которого в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 98,0%.

Примечание. Для приготовления растворов для внутримышечных и подкожных инъекций применяют препарат, содержащий не менее 99,0% $C_{12}H_{17}ClN_4OS \cdot HCl$ в пересчете на сухое вещество [10;28].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: тиамина хлорид (субстанция)

ГФ XII, ФС 42-0280-07



3-[(4-Амино-2-метил-5-пиримидинил)метил]-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолия хлорида гидрохлорид

$C_{12}H_{17}ClN_4OS \cdot HCl$

М.м. 337,26

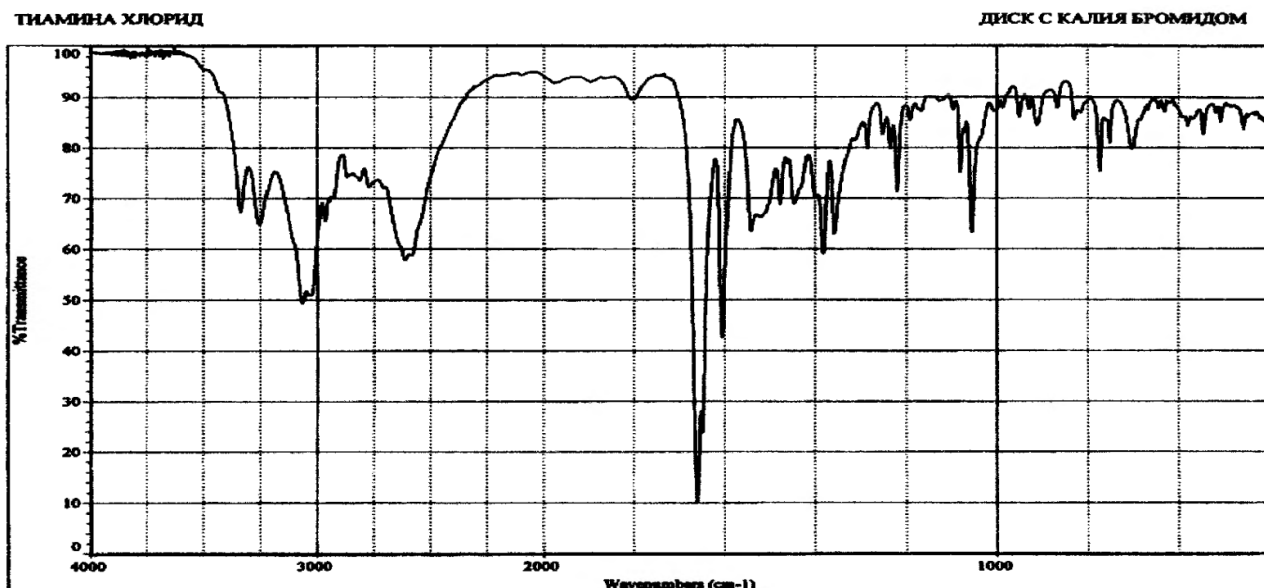
Содержит не менее 98,5% и не более 101,0% $C_{12}H_{17}ClN_4OS \cdot HCl$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.

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

Подлинность.

1. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 cm^{-1} по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра тиамина хлорида.



2. 0,025 г субстанции растворяют в воде и разбавляют водой до 1000 мл. Ультрафиолетовый спектр полученного раствора субстанции в области от 220 до 350 нм должен иметь максимумы при 237 нм и 262 нм.

3. Субстанция дает характерную реакцию на хлориды.

Прозрачность раствора. Раствор 2,5 г субстанции в 25 мл воды должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен выдерживать сравнение с эталоном Y7 или GY7.

pH. От 2,7 до 3,4 (5% раствор).

Посторонние примеси. Испытание проводят методом ВЭЖХ.

Испытуемый раствор. 0,175 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 7,5 мл смеси уксусная кислота ледяная - вода (1:19), доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Раствор сравнения. 1 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. 5 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Раствор для проверки пригодности системы. 0,005 г субстанции и 0,005 г стандартного образца примеси E 3-[(4-амино-2-метилпиримидин-5-ил)метил]-5-(2-гидрокси-этил)-4-метилтиазол-2(3H)-тиона (стандарт ВР или аналогичного качества) помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в 4 мл смеси уксусная кислота ледяная - вода (1:19), доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Хроматографические условия:

- Колонка - 250 x 4,6 мм с октадецилсиликагелем (C18), 10 мкм;
- Температура - 45 °С;
- Подвижная фаза (ПФ):
 1. А: раствор натрия гексансульфоната с концентрацией 3,764 г/л, pH 6,0 которого доводят до 3,1 кислотой фосфорной концентрированной;
 2. В: спирт метиловый;

Градиентный режим:

Время (мин.)	ПФ А (%)	ПФ В (%)
0-25	90 => 70	10 => 30
25-33	70 => 50	30 => 50
33-40	50	50
40-45	50 => 90	50 => 10

- Скорость потока - 1,0 мл/мин.;
- Детектор - спектрофотометрический, 248 нм;
- Объем пробы - 20 мкл.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности системы. Разрешение (R) между пиками тиамин и примеси E должно быть не менее 1,6. Время удерживания пика тиамин - около 30 мин.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения и определяют площади пиков.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика любой примеси должна быть не более площади пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,4%); суммарная площадь пиков примесей не должна более чем в 2 раза превышать площадь пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0%).

Сульфаты. Раствор 0,2 г субстанции в 10 мл воды должен выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,05% в субстанции).

Потеря в массе при высушивании. Около 0,5 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 5,0%.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1,0 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,1% и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001% в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС "Остаточные органические растворители".

Бактериальные эндотоксины. Не более 3,5 ЕЭ на 1 мг субстанции.

Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции (концентрация 50 мг/мл), а затем разводят его не менее чем в 1000 раз.

Испытание проводят для субстанции, предназначенной для приготовления инъекционных лекарственных форм.

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС "Микробиологическая чистота".

Количественное определение. Около 0,15 г (точная навеска) субстанции растворяют в 5 мл муравьиной кислоты безводной, прибавляют 50 мл уксусного ангидрида и сразу титруют при интенсивном перемешивании 0,1 М раствором хлорной кислоты. Точку титрования определяют потенциометрически.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 16,86 мг $C_{12}H_{17}ClN_4OS$.

Хранение. В сухом, защищенном от света месте [7].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: тиамин гидрохлорид (субстанция)

МФ. Изд.3. Том 3.

Описание. Бесцветные кристаллы либо белый или желтовато-белый кристаллический порошок с легким характерным запахом.

Растворимость. Растворим в 1 части воды и 100 частях этанола (750 г/л); практически нерастворим в ацетоне и эфире.

Подлинность.

1. Растворяют 10 мг испытуемого вещества в 1 мл воды, добавляют 1 мл раствора гидроксида натрия (80 г/л) и 0,5 мл раствора феррицианида калия (10 г/л); раствор остается бледно-желтым. Встряхивают с 5 мл 2-бутанола и оставляют на 5-10 мин; при ярком дневном свете или в ультрафиолетовом свете (365 нм) слой 2-бутанола дает синюю флуоресценцию.

2. Распределяют небольшое количество испытуемого порошка на часовом стекле; ощущается легкий характерный запах, напоминающий запах дрожжей.

3. Раствор испытуемого вещества с концентрацией 0,05 г/мл даст характерную для хлоридов реакцию А, описанную в разделе «Общие испытания на подлинность» (МФ т. 1, с. 129).

Тяжелые металлы. Используют 1,0 г испытуемого вещества для приготовления испытательного раствора по методике 1, описанной в разделе «Испытание на тяжелые металлы» (МФ т. 1, с. 136); содержание тяжелых металлов определяют методом А (МФ т. 1, с. 137); не более 20 мкг/г.

Прозрачность и окраска раствора. Раствор 2,0 г испытуемого вещества в 10 мл воды прозрачен и при сравнении методом, описанным в разделе «Окраска жидкостей» (МФ т. 1, с. 57), окрашен не более интенсивно, чем стандартный окрашенный раствор Жл2.

Сульфатная зола. Не более 1,0 мг/г.

Потеря при высушивании. Высушивают до постоянной массы при 105 °С; потеря не более 50 мг/г.

рН раствора. рН раствора испытуемого вещества с концентрацией 25 мг/мл составляет 2,7-3,3.

Количественное определение. Растворяют около 0,25 г испытуемого вещества (точная навеска) в 30 мл ледяной уксусной кислоты, добавляют 10 мл раствора ацетата ртути в уксусной кислоте и титруют хлорной кислотой (0,1 моль/л) по методу А, описанному в разделе «Неводное титрование» (МФ т. 1, с. 151). Каждый миллилитр хлорной кислоты (0,1 моль/л) соответствует 16,86 мг тиамин гидрохлорида.

Тиамин гидрохлорид содержит не менее 98,0 и не более 101,0% тиамин гидрохлорида в пересчете на высушенное вещество [37].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма

Тиамин хлорид 2,5% и 5% для инъекций *Thiamini chloridi 2,5% и 5% pro injectionibus*

ФС 42-9181-98, ФСП 42-0030170501

Состав:

Тиамин хлорида25 г или 50 г
Унитиола2,0 г
Воды для инъекций до 1 л

Оценка качества по показателям:

Установить физические и органолептические характеристики испытуемого препарата. Оценить качество препарата по показателям «Описание», «Определение номинального объема», «Прозрачность», «Цветность», «рН», «Упаковка», «Маркировка», «Срок годности».

Описание. Бесцветная или слегка окрашенная прозрачная жидкость со слабым характерным запахом.

Подлинность.

1. УФ-спектр поглощения испытуемого раствора и раствора РСО препарата, приготовленных для количественного определения, в области от 230 до 300 нм должен иметь максимум при длине волны 246 ± 2 нм и плечо при длине волны 254 ± 2 нм.

2. К 2 мл 2,5% или 1 мл 5% раствора препарата прибавляют 20 мл воды очищенной (раствор А).

3. К 5 мл полученного раствора (раствор А) прибавляют 1 мл раствора натрия гидроксида, 1 мл раствора калия феррицианида и 5 мл бутанола или изобутанола или изоамилового спирта. Встряхивают в течение 2 мин и дают разделиться слоям. В верхнем слое при облучении УФ-светом наблюдают синюю флуоресценцию, которая исчезает при подкислении раствора 0,6 мл кислоты хлороводородной разведенной и вновь появляется при подщелачивании 0,5 мл раствора натрия гидроксида (тиамин).

4. К 5 мл того же раствора (раствор А) прибавляют 1 мл раствора кислоты хлористоводородной, 1 мл раствора хлорамина свежеприготовленного, 1 мл хлороформа и взбалтывают; в хлороформном слое не должно появляться желтое окрашивание (отличие от тиамина бромид).

5. Препарат дает характерную реакцию на хлориды (ГФ XI, вып.1, стр.159).

6. К 2 мл препарата прибавляют 0,2 мл раствора натрия нитропруссид и 0,1 мл раствора натра едкого; появляется интенсивное малиновое окрашивание (унитиол).

Цветность. Окраска препарата не должна быть интенсивнее эталона №76 (ГФ XI, вып.1, стр.194).

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

pH от 2,5 до 3,4 (потенциометрически; ГФ XI, вып.1, стр.113).

Механические включения. Препарат должен выдерживать требования РД 42-501-98 «Инструкция по контролю на механические включения инъекционных лекарственных средств».

Количественное определение.

Тиамин хлорид. 1 мл препарата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора 0,01 М раствором кислоты хлороводородной до метки, перемешивают. 2 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора 0,01 М раствором кислоты хлороводородной до метки, перемешивают и измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 246 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно 0,01 М р-ра кислоты хлороводородной.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора РСО тиамин хлорида. Содержание тиамин хлорида (X, г) в 1 мл препарата вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot 100 \cdot 2 \cdot 100}{D_0 \cdot 1 \cdot 2 \cdot 100 \cdot 100} = \frac{D_1 \cdot a_0}{D_0},$$

где D_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

D_0 – оптическая плотность раствора РСО тиамин хлорида;

a_0 – навеска РСО тиамин хлорида, г.

Содержание $C_{12}H_{17}ClN_4OS \cdot HCl$ (тиамин хлорида) в 1 мл препарата должно быть от 0,0475 до 0,0525 г.

Приготовление раствора РСО. Около 0,05 г (т.н.) тиамин хлорида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 50 мл 0,01 М раствора кислоты хлороводородной, перемешивают, доводят этим же раствором до метки и перемешивают. 2 мл полученно-го раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят до метки 0,01 М раствором кислоты хлороводородной и перемешивают.

Унитиол. 5 мл раствора помещают в коническую колбу, прибавляют 10 мл воды и титруют 0,1 М раствора йода (индикатор – крахмал).

1 мл 0,1 М раствора йода соответствует 0,01141 г $C_3H_7NaO_3S_3 \cdot H_2O$ (унитиола), которого в 1 мл препарата должно быть не более 0,0021 г [7;10;28;41].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма

Состав:

Тиамин хлорида	0,005
Кислоты аскорбиновой	0,1
Глюкозы.....	0,2

Описание. Желтоватый порошок с характерным запахом.

Подлинность.

1. 0,2 г лекарственной формы растворяют в 0,5 мл воды, добавляют 1 мл раствора калия феррицианида, 1 мл раствора натра едкого, 0,5 мл хлороформа. Смесь хорошо встряхивают и дают отстояться. В верхнем (органическом слое) возникает наблюдаемая в УФ-свете синяя флюоресценция.

2. 0,05 г лекарственной формы растворяют в 3 мл воды. К раствору прибавляют 1-2 капли раствора феррицианида и железа (III) хлорида; появляется синее окрашивание (аскорбиновая кислота)

3. К 0,01 г лекарственной формы прибавляют 0,01 г тимола, 5-6 капель концентрированной серной кислоты, 1-2 капли воды; появляется фиолетово-красное окрашивание (глюкоза).

Количественное определение.

Тиамин хлорид. 0,2 г лекарственной формы растворяют в 2 мл воды, прибавляют раствор железозаммониевых квасцов до полного исчезновения появляющегося синего окрашивания (около 3,5 мл), 0,2 мл (точно пипеткой) раствора аммония роданида (0,02 моль/л) и титруют раствором нитрата серебра (0,02 моль/л) до обесцвечивания. Из объема раствора нитрата серебра, пошедшего на титрование, вычитают 0,2 мл раствора аммония роданида.

Аскорбиновая кислота. 0,1 г лекарственной формы растворяют в 3-5 мл воды и титруют раствором йода (0,1 моль/л) до синего окрашивания (индикатор крахмал)

Глюкоза. 0,1 г лекарственной формы растворяют в 2 мл воды (точно пипеткой) и определяют показатель преломления раствора. Содержание глюкозы вычисляют по формуле [6;28]:

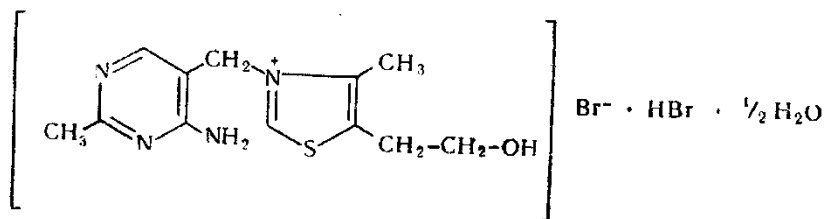
$$X = \frac{[n - (n_0 + 0,00160 \cdot C_{\text{аск}})] \cdot A \cdot P}{F_{\text{глюк (водн)}} \cdot a \cdot 100}$$

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: Тиамин бромид (*Thiamini bromidum*)
(субстанция)

Thiaminum bromatum

Vitaminum B1 Витамин В1

ГФ X, Ст.673



4-Метил-5-р-оксиэтил-М- (2-метил-4-амино-5-метилпиримидил)-
тиазолий бромида гидробромид

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{OS} \cdot \text{HBr} \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$

М. в. 435,2

Описание. Белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок со слабым характерным запахом.

Растворимость. Легко растворим в воде и метиловом спирте, трудно растворим в этиловом спирте, практически не растворим в эфире.

Подлинность. 0,05 г препарата растворяют в 25 мл воды. К 5 мл раствора приливают 1 мл раствора феррицианида калия, 1 мл раствора едкого натра, 5 мл бутилового или изоамилового спирта, хорошо встряхивают и дают отстояться. В верхнем слое возникает наблюдаемая в ультрафиолетовом свете синяя флюоресценция, исчезающая при подкислении и вновь возникающая при подщелачивании раствора. 5 мл того же раствора дают характерные реакции на бромиды.

Прозрачность и цветность раствора. Раствор 0,6 г препарата в 10 мл воды должен быть бесцветным и по мутности не должен превышать эталон № 4.

Кислотность. рН 2,7-3,4 (6% водный раствор, потенциметрически).

Сульфаты. 10 мл раствора препарата 1:50 должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,05% в препарате).

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 0,5 г препарата не должна превышать 0,1% и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001% в препарате).

Количественное определение. Около 0,05 г препарата (точная навеска) растворяют в 100 мл воды, прибавляют 4 мл концентрированной соляной кислоты, быстро нагревают до кипения, к кипящему раствору приливают по каплям 4 мл 10% раствора кремневольфрамовой кислоты и кипятят 4-5 минут. Образовавшийся осадок отфильтровывают при

разрежении на предварительно высушенный до постоянного веса стеклянный фильтр № 4 диаметром 2-4 см. Осадок промывают на фильтре 50 мл горячей разбавленной (1:20) соляной кислоты, 10 мл воды и ацетоном дважды по 5 мл. Фильтр с осадком высушивают до постоянного веса при 100-105°C, охлаждают в эксикаторе над пятиокисью фосфора и взвешивают. Вес осадка, умноженный на 0,25, соответствует количеству $C_{12}H_{17}BrN_4OS \cdot nH_2O$, которого в препарате должно быть не менее 98,0%.

Примечание. Для приготовления растворов для внутримышечных и подкожных инъекций применяют белый кристаллический порошок тиамина бромид, выдерживающий следующее дополнительное испытание: Раствор 0,6 г препарата в 10 мл воды должен быть прозрачным и бесцветным.

Хранение. В герметически закрытой таре, предохраняющей от действия света, без контакта с металлами [10].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: тиамина гидробромид (субстанция)

МФ. Изд.3. Том 3.

Описание. Белый или желтовато-белый кристаллический порошок с легким характерным запахом.

Растворимость. Легко растворим в воде и метаноле; умеренно растворим в этаноле (750 г/л); практически нерастворим в эфире.

Подлинность.

1. Растворяют 10 мг испытуемого вещества в 1 мл воды, добавляют 1 мл раствора гидроксида натрия (80 г/л), 0,5 мл раствора феррицианида калия (10 г/л); раствор остается бледно-желтым. Встряхивают с 5 мл 2-бутанола и оставляют на 5-10 мин; при ярком дневном свете или в ультрафиолетовом свете (365 нм) слой 2-бутанола дает синюю флуоресценцию.

2. Распределяют малое количество испытуемого порошка на часовом стекле; запах легкий, характерный, напоминающий запах дрожжей.

3. Раствор испытуемого вещества с концентрацией 20 мг/мл дает характерную для бромидов реакцию А, описанную в разделе «Общие испытания на подлинность» (МФ т. 1, с. 128).

Тяжелые металлы. Используют 1,0 г испытуемого вещества для приготовления испытательного раствора по методике 1, описанной в разделе «Испытание на тяжелые металлы» (МФ т. 1, с. 136); содержание тяжелых металлов определяют методом А (МФ т. 1, с. 137); не более 20 мкг/г.

Прозрачность и окраска раствора. Раствор 0,6 г испытуемого вещества в 10 мл воды прозрачен и бесцветен.

Сульфатная зола. Не более 1,0 мг/г.

Потеря при высушивании. Высушивают до постоянной массы при 105 °С. Потеря безводного тиамин гидробромида не более 5,0 мг/г. Потеря тиамин гидробромида гемигидрата не более 25 мг/г.

рН раствора. рН раствора испытуемого вещества с концентрацией 0,06 г/мл составляет 2,7-3,4.

Количественное определение. Растворяют около 0,30 г испытуемого вещества (точная навеска) в 30 мл ледяной уксусной кислоты, добавляют 10 мл раствора ацетата ртути в уксусной кислоте и титруют хлорной кислотой (0,1 моль/л) по методу А, описанному в разделе «Неводное титрование» (МФ т. 1, с. 151). Каждый миллилитр хлорной кислоты (0,1 моль/л) соответствует 21,31 мг тиамин гидробромида.

Тиамин гидробромида содержит не менее 98,0 и не более 101,0% тиамин гидробромида в пересчете на высушенное вещество [37].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма

Состав:

Тиамин бромид.....	0,002
Кислоты никотиновой.....	0,001
Раствора натрия хлорида 0,9%.....	10,0

Определение суммы тиамин бромид и кислоты никотиновой проводят методом нейтрализации, основанном на кислотных свойствах кислоты никотиновой и реакции вытеснения тиамин бромид из его соли.

Суммарное содержание тиамин бромид и кислоты никотиновой рассчитывают по среднему ориентировочному титру:

$$T_{\text{ср.ор}} = \frac{0,002 + 0,001}{\frac{0,002}{0,004352} + \frac{0,001}{0,001231}} = 0,002360$$

Количественное определение натрия хлорида проводят аргентометрическим методом. Небольшое количество тиамин бромид не мешает количественному определению натрия хлорида, т.к. на 1 мл, содержащий 0,0002 г тиамин бромид необходимо 0,009 мл 0,1 моль/л раствора титранта.

Подлинность.

Тиамин бромид. Реакция окисления и образования тиохрома.

К 1 мл исследуемого раствора прибавляют по 15 капель 5% раствора калия феррицианида и натрия гидроксида, 3 мл хлороформа или бутилового спирта, хорошо встряхивают и дают отстояться.

Слой органического растворителя в УФ-свете имеет синюю флуоресценцию (тиамин).

Бромиды. К 1 мл исследуемого раствора прибавляют 1 мл разведенной кислоты хлороводородной, 0,5 мл раствора хлорамина и 1 мл хлороформа и взбалтывают; хлороформный слой окрашивается в желтый цвет.

Кислота никотиновая. К 1 мл исследуемого раствора прибавляют 15 капель раствора меди (II) ацетата, образуется осадок голубого цвета. Или к 1 мл исследуемого раствора прибавляют 0,5 мл раствора меди (II) сульфата и 2 мл раствора тиоцианата аммония. Появляется зеленое окрашивание вследствие образования тройного комплексного соединения.

Хлориды. К 0,5 мл исследуемого раствора приливают по 0,5 мл разведенной кислоты азотной и раствора серебра нитрата, при этом выпадает хлопьевидный осадок, растворимый в 10% растворе аммиака, и фильтруют. К части фильтрата прибавляют разведенной азотной кислоты до кислой реакции на лакмус, выпадает белый осадок серебра хлорида.

Количественное определение.

Тиамин бромид и кислота никотиновая. Метод алкалиметрии. 10 мл исследуемого раствора титруют 0,01 моль/л раствором натрия гидроксида до появления розового окрашивания (индикатор – раствор фенолфталеина).

1 мл 0,01 моль/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,002360 г суммы тиамин бромид и кислоты никотиновой.

Натрий хлорид. Аргентометрия (метод Фаянса). К 1 мл раствора прибавляют 0,1 мл раствора бромфенолового синего, по каплям кислоту уксусную разведенную до зеленовато-желтого окрашивания и титруют 0,1 моль/л раствором серебра нитрата до фиолетового окрашивания.

1 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата соответствует 0,005844 г натрия хлорида [6;13;41].

Анализ производных пириимидин-2,4,6-триона (барбитуровой кислоты)

В медицинской практике находят широкое применение лекарственные препараты – производные пириимидин-2,4,6-триона (барбитуровой кислоты) (барбитал, фенобарбитал, бензонал, бензобамил, барбитал-натрий, гексенал, тиопентал-натрий). В процессе занятия, исходя из физических и химических свойств препаратов, необходимо освоить способы оценки качества изучаемых лекарственных препаратов.

Методические указания для студентов

1. Самоподготовка к занятию.

1.1. В процессе самоподготовки необходимо изучить:

- формулы, латинские, международные, русские и химические названия лекарственных веществ, производных пириимидин-2,4,6-триона (барбитуровой кислоты) (барбитал, фенобарбитал, бензонал, бензобамил, барбитал-натрий, гексенал, тиопентал-натрий), применяемых в медицинской практике;
- способы получения лекарственных веществ, производных пириимидин-2,4,6-триона (барбитуровой кислоты), применяемых в медицинской практике;
- физико-химические свойства и реакции идентификации соединений, производных пириимидин-2,4,6-триона (барбитуровой кислоты);
- методы испытания на чистоту лекарственных веществ, производных пириимидин-2,4,6-триона (барбитуровой кислоты) (общие примеси, специфические примеси);
- методы количественного определения лекарственных веществ, производных пириимидин-2,4,6-триона (барбитуровой кислоты);
- условия хранения, формы выпуска и применение в медицинской практике лекарственных веществ, производных пириимидин-2,4,6-триона (барбитуровой кислоты).

1.2. План самоподготовки:

Для овладения указанными знаниями студент должен изучить:

- материал лекций по теме занятия;
- теоретический материал данной методички;
- разделы рекомендуемой литературы;
- решить задачи, представленные в данной методичке.

1.3. Рекомендуемая литература:

А) Обязательная:

- Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч.: Ч.1. Общая фармацевтическая химия; Ч.2. Специальная фармацевтическая химия: Учеб. для вузов. – Пятигорск, 2003.
- Фармацевтическая химия: учеб. пособие / под ред. А.П. Арзамасцева. – 3-е изд., испр. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006.
- Государственная фармакопея РФ XII / «Издательство «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008.

Б) Дополнительная:

- Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Учебн. литерат. для студентов фармац. вузов и факультетов. / А.П. Арзамасцев, Э.Н. Аксенова, О.П. Андрианова и др. – М.: Медицина, 2001.

1.4. Контрольные вопросы:

1. Напишите латинское название и химические формулы лекарственных веществ – производных пириимидин-2,4,6-триона (барбитуровой кислоты).
2. Какие способы получения лекарственных веществ производных пириимидин-2,4,6-триона (барбитуровой кислоты) Вам известны? Чего общего в их химической структуре и физических свойствах и в чем отличия?
3. Какова общая химическая структура производных пириимидин-2,4,6-триона (барбитуровой кислоты)?
4. Напишите структурные формулы и укажите общие функциональные группы в их структуре барбитала, фенобарбитала, бензонала, бензобамила, барбитала-натрия, гексенала, тиопентала-натрия.
5. Какими качественными реакциями устанавливают подлинность барбитала, фенобарбитала, бензонала, бензобамила, барбитала-натрия, гексенала, тиопентала-натрия? Напишите уравнения реакций.
6. Какими качественными реакциями можно отличить производные пириимидин-2,4,6- триона (барбитуровой кислоты) друг от друга?
7. Наличие каких примесей устанавливают у лекарственных веществ производных пириимидин-2,4,6-триона (барбитуровой кислоты)? Какие методы для этого используются?
8. Как количественно определяют производные пириимидин-2,4,6-триона (барбитуровой кислоты)?

9. Как применяют в медицинской практике производные пириимидин-2,4,6-триона (барбитуровой кислоты)?
10. Какие условия должны быть соблюдены при хранении производных пириимидин-2,4,6-триона (барбитуровой кислоты)?
11. Какие лекарственные формы производных пириимидин-2,4,6-триона (барбитуровой кислоты) Вам известны?

1.5. Задачи для самостоятельного решения:

1) № 2.3.26. Приведите уравнения реакций количественного определения ингредиентов порошка: *Фенобарбитала 0,05; Кислоты ацетилсалициловой 0,3.*

Оцените качество приготовления лекарственной формы согласно приказу № 305, если на суммарное титрование кислоты ацетилсалициловой (M_r 180,16) и фенобарбитала в навеске порошка массой 0,1 г пошло 5,9 мл 0,1 М раствора гидроксида натрия ($K=1,01$). На титрование фенобарбитала (M_r 232,24) в навеске массой 0,2 г израсходован 1,0 мл 0,1 М раствора серебра ($K=0,98$) [5].

2) № 2.1.16. Приведите уравнения реакций количественного определения *фенобарбитала* (M_r 232,0) методом неводного титрования, индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования).

Рассчитайте молярную массу эквивалента, титр по определяемому веществу, навеску фенобарбитала, чтобы на титрование пошло 5,0 мл 0,1 М раствора метилата натрия ($K=1,01$) [5].

3) № 2.2.2а. Приведите уравнения реакций количественного определения *барбитала* (M_r 184,20) *в таблетках* методом неводного титрования.

Рассчитайте молярную массу эквивалента, титр по определяемому веществу, навеску порошка растертых таблеток барбитала по 0,25 г, чтобы на титрование пошло 15,0 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида ($K=0,99$). Масса 20 таблеток - 10,252 г. [5]

4) № 2.2.4а. Приведите уравнения реакций количественного определения *фенобарбитала* (M_r 232,0) *в таблетках* методом неводного титрования.

Рассчитайте молярную массу эквивалента, титр по определяемому веществу, навеску порошка растертых таблеток фенобарбитала по 0,05 г, чтобы на титрование пошло 5,0 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида ($K=0,98$). Масса 20 таблеток - 5,064 г. [5]

2. Работа на занятии.

2.1. Объекты исследования: см.раздел «Лабораторная работа»

2.2. Цель занятия:

- изучить свойства, реакции идентификации и методы количественного определения лекарственных веществ, производных пириимидин-2,4,6-триона (барбитуровой кислоты);
- приобрести практические навыки по оценке качества лекарственных веществ, производных пириимидин-2,4,6-триона (барбитуровой кислоты), по внешнему виду, подлинности, испытаниям на чистоту и количественному содержанию;
- освоить методы количественного определения на примере лекарственных веществ, производных пириимидин-2,4,6-триона (барбитуровой кислоты).

2.2.1. В процессе занятия студент должен закрепить следующие знания:

- формулы, латинские, международные, русские и химические названия лекарственных веществ, производных пириимидин-2,4,6-триона (барбитуровой кислоты), применяемых в медицинской практике;
- способы получения лекарственных веществ, производных пириимидин-2,4,6-триона (барбитуровой кислоты), применяемых в медицинской практике;
- физико-химические свойства и реакции идентификации соединений, производных пириимидин-2,4,6-триона (барбитуровой кислоты);
- методы испытания на чистоту лекарственных веществ, производных пириимидин-2,4,6-триона (барбитуровой кислоты) (общие примеси, специфические примеси);
- методы количественного определения лекарственных веществ, производных пириимидин-2,4,6-триона (барбитуровой кислоты);
- условия хранения и применение в медицинской практике лекарственных веществ, производных пириимидин-2,4,6-триона (барбитуровой кислоты).

2.2.2. В процессе занятия студент должен приобрести следующие практические умения:

- выполнять реакции идентификации соединений, производных пириимидин-2,4,6-триона (барбитуровой кислоты);
- выполнять испытания на чистоту лекарственных веществ, производных пириимидин-2,4,6-триона (барбитуровой кислоты) (общие примеси, специфические примеси);
- рассчитывать теоретический объем титранта для количественного определения;

- проводить количественное определение лекарственных веществ, производных пириимидин-2,4,6-триона (барбитуровой кислоты);
- проводить расчет содержания действующих веществ в лекарственных препаратах;
- делать правильное заключение по результатам проведенного анализа.

2.3. План занятия:

1. Проверка подготовленности к занятию:
 - по билетам входного контроля;
 - по тестовым заданиям;
 - методом опроса;
 - решением ситуационных задач.
2. Коррекция исходного уровня знаний студентов и постановка задач.
3. Распределение индивидуальных заданий.
4. Самостоятельная работа и оформление протоколов.
5. Итоговый контроль.

2.4. Самостоятельная работа студентов:

Задание 1. Провести общие и частные реакции подлинности на лекарственные вещества производные пириимидин-2,4,6-триона (барбитуровой кислоты).

Задание 2. Каждый студент получает для анализа индивидуальный препарат. Необходимо: выполнить фармакопейный анализ выданного индивидуального образца в соответствии с требованиями НД (по заданию преподавателя).

Задание 3. Оформить отчет и протокол анализа.

2.5. Итоговый контроль:

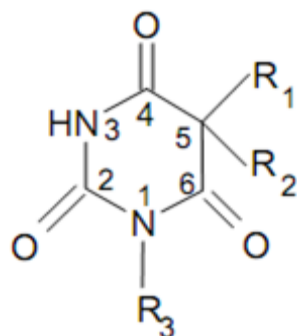
Оформленный студентом отчет и протокол анализа проверяется преподавателем.

Студент проходит собеседование по контролю усвоения теоретических вопросов и овладению практическими умениями.

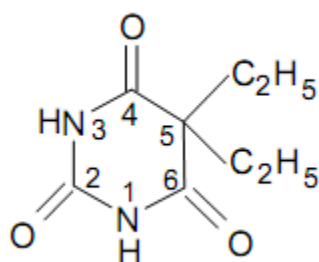
Представители группы Производные пиримидин-2,4,6-триона (барбитуровой кислоты)

Производные лактамной формы барбитуровой кислоты

Лекарственные вещества, относящиеся к этой подгруппе имеют общую формулу:



Barbitalum. Барбитал



5,5-диэтилбарбитуровая кислота или
5,5-диэтил-2,4,6-(1Н,3Н,5Н)пиримидинтрион

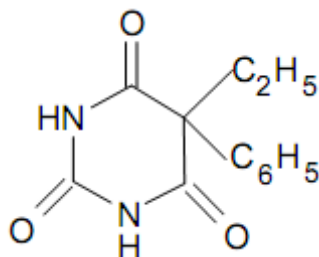
Белый кристаллический порошок без запаха, слабо горького вкуса.

Мало растворим в воде, растворим в кипящей воде и спирте, легко растворим в растворах щелочей, трудно растворим в эфире и хлороформе.

Лекарственная форма: порошки.

Снотворное средство [1;2].

Phenobarbitalum. Фенобарбитал



5-Этил-5-фенилбарбитуровая кислота или
5-этил-5-фенил-2,4,6-(1Н,3Н,5Н)пиримидинтрион

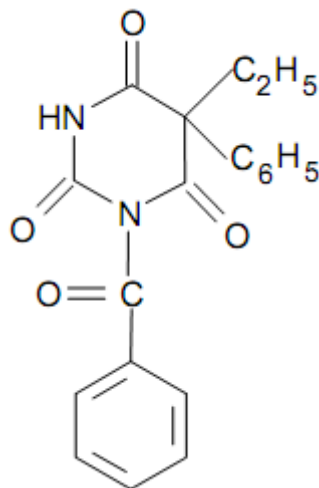
Белый кристаллический порошок без запаха, слабого горького вкуса.

Очень мало растворим в холодной воде, трудно растворим в кипящей воде и хлороформе, легко растворим в 95 % спирте и в растворах щелочей, растворим в эфире.

Лекарственные формы: порошок, таблетки.

Снотворное, противосудорожное [2].

Benzonalum. Бензонал



1-Бензоил-5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота

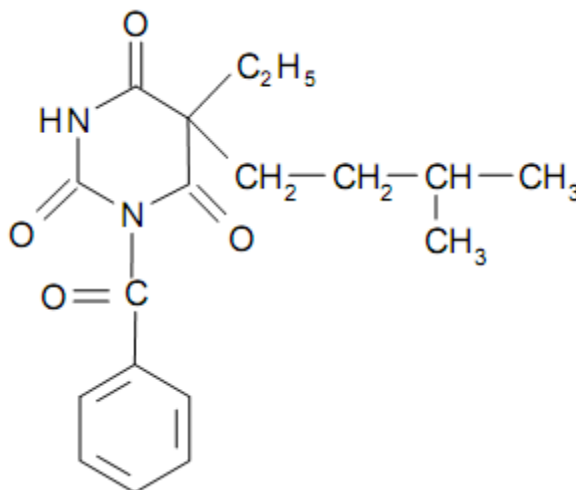
Белый кристаллический порошок.

Очень мало растворим в воде, легко растворим в хлороформе, растворим в эфире, трудно растворим в спирте.

Лекарственные формы: порошок, таблетки

Противоэпилептическое средство [2].

Benzobamilum. Бензобамил



1-Бензоил-5-этил-5-изоамилбарбитуровая кислота

Белый кристаллический порошок.

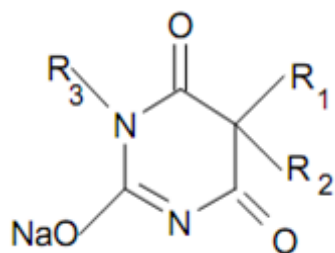
Практически не растворим в воде, легко растворим в спирте.

Лекарственная форма: таблетки.

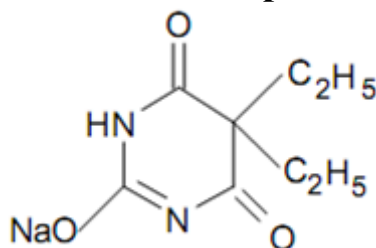
Противоэпилептическое средство [2].

Производные лактимной формы барбитуровой кислоты

Препараты лактимной (водорастворимой) формы барбитуратов отвечают общей формуле:



Barbitalum-natrium. Барбитал-натрий



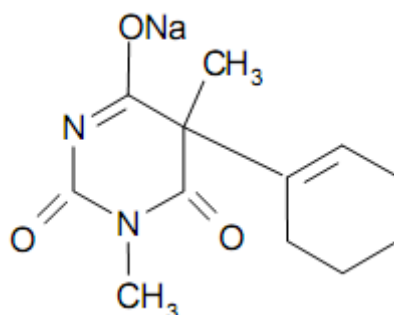
5,5-Диэтилбарбитурат натрия или
5,5-диэтил-2,4,6(1Н,3Н,5Н)пиримидинтриона моноватриевая соль

Белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Водный раствор имеет щелочную реакцию по фенолфталеину.

Легко растворим в воде, мало растворим в 95 % спирте, практически не растворим в эфире.

Лекарственные формы: порошок, таблетки
Снотворное средство [2].

Hexenalum. Гексенал



1,5-Диметил-5-(циклогексен-1-ил)-барбитурат натрия или
1,5-Диметил-5-(циклогексен-1-ил)-2,4,6(1Н,3Н,5Н)пиримидинтриона
моноватриевая соль

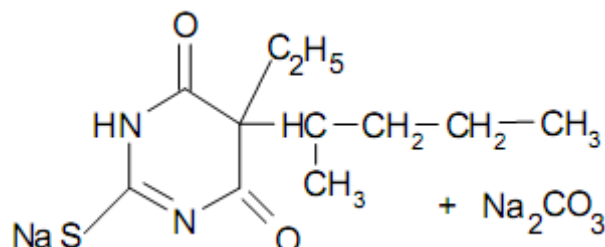
Белая пенообразная масса. На воздухе под влиянием углекислоты разлагается. Гигроскопичен.

Очень легко растворим в воде и 95 % спирте, практически не растворим в эфире и хлороформе.

Лекарственная форма: порошок в герметически закрытых флаконах.

Средство для внутривенного наркоза [2].

Thiopentalum-natrium. Тиопентал-натрий



Смесь натриевой соли 5-этил-5-(1-метил-бутил)-2-тиобарбитуровой кислоты с безводным карбонатом натрия

Сухая пористая масса желтоватого или желтовато-зеленого цвета со своеобразным запахом. Гигроскопичен. Водный раствор имеет щелочную реакцию.

Легко растворим в воде, практически не растворим в бензоле и эфире.

Лекарственная форма: порошок в герметически закрытых флаконах.

Средство для внутривенного наркоза [2].

Лабораторная работа

Общие реакции подлинности фенобарбитала, барбитала, барбитал-натрия

1. Реакция с кобальта нитратом. 0,05 г препарата растворяют в 2 мл этилового спирта, прибавляют 1 каплю раствора кальция хлорида, 2 капли раствора кобальта нитрата (для кислотных форм барбитуратов добавляют ещё 2 капли 1.0% раствора натрия гидроксида). Наблюдают эффект реакции.

2. Реакция с меди (2) сульфатом.

2.1. Методика ГФ Х: 0,1г препарата взбалтывают с 1 мл 1% раствора натрия гидроксида в течение 1-2 мин. (кислотные формы барбитуратов) или 0,1 г препарата растворяют в 1мл воды (солевые формы барбитуратов), прибавляют 4 капли раствора калия гидрокарбоната и калия карбоната и 2 капли раствора меди (2) сульфата. Наблюдают эффект реакции.

2.2. Модифицированная методика. Предварительно готовят раствор А: к 1 мл раствора меди (2) сульфата прибавляют примерно двойной объём раствора калия гидрокарбоната и калия карбоната до растворения образующегося сначала осадка.

0,1 г препарата взбалтывают с 1 мл раствора натрия гидроксида (0,1моль/л) в течение 1-2 мин. (кислотные формы барбитуратов) или 0,1 г препарата растворяют в 1 мл воды (солевые формы барбитуратов) и прибавляют 5-10 капель раствора А. Наблюдают эффект реакции.

3. Реакция с серебра нитратом. К 1 мл раствора натриевой соли барбитурата (.1:10) прибавляют 1-2 капли 2% раствора серебра нитрата. Наблюдают эффект реакции.

Специфические реакции подлинности.

Фенобарбитал. 0,03-0,05 г препарата нагревают с равным количеством натрия нитрата и 5-6 каплями конц. серной кислоты; появляется жёлтое окрашивание.

Количественное определение фенобарбитала, барбитала, барбитал-натрия.

1. Кислотные формы барбитуратов (барбитал, бензонал, фенобарбитал), в две одинаковые формы емкостью 100 мл вливает по 10 мл спирта, нейтрализованного по тимолфталейну раствором натрия гидроксида (0,1 моль/л) до устойчивого голубого окрашивания. В одну из колб вносят

около 0,2 г препарата (т.н.), в другую - 10 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды (контрольный опыт). Раствор препарата титруют раствором натрия гидроксида (0.1 моль/л) до получения окраски, одинаковой с окраской контрольного опыта.

2. Солевые формы барбитуратов (гексенал, этаминал-натрий), Около 0,15 г препарата (точная навеска) растворяют в 30 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды и титруют раствором хлороводородной кислоты (0,1 моль/л) до появления розового окрашивания (индикатор - метиловый оранжевый) [10;27;41].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: Барбамил (*Barbamylum*) (субстанция)

ГФ X, Ст.80

Amobarbitalum Natricum *

5-Этил-5-изоамилбарбитурат натрия

$C_{11}H_{17}N_3NaO_3$

М. в. 248,26

Описание. Белый мелкокристаллический порошок без запаха. Гигроскопичен.

Растворимость. Легко растворим в воде, практически не растворим в эфире.

Подлинность.

1. 0,1 г препарата растворяют в 1 мл воды, прибавляют 0,2 мл раствора гидрокарбоната и карбоната калия и 0,1 мл раствора сульфата меди; выпадает осадок розовато-сиреневого цвета, не изменяющийся при стоянии.

2. 0,5 г препарата растворяют в 5 мл воды, прибавляют 1 мл разведенной соляной кислоты, перемешивают и оставляют на 3-5 минут. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой до отсутствия хлоридов и сушат при 100-105° до постоянного веса. Температура плавления выделенной этилизоамилбарбитуровой кислоты 153-159°.

3. Препарат дает характерную реакцию Б на натрий.

Прозрачность и цветность раствора. Раствор 0,5 г препарата в 10 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды должен быть прозрачным и бесцветным.

Хлориды. 1 г препарата растворяют в 15 мл воды, прибавляют 5 мл разведенной уксусной кислоты, взбалтывают в течение 2 минут и фильтруют - 1 мл фильтрата, разведенный водой до 10 мл, должен выдерживать испытание на хлориды (не более 0,04% в препарате).

Сульфаты. 10 мл того же фильтрата должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,02% в препарате).

Органические примеси. 0,3 г препарата растворяют в 5 мл концентрированной серной кислоты. Окраска полученного раствора не должна быть интенсивнее эталона № 5в.

Потеря в весе при высушивании. Около 0,5 г препарата (точная навеска) сушат при 100-105° до постоянного веса. Потеря в весе не должна превышать 1,5%.

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

Количественное определение. Около 0,5 г препарата (точная навеска) растворяют в 30 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды и титруют 0,1 н. раствором соляной кислоты до появления розового окрашивания (индикатор - метиловый оранжевый).

1 мл 0,1 н. раствора соляной кислоты соответствует 0,02483 г $C_{11}H_{17}N_3NaO_3$. При наличии в препарате свободной щелочи из найденного процентного содержания барбамила вычитают процентное содержание свободной щелочи, умноженное на коэффициент 6,21.

Содержание $C_{11}H_{17}N_3NaO_3$ в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 99,0%.

Хранение. *Список Б.* В хорошо укупоренной таре.

Высшая разовая доза внутрь 0,3 г.

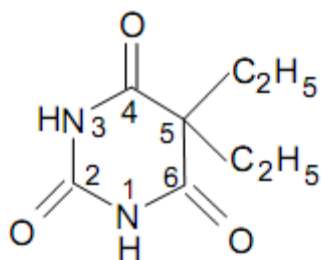
Высшая суточная доза внутрь 0,6 г.

Снотворное средство [10].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: Барбитал (Barbitalum)

Veronalum Веронал

ГФ X, Ст.82.



5,5-Диэтилбарбитуровая кислота

$C_8H_{12}N_2O_3$

М. в. 184,20

Описание. Белый кристаллический порошок без запаха, слабого горького вкуса.

Растворимость. Мало растворим в воде, растворим в кипящей воде и 95% спирте, легко растворим в растворах щелочей, трудно растворим в эфире и хлороформе.

Подлинность.

1. 0,05 г препарата, растворяют в 2 мл 95% спирта, прибавляют 1 каплю раствора хлорида кальция, 2 капли раствора нитрата кобальта и 2 капли раствора едкого натра; появляется сине-фиолетовое окрашивание.

2. 0,1 г препарата взбалтывают с 1 мл 1% раствора едкого натра в течение 1-2 минут, прибавляют 0,2 мл раствора гидрокарбоната и карбоната калия и 0,1 мл раствора сульфата меди появляется синее окрашивание, затем выпадает осадок красновато-сиреневого цвета.

Температура плавления 189-192°.

Прозрачность и цветность раствора. 0,3 г препарата растворяют в 5 мл 10% раствора безводного карбоната натрия. Полученный раствор должен быть прозрачным и бесцветным.

Хлориды. 0,5 г препарата кипятит в течение 1 минуты с 25 мл воды, охлаждают и фильтруют. 5 мл фильтрата, разведенные водой до 10 мл, должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,02% в препарате).

Сульфаты. 10 мл того же фильтрата должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,05% в препарате).

Этилбарбитуровая кислота. 5 мл того же фильтрата должны окрашиваться в красновато-оранжевый цвет при прибавлении 1 капли раствора метилового красного.

Органические примеси. 0,3 г препарата растворяют в 5 мл концентрированной серной кислоты. Окраска полученного раствора не должна быть интенсивнее эталона № 5а.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 0,5 г препарата не должна превышать 0,1% и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001% в препарате).

Количественное определение. Около 0,15 г препарата (точная навеска) растворяют в 10 мл смеси диметилформаида и бензола (1:3), предварительно нейтрализованной по тимоловому синему в диметилформаиде, и титруют с тем же индикатором из полумикробюретки 0,1 н раствором едкого натра в смеси метилового спирта и бензола до синего окрашивания.

1 мл 0,1 н раствора едкого натра соответствует 0,01842 г $C_8H_{12}N_2O_3$, которого в препарате должно быть не менее 99,0% и не более 101,0%.

Хранение. *Список Б.* В хорошо укупоренной таре.

Высшая разовая доза внутрь 0,5 г.

Высшая суточная доза внутрь 1,0 г.

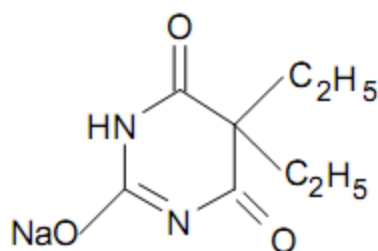
Снотворное средство [10]

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: *Барбитал-натрий (Barbitalum-natrium) (субстанция)*

ГФ X, Ст.84

Medinalum Мединал

Barbitalum Natricum *



5,5-Диэтилбарбитурат натрия

$C_8H_{11}N_2NaO_3$

М. в. 206,18

Описание. Белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Водный раствор имеет щелочную реакцию по фенолфталеину.

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

Подлинность.

1. 0,1 г препарата растворяют в 2 мл воды. прибавляют 1-2 капли разведенной соляной кислоты, 3 мл эфира и встряхивают в течение 2-3 минут. Эфирный раствор отделяют и выпаривают досуха. Остаток растворяют в 2 мл спирта, прибавляют 1 каплю раствора хлорида кальция, 2 капли раствора нитрата кобальта и 2 капли раствора едкого натра; появляется сине-фиолетовое окрашивание.

2. 0,1 г препарата растворяют в 1 мл воды, прибавляют 0,2 мл раствора гидрокарбоната и карбоната калия и 0,1 мл раствора сульфата меди; появляется синее окрашивание, затем выпадает осадок красновато-сиреневого цвета.

3. 0,3 г препарата растворяют в 5 мл воды, прибавляют 1 мл разведенной соляной кислоты, перемешивают и оставляют на 3-5 минут. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой до отсутствия хлоридов и сушат при 100-105° до постоянного веса. Температура плавления выделенной диэтилбарбитуровой кислоты 189-192°.

4. Препарат дает характерную реакцию Б на натрий.

Прозрачность и цветность раствора. 0,5 г препарата растворяют в 5 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды. Раствор должен быть прозрачным и бесцветным и не опалесцировать в течение 1 часа.

Свободная щелочь. К 40 мл 95% спирта прибавляют 10 капель раствора тимолфталейна и подщелачивают 0,05 н. раствором едкого натра до устойчивого голубого окрашивания. Раствор делят на две равные части и помещают в две одинаковые пробирки с притертыми пробками. В одну из них вносят 0,5 г препарата, взбалтывают и полученную смесь центрифугируют. Раствор сливают с осадка в другую такую же пробирку и титруют из полумикробюретки 0,05 н. раствором соляной кислоты до окраски контрольного опыта.

1 мл 0,05 н раствора соляной кислоты соответствует 0,002 г NaOH, которого в препарате должно быть не более 0,25%.

Хлориды. 1 г препарата растворяют в 15 мл воды, прибавляют 5 мл разведенной уксусной кислоты, взбалтывают в течение 2 минут и фильтруют. 2 мл фильтрата, разведенные водой до 10 мл, должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,02% в препарате).

Сульфаты. 10 мл того же фильтрата должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,02% в препарате).

Органические примеси. 0,3 г препарата растворяют в 5 мл концентрированной серной кислоты. Полученный раствор должен быть бесцветным.

Потеря в весе при высушивании. Около 0,5 г препарата (точная навеска) сушат при 100-105° до постоянного веса. Потеря в весе не должна превышать 1%.

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

Количественное определение. Около 0,5 г препарата (точная навеска) растворяют в 30 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды и титруют 0,1 н раствором соляной кислоты до появления розового окрашивания (индикатор - метиловый оранжевый).

1 мл 0,1 н раствора соляной кислоты соответствует 0,02062 г $C_8H_{11}N_2NaO_3$. При наличии в препарате свободной щелочи из найденного процентного содержания барбитал-натрия вычитают процентное содержание свободной щелочи, умноженное на коэффициент 5,15.

Содержание $C_8H_{11}N_2NaO_3$ в препарате должно быть не менее 98,5%.

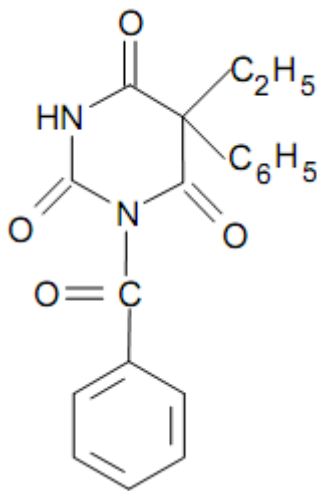
Хранение. *Список Б.* В хорошо укупоренной таре.

ВРД 0,5 г ВСД 1,0 г. (внутрь, п/к , в/м).

Снотворное средство [10].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: Бензонал (Benzonalum) (субстанция)

ГФ X, Ст.92



1 - Бензоил-5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота

$C_{19}H_{16}N_2O_4$
М. в. 336,34

Описание. Белый кристаллический порошок горького вкуса.

Растворимость. Очень мало растворим в воде, легко растворим в хлороформе, растворим в эфире, трудно растворим в 95% спирте.

Подлинность.

1. 0,1 г препарата растворяют в 2 мл спирта при нагревании на водяной бане, прибавляют 1 каплю раствора хлорида кальция, 2 капли раствора нитрата кобальта и 1 каплю раствора едкого натра; появляется сине-фиолетовое окрашивание.

2. К 0,2 г препарата прибавляют 10 капель 1% раствора едкого натра, 0,2 мл раствора гидрокарбоната и карбоната калия, 0,1 мл раствора сульфата меди и тщательно перемешивают; появляется серо-голубое окрашивание.

Температура плавления 134-137°.

Хлориды. 0,1 г препарата взбалтывают с 25 мл воды в течение 2-3 минут и фильтруют. 5 мл фильтрата, разведенные водой до 10 мл, должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,01% в препарате).

Сульфаты. 10 мл того же фильтрата должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,025% в препарате).

Органические примеси. 0,3 г препарата растворяют в 5 мл концентрированной серной кислоты. Полученный раствор должен быть бесцветным.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 0,5 г препарата не должна превышать 0,1% и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001% в препарате).

Количественное определение. Около 0,2 г препарата (точная навеска) растворяют в 10 мл диметилформамида, предварительно нейтрализованного по тимоловому синему в диметилформамиде, и титруют с тем же индикатором из полумикробюретки 0,1 н. раствором едкого натра в смеси метилового спирта и бензола до появления синего окрашивания. 1 мл 0,1 н. раствора едкого натра соответствует 0,03363 г $C_{19}H_{16}N_2O_4$, которого в препарате должно быть не менее 99,0%.

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

Высшая разовая доза внутрь 0,3 г.

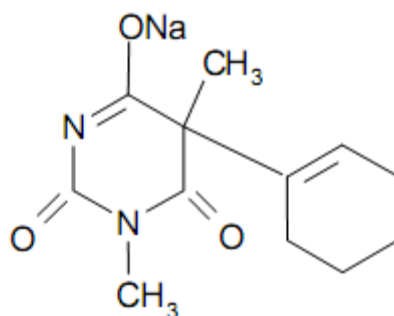
Высшая суточная доза внутрь 1,0 г.

Противоэпилептическое средство [10].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: Гексенал (Hexenalum) (субстанция)

ГФ X, Ст.333

Hexobarbitalum Natricum *



1,5-Диметил-5-(циклогексен -1-ил)-барбитурат натрия

$C_{12}H_{15}N_2NaO_3$

М. в. 258,25

Описание. Белая пенообразная масса. На воздухе под влиянием углекислоты разлагается. Гигроскопичен.

Растворимость. Очень легко растворим в воде и 95% спирте, практически не растворим в эфире и хлороформе.

Подлинность.

1. 0,1 г препарата растворяют в 1 мл воды, прибавляют 0,2 мл раствора гидрокарбоната и карбоната калия и 0,1 мл раствора сульфата меди; появляется голубое окрашивание, переходящее в ярко-синее, и выпадает белый осадок.

2. 0,3 г препарата растворяют в 20 мл воды, прибавляют медленно по каплям 1 мл разведенной соляной кислоты, перемешивают и оставляют на 5 минут. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой до отсутствия хлоридов и сушат при 100-105° до постоянного веса. Температура плавления выделенной диметил-циклогексенил-барбитуровой кислоты 143-147°.

3. Препарат дает характерную реакцию Б на натрий.

Прозрачность и цветность раствора. Во флакон, содержащий 1 г препарата, прибавляют 10 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды. Полученный раствор должен быть прозрачным и бесцветным и не опалесцировать в течение 1 часа.

Хлориды. 1 г препарата растворяют в 15 мл воды, прибавляют 5 мл разведенной уксусной кислоты, взбалтывают в течение 2 минут и фильтруют. 4 мл фильтрата, разведенные водой до 10 мл, должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,01% в препарате).

Сульфаты. 10 мл того же фильтрата должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,02% в препарате).

Потеря в весе при высушивании. Около 0,5 г препарата (точная навеска) сушат при 100-105° до постоянного веса. Потеря в весе не должна превышать 1%.

Тяжелые металлы. Сульфатная зола из 0,3 г препарата должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001% в препарате).

Испытание на стерильность. Препарат должен быть стерильным.

Количественное определение. Около 0,5 г препарата (точная навеска) растворяют в 30 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды и титруют 0,1 н. раствором соляной кислоты до появления розового окрашивания (индикатор - метиловый оранжевый).

1 мл 0,1 н. раствора соляной кислоты соответствует 0,02582 г $C_{12}H_{15}N_2NaO_3$. Из найденного процентного содержания гексенала вычитают процентное содержание едкого натра, умноженное на коэффициент 6,46.

Содержание $C_{12}H_{15}N_2NaO_3$ в препарате в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 98,0%.

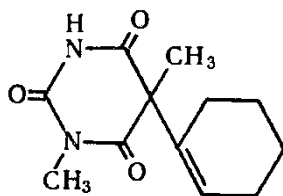
Хранение. *Список Б.* В стеклянных флаконах по 1 г, герметически закрытых резиновыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками, в сухом, прохладном, защищенном от света месте.

ВРД в вену 1,0 г. ВСД в вену 1,0 г.

Средство для внутривенного наркоза [10].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: Гексобарбитал (Hexobarbitalum)
(субстанция)

ГФ X, Ст.334



1,5-Диметил-5-(циклогексен-1-ил)-барбитуровая кислота

$C_{12}H_{16}N_2O_3$

М. в. 236,27

Описание. Белый кристаллический порошок без запаха и вкуса.

Растворимость. Практически не растворим в воде, трудно растворим в 95% спирте и эфире, растворим в растворах щелочей, легко растворим в хлороформе.

Подлинность.

1. 0,05 г препарата, растворяют в 2 мл 95% спирта, прибавляют 1 каплю раствора хлорида кальция, 2 капли раствора нитрата кобальта и 2 капли раствора едкого натра; появляется сине-фиолетовое окрашивание.

2. 0,1 г препарата взбалтывают с 1 мл 1% раствора едкого натра в течение 1-2 минут, прибавляют 0,2 мл раствора гидрокарбоната и карбоната калия и 0,1 мл раствора сульфата меди; появляется голубое окрашивание, переходящее в синее, затем выпадает белый осадок.

Температура плавления 145-147°.

Хлориды. 1 г препарата кипятят с 20 мл воды, охлаждают и фильтруют. 2 мл фильтрата, разведенные водой до 10 мл, должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,02% в препарате).

Сульфаты. 10 мл того же фильтрата должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,02% в препарате).

Нейтральные и основные вещества. Около 1 г препарата (точная навеска) растворяют в 2 мл раствора едкого натра, приливают 13 мл воды и 25 мл эфира, встряхивают одну минуту и отделяют эфирный слой. Эфирную вытяжку промывают водой (3 раза по 5 мл), эфир выпаривают и остаток сушат при 100-105° до постоянного веса. Остаток не должен превышать 0,2%

Потеря в весе при высушивании. Около 0,5 г препарата (точная навеска) сушат при 100-105° до постоянного веса. Потеря в весе не должна превышать 0,5%.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 0,5 г препарата не должна превышать 0,1% и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в препарате).

Количественное определение. Около 0,2 г препарата (точная навеска) растворяют в 10 мл диметилформамида, предварительно нейтрализованного по тимоловому синему в диметилформамиде, и титруют с тем же индикатором из полумикробюретки 0,1н. раствором метилата натрия до синего окрашивания.

1 мл 0,1 н раствора метилата натрия соответствует 0,02363 г $C_{12}H_{16}N_2O_3$, которого в препарате в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 98,5% и не более 101,0%.

Хранение. *Список Б.* В хорошо укупоренных банках темного стекла, в защищенном от света месте.

Высшая разовая доза внутрь 0,5 г.

Высшая суточная доза внутрь 1,0 г.

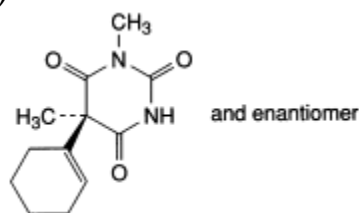
Снотворное средство [10].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: Hexobarbital (Pharmaceutical Substances)

British Pharmacopoeia 2009 Volume I & II

General Notices

(*Ph Eur monograph 0183*)



$C_{12}H_{16}N_2O_3$

236.3

56-29-1

Action and use. Barbiturate.

Ph Eur

DEFINITION. Hexobarbital contains not less than 99.0 per cent and not more than the equivalent of 101.0 per cent of (5*RS*)-5-(cyclohex-1-enyl)-1,5-dimethylpyrimidine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trione, calculated with reference to the dried substance.

CHARACTERS. A white or almost white, crystalline powder, very slightly soluble in water, sparingly soluble in alcohol. It forms water-soluble compounds with alkali hydroxides and carbonates and with ammonia.

IDENTIFICATION.

First identification A, B.

Second identification A, C, D.

- Determine the melting point (2.2.14) of the substance to be examined. Mix equal parts of the substance to be examined and *hexobarbital CRS* and determine the melting point of the mixture. The difference between the melting points (which are about 146 °C) is not greater than 2 °C.
- Examine by infrared absorption spectrophotometry (2.2.24), comparing with the spectrum obtained with *hexobarbital CRS*.
- Examine by thin-layer chromatography (2.2.27), using *silica gel GF254 R* as the coating substance.

Test solution Dissolve 0.1 g of the substance to be examined in *chloroform R* and dilute to 100 ml with the same solvent.

Reference solution Dissolve 0.1 g of *hexobarbital CRS* in *chloroform R* and dilute to 100 ml with the same solvent.

Apply separately to the plate 10 µl of each solution. Develop over a path of 18 cm using the lower layer of a mixture of 5 volumes of *concentrated ammonia R*, 15 volumes of *alcohol R* and 80 volumes of *chloroform R*. Examine immediately in ultraviolet light at 254 nm. The principal spot in the chromatogram obtained with the test solution is similar in position and size to the principal spot in the chromatogram obtained with the reference solution.

D. To about 10 mg add 1.0 ml of a 10 g/l solution of *vanillin R* in *alcohol R* and 2 ml of a cooled mixture of 1 volume of *water R* and 2 volumes of *sulphuric acid R*. Shake and allow to stand for 5 min. A greenish-yellow colour develops. Heat on a water-bath for 10 min. The colour becomes dark red.

TESTS

Appearance of solution. Dissolve 1.0 g in a mixture of 4 ml of *dilute sodium hydroxide solution R* and 6 ml of *water R*.

The solution is clear (2.2.1) and not more intensely coloured than reference solution Y6.(2.2.2, *Method II*).

Acidity. Boil 1.0 g with 50 ml of *water R* for 2 min, allow to cool and filter. To 10 ml of the filtrate add 0.15 ml of *methyl red solution R*. The solution is orange-yellow. Not more than 0.1 ml of 0.1 M *sodium hydroxide* is required to produce a pure yellow colour.

Related substances. Examine by thin-layer chromatography (2.2.27), using *silica gel GF254 R* as the coating substance.

Test solution Dissolve 1.0 g of the substance to be examined in *chloroform R* and dilute to 100 ml with the same solvent.

Reference solution Dilute 0.5 ml of the test solution to 100 ml with *chloroform R*.

Apply separately to the plate 20 µl of each solution. Develop over a path of 15 cm using the lower layer of a mixture of 5 volumes of *concentrated ammonia R*, 15 volumes of *alcohol R* and 80 volumes of *chloroform R*. Examine immediately in ultraviolet light at 254 nm. Any spot in the chromatogram obtained with the test solution, apart from the principal spot, is not more intense than the spot in the chromatogram obtained with the reference solution (0.5 per cent).

Loss on drying (2.2.32). Not more than 0.5 per cent, determined on 1.00 g by drying in an oven at 105 °C.

Sulphated ash (2.4.14). Not more than 0.1 per cent, determined on 1.0 g.

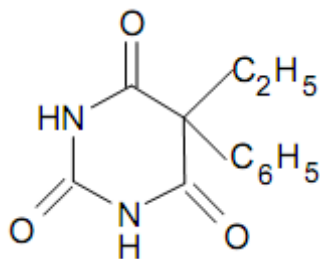
ASSAY. Dissolve 0.200 g in 5 ml of *pyridine R*. Add 0.5 ml of *thymolphthalein solution R* and 10 ml of *silver nitrate solution in pyridine R*. Titrate with 0.1 M *ethanolic sodium hydroxide* until a pure blue colour is obtained. Carry out a blank titration.

1 ml of 0.1 M *ethanolic sodium hydroxide* is equivalent to 23.63 mg of C₁₂H₁₆N₂O₃ [40].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: Фенобарбитал (Phenobarbitalum)
(субстанция)

ГФ X, Ст.517

Luminalum Люминал



5-Этил-5-фенилбарбитуровая кислота

C₁₂H₁₂N₂O₃

М. в. 232,24

Описание. Белый кристаллический порошок без запаха, слабого горького вкуса.

Растворимость. Очень мало растворим в холодной воде, трудно растворим в кипящей воде и хлороформе, легко растворим в 95% спирте и в растворах щелочей, растворим в эфире.

Подлинность.

1. 0,05 г препарата, растворяют в 2 мл 95% спирта, прибавляют 1 каплю раствора хлорида кальция, 2 капли раствора нитрата кобальта и 2 капли раствора едкого натра; появляется сине-фиолетовое окрашивание.

2. 0,1 г препарата взбалтывают с 1 мл 1% раствора едкого натра в течение 1-2 минут, прибавляют 0,2 мл раствора гидрокарбоната и карбоната калия и 0,1 мл раствора сульфата меди; мгновенно появляется осадок бледно-сиреневого цвета, не изменяющийся при стоянии.

Температура плавления 174-178°.

Прозрачность и цветность раствора. 0,25 г препарата растворяют в 5 мл 10% раствора безводного карбоната натрия. Полученный раствор должен быть прозрачным и бесцветным.

Хлориды. 0,5 г препарата кипятят в течение 1 минуты с 25 мл воды, охлаждают и фильтруют. 5 мл фильтрата, разведенные водой до 10 мл, должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,02% в препарате).

Сульфаты. 10 мл того же фильтрата должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,05% в препарате).

Фенилбарбитуровая кислота. 5 мл того же фильтрата должны окрашиваться в красновато-оранжевый цвет при прибавлении 1 капли раствора метилового красного.

Органические примеси. 0,3 г препарата растворяют в 5 мл концентрированной серной кислоты. Окраска полученного раствора не должна быть интенсивнее эталона № 5а или № 5в.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 0,5 г препарата не должна превышать 0,1% и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001% в препарате).

Количественное определение. Около 0,2 г препарата (точная навеска) растворяют в 10 мл диметилформамида, предварительно нейтрализованного по тимоловому синему в диметилформамиде, и титруют с тем же индикатором из полумикробюретки 0,1 н. раствором едкого натра в смеси метилового спирта и бензола до синего окрашивания.

1 мл 0,1 н. раствора едкого натра соответствует 0,02322 г $C_{12}H_{12}N_2O_3$, которого в препарате должно быть не менее 99,0% и не более 101,0%.

Хранение. *Список Б.* В хорошо закупоренных банках оранжевого стекла.

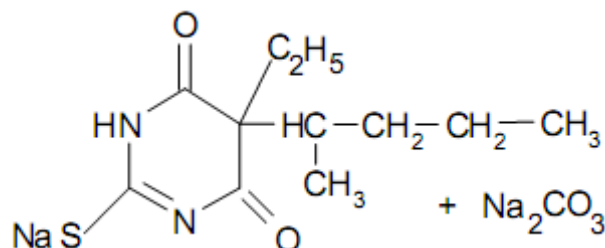
Высшая разовая доза внутрь 0,2 г.

Высшая суточная доза внутрь 0,5 г.

Снотворное, противосудорожное средство [10].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: Тиопентал-натрий (Thiopentalum-natrium) (субстанция)

ГФ X, Ст.677



Смесь 5-этил-5-(2-амил)-2-тиобарбитурата натрия с безводным карбонатом натрия

$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{S}$

М. в. 264,32

Na_2CO_3

М. в. 105,99

Описание. Сухая пористая масса желтоватого или желтовато-зеленоватого цвета со своеобразным запахом. Гигроскопичен. Водный раствор имеет щелочную реакцию.

Растворимость. Легко растворим в воде, практически не растворим в бензоле и эфире.

Подлинность.

1. 0,1 г препарата растворяют в 1 мл воды, прибавляют 0,2 мл раствора гидрокарбоната и карбоната калия и 0,1 мл раствора сульфата меди; появляется желто-зеленое окрашивание со взвешенным осадком.

2. 0,2 г препарата растворяют в 5 мл раствора едкого натра, прибавляют 2 мл раствора ацетата свинца и кипятят; выпадает темный осадок. При охлаждении и подкислении концентрированной соляной кислотой выделяется сероводород, обнаруживаемый по запаху и по потемнению фильтровальной бумаги, смоченной раствором ацетата свинца.

3. 0,1 г препарата растворяют в 10 мл воды и прибавляют 2 мл разведенной соляной кислоты и перемешивают. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат при $100-105^\circ$. Температура плавления выделенной 5-(1-метилбутил)-5-тилтиобарбитуровой кислоты $156-161^\circ$.

4. Препарат дает характерную реакцию Б на натрий.

Прозрачность и цветность раствора. 0,5 г препарата растворяют в 10 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды. Полученный раствор должен быть прозрачным и окраска его не должна быть интенсивнее эталона № 4ж.

Свободная щелочь. Две навески по 0,5 г препарата помещают в две пробирки и приливают по 20 мл 95% спирта, нейтрализованного без индикатора (необходимое количество едкого натра устанавливают по нейтрализации отдельной пробы спирта по тимолфталеину). В одну пробирку добавляют 5 капель раствора тимолфталеина и титруют 0,1 н раствором соляной кислоты до окраски раствора во второй пробирке.

1 мл 0,1 н. раствора соляной кислоты соответствует 0,004 г NaOH, которого в препарате должно быть не более 0,3%.

Сульфаты. 1 г препарата растворяют в 10 мл воды, прибавляют 10 мл разведенной соляной кислоты и фильтруют. 10 мл фильтрата должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,02% в препарате).

Потеря в весе при высушивании. Около 0,5 г препарата (точная навеска) сушат при 70° до постоянного веса. Потеря в весе не должна превышать 2%.

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

Испытание на стерильность. Препарат должен быть стерильным.

Количественное определение.

4. Около 0,3 г препарата (точная навеска) помещают в делительную воронку и растворяют в 20 мл воды. Прибавляют 5 мл разведенной соляной кислоты и извлекают последовательно 25, 25, 20, 10 и 10 мл хлороформа. Хлороформные извлечения соединяют, хлороформ отгоняют и остаток сушат при 70° до постоянного веса.

Содержание 5-(1-метилбутил)-5-этилтиобарбитуровой кислоты в препарате в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 84,0% и не более 87,0%.

5. Около 0,5 г препарата (точная навеска) растворяют в 20 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды и титруют 0,1 н. раствором серной кислоты. Кипятят 1-2 минуты, охлаждают и в случае необходимости дотитровывают до розовой окраски (индикатор - метиловый красный),

1 мл 0,1 н раствора серной кислоты соответствует 0,0023 г Na, которого в препарате в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 10,0% и не более 11,0%.

Хранение. *Список Б.* В стеклянных флаконах по 0,5 г или 1 г, герметически закрытых резиновыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками, в сухом, прохладном месте.

Высшая разовая доза в вену 1,0 г.

Высшая суточная доза в вену 1,0 г.

Средство для внутривенного наркоза [10].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма
Корвалол, капли для приема внутрь

Состав:

Этилового эфира альфа-бромизовалериановой кислоты.....	20 г
Фенобарбитала (ФС 42-2424-93)	18,26 г
Натра едкого (ГОСТ 4328-77, х.ч.)	3,15 г
Масла мяты перечной (ГФ X, Ст.477).....	1,42 г
Спирта этилового ректифицированного (ГОСТ 5962-67)	580 мл
Воды очищенной	420 мл

ФСП 42-04443313-02, ФС 42-2277-94

Описание. Прозрачная бесцветная жидкость со специфическим ароматным запахом.

Подлинность.

1. К 1 мл препарата прибавляют 5 мл 0,5 М раствора калия гидроксида спиртового и кипятят в течение 1 мин. Затем охлаждают, прибавляют 5 мл кислоты азотной разведенной и 0,5 мл раствора серебра нитрата, образуется бледно-желтый творожистый осадок (этиловый эфир α -бромизовалериановой кислоты).

2. К 5 мл препарата прибавляют 0,5 мл 1 М раствора гидроксиламина гидрохлорида, 0,5 мл 30 % раствора натрия гидроксида и нагревают до кипения. После охлаждения к раствору прибавляют 2 мл кислоты хлороводородной разведенной, 0,5 мл раствора железа (III) хлорида: появляется красно-бурое окрашивание (сложные эфиры карбоновых кислот).

3. 5 мл препарата выпаривают досуха на водяной бане в фарфоровой чашке. К остатку прибавляют 1 мл 1% раствора натрия гидроксида, растирают в течение 2 мин, прибавляют по 0,2 мл раствора калия гидрокарбоната и калия карбоната и 0,1 мл раствора меди сульфата; образуется осадок светло-сиреневого цвета, не изменяющийся при стоянии (фенобарбитал).

pH. От 8,3 до 10,0 (потенциометрически; ГФ XI, вып.1, с.113).

Плотность. От 0,926 до 0,930 (ГФ XI, вып.1, с.24, метод 1).

Показатель преломления. От 1,3650 до 1,3668 (ГФ XI, вып.1, с.29).

Количественное определение.

Фенобарбитал.

1 метод: 1 мл препарата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем 0,01 М раствором аммония гидроксида до метки, перемешивают. 5 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора 0,01 М раствором аммония гидроксида до метки, перемешивают.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 240 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно 0,01 М р-ра аммония гидроксида.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора РСО фенобарбитала.

Содержание фенобарбитала (X, г) в 1 мл препарата вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot 100 \cdot 100}{D_0 \cdot 1 \cdot 5 \cdot 200 \cdot 100} = \frac{D_1 \cdot a_0}{10 \cdot D_0},$$

где D_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

D_0 – оптическая плотность раствора РСО фенобарбитала;

a_0 – навеска РСО фенобарбитала, г.

Содержание $C_{12}H_{12}N_2O_3$ (фенобарбитала) в 1 мл препарата должно быть от 0,017 до 0,020 г.

Приготовление раствора РСО фенобарбитала. Около 0,18 г (т.н.) фенобарбитала (ФС 42-2424-93) растворяют в 0,01 М растворе аммиака в мерной колбе вместимостью 100 мл, доводят объем раствора 0,01 М раствором аммиака до метки, перемешивают. 1 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 200 мл, доводят объем раствора 0,01 М раствором аммиака до метки, перемешивают.

2 метод: 5 мл препарата помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 2 мл пиридина, 10 мл раствора меди сульфата и 20 мл воды. Через 10 минут выпавший осадок отфильтровывают на стеклянном фильтре ПОР 40 или ПОР 16. Осадок промывают водой до отрицательной реакции на ион меди (с раствором калия иодида и крахмала не должно быть синего окрашивания). Фильтрат и промывную воду выливают. К осадку на фильтре прибавляют 10 мл кислоты серной разведенной и растирают стеклянной палочкой до перехода сиреневой окраски в белую; осадок на фильтре промывают

3 раза по 5 мл (до отрицательной реакции на ион меди). К полученному фильтрату прибавляют 5 мл раствора калия йодида и титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата (индикатор – крахмал, 1 мл). Титрование проводят медленно при сильном взбалтывании до обесцвечивания раствора, стойкого в течение 1 минуты. Индикатор прибавляют после прибавления половины от ожидаемого объема титрованного раствора.

1 мл 0,1М раствора натрия тиосульфата соответствует 0,04624 г фенобарбитала, которого в 1 мл препарата должно быть от 0,017 до 0,020 г. [41]

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма

Таблетки «Андипал»

ФС 42- 3056-94

Состав на одну таблетку:

Анальгина.....	0,25 г
Дибазола	0,02 г
Папаверина гидрохлорида	0,02 г
Фенобарбитала	0,02 г
Вспомогательных веществ (крахмал, тальк, кислота стеариновая).....	
..... достаточное количество до получения таблетки массой 0,37 г	

Описание. Таблетки белого или белого со слабо-жёлтым оттенком цвета. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ XI, вып.2, с.154.

Подлинность.

1. 0,1 г порошка растёртых таблеток смачивают 2 каплями воды, прибавляют 5 мл 95% этанола и 0,5 мл разведённой кислоты хлороводородной, перемешивают. К полученному раствору прибавляют 5 мл 0,1 моль/л раствора калия йодата; раствор окрашивается в малиновый цвет, при добавлении реактива окраска усиливается и выпадает бурый осадок (анальгин).

2. 0,6 г порошка растёртых таблеток помещают на фильтр и обрабатывают эфиром 2 раза по 5 мл. Эфирные извлечения выпаривают на водяной бане досуха. К остатку прибавляют 2 мл 95% этанола, 40 мкл раствора кальция хлорида, 80 мкл раствора натрия гидроксида, 80 мкл раствора кобальта нитрата появляется сине-фиолетовое окрашивание (фенобарбитал).

Часть остатка, не растворившегося в эфире, переносят в фарфоровую чашку, смачивают 80 мкл кислоты азотной концентрированной; появляется жёлтое окрашивание, которое при нагревании на водяной бане переходит в оранжевое (папаверин).

Другую часть остатка растворяют в 5 мл воды, переносят в делительную воронку, прибавляют 1,5 мл 0,02 моль/л раствора натрия гидроксида и взбалтывают с 5 мл эфира в течение 2 мин.

Эфирные извлечения фильтруют через фильтр с безводным натрия сульфатом в фарфоровую чашку. Эфир выпаривают на водяной бане досуха. Остаток растворяют в 2 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлороводородной, переносят в пробирку, прибавляют 60 мкл 0,1 моль/л раствора йода и энергично встряхивают, затем прибавляют ещё 3 мл воды и вновь встряхивают; выпадает красновато-серебристый осадок (дибазол).

Определение средней массы, распадаемости, талька и другие требования. Выдерживают требования, указанные в ГФ XI; вып.2, с.154.

Микробиологическая чистота. Должны выдерживать требования ГФ XI, вып.2, с.193.

В 1 г препарата допускается наличие не более 1000 бактерий и 100 дрожжевых и плесневых грибов суммарно. Не допускается наличие бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*.

Количественное определение. Около 0,2 г (точная масса) порошка растёртых таблеток помещают в высушенную колбу вместимостью 100 мл. Прибавляют 20 мл 95% этанола, 5 мл 0,01 моль/л кислоты хлористоводородной, перемешивают и титруют 0,1 моль/л раствором йода до появления жёлтой окраски раствора, не исчезающей в течение 30 с.

1 мл 0,1 моль/л раствора йода соответствует 0,01757 г $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S \cdot H_2O$ (анальгина), которого должно быть от 0,237 до 0,262г, считая на среднюю массу одной таблетки.

Около 0,75 г (точная масса) порошка растёртых таблеток помещают в колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 10 мл 95% этанола, 2 мл раствора аммиака концентрированного, 10 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата, взбалтывают и оставляют на 15 мин. Выделившийся осадок количественно собирают на фильтре, промывают колбу и фильтр с осадком водой по 3 мл до отрицательной реакции на ион серебра.

Фильтр с осадком переносят в ту же колбу, прибавляют 5 мл раствора кислоты азотной (плотность 1,193-1,200) и нагревают до кипения. Раствор охлаждают, прибавляют 30 мл воды и титруют образовавшийся серебра нитрат из микробюретки 0,1 моль/л раствором аммония роданида (индикатор - квасцы железоаммонийные).

1 мл 0,1 моль/л раствора аммония роданида соответствует 0,02447 г $C_{14}H_{12}N_2 \cdot HCl$ (дибазола), которого должно быть от 0,018 до 0,022 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

Около 0,75 г (точная масса) порошка растертых таблеток помещают в колбу вместимостью 50 мл и взбалтывают с эфиром 1 раз с 10 мл в течение 5 мин и 3 раза по 5 мл в течение 2 мин. Эфирные извлечения после отстаивания осторожно фильтруют в высушенную колбу вместимостью 100 мл.

Остаток, не растворившийся в эфире, сохраняют для последующего определения. Эфир выпаривают на водяной бане досуха.

Остаток растворяют в 10 мл диметилформамида, предварительно нейтрализованного по тимоловому синему в диметилформамиде, и титруют из микробюретки 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида в метаноле и бензоле (1:4) до синего окрашивания.

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,02322 г $C_{12}H_{12}N_2O_3$ (фенобарбитала), которого должно быть от 0,018 до 0,022 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

Нерастворившийся в эфире остаток растворяют в смеси 10 мл воды и 5 мл этанола при слабом взбалтывании в течение 3 мин.

Сумму хлороводородных солей папаверина и дибазола титруют из микробюретки 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида до розового окрашивания (индикатор - фенолфталеин).

Из объема раствора натрия гидроксида, израсходованного на титрование суммы дибазола и папаверина гидрохлорида, вычитают объем 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида, эквивалентный количеству найденного дибазола. Разность пересчитывают на папаверина гидрохлорид.

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,03758 г $C_{20}H_{21}NO_4 \cdot HCl$ (папаверина гидрохлорида), которого должно быть от 0,018 до 0,022 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

Хранение. *Список Б.* В сухом, защищенном от света месте. Срок годности 2 года 6 месяцев.

Фармакотерапевтическая группа. Спазмолитическое, гипотензивное средство [13].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма
Раствора натрия бромида 1% 200 мл
Барбитал-натрия 3,0

Описание. Бесцветная прозрачная жидкость.

Подлинность.

1. К 1 мл лекарственной формы прибавляют 2-3 капли 5% раствора кобальта хлорида, образуется осадок сине-фиолетового цвета, быстро переходящий в синий (барбитал-натрий).
2. К 1 мл лекарственной формы прибавляют 5-7 капель разведенной хлороводородной кислоты, 10 капель 5% раствора хлорамина, 1 мл хлороформа. При встряхивании хлороформный слой окрашивается в желто-бурый цвет (бромид-ион).
3. Ион натрия доказывают микрокристаллоскопической реакцией с пикриновой кислотой.

Количественное определение.

Натрия бромид. К 1 мл лекарственной формы прибавляют 5-10 мл воды, 2-3 капли разведенной азотной кислоты, 5-6 капель раствора дифенилкарбазона и титруют раствором ртути перхлората (0,02 моль/л), УЧ [1/2HgClO₄] до фиолетового окрашивания. $M_{NaBr} = 102,90$ г/моль.

Барбитал-натрий. К 1 мл лекарственной формы прибавляют 5-10 мл воды, 2 капли раствора метилового оранжевого, 1 каплю раствора метиленового синего и титруют раствором хлороводородной кислоты (0,02 моль/л) до сиреневого окрашивания, M барбитал-натрия = 206,18 г/моль [6;27].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма

Состав:

Фенобарбитала.....0,02 г
Глюкозы.....0,25 г

Описание. Белый порошок без запаха.

Подлинность. 0,2 г лекарственной формы встряхивают с 2 мл этилового спирта и фильтруют. К фильтрату прибавляют 1 каплю 5% раствора кальция хлорида, 1-2 капли 10% раствора кобальта хлорида, 1 каплю 10% раствора натрия гидроксида; появляется фиолетовое окрашивание (фенобарбитал).

Остаток на фильтре растворяют в 3-4 мл воды, к раствору прибавляют 2-3 капли реактива Фелинга, нагревают до кипения, образуется кирпично-красный осадок (глюкоза).

Количественное определение.

Фенобарбитал. 0,25 г лекарственной формы перемешивают с 2 мл этилового спирта, нейтрализованного по тимолфталейну, и титруют раствором натрия гидроксида (0,02 моль/л) до красно-фиолетового окрашивания (индикатор - фенолфталеин).

М фенобарбитала = 232,24 г/моль.

Глюкоза. 0,1 г лекарственной формы перемешивают с 5 мл воды в склянке с притертой пробкой, прибавляют 15 мл раствора йода (0,1 моль/л, УЧ 1/2 1р), 10 мл 1% раствора натрия гидроксида и оставляют на 10 минут. Затем прибавляют 5 мл разведенной серной кислоты и титруют избыток йода раствором натрия тиосульфата (0,1 моль/л), индикатор - крахмал. Параллельно проводят контрольный опыт.

М глюкозы = 198,17 г/моль. (водной)

0,1 г лекарственной формы перемешивают с 2 мл воды (точный объём) в течение 1-2 минут, фильтруют через сухой фильтр и определяют показатель преломления фильтрата. Содержание глюкозы в граммах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{(n - n_0) \cdot A \cdot P}{F_{\text{глюк (водн)}} \cdot a \cdot 100},$$

где n - показатель преломления фильтрата;

n_0 - показатель преломления воды;

P - средняя масса порошка, г;

F глюкозы (водной) рассчитывается с учетом влаги по формуле:

$$\frac{0,00142 \cdot (100 - \% \text{влаги})}{100}$$

Примечание. При влажности 9% F глюк. (водн.) = 0,00129 [6;27]

Анализ производных изоаллоксазина (витамины В₂)

В медицинской практике находят широкое применение лекарственные препараты – производные изоаллоксазина (рибофлавин, рибофлавин-моноклеотид). В процессе занятия, исходя из физических и химических свойств препаратов, необходимо освоить способы оценки качества изучаемых лекарственных препаратов.

Методические указания для студентов

1. Самоподготовка к занятию.

1.1. В процессе самоподготовки необходимо изучить:

- формулы, латинские, международные, русские и химические названия лекарственных веществ, производных изоаллоксазина (рибофлавин, рибофлавин-моноклеотид), применяемых в медицинской практике;
- способы получения лекарственных веществ, производных изоаллоксазина (рибофлавин, рибофлавин-моноклеотид), применяемых в медицинской практике;
- физико-химические свойства и реакции идентификации соединений, производных изоаллоксазина (рибофлавин, рибофлавин-моноклеотид);
- методы испытания на чистоту лекарственных веществ, производных изоаллоксазина (рибофлавин, рибофлавин-моноклеотид) (общие примеси, специфические примеси);
- методы количественного определения лекарственных веществ, производных изоаллоксазина (рибофлавин, рибофлавин-моноклеотид);
- условия хранения, формы выпуска и применение в медицинской практике лекарственных веществ, производных изоаллоксазина (рибофлавин, рибофлавин-моноклеотид).

1.2. План самоподготовки:

Для овладения указанными знаниями студент должен изучить:

- материал лекций по теме занятия;
- теоретический материал данной методички;
- разделы рекомендуемой литературы;
- решить задачи, представленные в данной методичке.

1.3.Рекомендуемая литература:

А) Обязательная:

- Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч.: Ч.1. Общая фармацевтическая химия; Ч.2. Специальная фармацевтическая химия: Учеб. для вузов. – Пятигорск, 2003.
- Фармацевтическая химия: учеб. Пособие / под ред. А.П. Арзамасцева. – 3-е изд., испр. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006.
- Государственная фармакопея РФ XII / «Издательство «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008.

Б) Дополнительная:

- - Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Учебн. литерат. для студентов фармац. вузов и факультетов. / А.П. Арзамасцев, Э.Н. Аксенова, О.П. Андрианова и др. – М.: Медицина, 2001.

1.4. Контрольные вопросы:

1. Напишите латинское название и химические формулы лекарственных веществ – производных изоаллоксазина (рибофлавин, рибофлавин-монопнуклеотид).
2. Какие способы получения лекарственных веществ производных изоаллоксазина (рибофлавин, рибофлавин-монопнуклеотид) Вам известны? Чего общего в их химической структуре и физических свойствах и в чем отличия?
3. Какова общая химическая структура производных изоаллоксазина?
4. Напишите структурные формулы рибофлавина, рибофлавина-монопнуклеотида и укажите общие функциональные группы в их структуре.
5. Какими качественными реакциями устанавливают подлинность рибофлавина, рибофлавина-монопнуклеотида? Напишите уравнения реакций.
6. Какими качественными реакциями можно отличить производные изоаллоксазина (рибофлавин, рибофлавин-монопнуклеотид) друг от друга?
7. Наличие каких примесей устанавливают у лекарственных веществ производных изоаллоксазина (рибофлавин, рибофлавин-монопнуклеотид)? Какие методы для этого используются?
8. Как количественно определяют производные изоаллоксазина (рибофлавин, рибофлавин-монопнуклеотид)?

9. Как применяют в медицинской практике производные изоаллоксазина (рибофлавин, рибофлавин-моноклеотид)?
10. Какие условия должны быть соблюдены при хранении производных изоаллоксазина (рибофлавин, рибофлавин-моноклеотид)?
11. Какие лекарственные формы производных изоаллоксазина (рибофлавин, рибофлавин-моноклеотид) Вам известны?

1.5. Задачи для самостоятельного решения:

1) № 3.1.8. Рассчитайте содержание глюкозы в порошке: **Рибофлавина, Тиамина бромид** по 0,002; **Кислоты аскорбиновой 0,1; Глюкозы 0,25**, если показатель преломления раствора, содержащего 0,1 г порошка в 2,0 мл воды, - 1,3403, воды - 1,333 (преломлением света рибофлавином и тиамин бромидом можно пренебречь). Факторы показателей преломления безводной глюкозы 0,00142; кислоты аскорбиновой - 0,00160.

На титрование кислоты аскорбиновой (M_r 176,13) в навеске порошка массой 0,05 г пошло 1,7 мл 0,1 М раствора иода ($K=0,98$). Оцените качество приготовления лекарственной формы согласно приказу № 305 [5].

2) № 3.2.5. Оцените качество **рибофлавина** по количественному содержанию (должно быть не менее 98,0% и не более 102,0% в пересчете на сухое вещество), если навеску массой 0,07034 г растворили и довели до метки соответствующим растворителем в мерной колбе вместимостью 500 мл (раствор А).

20,0 мл раствора А довели до метки соответствующим растворителем в мерной колбе вместимостью 200 мл. Оптическая плотность полученного раствора в кювете с толщиной слоя 10 мм при длине волны 444 нм равна 0,465. Удельный показатель поглощения рибофлавина в указанных условиях равен 328. Потеря в массе при высушивании анализируемого образца рибофлавина 1,5% [5].

2. Работа на занятии.

2.1. Объекты исследования: см. раздел «Лабораторная работа»

2.2. Цель занятия:

- изучить свойства, реакции идентификации и методы количественного определения лекарственных веществ, производных изоаллоксазина (рибофлавин, рибофлавин-моноклеотид);
- приобрести практические навыки по оценке качества лекарственных веществ, производных изоаллоксазина (рибофлавин, рибофлавин-моноклеотид), по внешнему виду, подлинности, испытаниям на чистоту и количественному содержанию;

- освоить методы количественного определения на примере лекарственных веществ, производных изоаллоксазина (рибофлавин, рибофлавин-монопнуклеотид).

2.2.1. В процессе занятия студент должен закрепить следующие знания:

- формулы, латинские, международные, русские и химические названия лекарственных веществ, производных изоаллоксазина (рибофлавин, рибофлавин-монопнуклеотид), применяемых в медицинской практике;
- способы получения лекарственных веществ, производных изоаллоксазина (рибофлавин, рибофлавин-монопнуклеотид), применяемых в медицинской практике;
- физико-химические свойства и реакции идентификации соединений, производных изоаллоксазина (рибофлавин, рибофлавин-монопнуклеотид);
- методы испытания на чистоту лекарственных веществ, производных изоаллоксазина (рибофлавин, рибофлавин-монопнуклеотид) (общие примеси, специфические примеси);
- методы количественного определения лекарственных веществ, производных изоаллоксазина (рибофлавин, рибофлавин-монопнуклеотид);
- условия хранения и применение в медицинской практике лекарственных веществ, производных изоаллоксазина (рибофлавин, рибофлавин-монопнуклеотид).

2.2.2. В процессе занятия студент должен приобрести следующие практические умения:

- выполнять реакции идентификации соединений, производных изоаллоксазина (рибофлавин, рибофлавин-монопнуклеотид);
- выполнять испытания на чистоту лекарственных веществ, производных изоаллоксазина (рибофлавин, рибофлавин-монопнуклеотид) (общие примеси, специфические примеси);
- рассчитывать теоретический объем титранта для количественного определения;
- проводить количественное определение лекарственных веществ, производных изоаллоксазина (рибофлавин, рибофлавин-монопнуклеотид);
- проводить расчет содержания действующих веществ в лекарственных препаратах;
- делать правильное заключение по результатам проведенного анализа.

2.3. План занятия:

1. Проверка подготовленности к занятию:
 - по билетам входного контроля;
 - по тестовым заданиям;
 - методом опроса;
 - решением ситуационных задач.
2. Коррекция исходного уровня знаний студентов и постановка задач.
3. Распределение индивидуальных заданий.
4. Самостоятельная работа и оформление протоколов.
5. Итоговый контроль.

2.4. Самостоятельная работа студентов:

Задание 1. Провести общие и частные реакции подлинности на лекарственные вещества производные изоаллоксазина (рибофлавин, рибофлавин-моноклеотид).

Задание 2. Каждый студент получает для анализа индивидуальный препарат. Необходимо: выполнить фармакопейный анализ выданного индивидуального образца в соответствии с требованиями НД (по заданию преподавателя).

Задание 3. Оформить отчет и протокол анализа.

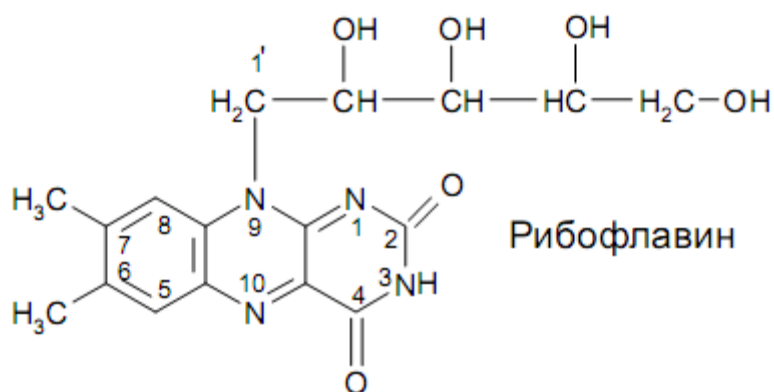
2.5. Итоговый контроль:

Оформленный студентом отчет и протокол анализа проверяется преподавателем.

Студент проходит собеседование по контролю усвоения теоретических вопросов и овладению практическими умениями.

Представители группы

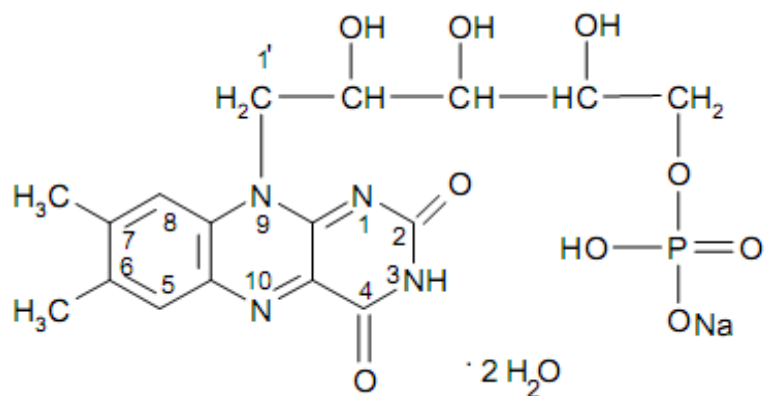
Витамин В2 (рибофлавин)



6,7-диметил-9-(D-1-рибитил)-изоаллоксазин

Riboflavinum – mononucleotidum

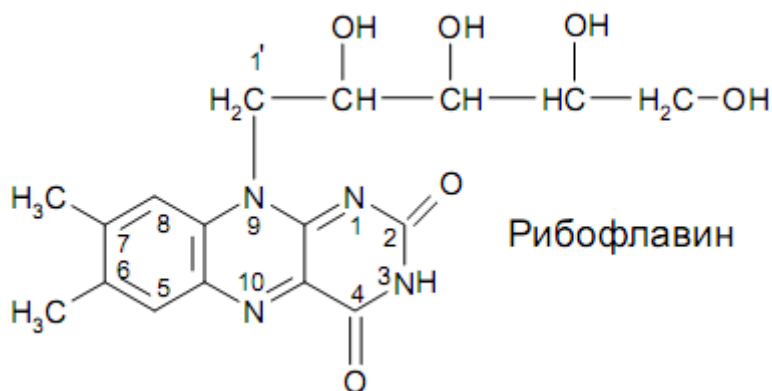
Рибофлавин – мононуклеотид



7,8-Диметил-10-(1-D-рибитил)-изоаллоксазин-5'-фосфат натрия,
или рибофлавин-5'-монофосфат натрия [1;2]

Лабораторная работа

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: рибофлавин (субстанция)
Vitaminum B2 Витамин В2



6,7-Диметил-9-(D-1-рибитил)-изоаллоксазин

$C_{17}H_{20}N_4O_6$
М. в. 376,37

Описание. Желто-оранжевый кристаллический порошок со слабым специфическим запахом, горького вкуса. На свету неустойчив.

Растворимость. Мало растворим в воде, практически не растворим в 95% спирте, эфире, ацетоне, бензоле и хлороформе, растворим в растворах щелочей.

Подлинность.

1. 0,001 г препарата растворяют в 100 мл воды, раствор имеет яркую зеленовато-желтую окраску. При просматривании в УФ-свете обнаруживается интенсивная зеленая флюоресценция, исчезающая при добавлении разведенной хлороводородной кислоты или раствора натрия гидроксида; при добавлении к раствору натрия гидросульфита исчезает и флюоресценция, и окраска.

2. При добавлении к крупинке препарата 2-3 капель концентрированной серной кислоты появляется красное окрашивание, от прибавления нескольких капель воды окраска переходит в желтую.

3. При добавлении к крупинке препарата 3-4 капель раствора серебра нитрата образуется комплексное соединение оранжево-красного цвета.

4. К нескольким каплям 0,02% раствора рибофлавина прибавляют 1 каплю раствора натрия гидроксида (0,1 моль/л), 3-4 капли 0,25% раствора нингидрина и нагревают смесь до кипения; появляется зеленое окрашивание.

5. К 2-3 мл 0,02% раствора рибофлавина добавляют 0,1 г цинковой пыли и по каплям кислоту хлористоводородную до выделения пузырьков газа. Для ускорения реакции пробирку подогревают на кипящей водяной бане. Наблюдается обесцвечивание раствора препарата. (реакция образования лейкофлавина).

Удельное вращение от -110° до -130° . Около 0,1 г препарата (точная навеска) растворяют в 4 мл 0,1 н. спиртового раствора едкого кали и доводят свежeproкипяченной и охлажденной водой до 20 мл. Определение проводят не позже чем через 30 минут после приготовления раствора.

Люмифлавин. 0,025 г препарата взбалтывают в течение 5 минут с 10 мл очищенного от спирта хлороформа и фильтруют. Окраска фильтрата не должна превышать окраски 10 мл эталонного раствора, приготовленного разбавлением 3 мл 0,1 н. раствора бихромата калия водой до 1 л.

Потеря в весе при высушивании. Около 0,5 г препарата (точная навеска) сушат при $100-105^{\circ}$ до постоянного веса. Потеря в весе не должна превышать 1,5%.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 0,5 г препарата не должна превышать 0,2% и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001% в препарате).

Количественное определение. Около 0,06 г препарата (точная навеска) растворяют в мерной колбе емкостью 1000 мл в смеси 2 мл ледяной уксусной кислоты и 500 мл воды при нагревании на водяной бане раствор охлаждают и доводят объем раствора водой до метки. 10 мл этого раствора переносят в мерную колбу емкостью 100 мл, приливают 3,5 мл 0,1 М раствора ацетата натрия и доводят объем раствора водой до метки. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в кювете с толщиной слоя 1 см при длине волны 267 нм. Содержание рибофлавина в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D \cdot 10\,000}{a \cdot 850}$$

где D - оптическая плотность испытуемого раствора;

a - навеска в граммах;

850 - удельный показатель поглощения E 1/1 % см чистого рибофлавина при длине волны 267 нм.

Содержание $C_{17}H_{20}N_4O_6$ в препарате должно быть 98,0 - 102,0% в пересчете на сухое вещество.

Хранение. В хорошо закупоренных банках оранжевого стекла [10].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма
Таблетки рибофлавина (Витамина В2) 0,002, 0,005 или 0,01 г
Tab. Riboflavini (Vitamini B2) 0,002, 0,005 awg 0,01g

ФС 42-3214-95

Состав на одну таблетку:

Рибофлавина (витамина В2)..... 0,002, 0,005 или 0,01 г
Сахара 0,153, 0,234, или 0,386 г
Вспомогательных веществдо получения таблетки массой 0,2,0,3 или 0,5 г

Оценка качества по показателям. Оценить качество таблеток рибофлавина по показателям «Описание», «Упаковка», «Маркировка», «Срок годности», «Средняя масса и отклонение от средней массы». Испытания выполняются в соответствии с ФС 42-3214-95 и ОФС «Таблетки» ГФ XI, вып. 2, с. 154.

Подлинность. 0,5 г порошка растертых таблеток взбалтывают с 50 мл воды и фильтруют, раствор имеет яркую зеленовато-желтую окраску. При просматривании в ультрафиолетовом свете обнаруживается интенсивная желто-зеленая флуоресценция, исчезающая при добавлении кислоты хлороводородной разведенной или раствора гидроксида натрия или калия. При добавлении натрия гидросульфита исчезает флуоресценция и окраска (изоаллоксазин).

Количественное определение. Точную навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 0,024 г рибофлавина, растворяют при нагревании на водяной бане в 350 мл воды, подкисленной 1 мл кислоты уксусной ледяной в мерной колбе вместимостью 500 мл. После охлаждения объем раствора доводят водой до метки, перемешивают и фильтруют. 10 мл фильтрата переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 1,8 мл 0,1 М раствора натрия ацетата, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 444 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Содержание рибофлавина (X, г) в 1 таблетке вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D \cdot 500 \cdot 50 \cdot b}{a \cdot 10 \cdot 323 \cdot 100} = \frac{D \cdot 25 \cdot P}{a \cdot 323}$$

где D – оптическая плотность испытуемого раствора;

a – навеска препарата, г;

323 – удельный показатель поглощения $E_{1\text{см}}^{1\%}$ чистого рибофлавина при длине волны 444 нм;

P – средняя масса таблетки в граммах.

Содержание $C_7H_{20}N_4O_6$ (рибофлавина) в 1 мл препарата должно быть соответственно от 0,0018 до 0,0022 г, от 0,0045 до 0,0055 г или от 0,009 до 0,011 г, считая на массу одной таблетки.

Однородность дозирования. Одну таблетку, растертую в порошок, количественно переносят водой, подкисленной кислотой уксусной ледяной (1:500) в мерные колбы вместимостью 50, 100, и 250 мл соответственно дозировкам 0,002, 0,005 и 0,01 г и растворяют в течение 10 мин. Далее определение проводят, как указано в задании 3 («Количественное определение»), начиная со слов «После охлаждения...».

Содержание рибофлавина (X, г) в 1 таблетке вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot V \cdot 50}{10 \cdot 323 \cdot 100} = \frac{D_1 \cdot V \cdot 0,5}{323}$$

где D_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

V – объем первого разведения, мл;

323 – удельный показатель поглощения $E_{1\text{см}}^{1\%}$ чистого рибофлавина при длине волны 444 нм.

Содержание $C_7H_{20}N_4O_6$ (рибофлавина) в 1 мл препарата должно быть в одной таблетке соответственно от 0,0017 до 0,0023 г, от 0,00424 до 0,00575 г и от 0,0085 до 0,0115 г. [41]

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма

Состав:

Рибофлавина0,002 г
Кислоты аскорбиновой0,1 г
Глюкозы.....0,25 г

Описание. Желтый кристаллический порошок со слабым специфическим запахом.

Подлинность.

1. К 0,01 г лекарственной формы прибавляют 2-3 капли концентрированной серной кислоты; появляется красное окрашивание, переходящее в желтое при добавлении 1 капли воды (рибофлавин).

2. 0,01 г лекарственной формы растворяют в 3 мл воды. К раствору прибавляют 1-2 капли раствора феррицианида и железа (III) хлорида; появляется синее окрашивание (аскорбиновая кислота)

3. К 0,01 г лекарственной формы прибавляют 0,01 г тимола, 5-6 капель концентрированной серной кислоты, 1-2 капли воды; появляется фиолетово-красное окрашивание (глюкоза).

Количественное определение.

Рибофлавин. 0,05 г лекарственной формы растворяют в воде в мерной колбе емкостью 25 мл при нагревании на водяной бане. После охлаждения доводят объем раствора водой до метки и измеряют оптическую плотность полученного раствора (A_1) при длине волны 445 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Раствор сравнения – вода. Параллельно измеряют оптическую плотность раствора, содержащего 2,5 мл 0,004% раствора рибофлавина и 7,5 мл воды (A). Содержание рибофлавина в граммах (X) в лекарственной форме вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot 0,0001 \cdot P \cdot 25}{A \cdot a \cdot 10}$$

Приготовление стандартного раствора рибофлавина. 0,0100 г рибофлавина (точная навеска) растворяют в 150 мл воды в мерной колбе на 250 мл при нагревании на водяной бане. После охлаждения объем раствора доводят водой до метки. В 1 мл стандартного раствора содержится 0,00004 г рибофлавина (0,004%).

Раствор устойчив в течение месяца при хранении в защищенном от света месте.

Аскорбиновая кислота. 0,1 г лекарственной формы растворяют в 2 мл воды и титруют раствором йода (0,1 моль/л) до буро-синего окрашивания (индикатор крахмал).

Глюкоза. 0,3 г лекарственной формы растворяют в 2 мл воды (точно пипеткой) и определяют показатель преломления раствора. Содержание глюкозы вычисляют по формуле [6;28]:

$$X = \frac{[n - (n_0 + 0,00160 \cdot C_{аск})] \cdot 2 \cdot P}{F_{глюк(водн)} \cdot a \cdot 100}$$

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма

Рибофлавина – 0,002 г Riboflavini – 0,002 g

P-ра натрия хлорида 0,9 % – 10 мл Solutio natrii chloridi 0,9% – 10 ml

Подлинность.

Рибофлавин. Раствор имеет зеленовато-желтый цвет и зеленое свечение в УФ-свете.

Натрия хлорид. К 2–3 каплям раствора прибавляют по 2–3 капли разведенной азотной кислоты и раствора нитрата серебра. Образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

Количественное определение.

Рибофлавин. К 0,5 мл раствора прибавляют 9,5 мл воды и измеряют оптическую плотность (D_1) полученного раствора при длине волны около 445 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Раствор сравнения – вода.

Параллельно измеряют оптическую плотность (D_2) раствора, содержащего 2,5 мл 0,004 % стандартного раствора рибофлавина (0,0001 г) и 7,5 мл воды.

Содержание рибофлавина (X , г) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot 0,0001 \cdot 10}{D_2 \cdot 0,5} = \frac{D_1 \cdot 0,002}{D_2}$$

Натрия хлорид. К 0,5 мл раствора прибавляют 1 мл воды, 1–2 капли раствора бромфенолового синего, по каплям разведенную уксусную кислоту до зеленовато-желтого окрашивания и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата до фиолетового окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 0,005844 г натрия хлорида [6;28;41].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма

Рибофлавина – 0,002 г *Riboflavini* – 0,002 g

P-ra борной кислоты 2% – 10 мл Solutio acidi borici 2 % – 10 ml

Подлинность.

Рибофлавин. Раствор имеет зеленовато-желтый цвет и зеленое свечение в УФ-свете.

Борная кислота. Выпаривают 5–6 капель раствора на водяной бане. К сухому остатку прибавляют 1–2 мл 96 % этанола и поджигают. Спиртовой раствор горит пламенем с зеленой каймой.

К 2–3 каплям раствора прибавляют 1–2 капли раствора фенолфталеина и 4–5 капель 0,1 М раствора натрия гидроксида. Появляется ярко-розовое окрашивание, исчезающее после добавления 1–2 мл глицерина или 40–50 % раствора глюкозы.

Количественное определение.

Рибофлавин. К 0,5 мл раствора прибавляют 9,5 мл воды и измеряют оптическую плотность (D_1) полученного раствора при длине волны около 445 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Раствор сравнения – вода.

Параллельно измеряют оптическую плотность (D_2) раствора, содержащего 2,5 мл 0,004 % стандартного раствора рибофлавина (0,0001 г) и 7,5 мл воды.

Содержание рибофлавина (X, г) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot 0,0001 \cdot 10}{D_2 \cdot 0,5} = \frac{D_1 \cdot 0,002}{D_2}$$

Борная кислота. К 0,5 мл раствора прибавляют 2 мл свежeproкипяченной охлажденной воды, 5–6 мл глицерина, нейтрализованного по фенолфталеину, и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до оранжевого окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 0,006183 г борной кислоты [6;28;41].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма

Рибофлавина – 0,002 г Riboflavini – 0,002 g

P-ра калия йодида 3% – 10 мл Solutio kalii iodidi 3% – 10 ml

Подлинность.

Рибофлавин. Раствор имеет зеленовато-желтый цвет и зеленое свечение в УФ-свете.

Калия йодид. К 2–3 каплям раствора прибавляют 2–3 капли разведенной соляной кислоты, 3–5 капель раствора хлорамина, 1 мл хлороформа и взбалтывают. Хлороформный слой окрашивается в фиолетовый цвет.

Количественное определение.

Рибофлавин. К 0,5 мл раствора прибавляют 9,5 мл воды и измеряют оптическую плотность (D_1) полученного раствора при длине волны около 445 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Раствор сравнения – вода.

Параллельно измеряют оптическую плотность (D_2) раствора, содержащего 2,5 мл 0,004 % стандартного раствора рибофлавина (0,0001 г) и 7,5 мл воды.

Содержание рибофлавина (X, г) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot 0,0001 \cdot 10}{D_2 \cdot 0,5} = \frac{D_1 \cdot 0,002}{D_2}$$

Калия йодид. К 0,5 мл раствора прибавляют 0,5–1 мл воды, 0,5 мл разведенной уксусной кислоты, 2 капли 0,1% раствора натрия эозината и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата до ярко-розового окрашивания осадка.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 0,0166 г калия йодида [6;28;41].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма

Рибофлавина – 0,002 г Riboflavini – 0,002 g

Глюкозы – 0,2 г Glucosi – 0,2 g

Воды дистил. – 10 мл Aqua destillata – 10 ml

Подлинность.

Рибофлавин. Раствор имеет зеленовато-желтый цвет и зеленое свечение в УФ-свете.

Глюкоза. К 0,5 мл раствора прибавляют 1 мл реактива Фелинга и нагревают до кипения. Образуется красный осадок.

Количественное определение.

Рибофлавин. К 0,5 мл раствора прибавляют 9,5 мл воды и измеряют оптическую плотность (D_1) полученного раствора при длине волны около 445 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Раствор сравнения – вода.

Параллельно измеряют оптическую плотность (D_2) раствора, содержащего 2,5 мл 0,004 % стандартного раствора рибофлавина (0,0001 г) и 7,5 мл воды.

Содержание рибофлавина (X , г) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot 0,0001 \cdot 10}{D_2 \cdot 0,5} = \frac{D_1 \cdot 0,002}{D_2}$$

Глюкоза. Определяют показатель преломления раствора при 20°C (n). Концентрацию глюкозы (X , %) вычисляют по формуле:

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

где n_0 – показатель преломления воды при 20 оС (1,333);

0,00142 – фактор показателя преломления безводной глюкозы [6;28;41].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма

Рибофлавина – 0,002 г Riboflavini – 0,002 g

К-ты аскорбиновой – 0,03 г Acidi ascorbici – 0,03 g

Р-ра натрия хлорида 0,9 % – 10 мл Solutio natrii chloridi 0,9 % – 10 ml

Подлинность.

Рибофлавин. Раствор имеет зеленовато-желтый цвет и зеленое свечение в УФ-свете.

Аскорбиновая кислота. К 2–3 каплям раствора прибавляют 3–5 капель воды и 2–3 капли раствора нитрата серебра. Образуется металлическое серебро в виде серого осадка.

Натрия хлорид. К 2–3 каплям раствора прибавляют по 2–3 капли разведенной азотной кислоты и раствора нитрата серебра. Образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

Количественное определение.

Рибофлавин. К 0,5 мл раствора прибавляют 9,5 мл воды и измеряют оптическую плотность (D_1) полученного раствора при длине волны около 445 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Раствор сравнения – вода.

Параллельно измеряют оптическую плотность (D_2) раствора, содержащего 2,5 мл 0,004% стандартного раствора рибофлавина (0,0001 г) и 7,5 мл воды.

Содержание рибофлавина (X , г) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot 0,0001 \cdot 10}{D_2 \cdot 0,5} = \frac{D_1 \cdot 0,002}{D_2}$$

Кислота аскорбиновая. К 0,5 мл раствора прибавляют 1 мл воды и титруют 0,02 М раствором йода ($1/2$ М I_2) до бурно-синего окрашивания (индикатор – крахмал).

1 мл 0,02 М раствора йода соответствует 0,00176 г кислоты аскорбиновой.

Натрия хлорид. К 0,5 мл раствора прибавляют 1 мл воды, 1–2 капли раствора бромфенолового синего, по каплям разведенную уксусную кислоту до зеленовато-желтого окрашивания и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата до фиолетового окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 0,005844 г натрия хлорида [6;28;41].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма

Рибофлавина – 0,002 г *Riboflavini* – 0,002 g

К-ты аскорбиновой – 0,03 г *Acidi ascorbici* – 0,03 g

Р-ра борной кислоты 2% – 10 мл *Solutio acidi borici* 2% – 10 ml

Подлинность.

Рибофлавин. Раствор имеет зеленовато-желтый цвет и зеленое свечение в УФ-свете.

Аскорбиновая кислота. К 2–3 каплям раствора прибавляют 3–5 капель воды и 2–3 капли раствора нитрата серебра. Образуется металлическое серебро в виде серого осадка.

Борная кислота.

1. Выпаривают 5–6 капель раствора на водяной бане. К сухому остатку прибавляют 1–2 мл 96 % этанола и поджигают. Спиртовой раствор горит пламенем с зеленой каймой.

2. К 2–3 каплям раствора прибавляют 1–2 капли раствора фенолфталеина и 4–5 капель 0,1 М раствора натрия гидроксида. Появляется ярко-розовое окрашивание, исчезающее после добавления 1–2 мл глицерина или 40–50 % раствора глюкозы.

Количественное определение.

Рибофлавин. К 0,5 мл раствора прибавляют 9,5 мл воды и измеряют оптическую плотность (D_1) полученного раствора при длине волны около 445 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Раствор сравнения – вода.

Параллельно измеряют оптическую плотность (D_2) раствора, содержащего 2,5 мл 0,004 % стандартного раствора рибофлавина (0,0001 г) и 7,5 мл воды.

Содержание рибофлавина (X, г) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot 0,0001 \cdot 10}{D_2 \cdot 0,5} = \frac{D_1 \cdot 0,002}{D_2}$$

Аскорбиновая кислота и борная кислота. К 0,5 мл раствора прибавляют 2 мл свежепрокипяченной охлажденной воды, 5–6 мл глицерина, нейтрализованного по фенолфталеину, и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до оранжевого окрашивания (А, мл).

К оттитрованной жидкости добавляют 3–5 капель раствора крахмала и титруют 0,02 М раствором йода (1/2 М I₂) до буро-синего окрашивания (Б, мл) (кислота аскорбиновая).

1 мл 0,02 М раствора йода соответствует 0,00176 г кислоты аскорбиновой.

Количество 0,1 М раствора натрия гидроксида (X, мл), израсходованное на титрование борной кислоты, вычисляют по разности:

$$X = A - 0,1 \cdot Б$$

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 0,006183 г борной кислоты [6;28;41].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма

Рибофлавина – 0,002 г *Riboflavini* – 0,002 g

К-ты аскорбиновой – 0,05 г *Acidi ascorbici* – 0,05g

Р-ра калия йодида 3% – 10 мл *Solutio kalii iodidi 3% – 10 ml*

Подлинность.

Рибофлавин. Раствор имеет зеленовато-желтый цвет и зеленое свечение в УФ-свете.

Аскорбиновая кислота. К 4–5 каплям раствора прибавляют 1–2 капли крахмала и 4–5 капель 0,02 М раствора йода. Наблюдается обесцвечивание раствора йода, буро-синее окрашивание не появляется.

Калия йодид. К 2–3 каплям раствора прибавляют 2–3 капли разведенной кислоты хлороводородной, 3–5 капель раствора хлорамина, 1 мл хлороформа и взбалтывают. Хлороформный слой окрашивается в фиолетовый цвет.

Количественное определение.

Рибофлавин. К 0,5 мл раствора прибавляют 9,5 мл воды и измеряют оптическую плотность (D_1) полученного раствора при длине волны около 445 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Раствор сравнения – вода.

Параллельно измеряют оптическую плотность (D_2) раствора, содержащего 2,5 мл 0,004 % стандартного раствора рибофлавина (0,0001 г) и 7,5 мл воды.

Содержание рибофлавина (X, г) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot 0,0001 \cdot 10}{D_2 \cdot 0,5} = \frac{D_1 \cdot 0,002}{D_2}$$

Кислота аскорбиновая. К 0,5 мл раствора прибавляют 1 мл воды и титруют 0,02 М раствором йода (1/2 М I₂) до буро-синего окрашивания (индикатор – крахмал).

1 мл 0,02 М раствора йода соответствует 0,00176 г кислоты аскорбиновой.

Калия йодид. К 0,5 мл раствора прибавляют 0,5–1 мл воды, 0,5 мл разведенной уксусной кислоты, 2 капли 0,1 % раствора натрия эозината и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата до ярко-розового окрашивания осадка.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 0,0166 г калия йодида [6;28;41].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма

Рибофлавина – 0,001 г Riboflavini – 0,001g

К-ты аскорбиновой – 0,02 г Acidi ascorbici – 0,02g

Калия йодида – 0,2 г Kalii iodidi – 0,2 g

Раствора глюкозы 2% – 10 мл Solutio Glucosi 2% – 10 ml

Подлинность.

Рибофлавин. Раствор имеет зеленовато-желтый цвет и зеленое свечение в УФ-свете.

Аскорбиновая кислота. К 4–5 каплям раствора прибавляют 1–2 капли крахмала и 4–5 капель 0,02 М раствора йода. Наблюдается обесцвечивание раствора йода, буро-синее окрашивание не появляется.

Калия йодид. К 2–3 каплям раствора прибавляют 2–3 капли разведенной соляной кислоты, 3–5 капель раствора хлорамина, 1 мл

хлороформа и взбалтывают. Хлороформный слой окрашивается в фиолетовый цвет.

Глюкоза. К 0,5 мл раствора прибавляют 1 мл реактива Фелинга и нагревают до кипения. Образуется красный осадок.

Количественное определение.

Рибофлавин. К 1 мл раствора прибавляют точно 9 мл воды и измеряют оптическую плотность (D_1) полученного раствора при длине волны около 445 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Раствор сравнения – вода.

Параллельно измеряют оптическую плотность (D_2) раствора, содержащего 2,5 мл 0,004 % стандартного раствора рибофлавина (0,0001 г) и 7,5 мл воды.

Содержание рибофлавина (X , г) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot 0,0001 \cdot 10}{D_2 \cdot 1}$$

Кислота аскорбиновая. Титруют 2 мл раствора 0,02 М раствором натрия гидроксида до оранжевого окрашивания (индикатор – фенолфталеин).

1 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида соответствует 0,00352 г кислоты аскорбиновой.

Калия йодид. К 0,5 мл раствора прибавляют 0,5–1 мл воды, 0,5 мл разведенной уксусной кислоты, 2 капли 0,1% раствора натрия эозината и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата до ярко-розового окрашивания осадка.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 0,0166 г калия йодида.

Глюкоза. Определяют показатель преломления раствора при 20°C (n). Концентрацию глюкозы (X , %) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{[n - (n_0 + 0,00160 \cdot C_1 + 0,00130 \cdot C_2)] \cdot 100}{0,00142 \cdot 100},$$

где n_0 – показатель преломления воды при 20 оС (1,333);

0,00160 – фактор показателя преломления аскорбиновой кислоты;

0,00130 – фактор показателя преломления калия йодида;

0,00142 – фактор показателя преломления безводной глюкозы;

C_1 , C_2 – концентрации аскорбиновой кислоты и калия йодида, %, соответственно, определенные химическим методом [6;28;41].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма

Рибофлавина – 0,002 г Riboflavini – 0,002 g

К-ты аскорбиновой – 0,02 г Acidi ascorbici – 0,02 g

Натрия хлорида – 0,05 г Natrii chloridi – 0,05 g

Раствора глюкозы 2 % – 10 мл Solutio Glucosi 2 % – 10 ml

Подлинность.

Рибофлавин. Раствор имеет зеленовато-желтый цвет и зеленое свечение в УФ-свете.

Аскорбиновая кислота. К 2–3 каплям раствора прибавляют 3–5 капель воды и 2–3 капли раствора нитрата серебра. Образуется металлическое серебро в виде серого осадка.

Натрия хлорид. К 2–3 каплям раствора прибавляют по 2–3 капли разведенной азотной кислоты и раствора нитрата серебра. Образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

Глюкоза. К 0,5 мл раствора прибавляют 1 мл реактива Фелинга и нагревают до кипения. Образуется красный осадок.

Количественное определение.

Рибофлавин. К 0,5 мл раствора прибавляют точно 9,5 мл воды и измеряют оптическую плотность (D_1) полученного раствора при длине волны около 445 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Раствор сравнения – вода.

Параллельно измеряют оптическую плотность (D_2) раствора, содержащего 2,5 мл 0,004 % стандартного раствора рибофлавина (0,0001 г) и 7,5 мл воды.

Содержание рибофлавина (X , г) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot 0,0001 \cdot 10}{D_2 \cdot 0,5} = \frac{D_1 \cdot 0,002}{D_2}$$

Кислота аскорбиновая. Титруют 2 мл раствора 0,02 М раствором натрия гидроксида до оранжевого окрашивания (индикатор – фенолфталеин).

1 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида соответствует 0,00352 г кисло-ты аскорбиновой.

Натрия хлорид. К 0,5 мл раствора прибавляют 1 мл воды, 1–2 капли раствора бромфеноло-вого синего, по каплям разведенную уксусную кислоту до зеленовато-желтого окрашивания и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата до фиолетового окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 0,005844 г натрия хлорида.

Глюкоза. Определяют показатель преломления раствора при 20° С (n).
Концентрацию глюкозы (X , %) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{[n - (n_0 + 0,00160 \cdot C_1 + 0,00170 \cdot C_2)] \cdot 100}{0,00142 \cdot 100},$$

где n_0 – показатель преломления воды при 20° С (1,333);
0,00160 – фактор показателя преломления аскорбиновой кислоты;
0,00170 – фактор показателя преломления натрия хлорида;
0,00142 – фактор показателя преломления безводной глюкозы;
 C_1 , C_2 – концентрации аскорбиновой кислоты и натрия хлорида, %, соответственно, определенные химическим методом [6;28;41].

Анализ производных пурина

В медицинской практике находят широкое применение лекарственные препараты – производные пурина (кофеин, кофеин-бензоат натрия, теобромин, теофиллин, эуфиллин, дипрофиллин, ксантинола никотинат). В процессе занятия, исходя из физических и химических свойств препаратов, необходимо освоить способы оценки качества изучаемых лекарственных препаратов.

Методические указания для студентов

1. Самоподготовка к занятию.

1.1. В процессе самоподготовки необходимо изучить:

- формулы, латинские, международные, русские и химические названия лекарственных веществ, производных пурина (кофеин, кофеин-бензоат натрия, теобромин, теофиллин, эуфиллин, дипрофиллин, ксантинола никотинат), применяемых в медицинской практике;
- способы получения лекарственных веществ, производных пурина, применяемых в медицинской практике: ;
- физико-химические свойства и реакции идентификации соединений, производных пурина;
- методы испытания на чистоту лекарственных веществ, производных пурина (общие примеси, специфические примеси);
- методы количественного определения лекарственных веществ, производных пурина;
- условия хранения, формы выпуска и применение в медицинской практике лекарственных веществ, производных пурина.

1.2. План самоподготовки:

Для овладения указанными знаниями студент должен изучить:

- материал лекций по теме занятия;
- теоретический материал данной методички;
- разделы рекомендуемой литературы;
- решить задачи, представленные в данной методичке.

1.3. Рекомендуемая литература:

А) Обязательная:

- Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч.: Ч.1. Общая фармацевтическая химия; Ч.2. Специальная фармацевтическая химия: Учеб. для вузов. – Пятигорск, 2003.
- Фармацевтическая химия: учеб. пособие / под ред. А.П. Арзамасцева. – 3-е изд., испр. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006.
- Государственная фармакопея РФ XII / «Издательство «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008.

Б) Дополнительная:

- Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Учебн. литерат. для студентов фармац. вузов и факультетов. / А.П. Арзамасцев, Э.Н. Аксенова, О.П. Андрианова и др. – М.: Медицина, 2001.

1.4. Контрольные вопросы:

1. Напишите латинское название и химические формулы лекарственных веществ – производных пурина.
2. Какие способы получения лекарственных веществ производных пурина Вам известны? Чего общего в их химической структуре и физических свойствах и в чем отличия?
3. Какова общая химическая структура производных пурина (ксантина)?
4. Напишите структурные формулы кофеина, кофеин-бензоат натрия, теобромина, теофиллина, эуфиллина, дипрофиллина, ксантинола никотината и укажите общие функциональные группы в их структуре.
5. Какими качественными реакциями устанавливают подлинность кофеина, кофеин-бензоат натрия, теобромина, теофиллина, эуфиллина, дипрофиллина, ксантинола никотината? Напишите уравнения реакций.
6. Какими качественными реакциями можно отличить производные пурина (ксантина) друг от друга?
7. Наличие каких примесей устанавливают у лекарственных веществ производных пурина? Какие методы для этого используются?
8. Как количественно определяют производные пурина?
9. Как применяют в медицинской практике производные пурина?
10. Какие условия должны быть соблюдены при хранении производных пурина?
11. Какие лекарственные формы производных пурина Вам известны?

1.5. Задачи для самостоятельного решения:

1) № 2.3.15. Приведите уравнения реакций количественного определения ингредиентов лекарственной формы: *Раствора Натрия бромида 0,5% - 200 мл; Кофеин-бензоата натрия 0,5.*

Оцените качество приготовления микстуры в соответствии с приказом № 305, если на титрование натрия бромида в 5,0 мл микстуры пошло 2,6 мл 0,1М раствора нитрата ртути (II) ($K=0,99$), а на титрование кофеин-бензоата натрия в 5,0 мл микстуры – 2,25 мл 0,02 М раствора хлороводородной кислоты ($K=1,02$).

M_r (натрия бромида) 102,9; M_r (натрия бензоата) 144,11. Содержание натрия бензоата в кофеин-бензоате натрия – 61,5% [5].

2) № 2.1.256. Приведите уравнения реакций количественного определения *теофиллина* (M_r 198,18; M_r (H_2O) 18,0) методом заместительной (косвенной) нейтрализации согласно методике ФС. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования).

Соответствует ли содержание теофиллина в анализируемом образце требованиям ФС (должно быть не менее 99,0% в пересчете на сухое вещество), если на титрование навески массой 0,39875 г пошло 20,45 мл 0,1М раствора натрия гидроксида ($K=0,98$). Потеря в массе при высушивании анализируемого образца - 8,2 %. Укажите допустимый верхний предел количественного содержания теофиллина согласно ФС [5].

3) № 2.1.276. Приведите уравнения реакций количественного определения *кофеина* (M_r $C_8H_{10}N_4O_2 \cdot H_2O$ 212,2; M_r (H_2O) 18,0) методом неводного титрования (согласно методике ФС). Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования).

Соответствует ли содержание безводного кофеина в анализируемом образце требованиям ФС (должно быть в пересчете на сухое вещество не менее 99,0%), если на титрование навески массой 0,1515 г пошло 7,50 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты ($K=0,98$), контрольного опыта – 0,2 мл. Потеря в массе при высушивании анализируемого образца - 8,5 % [5].

4) № 3.2.4. Оцените качество *раствора для инъекций* по количественному содержанию *дипрофиллина* (должно быть согласно ФС 0,0925 - 0,1060 г/мл), если 1,0 мл препарата довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 100,0 мл (раствор А). 1,0 мл раствора А довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 100, 0 мл. Оптическая плотность полученного раствора при 273 нм в кювете с толщиной слоя 1,0 см составила 0,527.

Оптическая плотность раствора РСО дипрофиллина, приготовленного по той же схеме из навески массой 0,09985 г, в тех же условиях составила 0,527 [5].

2. Работа на занятии.

2.1. Объекты исследования: см.раздел «Лабораторная работа»

2.2. Цель занятия:

- изучить свойства, реакции идентификации и методы количественного определения лекарственных веществ, производных пурина;
- приобрести практические навыки по оценке качества лекарственных веществ, производных пурина, по внешнему виду, подлинности, испытаниям на чистоту и количественному содержанию;
- освоить методы количественного определения на примере лекарственных веществ, производных пурина.

2.2.1. В процессе занятия студент должен закрепить следующие знания:

- формулы, латинские, международные, русские и химические названия лекарственных веществ, производных пурина, применяемых в медицинской практике: ;
- способы получения лекарственных веществ, производных пурина, применяемых в медицинской практике: ;
- физико-химические свойства и реакции идентификации соединений, производных пурина;
- методы испытания на чистоту лекарственных веществ, производных пурина (общие примеси, специфические примеси);
- методы количественного определения лекарственных веществ, производных пурина;
- условия хранения и применение в медицинской практике лекарственных веществ, производных пурина.

2.2.2. В процессе занятия студент должен приобрести следующие практические умения:

- выполнять реакции идентификации соединений, производных пурина;
- выполнять испытания на чистоту лекарственных веществ, производных пурина (общие примеси, специфические примеси);
- рассчитывать теоретический объем титранта для количественного определения;
- проводить количественное определение лекарственных веществ, производных пурина;
- проводить расчет содержания действующих веществ в лекарственных препаратах;
- делать правильное заключение по результатам проведенного анализа.

2.3.План занятия:

1. Проверка подготовленности к занятию:
 - по билетам входного контроля;
 - по тестовым заданиям;
 - методом опроса;
 - решением ситуационных задач.
2. Коррекция исходного уровня знаний студентов и постановка задач.
3. Распределение индивидуальных заданий.
4. Самостоятельная работа и оформление протоколов.
5. Итоговый контроль.

2.4.Самостоятельная работа студентов:

Задание 1. Провести общие и частные реакции подлинности на лекарственные вещества производные пурина.

Задание 2. Каждый студент получает для анализа индивидуальный препарат. Необходимо: выполнить фармакопейный анализ выданного индивидуального образца в соответствии требованиями НД (по заданию преподавателя).

Задание 3. Оформить отчет и протокол анализа.

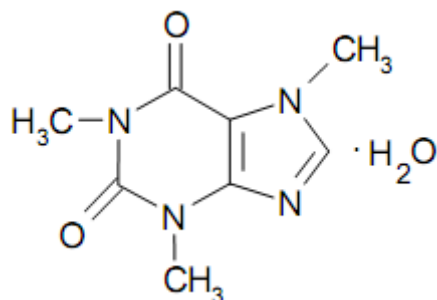
2.5.Итоговый контроль:

Оформленный студентом отчет и протокол анализа проверяется преподавателем.

Студент проходит собеседование по контролю усвоения теоретических вопросов и овладению практическими умениями.

Представители группы Производные ксантина (7Н-пурина)

Coffeinum. Кофеин



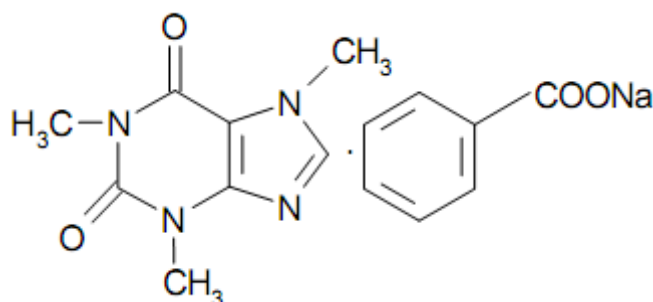
1,3,7-триметилксантин

Белые шелковистые игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха. На воздухе выветривается, при нагревании возгоняется.

Медленно растворим в воде (1:60), легко растворим в горячей воде и хлороформе, трудно растворим в спирте.

Стимулятор ЦНС [1;2].

Coffeinum-natrii benzoas. Кофеин-бензоат натрия



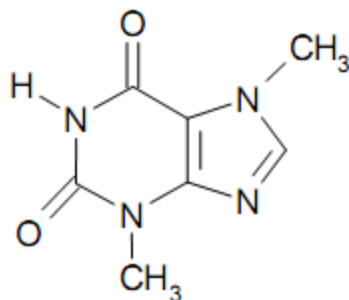
Комплексная соль кофеина с бензоатом натрия с содержанием 40% кофеина

Белый порошок без запаха.

Легко растворим в воде, трудно растворим в спирте.

Лекарственные формы: таблетки, растворы для инъекций [1;2].

Theobrominum. Теобромин



3,7-диметилксантин

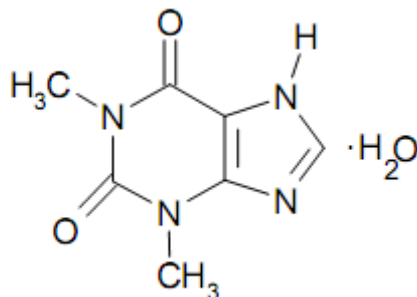
Белый кристаллический порошок без запаха.

Очень мало растворим в воде, мало растворим в спирте, эфире, хлороформе, легко растворим в разведенных щелочах и кислотах.

Лекарственная форма: таблетки.

Спазмолитик и диуретик [1;2].

Theophyllum. Теофиллин



1,3-диметилксантин

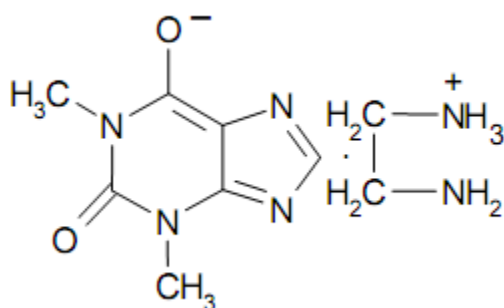
Белый кристаллический порошок без запаха.

Мало растворим в воде, спирте, эфире и хлороформе. Легко растворим в горячей воде и горячем спирте, растворим в растворах кислот и щелочей.

Лекарственные формы: порошок, суппозитории.

Спазмолитик и диуретик [1;2].

Euphillinum. Эуфиллин



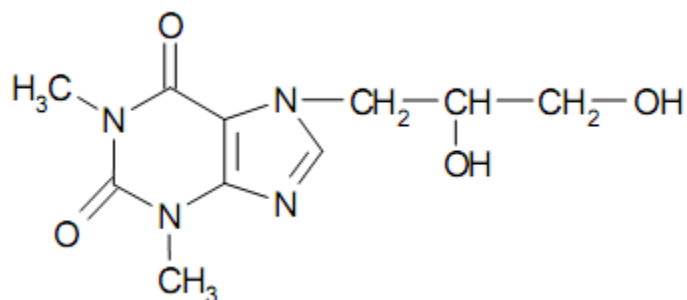
Соль теофиллина с этилендиамином

Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок со слабым аммиачным запахом. На воздухе поглощает углекислоту, при этом растворимость уменьшается.

Лекарственные формы: порошок, таблетки, раствор для инъекций.

Спазмолитик и диуретик [1;2].

Diprophyllinum. Дипрофиллин



7-(2,3-диоксипропил)-теофиллин

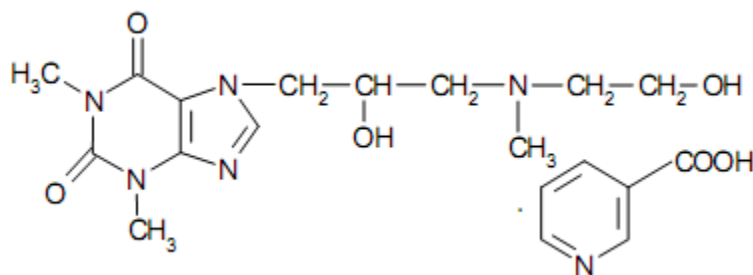
Белый мелкокристаллический порошок.

Медленно растворим в воде (1:10), растворим при кипячении в спирте, практически не растворим в ацетоне, хлороформе.

Лекарственные формы: таблетки, раствор для инъекций, суппозитории.

Спазмолитик [1;2].

Xantinioli nicotinas. Ксантинола никотинат



7-[2-Окси-3-(N-метил-β-оксиэтила-мино)-пропил]-теофиллина никотинат

Белый кристаллический порошок, легко растворим в воде, мало — в спирте.

Лекарственные формы: драже, раствор для инъекций.

Улучшает периферическое и церебральное кровообращение [1;2].

Лабораторная работа

Принцип расчета титров для веществ двойного или непостоянного состава при анализе лекарственных форм.

В ряде случаев при расчетах количественного содержания действующих веществ в лекарственных формах пользуются условным титром. Такая необходимость возникает, когда анализируемое вещество представляет собой смесь, состоящую из двух компонентов (кофеин-бензоат натрия, эуфиллин). Содержание каждого компонента этих соединений регламентируется требованиями ГФ.

Количественное определение кофеин-бензоата натрия и эуфиллина в лекарственных формах обычно проводится по тому из двух компонентов, на который не влияют сопутствующие ингредиенты.

Условный титр рассчитывают по формуле:

$$T_{\text{усл}}, \text{Г/мл} = \frac{T \cdot 100}{\omega},$$

где T – титр-соответствие ингредиента, по которому ведется количественное определение комплексного соединения в анализируемой лекарственной форме, г/мл;

ω – фактическое содержание ингредиента (найденное экспериментально) или средний предел его содержания в лекарственном веществе согласно НД, %.

Условный титр можно рассчитывать и с использованием коэффициента перерасчета (F) по формуле [29].

$$T_{\text{усл}}, \text{Г/мл} = T \cdot F, \text{ где } F = \frac{100}{\omega}$$

Принцип расчета:

1. По нормативной документации устанавливают соединение, по которому проводится стандартизация вещества двойного или непостоянного состава, и определяют содержание этого соединения в %.
2. В соответствии с методом количественного определения рассчитывают титр определяемого соединения.
3. Рассчитывают титр вещества двойного или непостоянного состава, учитывая фактическое содержание в нем определяемого соединения.

Пример 1: Рассчитать условный титр эуфиллина, если его количественное определение в лекарственной форме будет проводиться по теофиллину методом заместительной нейтрализации. Фактическое содержание теофиллина в эуфиллине - 84,3%.

$$T_{\substack{\text{теофиллина} \\ 0,1M NaOH}} = \frac{180,2 \cdot 0,1 \cdot 1}{1000} = 0,01802 \text{ Г/мл}$$

$$T_{\text{усл}} = \frac{0,01802 \cdot 100}{84,3} = 0,02138 \text{ Г/мл}$$

Пример 2: Рассчитайте условный титр кофеин-бензоата натрия, если его количественное определение проводят по бензоату натрия методом ацидиметрии.

Согласно ГФ X содержание натрия бензоата должно быть в пределах 58-62%.

$$T_{\substack{\text{натрия бензоата} \\ 0,1M HCl}} = \frac{144,11 \cdot 0,1 \cdot 1}{1000} = 0,01441 \text{ Г/мл}$$

В данном случае в кофеин-бензоате натрия фактическое содержание бензоата натрия неизвестно, поэтому расчет условного титра следует вести по среднему пределу содержания бензоата натрия:

$$\omega_{\text{ср}} = \frac{58 + 62}{2} = 60\% [29]$$

$$T_{\text{усл}} = \frac{0,01441 \cdot 100}{60} = 0,02402 \text{ Г/мл}$$

Общие реакции подлинности.

1. Мурексидная проба. В фарфоровую чашку помещают 0,01-0,1 г препарата, прибавляют 5 капель разведенной хлористоводородной кислоты, 5 капель пергидроля и выпаривают на водяной бане досуха. Остаток охлаждают, смачивают 1-2 каплями раствора аммиака; наблюдают эффект реакции.

2. Реакция с реактивом Вагнера. 0,01 г препарата растворяют при нагревании в 0,5-1,0 мл воды, прибавляют 1-2 капли раствора йода 0,1 моль/л, 1-2 капли разведенной хлористоводородной кислоты и наблюдают эффект реакции.

3. Реакция с танином. 0,03 г препарата растворяют в 2 мл воды, прибавляют по каплям 0,1% раствор танина и наблюдают эффект реакции.

4. Реакция с кобальта хлоридом. 0,1 г препарата взбалтывают в течение 2-3 минут с мл раствора натрия гидроксида 0,1 моль/л и фильтруют. К фильтрату прибавляют 2 капли 2% раствора кобальта хлорида и наблюдают эффект реакции.

5. Реакция с серебра нитратом. 0,05 г препарата растворяют в смеси 1 мл воды и 0,5 мл раствора аммиака, прибавляют 0,5 мл раствора серебра нитрата, перемешивают и наблюдают эффект реакции [29].

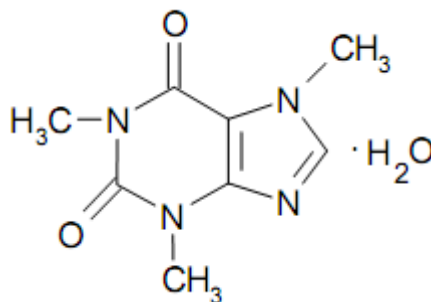
Специфические реакции подлинности.

Кофеин-бензоат натрия.

1. 0,01 – 0,02 г препарата растворяют в 1 мл воды, прибавляют 1-2 капли раствора хлорида железа (III). Образуется осадок розовато-желтого цвета (обнаружение связанной бензойной кислоты).
2. Катион натрия доказывается микрокристаллоскопической реакцией с пикриновой кислотой.

Эуфиллин. 0,02 г препарата растворяют в 10 каплях воды, прибавляют 1 каплю раствора (II) меди сульфата, появляется фиолетовое окрашивание (обнаружение этилендиамина) [29].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: кофеин (субстанция)



1,3,7-Триметилксантин



М. в. 212,21 М. в. 194,19 (безводный)

Описание. Белые шелковистые игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, горьковатого вкуса.

Растворимость. Медленно растворим в воде (1:60), легко растворим в горячей воде и хлороформе, трудно растворим в спирте, очень мало растворим в эфире.

Подлинность.

1. 0,01 г препарата помещают в фарфоровую чашку, прибавляют 10 капель разведенной соляной кислоты, 10 капель пергидроля и выпаривают на водяной бане досуха. Остаток смачивают 1-2 каплями раствора аммиака; появляется пурпурно-красное окрашивание.

2. 0,01 г препарата растворяют в 10 мл воды. К 5 мл полученного раствора прибавляют по каплям 0,1% раствор танина; образуется белый, осадок растворимый в избытке реактива.

3. 0,05 г препарата растворяют в 5 мл горячей воды, охлаждают, добавляют 10 капель 0,1 н. раствора йода; не должно появиться ни осадка, ни помутнения. При прибавлении нескольких капель разведенной соляной кислоты образуется бурый осадок, растворимый в избытке щелочи.

Кислотность и щелочность. 0,2 г препарата растворяют в 10 мл свежепрокипяченной воды. При добавлении к охлажденному раствору 5 капель тимолфталейна не должно появляться голубое окрашивание. Последнее должно появляться при добавлении не более 0,1 мл 0,05 н раствора едкого натра.

Посторонние алкалоиды. 10 мл раствора препарата (1:100) не должны давать помутнения от прибавления нескольких капель реактива Майера.

Органические примеси. 0,3 г препарата должны растворяться в 3 мл концентрированной серной кислоты, а так же в 3 мл концентрированной азотной кислоты с образованием прозрачных, бесцветных растворов.

Потеря в массе при высушивании. Около 0,5 г (точная навеска) сушат при 80⁰С до постоянного веса. Потеря в массе при высушивании не должна превышать 8,5% для кофеина моногидрата, и 0,5 % для безводного кофеина.

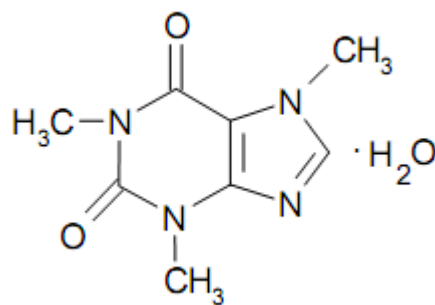
Количественное определение. Около 0,15 г (точная навеска) препарата предварительно высушенного при 80⁰С до постоянной массы растворяют в 10 мл уксусного анагирида при нагревании на водяной бане, прибавляют 20 мл бензола, 5 капель раствора индикатора кристаллического фиолетового и титруют 0,1 н раствором хлорной кислоты до получения желтого окрашивания. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 н раствора хлорной кислоты соответствует 0,01942 г кофеина, которого в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 99%.

Альтернативный метод: Около 0,05 г препарата (точная навеска) помещают в мерную колбу емкостью 50 мл, растворяют в 10 мл горячей воды, охлаждают, прибавляют 5 мл разведенной серной кислоты, 25 мл 0,1 моль/л раствора йода (УЧ ½ J2), доводят водой до метки, перемешивают. Через 15 минут фильтруют, отбрасывая первые 5-10 мл фильтрата. 25 мл фильтрата (берут пипеткой) титруют раствором натрия тиосульфата 0,1 моль/л. Параллельно проводят контрольный опыт [10;29].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: кофеин (субстанция)

ГФ XII, ФС 42-0248-07



1,3,7-Триметил-1Н-пурин-2,6(3Н,7Н)-дион, моногидрат

$C_8H_{10}N_4O_2 \cdot H_2O$

М.м. 212,21

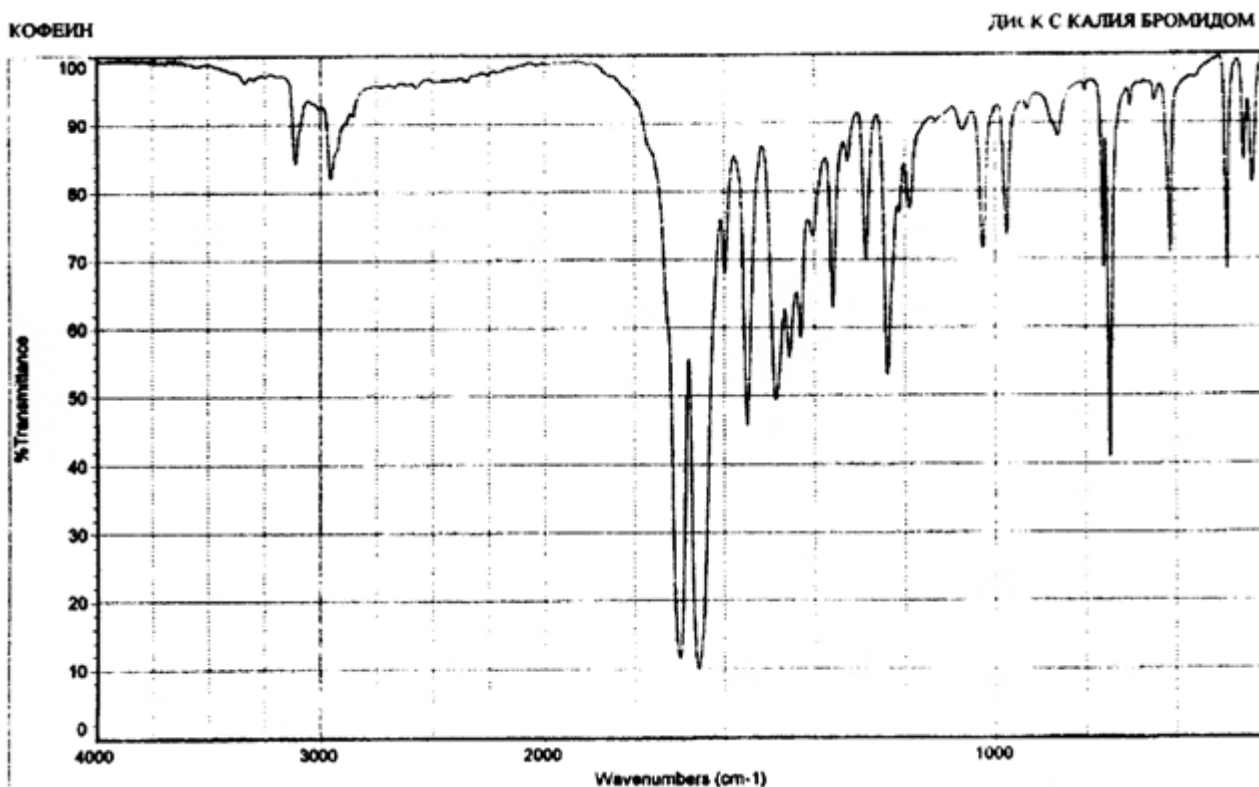
Содержит не менее 99,0% $C_8H_{10}N_4O_2$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белые шелковистые игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха. На воздухе выветривается, при нагревании возгоняется.

Растворимость. Легко растворим в горячей воде и хлороформе, умеренно (медленно) растворим в воде, мало растворим в этаноле 96%.

Подлинность.

1. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 cm^{-1} должен соответствовать по положению полос поглощения рисунку спектра кофеина моногидрата.



2. Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,001% раствора субстанции в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты в области от 250 до 300 нм должен иметь максимум при 273 нм.

3. 0,01 г субстанции помещают в фарфоровую чашку, прибавляют 0,5 мл водорода пероксида, 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3% и выпаривают на водяной бане досуха. Остаток смачивают 0,1 мл раствора аммиака; появляется красно-фиолетовое окрашивание, переходящее через 10 мин. в пурпурно-красное.

4. 0,05 г субстанции растворяют в 5 мл горячей воды, охлаждают, прибавляют 0,2 мл 0,1 М раствора йода; не должно появиться ни осадка, ни помутнения. При прибавлении нескольких капель хлористо-водородной кислоты разведенной 8,3% образуется бурый осадок, растворимый в избытке раствора натрия гидроксида или калия гидроксида.

Температура плавления. От 235 до 238 °С (метод 1). Субстанцию предварительно высушивают при 80 °С до постоянной массы.

Прозрачность раствора. 1 г субстанции растворяют в 10 мл свежeproкипяченной горячей воды и тотчас проводят определение. Раствор должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном В9.

Кислотность или щелочность. 0,2 г субстанции растворяют в 10 мл свежeproкипяченной горячей воды. К охлажденному раствору прибавляют 0,1 мл раствора бромтимолового синего; появившееся желтое или зеленое окрашивание должно переходить в синее от прибавления не более 0,1 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида. При появлении синего окрашивания оно должно переходить в желтое от прибавления не более 0,1 мл 0,02 М раствора хлористоводородной кислоты.

Посторонние примеси.

Испытуемый раствор. 0,2 г субстанции растворяют в 10 мл смеси хлороформ - метанол (3:2).

Раствор сравнения. 0,5 мл испытуемого раствора разбавляют смесью хлороформ - метанол (3:2) до 100 мл.

На линию пластинки со слоем силикагеля 60 F254 наносят 10 мкл (200 мкг) испытуемого раствора, 10 мкл (1 мкг) и 5 мкл (0,5 мкг) раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе,

помещают в камеру со смесью бутанол - ацетон - хлороформ - аммиака раствор концентрированный 25% (4:3:3:1) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной фазы дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Пятно посторонней примеси на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности поглощения не должно превышать пятно на хроматограмме раствора сравнения (1 мкг) (не более 0,5%).

Результаты испытания считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (0,5 мкг) четко видно пятно.

Посторонние алкалоиды. К 10 мл 2% раствора субстанции прибавляют 0,2 мл реактива Майера; не должно наблюдаться помутнения раствора.

Органические примеси. Раствор 0,5 г субстанции в 5 мл серной кислоты концентрированной должен быть прозрачным и бесцветным.

Раствор 0,5 г субстанции в 5 мл азотной кислоты концентрированной должен быть прозрачным и бесцветным.

Потеря в массе при высушивании. Около 0,5 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре 80 °С до постоянной массы. Потеря в массе должна быть не менее 4,0% и не более 8,5%.

Хлориды. 1 г субстанции встряхивают в течение 1 мин. с 5 мл горячей воды, разбавляют водой до 50 мл и фильтруют. 10 мл фильтрата должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,01% в субстанции).

Сульфаты. 10 мл фильтрата, полученного в испытании на Хлориды, должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,05% в субстанции).

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,1% и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001% в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС "Остаточные органические растворители".

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС "Микробиологическая чистота".

Количественное определение. Около 0,15 г (точная навеска) субстанции, предварительно высушенной до постоянной массы, растворяют в 2 мл хлороформа, прибавляют 40 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до желтого окрашивания (индикатор - 0,1 мл 0,1% раствора кристаллического фиолетового).

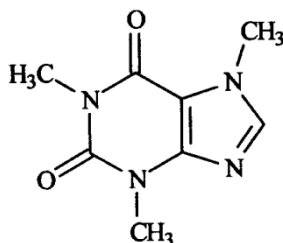
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 19,42 мг $C_8H_{10}N_4O_2$.

Хранение. *Список Б.* В сухом месте [7].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: кофеин безводный (субстанция)

ГФ XII, ФС 42-0249-07



1,3,7-Триметил-1Н-пурин-2,6(3Н,7Н)-дион

$C_8H_{10}N_4O_2$

М.м. 194,19

Содержит не менее 99,0% $C_8H_{10}N_4O_2$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белые шелковистые игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха. На воздухе выветривается, при нагревании возгоняется.

Растворимость. Легко растворим в горячей воде и хлороформе, умеренно (медленно) растворим в воде, мало растворим в этаноле 96%.

Подлинность.

1. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 cm^{-1} по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца кофеина безводного.

2. Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,001% раствора субстанции в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты в области от 250 до 300 нм должен иметь максимум при 273 нм.

3. 0,01 г субстанции помещают в фарфоровую чашку, прибавляют 0,5 мл водорода пероксида, 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3% и выпаривают на водяной бане досуха. Остаток смачивают 0,1 мл раствора аммиака; появляется красно-фиолетовое окрашивание, переходящее через 10 мин в пурпурно-красное.

4. 0,05 г субстанции растворяют в 5 мл горячей воды, охлаждают, прибавляют 0,2 мл 0,1 М раствора йода; не должно появиться ни осадка, ни помутнения. При прибавлении нескольких капель хлористоводородной кислоты разведенной 8,3% образуется бурый осадок, растворимый в избытке раствора натрия гидроксида или калия гидроксида.

Температура плавления. От 235 до 238 °С (метод 1). Субстанцию предварительно высушивают при 80 °С до постоянной массы.

Прозрачность раствора. 1 г субстанции растворяют в 10 мл свежепрокипяченной горячей воды и тотчас проводят определение. Раствор должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном В9.

Кислотность или щелочность. 0,2 г субстанции растворяют в 10 мл свежепрокипяченной горячей воды. К охлажденному раствору прибавляют 0,1 мл раствора бромтимолового синего; появившееся желтое или зеленое окрашивание должно переходить в синее от прибавления не более 0,1 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида. При появлении синего окрашивания оно должно переходить в желтое от прибавления не более 0,1 мл 0,02 М раствора хлористоводородной кислоты.

Посторонние примеси.

Испытуемый раствор. 0,2 г субстанции растворяют в 10 мл смеси хлороформ - метанол (3:2).

Раствор сравнения. 0,5 мл испытуемого раствора разбавляют смесью хлороформ - метанол (3:2) до 100 мл.

На линию пластинки со слоем силикагеля 60 F254 наносят 10 мкл (200 мкг) испытуемого раствора, 10 мкл (1 мкг) и 5 мкл (0,5 мкг) раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру со смесью бутанол - ацетон - хлороформ - аммиака раствор концентрированный 25% (4:3:3:1) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной фазы дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Пятно посторонней примеси на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности поглощения не должно превышать пятно на хроматограмме раствора сравнения (1 мкг) (не более 0,5%).

Результаты испытания считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (0,5 мкг) четко видно пятно.

Посторонние алкалоиды. К 10 мл 2% раствора субстанции прибавляют 0,2 мл реактива Майера; не должно наблюдаться помутнения раствора.

Органические примеси. Раствор 0,5 г субстанции в 5 мл серной кислоты концентрированной должен быть прозрачным и бесцветным.

Раствор 0,5 г субстанции в 5 мл азотной кислоты концентрированной должен быть прозрачным и бесцветным.

Потеря в массе при высушивании. Около 0,5 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре 80 °С до постоянной массы. Потеря в массе должна быть не более 0,5%.

Хлориды. 1 г субстанции встряхивают в течение 1 мин с 5 мл горячей воды, разбавляют водой до 50 мл и фильтруют. 10 мл фильтрата должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,01% в субстанции).

Сульфаты. 10 мл фильтрата, полученного в испытании на Хлориды, должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,05% в субстанции).

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,1% и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001% в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС "Остаточные органические растворители".

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС "Микробиологическая чистота".

Количественное определение. Около 0,15 г (точная навеска) субстанции, предварительно высушенной до постоянной массы, растворяют в 2 мл хлороформа, прибавляют 40 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до желтого окрашивания (индикатор - 0,1 мл 0,1% раствора кристаллического фиолетового).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 19,42 мг $C_8H_{10}N_4O_2$.

Хранение. *Список Б.* В сухом месте [7].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: кофеин бензоат натрия (субстанция)

Описание. Белый кристаллический порошок без запаха, слабого горького вкуса.

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

Подлинность.

1. 0,5 г препарата растворяют в 3 мл воды, добавляя 1 мл раствора едкого натра, 10 мл хлороформа и взбалтывают в течение 1-2 минут. Хлороформный раствор фильтруют через фильтр с безводным сульфатом натрия и выпаривают хлороформ на водяной бане. Остаток дает реакции подлинности характерные для кофеина.

2. Раствор препарата дает реакцию на бензоаты.

Кислотность и щелочность. К раствору 0,25 г препарата в 5 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды прибавляют несколько капель раствора фенолфталеина. Раствор не должен окрашиваться в розовый цвет. Розовая окраска должна появляться от прибавления не более 0,15 мл 0,05 н. раствора гидроксида натрия.

Потеря в массе при высушивании. Около 0,5 г (точная навеска) сушат при 80⁰С до постоянного веса. Потеря в массе при высушивании не должна превышать 5 %

Количественное определение.

Кофеин. Около 0,3 г (точная навеска) препарата растворяют в 30 мл воды в мерной колбе емкостью 100 мл. К раствору прибавляют 10 мл разведенной серной кислоты, 50 мл раствора йода (0,1 моль/л, УЧ $\frac{1}{2} I_2$), объем раствора доводят водой до метки и перемешивают. После отстаивания в течение 15 минут раствор быстро фильтруют через слой ваты в сухую колбу, прикрывая воронку часовым стеклом. Первые 10-15 мл фильтрата отбрасывают. Переносят 50 мл фильтрата в колбу и избыток йода оттитровывают раствором натрия тиосульфата (0,1 моль/л) до обесцвечивания (индикатор – крахмал). Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 моль/л раствора йода (УЧ $\frac{1}{2} I_2$) соответствует 0,004855 г кофеина, которого в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 38,0% и не более 40,0 %.

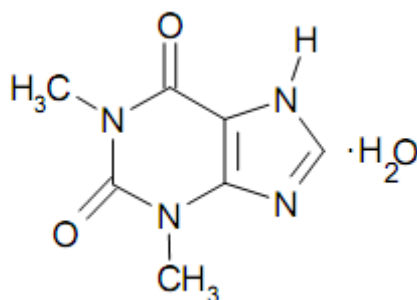
Бензоат натрия. Около 0,15 г препарата (точная масса) растворяют в 10 мл воды в колбе с притертой пробкой вместимостью 50 мл, прибавляют 10 мл эфира, 2-3 капли смешанного индикатора (2 капли раствора метилового оранжевого и 1 капля раствора метиленового синего) и титруют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до появления сиреневой окраски водного слоя. В конце титрования содержимое колбы хорошо встряхивают.

При использовании в качестве индикатора метилового оранжевого, титрование проводят до розовой окраски водного слоя.

1 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты соответствует 0,01441 г бензоата натрия, которого в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 58,0% и не более 62,0% [10;29]

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: теofilлин (субстанция)

ГФ X, Ст.672



1,3- Диметилксантин

$C_7H_8N_4O_2 \cdot H_2O$

М. в. 198,18

Описание. Белые кристаллический порошок без запаха.

Растворимость. Мало растворим в воде и 95% спирте, эфире и хлороформе, легко растворим в горячей воде и горячем 95% спирте, растворим в кислотах и растворах щелочей.

Подлинность.

1. 0,05 г препарата помещают в фарфоровую чашку, прибавляют 10 капель разведенной соляной кислоты, 10 капель пергидроля и выпаривают на водяной бане досуха. Остаток смачивают 1-2 каплями раствора аммиака; появляется пурпурно-красное окрашивание.

2. К 0,5 г препарата прибавляют 2 мл 0,1 н. раствора едкого натра, встряхивают в течение 2 минут и фильтруют. К фильтрату прибавляют 3 капли 2% раствора хлорида кобальта и перемешивают; образуется белый с розоватым оттенком осадок (отличие от теобромина и кофеина).

Кислотность и щелочность. 0,5 г препарата растворяют в 75 мл свежепрокипяченной воды и прибавляют 1 каплю раствора метилового красного; появившееся красное окрашивание должно переходить в желтое от прибавления не более 0,4 мл 0,05 н. раствора едкого натра.

Другие пуриновые основания. Раствор 0,2 г препарата в 5 мл раствора аммиака должен быть прозрачным и бесцветным.

Органические примеси. Раствор 0,1 г препарата в 2 мл концентрированной серной кислоты должен быть прозрачным и бесцветным.

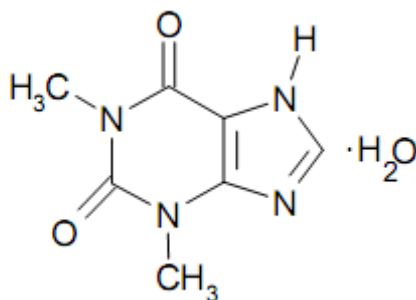
Потеря в массе при высушивании. Около 0,5 г (точная навеска) сушат при 100-105⁰С до постоянного веса. Потеря в массе при высушивании не должна превышать 9,5%.

Количественное определение. Около 0,4 г (точная навеска) предварительно высушенного препарата растворяют в 100 мл кипящей воды (предварительно прокипяченной в течение 5 минут). К охлажденному раствору прибавляют 25 мл 0,1 моль/л раствора нитрата серебра, 1-1,5 мл раствора фенолового красного и титруют 0,1 моль/л раствором едкого натра до появления фиолетово-красного окрашивания.

1 мл 0,1 моль/л раствора едкого натра соответствует 0,01802 г теофиллина, которого в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 99% [10]

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: теофиллин (субстанция)

ГФ XII, ФС 42-0279-07



1,3-Диметил-1Н-пурин-2,6(3Н,7Н)дион, моногидрат или безводный

$C_7H_8N_4O_2 \cdot H_2O$

М.м. 198,18

$C_7H_8N_4O_2$

М.м. 180,17 (безводный)

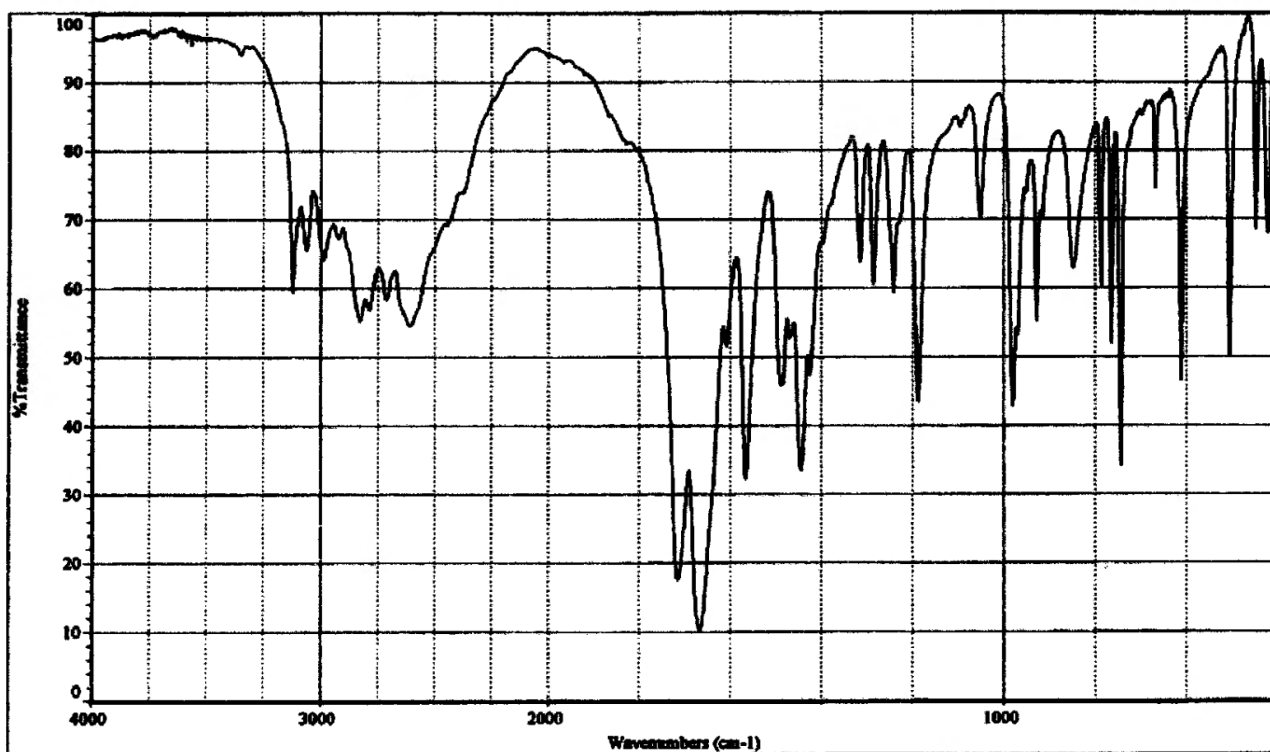
Содержит не менее 99,0% $C_7H_8N_4O_2$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок без запаха.

Растворимость. Мало растворим в воде, спирте 96% и хлороформе.

Подлинность.

1. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см⁻¹ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра теофиллина.



2. К 0,1 г субстанции прибавляют 0,5 мл водорода пероксида, 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3% и выпаривают на водяной бане досуха. Остаток смачивают 0,1 мл раствора аммиака; появляется пурпурно-красное окрашивание.

3. 0,1 г субстанции встряхивают с 2 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида в течение 3 мин. и фильтруют. К фильтрату прибавляют 0,2 мл 2% раствора кобальта хлорида и перемешивают; образуется белый с розоватым оттенком осадок.

Температура плавления. От 270 до 274 °С.

Прозрачность раствора. 0,5 г субстанции растворяют в горячей воде, охлаждают и разбавляют водой до 75 мл. Раствор должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном В9.

Кислотность. 0,5 г субстанции растворяют в 75 мл свежeproкипяченной воды и прибавляют 0,05 мл раствора метилового красного; появившееся красное окрашивание должно переходить в желтое от прибавления не более 0,4 мл 0,05 М раствора натрия гидроксида.

Посторонние примеси.

Испытуемый раствор. 0,04 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в подвижной фазе (ПФ), доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают.

Раствор сравнения. 1 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают. 1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают.

Раствор для проверки пригодности системы. 0,01 г стандартного образца теобромина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ, прибавляют 5 мл испытуемого раствора, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают. 1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают.

Хроматографические условия:

- Колонка - 250 x 4,6 мм с октадецилсилил силикагелем (С18), 7 мкм;
- Температура - комнатная;
- ПФ - ацетатный буферный раствор <*> - ацетонитрил (93:7);
- Скорость потока - 2 мл/мин.;
- Детектор - спектрофотометрический, 272 нм;
- Объем пробы - 20 мкл.

<*> 1,36 г натрия ацетата растворяют в 900 мл воды, прибавляют 5 мл уксусной кислоты ледяной, разбавляют водой до 1000 мл и перемешивают.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности системы. Разрешение (R) между пиками теобромина и теофиллина должно быть не менее 2,0. Время удерживания пика теофиллина - около 6 мин.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения. Время регистрации хроматограммы испытуемого раствора должно не менее чем в 3 раза превышать время удерживания пика теофиллина.

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 5 раз превышать площадь пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5%).

Хлориды. 1,5 г растертой в порошок субстанции встряхивают в течение 1 мин. с 30 мл воды и фильтруют. 10 мл фильтрата должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,004% в субстанции).

Сульфаты. 10 мл фильтрата, полученного в испытании на Хлориды, должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,02% в субстанции).

Потеря в массе при высушивании. Около 0,5 г субстанции (точная навеска) сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе должна быть не менее 7,0% и не более 9,0% (моногидрат) или не более 0,5% (безводный).

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,1% и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001% в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями общей статьи "Остаточные органические растворители".

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС "Микробиологическая чистота".

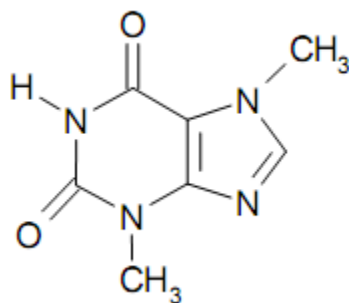
Количественное определение. Около 0,4 г (точная навеска) субстанции растворяют в 100 мл предварительно прокипяченной в течение 5 мин кипящей воде. Раствор охлаждают, прибавляют 25 мл 0,1 М раствора серебра нитрата и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до фиолетово-красного окрашивания (индикатор - 1 мл 0,04% раствора фенолового красного).

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 18,02 мг $C_7H_8N_4O_2$.

Хранение. *Список Б.* В сухом, защищенном от света месте [7].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: *Теобромин (Theobrominum)*
(субстанция)

ГФ X, Ст.670



3,7-Диметилксантин

$C_7H_8N_4O_2$

М. в. 180,17

Описание. Белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса.

Растворимость. Очень мало растворим в воде, мало растворим в горячей воде, очень мало растворим в 95% спирте, эфире, хлороформе, легко растворим в разведенных щелочах и кислотах.

Подлинность.

1. 0,1 г препарата помещают в фарфоровую чашку, прибавляют 10 капель пергидроля, 10 капель разведенной соляной кислоты и выпаривают на водяной бане досуха. Остаток смачивают 1-2 каплями раствора аммиака; появляется пурпурно-красное окрашивание.

2. К 0,1 г препарата прибавляют 2 мл 0,1 н раствора едкого натра, встряхивают в течение 2-3 минут и фильтруют. К фильтрату прибавляют 3 капли 2% раствора хлорида кобальта и перемешивают; появляется быстро исчезающее интенсивное фиолетовое окрашивание и почти сразу же образуется осадок серовато-голубого цвета (отличие от теофиллина и кофеина).

3. 0,05 г препарата растворяют в смеси 3 мл воды и 6 мл раствора едкого натра, добавляют 1 мл раствора аммиака и 2 мл 5% раствора нитрата серебра. После встряхивания образуется густая желатинообразная масса, которая разжижается при нагревании до 80° и снова застывает при охлаждении.

Кофеин. Около 0,5 г препарата (точная навеска) растворяют в 30 мл 0,1 н раствора едкого натра в делительной воронке с притертой пробкой (пользоваться резиновой пробкой нельзя), прибавляют 10 мл хлороформа и сильно встряхивают. Хлороформное извлечение сушат безводным сульфатом натрия и фильтруют во взвешенную чашку. Сульфат натрия промывают 3 мл хлороформа, собирая его в ту же чашку. Хлороформ выпаривают на водяной бане, и остаток сушат при 80°С до постоянного веса. Остаток не должен превышать 0,5%.

Метилксантин. 0,5 г препарата помещают в пробирку, прибавляют 2 мл 0,1 н. раствора едкого натра, встряхивают в течение 2 минут и фильтруют в пробирку через двойной фильтр небольшого диаметра. К фильтрату прибавляют 3 капли 2% раствора хлорида кобальта и быстро перемешивают. Появившееся фиолетовое окрашивание должно исчезнуть не позже чем через 2 минуты.

Хлориды. 2 г растертого в порошок препарата взбалтывают с 40 мл воды в течение 1 минуты и фильтруют через стеклянный фильтр, на который положена небольшим слоем (0,5-1 см) бумажная масса. 10 мл фильтрата должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,004% в препарате).

Сульфаты. 10 мл того же фильтрата должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,02% в препарате).

Органические примеси. Раствор 0,1 г препарата в 2 мл концентрированной серной кислоты должен быть прозрачным и бесцветным.

Потеря в весе при высушивании. Около 0,5 г препарата (точная навеска) сушат при 100-105° до постоянного веса. Потеря в весе не должна превышать 0,5%.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 0,5 г препарата не должна превышать 0,1% и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в препарате).

Количественное определение. Около 0,3 г препарата (точная навеска) помещают в коническую колбу емкостью 250-300 мл, прибавляют 100 мл кипящей воды (предварительно прокипяченной в течение 5 минут) и кипятят на сетке до полного растворения препарата. К горячему раствору прибавляют 25 мл 0,1 н. раствора нитрата серебра, перемешивают, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 1-1,5 мл раствора фенолового красного и титруют 0,1 н. раствором едкого натра до появления фиолетово-красного окрашивания.

1 мл 0,1 н раствора едкого натра соответствует 0,01802 г $C_7H_8N_4O_2$, которого в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 99,0%.

Хранение. *Список Б.* В хорошо укупоренной таре.

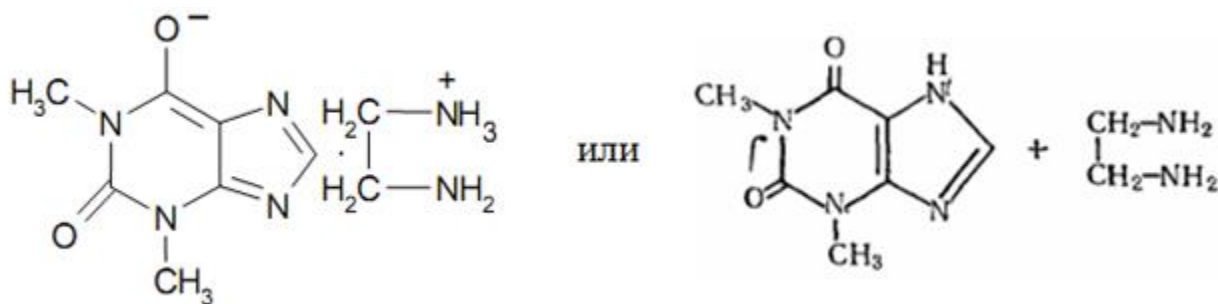
Высшая разовая доза внутрь 1,0 г.

Высшая суточная доза внутрь 3,0 г.

Спазмолитическое (сосудорасширяющее, бронхорасширяющее) и диуретическое средство [10].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: эуфиллин (субстанция)

Aminophyllinum *



Теofilлин с 1,2-этилендиамином

$C_7H_8N_4O_2$
М. в. 180,17

$C_2H_8N_2$
М. в. 60,10

Описание. Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок со слабым аммиачным запахом. На воздухе поглощает углекислый газ, при этом растворимость уменьшается.

Растворимость. Растворим в воде. Водные растворы препарата имеют щелочную реакцию.

Подлинность.

1. 0,1 г препарата растворяют в 4 мл воды. 1 мл этого раствора помещают в фарфоровую чашку, прибавляют 5 капель разведенной соляной кислоты, 10 капель пергидроля и выпаривают на водяной бане досуха. При смачивании остатка 1-2 каплями раствора аммиака появляется пурпурно-красное окрашивание.

2. К 3 мл того же раствора прибавляют 5 капель раствора сульфата меди; появляется яркое фиолетовое окрашивание.

3. Раствор 1 г препарата в 10 мл воды нейтрализуют разбавленной соляной кислотой по универсальному индикатору до рН 4-5. Выпавший белый осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат при 100-105°C. Температура плавления полученного осадка 269-274°.

Сульфаты. 0,5 г препарата растворяют в 7,5 мл воды, прибавляют 2,5 мл разведенной соляной кислоты и сильно взбалтывают. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой до получения 10 мл фильтрата. Последний должен выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,02% в препарате).

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 0,5 г препарата не должна превышать 0,15% и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001% в препарате).

Количественное определение.

Этилендиамин: Около 0,3 г препарата (точная навеска) растворяют в 25 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды и титруют 0,1 моль/л раствором хлористоводородной кислоты до оранжево-розовой окраски (индикатор – метиловый оранжевый)

1 мл 0,1 моль/л раствора хлористоводородной кислоты соответствует 0,003005 г этилендиамина, которого в препарате должно быть 14,0 – 18,0%

Теофиллин: Около 0,4 г (точная навеска) помещают в широкую коническую колбу вместимостью 250 мл и сушат в сушильном шкафу при 125-130°C до исчезновения запаха аминов (около 2,5 ч). Высушенную массу растворяют в 100 мл кипящей воды (предварительно прокипяченной в течение 5 минут). К охлажденному раствору прибавляют 25 мл 0,1 моль/л раствора нитрата серебра, 1-1,5 мл раствора фенолового красного и титруют 0,1 моль/л раствором едкого натра до появления фиолетово-красного окрашивания.

1 мл 0,1 моль/л раствора едкого натра соответствует 0,01802 г теофиллина, которого в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 99%

Хранение. *Список Б.* В хорошо укупоренной, исполненной доверху таре, предохраняющей от действия света.

Высшая разовая доза внутрь, внутримышечно и ректально 0,5 г.

Высшая суточная доза внутрь, внутримышечно и ректально 1,5 г.

Высшая разовая доза в вену 0,25 г.

Высшая суточная доза в вену 0,5 г.

Спазмолитическое (сосудорасширяющее, бронхорасширяющее) средство [10].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма

Состав:

Эуфилина.....0,025 г
Сахара0,1 г

Описание. Белый кристаллический порошок со слабым аммиачным запахом.

Подлинность.

1. 0,05 г лекарственной формы помещают в фарфоровую чашку, прибавляют по 10 капель разведенной хлороводородной кислоты и пергидроля, вновь выпаривают досуха на водяной бане. После охлаждения к сухому остатку добавляют 3-5 капель раствора аммиака; появляется пурпурно-красное окрашивание (эуфиллин).

2. 0,05 г лекарственной формы растворяют в 1 мл воды, прибавляют 1 каплю раствора меди (II) сульфата; появляется ярко-фиолетовое окрашивание (эуфиллин).

3. К 0,01 г лекарственной формы прибавляют 1-2 мл разведенной хлороводородной кислоты, несколько кристаллов резорцина и кипятят 1 мин. Появляется красное окрашивание – (сахар).

Количественное определение.

Эуфиллин. 0,05 г лекарственной формы растворяют в 5 мл свежепрокипяченной, охлажденной воды и титруют раствором хлороводородной кислоты (0,02 моль/л) до розового окрашивания (индикатор – метиловый оранжевый) [6].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма

Состав:

Кофеина-бензоата натрия	0,5 г
Натрия бромида	1,0 г
Воды.....	до 200 мл

Описание. Прозрачная бесцветная жидкость без запаха.

Подлинность.

1. 1 мл лекарственной формы помещают в фарфоровую чашку и выпаривают на водяной бане досуха. К сухому остатку прибавляют по 10 капель разведенной хлороводородной кислоты и пергидроля, вновь выпаривают на водяной бане. После охлаждения к сухому остатку добавляют 3-5 капель раствора аммиака; появляется пурпурно-красное окрашивание (кофеин).

2. К 1 мл лекарственной формы прибавляют 1-2 капли раствора железа (III) хлорида; образуется розовато-желтый осадок (бензоат-ион).

3. К 5-6 каплям лекарственной формы прибавляют 2-3 капли разведенной хлороводородной кислоты, 3-5 капель раствора хлорамина, 1 мл хлороформа и разбавляют; хлороформный слой окрашивается в желто-бурый цвет (бромид-ион).

4. Ион натрия доказывают микрокристаллоскопической реакцией с пикриновой кислотой.

Количественное определение.

Кофеин-бензоат натрия.

1. К 2 мл лекарственной формы прибавляют 2-3 мл эфира и титруют раствором хлороводородной кислоты (0,02 моль/л) при взбалтывании до розового окрашивания водного слоя (индикатор – метиловый оранжевый).

2. 10 мл лекарственной формы помещают в мерную колбу емкостью 50 мл, прибавляют 2 мл разведенной серной кислоты, 10 мл раствора йода (0,1 моль/л, УЧ $\frac{1}{2}$ I₂), объем раствора доводят водой до метки и перемешивают. После отстаивания в течение 15 минут раствор быстро фильтруют через слой ваты в сухую колбу, прикрывая воронку часовым стеклом. Первые 10 мл фильтрата отбрасывают. Переносят 25 мл фильтрата в колбу, и избыток йода оттитровывают раствором натрия тиосульфата (0,1 моль/л) до обесцвечивания (индикатор – крахмал). Параллельно проводят контрольный опыт.

Натрия бромид. 2 мл лекарственной формы титруют раствором серебра нитрата (0,1 моль/л) до оранжево-желтого окрашивания (индикатор – калия хромат) [6;41].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма (микстура)

Состав:

Кофеина-бензоата натрия	0,5 г
Натрия бромида	1,0 г
Воды очищенной	200,0 мл

Определение подлинности ингредиентов данной лекарственной формы проводят без разделения.

Кофеин-бензоат натрия представляет собой комплексную соль двойного состава.

Количественное определение кофеина-бензоата натрия в экспресс-анализе проводят по натрию бензоату методом нейтрализации, титрование ведут в присутствии диэтилового эфира, который извлекает выделяющуюся бензойную кислоту. Расчет количества кофеина-бензоата натрия проводят, используя титр условный.

Величина $T_{\text{усл}}$ может значительно колебаться. При содержании в кофеине-бензоате натрия 58% натрия бензоата $T_{\text{усл}} = 0,02484$, а при 62% – $T_{\text{усл}} = 0,02324$. Поэтому для определения $T_{\text{усл}}$ необходимо знать содержание натрия бензоата в препарате.

Описание (ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ): прозрачная бесцветная жидкость солоноватого вкуса, без запаха.

Подлинность.

Натрий-ион определяют по окрашиванию пламени в желтый цвет или по реакции с цинк-уранилацетатом.

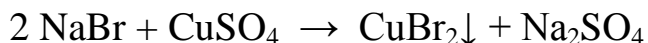
Кофеин в кофеине-бензоате натрия – мурексидной реакцией. 1 мл микстуры выпаривают на водяной бане. К сухому остатку прибавляют по 0,5 мл кислоты хлороводородной разведенной и раствора водорода пероксида, вновь выпаривают на водяной бане. После охлаждения к сухому остатку добавляют 0,2 мл раствора аммиака. Появляется пурпурно-красное окрашивание.

Бензоат-ион – по реакции с железа (III) хлоридом. К 1 мл микстуры прибавляют 0,1 мл раствора железа (III) хлорида. Образуется розовато-желтый осадок.

Бромид-ион – по реакции с окислителем.

1. К 0,5 мл лекарственной формы прибавляют 0,1 мл кислоты хлороводородной разведенной, 0,2 мл раствора хлорамина, 1 мл хлороформа, и взбалтывают. Хлороформный слой окрашивается в желтый цвет (бромид-ион).

2. Помещают 0,1 мл раствора в фарфоровую чашку и выпаривают на водяной бане. К сухому остатку прибавляют 0,1 мл раствора меди сульфата и 0,1 мл кислоты серной концентрированной. Появляется черное окрашивание, исчезающее при добавлении 0,2 мл воды (бромид-ион).



Количественное определение.

Натрия бромид.

Аргентометрический метод (Мора): 2 мл микстуры титруют 0,1 моль/л раствором серебра нитрата до оранжево-желтого окрашивания (индикатор – калия хромат).

1 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата соответствует 0,01029 г натрия бромида.

Кофеин-бензоат натрия. Метод основан на титровании кислотой натрия бензоата в кофеин-бензоате натрия.

К 5 мл лекарственной формы прибавляют 5 мл диэтилового эфира и титруют 0,1 моль/л раствором кислоты хлороводородной при взбалтывании до розового окрашивания водного слоя (индикатор – метиловый оранжевый).

1 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлороводородной соответствует 0,0232 г кофеина-бензоата натрия [6;13;41].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма (микстура)

Состав:

Кофеина-бензоата натрия	0,5 г
Раствора глюкозы 20%.....	200,0 мл
Натрия бромида	0,2 г
Адонизида	5,0 мл

Кофеин-бензоат натрия представляет собой комплексную соль двойного состава.

Количественное определение кофеина-бензоата натрия в экспресс-анализе проводят по натрия бензоату методом нейтрализации, титрование ведут в присутствии диэтилового эфира, который извлекает выделяющуюся бензойную кислоту. Расчет количества кофеина-бензоата натрия проводят используя титр условный.

Величина $T_{\text{усл}}$ может значительно колебаться. При содержании в кофеине-бензоате натрия 58% натрия бензоата $T_{\text{усл}} = 0,02484$, а при 62% – $T_{\text{усл}} = 0,02324$. Поэтому для определения $T_{\text{усл}}$ необходимо знать содержание натрия бензоата в препарате.

Адонизид – очищенное от балластных веществ извлечение из травы адониса весеннего, содержит сердечные гликозиды.

Описание (ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ): прозрачная слегка желтоватая жидкость своеобразного запаха, сладкого вкуса.

Подлинность.

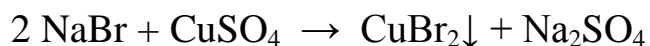
Кофеин-бензоат натрия.

Кофеин в кофеине-бензоате натрия – мурексидной реакцией. 1 мл микстуры выпаривают на водяной бане. К сухому остатку прибавляют по 0,5 мл кислоты хлороводородной разведенной и раствора водорода пероксида, вновь выпаривают на водяной бане. После охлаждения к сухому остатку добавляют 0,2 мл раствора аммиака. Появляется пурпурно-красное окрашивание.

Бензоат-ион – по реакции с железа (III) хлоридом. К 1 мл микстуры прибавляют 0,1 мл раствора железа (III) хлорида. Образуется розовато-желтый осадок.

Натрия бромид.

1. К 0,5 мл лекарственной формы прибавляют 0,1 мл кислоты хлороводородной разведенной, 0,2 мл раствора хлорамина, 1 мл хлороформа, и взбалтывают. Хлороформный слой окрашивается в желтый цвет (бромид-ион).
2. Помещают 0,1 мл раствора в фарфоровую чашку и выпаривают на водяной бане. К сухому остатку прибавляют 0,1 мл раствора меди сульфата и 0,1 мл кислоты серной концентрированной. Появляется черное окрашивание, исчезающее при добавлении 0,2 мл воды (бромид-ион).



3. Часть раствора на графитовой палочке вносят в бесцветное пламя. Пламя окрашивается в желтый цвет (натрий).

Глюкоза. К 0,5 мл микстуры прибавляют 1-2 мл реактива Фелинга и нагревают до кипения. Образуется кирпично-красный осадок.

Адонизид. К 1 мл микстуры добавляют 1-2 мл хлороформа и натрия сульфата безводного, взбалтывают в течение 2 мин. Обезвоженный хлороформный раствор сливают в другую пробирку и хлороформ удаляют на водяной бане. Остаток растворяют в 1 мл ледяной уксусной кислоты, добавляют 1 каплю 1 % раствора железа (III) хлорида, и полученный раствор осторожно наслаивают на 1 мл кислоты серной концентрированной. На границе слоев появляется бурое кольцо, и верхний слой окрашивается в сине-зеленый цвет (сердечные гликозиды).

Кофеин-бензоат натрия, натрия бромид и глюкоза не мешают определению.

Количественное определение.

Кофеин-бензоат натрия.

Ацидиметрия. К 5 мл лекарственной формы прибавляют 5 мл диэтилового эфира и титруют 0,1 моль/л раствором кислоты хлороводородной при взбалтывании до розового окрашивания водного слоя (индикатор – метиловый оранжевый).

1 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлороводородной соответствует 0,0232 г кофеина-бензоата натрия.

Натрия бромид.

Аргентометрия (по Фаянсу). К 0,5 мл лекарственной формы прибавляют 1-2 капли раствора бромфенолового синего, по каплям разведенную кислоту уксусную до зеленовато-желтого окрашивания и титруют 0,1 моль/л раствором серебра нитрата до фиолетового окрашивания.

1 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата соответствует 0,01029 г натрия бромида [6;13;41].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма

Состав:

Кофеин-бензоата натрия.....	0,1 г
Кислоты ацетилсалициловой	0,25 г
Coffeinum-natrii benzoas	0,1g
Acidi acetylsalicylici	0,25 g

Подлинность.

Кофеин. В фарфоровую чашку помещают 0,05 г лекарственного вещества, прибавляют 1 мл кислоты хлороводородной разведенной, 10 капель пергидроля и выпаривают на водяной бане досуха. Остаток охлаждают, смачивают 1–2 каплями раствора аммиака. Появляется пурпурно-красное окрашивание (*мурексидная проба*).

Бензоат-ион, кислота ацетилсалициловая. К 0,03 г порошка прибавляют 0,5 мл воды, 2–3 капли 3 % раствора железа (III) хлорида; образуется розовато-желтый осадок (бензоат-ион). Затем этот раствор нагревают до кипения; появляется фиолетовое окрашивание (кислота ацетилсалициловая).

Кислота ацетилсалициловая. К 0,03 г порошка прибавляют 2–3 капли раствора формальдегида в концентрированной серной кислоте (реактив Марки) и слабо нагревают. Появляется розовое окрашивание.

Количественное определение.

Кофеин-бензоат натрия. К 0,05 г порошка добавляют 2–3 мл воды, 3–4 мл эфира и титруют 0,1 М раствором кислоты хлороводородной до розового окрашивания водного слоя (индикатор – метиловый оранжевый).

1 мл 0,1 М раствора кислоты хлороводородной соответствует 0,0240 г кофеин-бензоата натрия.

Кислота ацетилсалициловая. К 0,05 г порошка прибавляют 2 мл 95 % спирта, нейтрализованного по фенолфталеину, 1 мл воды и титруют 0,1 раствором гидроксида натрия до розового окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора гидроксида натрия соответствует 0,01802 г кислоты ацетилсалициловой [6;13;41].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма (порошок)

Состав:

Кислоты ацетилсалициловой0,3 г
Кофеин-бензоат натрия.....0,1 г

Определение подлинности и количественный анализ ингредиентов порошка проводят без разделения.

Так как кофеин-бензоат натрия является веществом двойного состава, определение его содержания проводят по одному из компонентов препарата, а расчеты проводят на препарат в целом, учитывая фактическое содержание в нем определяемого соединения.

Описание (ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ): однородный белый порошок, без запаха, слабого кисло-горького вкуса.

Подлинность.

Кислота ацетилсалициловая. К 0,02-0,03 г порошка прибавляют 0,2 мл реактива Марки и слегка нагревают, образуется ауриновый краситель (красное окрашивание).

Кофеин в кофеине-бензоате натрия. В фарфоровую чашку помещают 0,01-0,02 г порошка, прибавляют 0,5 мл кислоты хлородородной разведённой, 0,5 мл раствора водорода пероксида или раствора хлорамина и выпаривают на водяной бане досуха. Остаток охлаждают и смачивают 0,1 мл раствора аммиака; появляется пурпурно-красное окрашивание.

Бензоат-ион. 0,05 г порошка растворяют в 1 мл воды и прибавляют 0,2 мл раствора железа (III) хлорида, образуется осадок буровато-розоватого цвета.

Количественное определение

Кофеин-бензоат натрия.

Метод ацидиметрии по натрия бензоату: Около 0,1 г (точная масса) растворяют в 5 мл воды, прибавляют 5-6 мл диэтилового эфира, 0,2 мл раствора метилового оранжевого и 0,1 мл метиленового синего и титруют 0,1 моль/л раствором кислоты хлороводородной до перехода зелёного окрашивания в лиловое.

1 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлороводородной соответствует 0,01441 г натрия бензоата.

Содержание натрия бензоата в кофеине-бензоате натрия составляет 60%.

Содержание кофеина-бензоата натрия в граммах рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{V \cdot 0,01441 \cdot 100 \cdot P_{\text{ПРОП.}}}{a \cdot b},$$

где V - объем 0,1 моль/л кислоты хлороводородной, в мл;

P_{ПРОП.} - масса порошка по прописи, в г;

a - масса порошка, взятая для анализа, в г;

b - содержание натрия бензоата в кофеине-бензоате натрия, в %.

Кислота ацетилсалициловая.

Метод алкалиметрии: Около 0,1 г (точная масса) порошка растворяют в 5 мл этанола (можно изопропанола), нейтрализованного по фенолфталеину, и титруют 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида до розового окрашивания (индикатор - фенолфталеин).

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,01802 г кислоты ацетилсалициловой [6;13;41].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма

Кофеин-бензоата натрия.....	1,0 г
Натрия бромида	4,0 г
Раствора кальция хлорида 5 %.....	200,0
Coffeinum-natrii benzoas	1,0 g
Natrii bromidi	4,0 g
Solutio Calcii chloridi 5 %	200,0

Подлинность.

Кофеин. В фарфоровую чашку помещают 2 мл лекарственной формы, прибавляют 10 капель кислоты хлороводородной разведенной, 10 капель пергидроля и выпаривают на водяной бане досуха. Остаток охлаждают, смачивают 1-2 каплями раствора аммиака. Появляется пурпурно-красное окрашивание (*мурексидная проба*).

Бромид-ион. К 1 капле лекарственной формы прибавляют 10 капель разведенной серной кислоты, 0,5 мл хлороформа, 1–2 капли раствора перманганата калия и встряхивают. Хлороформный слой окрашивается в желтый цвет.

Ион кальция. К 1 мл лекарственной формы прибавляют 0,5 мл раствора оксалата аммония; выпадает белый осадок.

Бензоат-ион. К 0,5 мл лекарственной формы прибавляют 0,1 мл раствора железа(III)хлорида; образуется розовато-бурый осадок.

Количественное определение.

Кофеин-бензоат натрия. Переносят 2 мл лекарственной формы в склянку с притертой пробкой, прибавляют 4-5 мл эфира, 1 каплю метиленового синего, 2 капли раствора метилового оранжевого и титруют 0,1 М раствором кислоты хлороводородной до си-ренивого окрашивания водного слоя.

1 мл 0,1 М раствора кислоты хлороводородной соответствует 0,0240 г кофеин-бензоата натрия.

Кальция хлорид. К 1 мл лекарственной формы прибавляют 4-5 мл аммиачного буферного раствора, 2-3 капли раствора кислотного хром темно-синего и титруют 0,05 М раствором трилона Б до сине-фиолетового окрашивания (V1).

1 мл 0,05 М раствора трилона Б соответствует 0,01095 г кальция хлорида.

Сумма натрия бромида и кальция хлорида. К 1 мл лекарственной формы после добавления 1-2 капель раствора бром-фенолового синего по каплям прибавляют разведенную уксусную кислоту до зеленовато-желтого окрашивания. Затем титруют 0,1 М раствором нитрата серебра до фиолетового окрашивания осадка и раствора (V2). Содержание натрия бромида рассчитывают по разности V1 и V2.

1 мл 0,1 М раствора нитрата серебра соответствует 0,01029 г натрия бромида [6;13;41].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма

Состав:

Антипирин.....0,3 г
Кофеин-бензоат натрия.....0,1 г

Подлинность. Порошок взбалтывают с 5 мл хлороформа (2-3 мин). Хлороформное извлечение фильтруют и часть фильтрата после испарения хлороформа используют для реакции на антипирин, а другую часть - для реакции на кофеин.

Для отделения антипирина от кофеина часть порошка растворяют в 2-3 мл воды, слабо подкисляют разведенной соляной кислотой и прибавляют по каплям раствор двуиодида ртути с йодидом калия до прекращения образования осадка; фильтруют и из фильтрата хлороформом извлекают кофеин. Растворитель выпаривают и в остатке доказывают кофеин. Осадок обрабатывают щелочью и извлекают хлороформом антипирин.

Количественное определение.

1. Навеску порошка растворяют в 5—10 мл воды, прибавляют 1—2 мл раствора едкого натра и в делительной воронке извлекают последовательно 20, 15 и 10 мл хлороформа (проба на полноту извлечения). Соединенные хлороформные извлечения фильтруют через смоченный хлороформом фильтр со слоем обезвоженного сульфата натрия во взвешенную коническую колбу, промывают фильтр несколькими миллилитрами хлороформа и затем отгоняют растворитель. Остаток сушат при 100° и взвешивают. Вес остатка представляет сумму антипирина и кофеина. Полученный остаток растворяют в 10 мл воды, количественно переносят в мерную колбу на 25 мл и доводят до метки. В 10 мл раствора определяют йодометрически антипирин. Разность представляет кофеин; помножив ее на 2,63, получаем количество кофеин-бензоата натрия. Этот метод пригоден и для анализа таблеток.

В водной жидкости, оставшейся после извлечения антипирина с кофеином, можно при надобности в поверочном анализе определить бензоат натрия по бензойной кислоте методом извлечения.

2. Более упрощенный ход анализа. Навеску порошка (0,4 — 0,5 г) растворяют в 10 мл воды, переливают в мерную колбу на 25 мл и доводят водой до метки. В 10 мл раствора определяют йодометрически антипирин, а кофеин-бензоат натрия — по разности; для проверки порошок озольют и перечисляют вес зольного остатка на кофеин-бензоат натрия умножением на 4,38 [6;13;41].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма

Таблетки ксантинола никотината 0,2 г (Tabulettae Xantinioli nicotiniци 0,2 g)

Подлинность.

1. УФ-спектры испытуемого раствора и раствора РСО препарата, приготовленных для количественного определения, в области от 250 до 275 нм имеют максимумы поглощения и плечо при одних и тех же длинах волн.

2. К 0,05 г препарата прибавляют 0,5 мл пергидроля, 0,5 мл кислоты хлороводородной разведенной и выпаривают на водяной бане досуха. Остаток охлаждают, смачивают 1–2 каплями раствора аммиака. Появляется пурпурное окрашивание (*мурексидная проба*).

Количественное определение. Около 0,2 г (т.н.) порошка растертых таблеток помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора 0,1 М раствором кислоты хлороводородной до метки, перемешивают и фильтруют. 1 мл фильтрата переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора 0,1 М раствором кислоты хлороводородной до метки, перемешивают и измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 267 ± 2 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно 0,1 М р-ра кислоты хлороводородной.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора РСО ксантинола никотината. Раствор стандарта в 0,1 М растворе кислоты хлороводородной с концентрацией ксантинола никотината около 0,000015 г/мл количественно готовят из точной навески ксантинола никотината (ФС 42-2596-94). Концентрацию рассчитывают с учетом фактического содержания ксантинола никотината в стандарте.

Содержание ксантинола никотината (X , г) в 1 мл препарата вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot 100 \cdot P \cdot 100}{D_0 \cdot a_1 \cdot 1 \cdot 100 \cdot 100} = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot P}{D_0 \cdot a_1},$$

где D_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

D_0 – оптическая плотность раствора РСО ксантинола никотината;

a_0 – навеска РСО ксантинола никотината, г;

a_1 – навеска порошка растертых таблеток, г;

P – средняя масса таблетки, г. [41]

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: *лекарственная форма
Таблетки эуфиллина 0,15 г (Tabulettae Euphillini 0,15 g)*

ФС 42-3571-98

Подлинность.

1. УФ-спектры испытуемого раствора препарата и РСО теофиллина, приготовленных для количественного определения, в области от 250 до 320 нм имеют максимум поглощения при одних и тех же длинах волн.

2. 0,15 г порошка растертых таблеток взбалтывают с 8 мл воды в течение 2 мин и фильтруют через бумажный фильтр. 1 мл фильтрата помещают в фарфоровую чашку, прибавляют 0,2 мл кислоты хлороводородной разведенной, 0,5 мл перекиси водорода и выпаривают на водяной бане досуха. При смачивании остатка 0,1 мл раствора аммиака появляется пурпурно-красное окрашивание (теофиллин, мурексидная проба).

3. К 3 мл того же фильтрата прибавляют 0,2 мл раствора меди сульфата; появляется ярко-фиолетовое окрашивание (этилендиамин).

Количественное определение.

Теофиллин.

1 вариант: около 0,2 г (т.н.) порошка растертых таблеток помещают в широкогорлую коническую колбу вместимостью 250 мл, сушат в сушильном шкафу при температуре 125–130°C в течение 2,5 ч до исчезновения запаха аминов, растворяют в 100 мл горячей воды и кипятят в течение 1 мин. К охлажденному раствору прибавляют 25 мл 0,1 М раствора серебра нитрата и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до фиолетово-красного окрашивания (индикатор – 1 мл раствора фенолового красного).

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 0,01802 г $C_7H_8N_4O_2$ (теофиллина безводного).

Содержание $C_7H_8N_4O_2$ (теофиллина безводного) в таблетке должно быть от 0,1169 до 0,1355 г, считая на среднюю массу таблетки.

2 вариант: около 0,125 г (т.н.) порошка растертых таблеток помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 20 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и 60 мл воды, взбалтывают в течение 10 мин, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют. 5 мл фильтрата переносят в мерную колбу вместимостью 250 мл, доводят объем раствора 0,01 М раствором натрия гидроксида до метки, перемешивают. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 275 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно 0,01 М р-ра натрия гидроксида.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора РСО теофиллина-на безводного.

Содержание теофиллина безводного (X, г) в 1 таблетке вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot P}{D_0 \cdot a_1},$$

где D_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

D_0 – оптическая плотность раствора РСО теофиллина безводного;

a_0 – навеска РСО теофиллина безводного, г;

a_1 – навеска порошка растертых таблеток, г;

P – средняя масса таблетки, г.

Содержание $C_7H_8N_4O_2$ (теофиллина безводного) в таблетке должно быть от 0,1169 до 0,1355 г, считая на среднюю массу таблетки.

Приготовление раствора РСО. Около 0,08 г (т.н.) теофиллина (ФС 42-3059-94), высушенного до постоянной массы при температуре 105°C, помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 20 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида, взбалтывают в течение 10 мин, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. 5 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 250 мл, доводят до метки 0,01 М раствором натрия гидроксида и перемешивают.

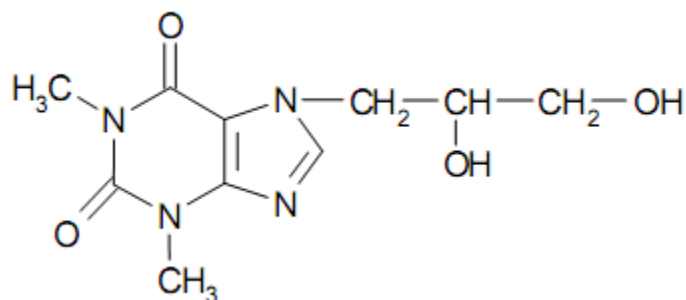
Этилендиамин. К около 0,1 г (т.н.) порошка растертых таблеток прибавляют 20 мл све-жепрокипяченной и охлажденной воды и титруют 0,1 М раствором кислоты хлороводородной (индикатор – 0,1 мл раствора метилового оранжевого).

1 мл 0,1 М раствора кислоты хлороводородной соответствует 0,003005 г $C_2H_8N_2$ (этилендиамина).

Содержание $C_2H_8N_2$ (этилендиамина) в таблетке должно быть от 0,0192 до 0,0236 г, считая на среднюю массу таблетки [41]

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: Дипрофиллин (Diprophyllinum)
(субстанция)

ГФ X, Ст.231



7-(2,3-Диоксипропил)–теофиллин

$C_{10}H_{14}N_4O_4$

М. в. 254,25

Описание. Белый мелкокристаллический порошок горького вкуса.

Растворимость. Медленно растворим в воде в соотношении 1:10, растворим при кипячении в метиловом спирте и 95% этиловом спирте, практически нерастворим в ацетоне, хлороформе и эфире.

Подлинность.

1. 0,05 г препарата помещают в фарфоровую чашку, прибавляют 10 капель пергидроля, 10 капель разведенной соляной кислоты и выпаривают на водяной бане досуха. Остаток смачивают 1-2 каплями раствора аммиака; появляется пурпурно-красное окрашивание.

2. 0,1 г препарата кипятят с 3 мл раствора едкого натра; выделяется аммиак, обнаруживаемый по запаху и по посинению влажной красной лакмусовой бумаги.

3. 0,1 г препарата и 1 г бисульфата калия помещают в пробирку, накрывают фильтровальной бумагой, смоченной свежеприготовленным раствором нитропруссиды натрия и каплей пиперидина и нагревают; появляется синее пятно, переходящее в розовое при добавлении 2-3 капель 1 н раствора едкого натра.

Температура плавления 158-163°.

Прозрачность и цветность раствора. Раствор 1 г препарата в 10 мл воды должен быть бесцветным и не превышать эталон мутности № 4.

Теофиллин. К 0,1 г препарата в фарфоровой чашке прибавляют 2 капли 3% спиртового раствора нитрата кобальта и на образовавшееся пятно наносят 2 капли 2,5% водно-спиртового раствора аммиака. Вокруг зеленоватого пятна не должно появляться фиолетовое кольцо.

Примечание. 1 мл концентрированного раствора аммиака смешивают с 9 мл 95% спирта.

Хлориды. 0,5 г препарата растворяют в 25 мл воды и фильтруют до получения прозрачного раствора. 10 мл фильтрата должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,01 % в препарате).

Сульфаты. 10 мл того же фильтрата должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,05% в препарате).

Хлорсодержащие примеси. К раствору 0,03 г препарата в 1,5 мл воды прибавляют 1,2 мл раствора едкого натра. Через 1 минуту нейтрализуют разведенной азотной кислотой и затем добавляют 25 мл воды. 10 мл этого раствора должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,18% в препарате).

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 0,5 г препарата не должна превышать 0,1% и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001% в препарате).

Количественное определение. Около 0,1 г препарата (точная навеска) помещают в колбу Кьельдаля емкостью 200 мл и далее поступают, как указано в статье «Определение азота в органических соединениях».

1 мл 0,1 н раствора соляной кислоты соответствует 0,006356 г $C_{10}H_{14}N_4O_4$, которого в препарате должно быть не менее 98,5%.

Хранение. *Список Б.* В хорошо укупоренной таре.

Высшая разовая доза внутрь 1,0 г.

Высшая суточная доза внутрь 3,0 г.

Высшая разовая доза внутримышечно и в вену 0,5 г.

Высшая суточная доза внутримышечно и в вену 1,5 г.

Спазмолитическое (сосудорасширяющее, бронхорасширяющее) средство [10].

Анализ производных фолиевой кислоты (птеридина)

В медицинской практике находят широкое применение лекарственные препараты – производные фолиевой кислоты (птеридина) (кислота фолиевая, метотрексат). В процессе занятия, исходя из физических и химических свойств препаратов, необходимо освоить способы оценки качества изучаемых лекарственных препаратов.

Методические указания для студентов

1. Самоподготовка к занятию.

1.1. В процессе самоподготовки необходимо изучить:

- формулы, латинские, международные, русские и химические названия лекарственных веществ, производных фолиевой кислоты (птеридина) (кислота фолиевая, метотрексат), применяемых в медицинской практике;
- способы получения лекарственных веществ, производных фолиевой кислоты (птеридина) (кислота фолиевая, метотрексат), применяемых в медицинской практике;
- физико-химические свойства и реакции идентификации соединений, производных фолиевой кислоты (птеридина) (кислота фолиевая, метотрексат);
- методы испытания на чистоту лекарственных веществ, производных фолиевой кислоты (птеридина) (кислота фолиевая, метотрексат) (общие примеси, специфические примеси);
- методы количественного определения лекарственных веществ, производных фолиевой кислоты (птеридина) (кислота фолиевая, метотрексат);
- условия хранения, формы выпуска и применение в медицинской практике лекарственных веществ, производных фолиевой кислоты (птеридина) (кислота фолиевая, метотрексат).

1.2. План самоподготовки:

Для овладения указанными знаниями студент должен изучить:

- материал лекций по теме занятия;
- теоретический материал данной методички;
- разделы рекомендуемой литературы;
- решить задачи, представленные в данной методичке.

1.3. Рекомендуемая литература:

А) Обязательная:

- Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч.: Ч.1. Общая фармацевтическая химия; Ч.2. Специальная фармацевтическая химия: Учеб. для вузов. – Пятигорск, 2003.
- Фармацевтическая химия: учеб. пособие / под ред. А.П. Арзамасцева. – 3-е изд., испр. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006.
- Государственная фармакопея РФ XII / «Издательство «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008.

Б) Дополнительная:

- Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Учебн. литерат. для студентов фармацев. вузов и факультетов. / А.П. Арзамасцев, Э.Н. Аксенова, О.П. Андрианова и др. – М.: Медицина, 2001.

1.4. Контрольные вопросы:

1. Какова биологическая роль витамина В₉? Перечислите коферментные формы.
2. Напишите структурную формулу фолиевой кислоты. Охарактеризуйте её физические и физико-химические свойства (внешний вид, растворимость, оптическая активность - поглощение в УФ-области спектра). Укажите значение этих свойств в оценке качества фолиевой кислоты.
3. Кислотно-основные свойства фолиевой кислоты, приведите испытания, характеризующие эти свойства.
4. Объясните возможность реакции образования азокрасителя для фолиевой кислоты, использование этой реакции в оценке её качества.
5. Обоснуйте способность фолиевой кислоты участвовать в обратимых окислительно-восстановительных процессах. Приведите примеры реакций.
6. Методы количественного определения фолиевой кислоты.
7. Опишите особенности фармацевтического анализа антиметаболитов фолиевой кислоты.

1.5. Задачи для самостоятельного решения:

1. Согласно *JP*, подлинность фармацевтической субстанции *Folic Acid* определяют методом УФ-спектрофотометрии. *Методика*: навеску субстанции массой 1,5 мг растворить в 0,1 моль/л растворе NaOH объемом 100 мл.

Спектр поглощения испытуемой субстанции, полученный в области от 200 нм до 400 нм, имеет три полосы поглощения: $\lambda_{1\max} = 256\text{ нм}$, $\lambda_{2\max} = 283\text{ нм}$, $\lambda_{3\max} = 365\text{ нм}$. Абсорбция $A_{256} = 0,82$, $A_{283} = 0,80$, $A_{365} = 0,27$.

Изобразить схематично спектр поглощения щелочного раствора фолиевой кислоты;

Сделать вывод о качестве фармацевтической субстанции, если отношение абсорбции A_{256}/A_{365} должно быть от 2,8 до 3,0 [35].

2. Сделать вывод о качестве фармацевтической субстанции *Methotrexate* по показателю «подлинность», если согласно требованиям *Ph.Eur.*: удельное вращение раствора метотрексата, полученного растворением 0,250г в 25мл 14г/л раствора Na_2CO_3 , $[\alpha]_D^{20}$ от + 19 до + 24.

Поляриметрическое определение испытуемой субстанции метотрексата проводили в кювете длиной $l=100\text{мм}$; угол вращения $\alpha=0,198^{\circ}$. [35]

3. При анализе неизвестного лекарственного вещества, производного птеридина, получены положительные результаты при проведении хромогенных реакций: вишнево-красное окрашивание раствора (азокраситель); при взаимодействии с раствором CuSO_4 образовался осадок зеленого цвета. Назовите производное птеридина. Приведите уравнения химических реакций [35].

2. Работа на занятии.

2.1. Объекты исследования: см.раздел «Лабораторная работа»

2.2. Цель занятия:

- изучить свойства, реакции идентификации и методы количественного определения лекарственных веществ, производных фолиевой кислоты (птеридина) (кислота фолиевая, метотрексат);
- приобрести практические навыки по оценке качества лекарственных веществ, производных фолиевой кислоты (птеридина) (кислота фолиевая, метотрексат), по внешнему виду, подлинности, испытаниям на чистоту и количественному содержанию;
- освоить методы количественного определения на примере лекарственных веществ, производных фолиевой кислоты (птеридина) (кислота фолиевая, метотрексат).

2.2.1. В процессе занятия студент должен закрепить следующие знания:

- формулы, латинские, международные, русские и химические названия лекарственных веществ, производных фолиевой кислоты (птеридина) (кислота фолиевая, метотрексат), применяемых в медицинской практике;
- способы получения лекарственных веществ, производных фолиевой кислоты (птеридина) (кислота фолиевая, метотрексат), применяемых в медицинской практике;

- физико-химические свойства и реакции идентификации соединений, производных фолиевой кислоты (птеридина) (кислота фолиевая, метотрексат);
- методы испытания на чистоту лекарственных веществ, производных фолиевой кислоты (птеридина) (кислота фолиевая, метотрексат) (общие примеси, специфические примеси);
- методы количественного определения лекарственных веществ, производных фолиевой кислоты (птеридина) (кислота фолиевая, метотрексат);
- условия хранения и применение в медицинской практике лекарственных веществ, производных фолиевой кислоты (птеридина) (кислота фолиевая, метотрексат).

2.2.2. В процессе занятия студент должен приобрести следующие практические умения:

- выполнять реакции идентификации соединений, производных фолиевой кислоты (птеридина) (кислота фолиевая, метотрексат);
- выполнять испытания на чистоту лекарственных веществ, производных фолиевой кислоты (птеридина) (кислота фолиевая, метотрексат) (общие примеси, специфические примеси);
- рассчитывать теоретический объем титранта для количественного определения;
- проводить количественное определение лекарственных веществ, производных фолиевой кислоты (птеридина) (кислота фолиевая, метотрексат);
- проводить расчет содержания действующих веществ в лекарственных препаратах;
- делать правильное заключение по результатам проведенного анализа.

2.3. План занятия:

1. Проверка подготовленности к занятию:
 - по билетам входного контроля;
 - по тестовым заданиям;
 - методом опроса;
 - решением ситуационных задач.
2. Коррекция исходного уровня знаний студентов и постановка задач.
3. Распределение индивидуальных заданий.
4. Самостоятельная работа и оформление протоколов.
5. Итоговый контроль.

2.4. Самостоятельная работа студентов:

Задание 1. Провести общие и частные реакции подлинности на лекарственные вещества производные фолиевой кислоты (птеридина) (кислота фолиевая, метотрексат).

Задание 2. Каждый студент получает для анализа индивидуальный препарат. Необходимо: выполнить фармакопейный анализ выданного индивидуального образца в соответствии с требованиями НД (по заданию преподавателя).

Задание 3. Оформить отчет и протокол анализа.

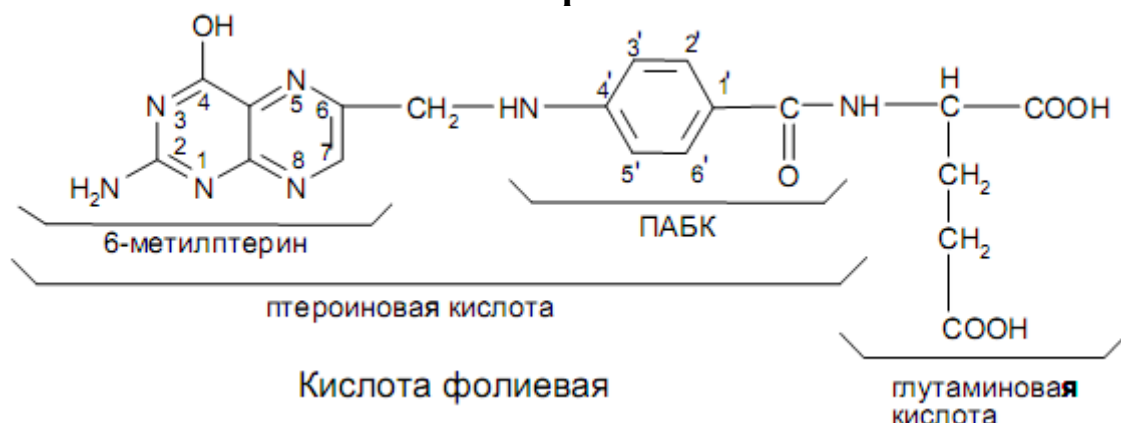
2.5. Итоговый контроль:

Оформленный студентом отчет и протокол анализа проверяется преподавателем.

Студент проходит собеседование по контролю усвоения теоретических вопросов и овладению практическими умениями.

Представители группы

Кислота фолиевая



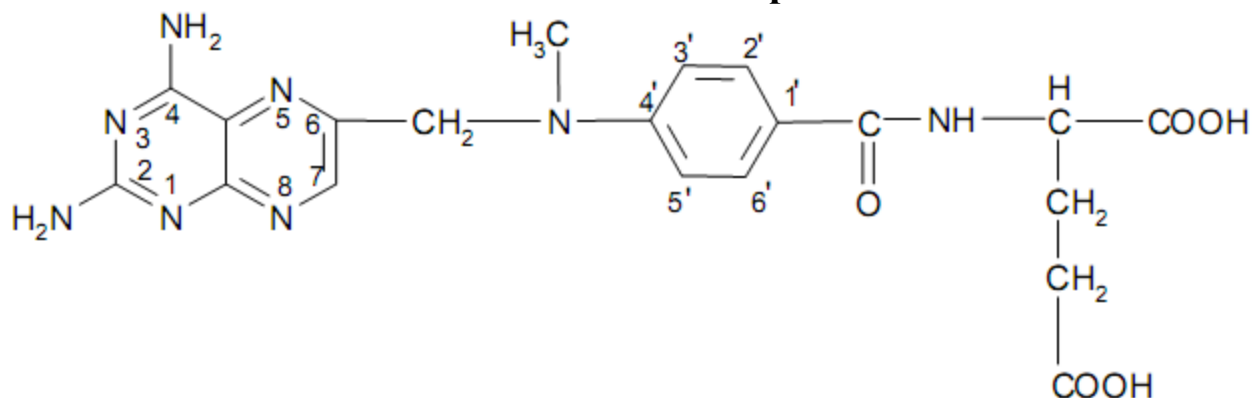
Кристаллический порошок желтого или желто-оранжевого цвета (за счет птеридиновой системы) без запаха. На свету разлагается, гигроскопична.

Практически не растворима в воде. Мало растворима в разведенной хлороводородной кислоте, легко растворима в растворах щелочей, аммиака, карбонатов.

Кислота фолиевая - N- $\{p$ -[(2-амино-4-гидроксиокси-6-птеридинил)-метил]-амино $\}$ бензоил-L глутаминовая кислота – содержит фрагменты ***птеридина, p-аминобензойной кислоты и глутаминовой кислоты.*** К птероильной части молекулы может быть присоединено несколько остатков глутаминовой кислоты (до семи).

Лекарственная форма: таблетки по 0,001 г. [2]

Methotrexatum. Метотрексат



Препарат представляет собой смесь 4-дезоксид-4-амино-N¹⁰-метил-фолиевой кислоты и простых птеридиновых соединений.

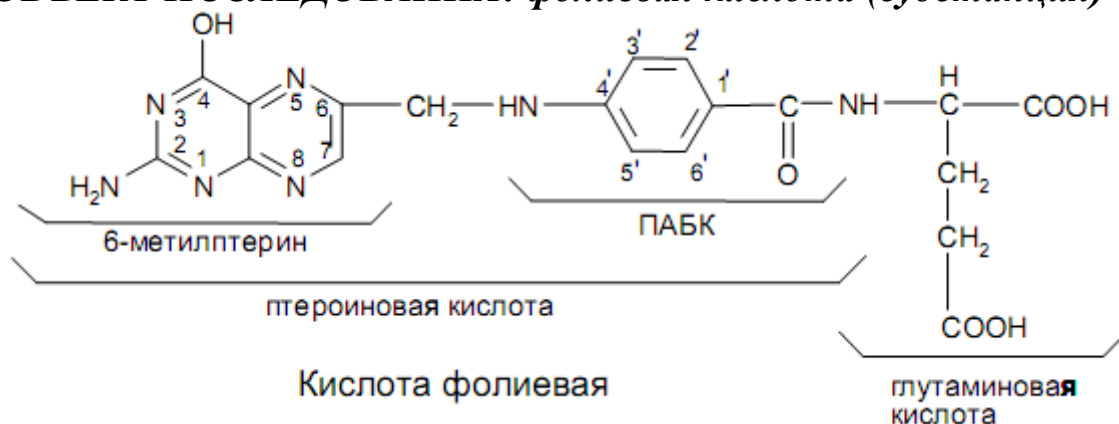
Желтый или желто-оранжевый порошок. Практически не растворим в воде, 95% спирте, легко растворим в растворах щелочей и карбонатов щелочных металлов.

Лекарственные формы: таблетки покрытые оболочкой по 0,0025 г., ампулы с лиофилизированным порошком по 0,005 г.

Противоопухолевое средство [2].

Лабораторная работа

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: фолиевая кислота (субстанция)



Описание. Желтый или оранжево-желтый кристаллический порошок без запаха.

Растворимость. Практически не растворим в воде, метаноле, этаноле 95%, пиридине и диэтиловом эфире. Растворим в хлороводородной, серной кислотах, в растворе NaOH, в растворе Na₂CO₃ (1:100).

Подлинность.

1. 0,01 г препарата растворяют в 5 мл раствора гидроксида натрия (0,1 моль/л), приливают 5 мл раствора хлороводородной кислоты (0,1 моль/л) и 1 мл раствора калия перманганат, реакцию смесь помещают на 3 минуты на водяную баню с температурой 80-85⁰С. После охлаждения приливают по каплям 0,2 мл раствора пероксида водорода и фильтруют. Фильтрат имеет голубую флюоресценцию в УФ-свете. (реакция образования 6-птеридилкарбоновой кислоты)

2. 0,01 г препарата взбалтывают в течение 2-3 минут с 1-1,5 мл раствора натрия гидроксида (0,1 моль/л) и фильтруют; 1-2 капли фильтрата помещают на часовое стекло, прибавляют по 2 капли раствора солей металлов.

Образуются осадки:

Со свинца ацетатом – лимонно-желтый;

С кобальта нитратом – темно-желтый;

С серебра нитратом – желто-оранжевого;

С меди (II) сульфатом – зеленый;

С железа (III) хлоридом – красно-желтый.

3. К 0,005-0,01г препарата прибавляют 2-3 мл разведенной хлористоводородной кислоты и 0,1-0,2 г цинковой пыли. Через 2-3 минуты раствор фильтруют. К фильтрату добавляют 2-3 капли раствора натрия нитрита и 0,2-0,3 мл полученной смеси вливают в 1-2 мл щелочного раствора β-нафтола; появляется оранжево-красное окрашивание.

4. **Спектрофотометрия.** Приготовить раствор субстанции в соответствии с методикой (1). Получить спектр поглощения в области от 200 до 400 нм. Сравнить спектр испытуемого образца со спектром стандарта CRS (3:200000): *оба раствора показывают идентичные интенсивности абсорбции при одних длинах волн.*

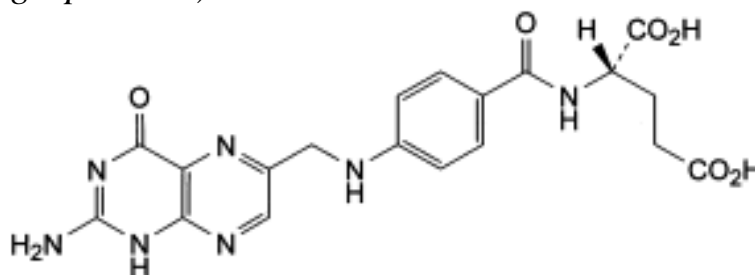
5. **Поляриметрия.** Удельное оптическое вращение раствора субстанции, приготовленного растворением 0,25г субстанции в 25мл 0,1моль/л раствора NaOH, - $[\alpha]_D^{20} +18$ до $+22$ [10;28;35].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: Folic Acid (Pharmaceutical Substances)

British Pharmacopoeia 2009 Volume I & II

General Notices

(*Ph Eur monograph 0067*)



$C_{19}H_{19}N_7O_6$

441.4

59-30-3

Action and use. Vitamin B component.

Preparations. Folic Acid Tablets, Ferrous Fumarate and Folic Acid Tablets
Ph Eur

DEFINITION. (2S)-2-[[4-[[[(2-Amino-4-oxo-1,4-dihydropteridin-6-yl)methyl]amino]benzoyl]amino]pentanedioic acid.

Content. 96.0 per cent to 102.0 per cent (anhydrous substance).

CHARACTERS.

Appearance. Yellowish or orange, crystalline powder.

Solubility. Practically insoluble in water and in most organic solvents. It dissolves in dilute acids and in alkaline solutions.

IDENTIFICATION.

First identification A, B.

Second identification A, C.

- A. Specific optical rotation (2.2.7): + 18 to + 22 (anhydrous substance).
Dissolve 0.25 g in 0.1 M sodium hydroxide and dilute to 25.0 ml with the same solvent.
- B. Examine the chromatograms obtained in the assay.
Results The principal peak in the chromatogram obtained with the test solution is similar in retention time to the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a).
- C. Thin-layer chromatography (2.2.27).
Test solution Dissolve 50 mg of the substance to be examined in a mixture of 2 volumes of concentrated ammonia R and 9 volumes of methanol R and dilute to 100 ml with the same mixture of solvents.
Reference solution Dissolve 50 mg of folic acid CRS in a mixture of 2 volumes of concentrated ammonia R and 9 volumes of methanol R and dilute to 100 ml with the same mixture of solvents.
- Plate TLC silica gel G plate R.
 - Mobile phase concentrated ammonia R, propanol R, ethanol (96 per cent) R (20:20:60 V/V/V).
 - Application 2 µl.
 - Development Over 3/4 of the plate.
 - Drying In air.
 - Detection Examine in ultraviolet light at 365 nm.
- Results* The principal spot in the chromatogram obtained with the test solution is similar in position, fluorescence and size to the principal spot in the chromatogram obtained with the reference solution.

TESTS

Related substances. Liquid chromatography (2.2.29).

Test solution Dissolve 0.100 g of the substance to be examined in 5 ml of a 28.6 g/l solution of sodium carbonate R and dilute to 100.0 ml with the mobile phase. Dilute 2.0 ml of this solution to 10.0 ml with the mobile phase.

Reference solution (a) Dissolve 0.100 g of folic acid CRS in 5 ml of a 28.6 g/l solution of sodium carbonate R and dilute to 100.0 ml with the mobile phase. Dilute 2.0 ml of this solution to 10.0 ml with the mobile phase.

Reference solution (b) To 20 mg of pterioic acid R, add 5 ml of a 28.6 g/l solution of sodium carbonate R, dilute to 100.0 ml with the mobile phase and mix until completely dissolved. Mix 1.0 ml of this solution with 1.0 ml of reference solution (a) and dilute to 100.0 ml with the mobile phase.

Reference solution (c) Dilute 2.0 ml of the test solution to 20.0 ml with the mobile phase.

Dilute 1.0 ml of this solution to 20.0 ml with the mobile phase.

Reference solution (d) Dissolve 10.0 mg of *N*-(4-aminobenzoyl)-*L*-glutamic acid R in 1 ml of a 28.6 g/l solution of sodium carbonate R and dilute to 100.0 ml with the mobile phase. Dilute 1.0 ml of this solution to 100.0 ml with the mobile phase.

Reference solution (e) To 12.0 mg of pteronic acid R, add 1 ml of a 28.6 g/l solution of sodium carbonate R, dilute to 100.0 ml with the mobile phase and mix until completely dissolved. Dilute 1.0 ml of this solution to 100.0 ml with the mobile phase.

Column:

- size: $l = 0.25$ m, $\varnothing = 4.0$ mm;
- stationary phase: spherical octylsilyl silica gel for chromatography R (5 μm) with a carbon loading of 12.5 per cent, a specific surface of 350 m²/g and a pore size of 10 nm.

Mobile phase Mix 12 volumes of methanol R and 88 volumes of a solution containing 11.16 g/l of potassium dihydrogen phosphate R and 5.50 g/l of dipotassium hydrogen phosphate R.

Flow rate 0.6 ml/min.

Detection Spectrophotometer at 280 nm.

Injection 5 μl of the test solution and reference solutions (b), (c) (d) and (e).

Run time 3 times the retention time of folic acid.

Relative retention With reference to folic acid (retention time = about 8.5 min): impurity A = about 0.5; impurity B = about 0.6; impurity C = about 0.9; impurity E = about 1.27; impurity D = about 1.33; impurity F = about 2.2.

System suitability Reference solution (b):

- resolution: minimum 4.0 between the peaks due to folic acid and impurity D.

Limits:

- impurity A: not more than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (d) (0.5 per cent);
- impurity D: not more than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (e) (0.6 per cent);
- any other impurity: not more than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (c) (0.5 per cent);
- Total of other impurities: not more than twice the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (c) (1.0 per cent);
- disregard limit: 0.1 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (c) (0.05 per cent).

Water (2.5.12). 5.0 per cent to 8.5 per cent, determined on 0.150 g.

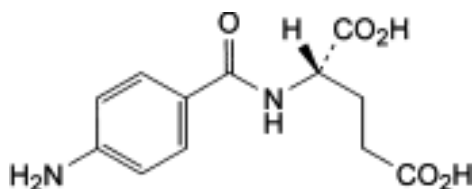
Sulphated ash (2.4.14). Maximum 0.2 per cent, determined on 1.0 g.

ASSAY. Liquid chromatography (2.2.29) as described in the test for related substances with the following modification.

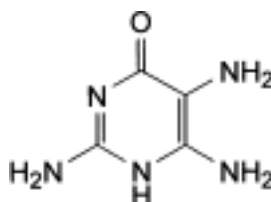
Injection Test solution and reference solution (a).

STORAGE. Protected from light.

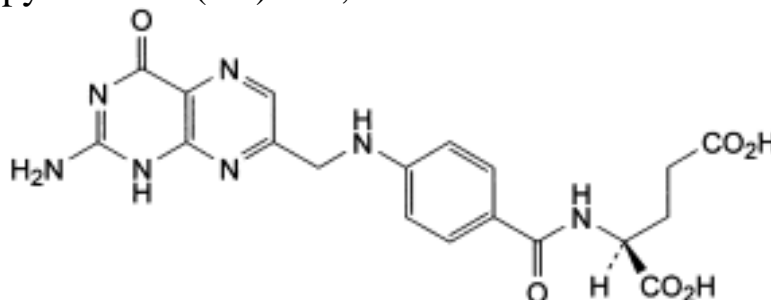
IMPURITIES. Specified impurities A, B, C, D, E, F.



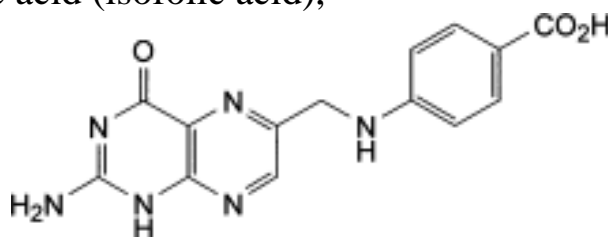
- A. (2*S*)-2-[(4-aminobenzoyl)amino]pentanedioic acid (*N*-(4-aminobenzoyl)-L-glutamic acid),



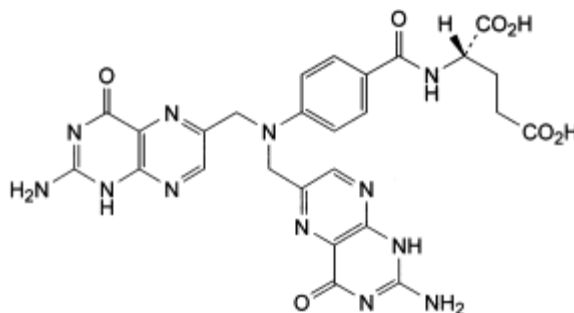
- B. 2,5,6-triaminopyrimidin-4(1*H*)-one,



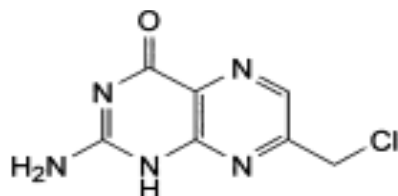
- C. (2*S*)-2-[[4-[(2-amino-4-oxo-1,4-dihydropteridin-7-yl)methyl]amino]benzoyl]amino]pentanedioic acid (isofolic acid),



- D. 4-[(2-amino-4-oxo-1,4-dihydropteridin-6-yl)methyl]amino]benzoic acid (pteroic acid),



- E. (2*S*)-2-[[4-[bis[(2-amino-4-oxo-1,4-dihydropteridin-6-yl)methyl]amino]benzoyl]amino]pentanedioic acid (6-pterinylfolic acid),



F. 2-amino-7-(chloromethyl)pteridin-4(1H)-one [40].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма

Фолиевой кислоты – 1 мг *Acidi folici* – 1 mg

Вспомогательных веществ ... до получения таблетки массой 0,1 г

Подлинность.

1. УФ-спектры испытуемого раствора препарата и РСО фолиевой кислоты, приготовленных для количественного определения, в области от 240 до 300 нм имеют максимум поглощения при одних и тех же длинах волн.

2. 0,4 г порошка растертых таблеток растворяют в 5 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида, приливают 5 мл 0,1 М раствора кислоты хлороводородной и 1 мл раствора перманганата калия. Раствор помещают на 3 минуты в водяную баню с температурой 80–85°C. После охлаждения прибавляют по каплям 0,2 мл раствора перекиси водорода и фильтруют. Фильтрат имеет голубую флюоресценцию в ультрафиолетовом свете.

3. 0,5 г порошка растертых таблеток растворяют в 2 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида, добавляют 0,02-0,03 г цинковой пыли, оставляют смесь на 2–3 мин и фильтруют. При подкислении кислотой хлороводородной и прибавлении нескольких капель раствора натрия нитрита получается соль диазония, образующая со щелочным раствором β-нафтола азокраситель красного цвета.

4. 0,5 г порошка растертых таблеток взбалтывают в течение 2–3 мин с 1–1,5 мл раствора натрия гидроксида (0,1 моль/л), фильтруют; 1–2 капли фильтрата помещают на часовое стекло, прибавляют по 2 капли растворов солей металлов.

Образуются осадки:

со свинца ацетатом – лимонно-желтого,

с кобальта нитратом – темно-желтого,

с серебра нитратом – желто-оранжевого,

с меди (II) сульфатом – зеленого,

с железа (III) хлоридом – красно-желтого цвета.

Количественное определение. Около 0,5 г (т.н.) порошка растертых таблеток помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 25 мл воды, 1 мл концентрированного раствора аммиака, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. 10 мл полученного фильтрата переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем до метки раствором однозамещенного фосфата калия и перемешивают. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 277 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно раствора сравнения.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора РСО фолиевой кислоты.

Содержание фолиевой кислоты (X, г) в 1 таблетке вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot 50 \cdot P \cdot 100}{D_0 \cdot a_1 \cdot 100 \cdot 100} = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot P}{D_0 \cdot a_1 \cdot 2},$$

где D_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

D_0 – оптическая плотность раствора РСО фолиевой кислоты;

a_0 – навеска РСО фолиевой кислоты, г;

a_1 – навеска порошка растертых таблеток, г;

P – средняя масса таблетки, г.

Приготовление РСО фолиевой кислоты: Около 0,01 г (т.н.) фолиевой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл воды, 2 мл концентрированного раствора аммиака, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. 10 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем до метки раствором однозамещенного фосфата калия и перемешивают.

Содержание C₁₉H₁₉N₇O₆ (фолиевой кислоты) в одной таблетке должно быть от 0,9 до 1,1 мг.

Приготовление раствора сравнения: В мерную колбу вместимостью 100 мл вносят 2 мл концентрированного раствора аммиака, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. 10 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем до метки раствором однозамещенного фосфата калия и перемешивают [10;28;35;41].

Анализ производных бензопирана

В медицинской практике находят широкое применение лекарственные препараты – производные бензопирана (рутин (рутозид), кверцетин, дигидрокверцетин). В процессе занятия, исходя из физических и химических свойств препаратов, необходимо освоить способы оценки качества изучаемых лекарственных препаратов.

Методические указания для студентов

1. Самоподготовка к занятию.

1.1. В процессе самоподготовки необходимо **изучить**:

- формулы, латинские, международные, русские и химические названия лекарственных веществ, производных бензопирана (рутин (рутозид), кверцетин, дигидрокверцетин), применяемых в медицинской практике;
- способы получения лекарственных веществ, производных бензопирана (рутин (рутозид), кверцетин, дигидрокверцетин), применяемых в медицинской практике;
- физико-химические свойства и реакции идентификации соединений, производных бензопирана (рутин (рутозид), кверцетин, дигидрокверцетин);
- методы испытания на чистоту лекарственных веществ, производных бензопирана (рутин (рутозид), кверцетин, дигидрокверцетин) (общие примеси, специфические примеси);
- методы количественного определения лекарственных веществ, производных бензопирана (рутин (рутозид), кверцетин, дигидрокверцетин);
- условия хранения, формы выпуска и применение в медицинской практике лекарственных веществ, производных бензопирана (рутин (рутозид), кверцетин, дигидрокверцетин).

1.2. План самоподготовки:

Для овладения указанными знаниями студент должен изучить:

- материал лекций по теме занятия;
- теоретический материал данной методички;
- разделы рекомендуемой литературы;
- решить задачи, представленные в данной методичке.

1.3. Рекомендуемая литература:

А) Обязательная:

- Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч.: Ч.1. Общая фармацевтическая химия; Ч.2. Специальная фармацевтическая химия: Учеб. для вузов. – Пятигорск, 2003.
- Фармацевтическая химия: учеб. пособие / под ред. А.П. Арзамасцева. – 3-е изд., испр. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006.
- Государственная фармакопея РФ XII / «Издательство «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008.

Б) Дополнительная:

- Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Учебн. литерат. для студентов фармац. вузов и факультетов. / А.П. Арзамасцев, Э.Н. Аксенова, О.П. Андрианова и др. – М.: Медицина, 2001.

1.4. Контрольные вопросы:

1. Напишите латинское название и химические формулы лекарственных веществ – производных бензопирана.
2. Какие способы получения лекарственных веществ производных бензопирана Вам известны? Чего общего в их химической структуре и физических свойствах и в чем отличия?
3. Какова общая химическая структура производных бензопирана?
4. Напишите структурные формулы рутина (рутозида), кверцетина, дигидрокверцетина и укажите общие функциональные группы в их структуре.
5. Какими качественными реакциями устанавливают подлинность рутина (рутозида), кверцетина, дигидрокверцетина? Напишите уравнения реакций.
6. Какими качественными реакциями можно отличить производные бензопирана друг от друга?
7. Наличие каких примесей устанавливают у лекарственных веществ производных бензопирана? Какие методы для этого используются?
8. Как количественно определяют производные бензопирана?
9. Как применяют в медицинской практике производные бензопирана?
10. Какие условия должны быть соблюдены при хранении производных бензопирана?
11. Какие лекарственные формы производных бензопирана Вам известны?

1.5. Задачи для самостоятельного решения: ???

2. Работа на занятии.

2.1. Объекты исследования: см.раздел «Лабораторная работа»

2.2. Цель занятия:

- изучить свойства, реакции идентификации и методы количественного определения лекарственных веществ, производных бензопирана;
- приобрести практические навыки по оценке качества лекарственных веществ, производных бензопирана, по внешнему виду, подлинности, испытаниям на чистоту и количественному содержанию;
- освоить методы количественного определения на примере лекарственных веществ, производных бензопирана.

2.2.1. В процессе занятия студент должен закрепить следующие знания:

- формулы, латинские, международные, русские и химические названия лекарственных веществ, производных бензопирана, применяемых в медицинской практике;
- способы получения лекарственных веществ, производных бензопирана, применяемых в медицинской практике;
- физико-химические свойства и реакции идентификации соединений, производных бензопирана;
- методы испытания на чистоту лекарственных веществ, производных бензопирана (общие примеси, специфические примеси);
- методы количественного определения лекарственных веществ, производных бензопирана;
- условия хранения и применение в медицинской практике лекарственных веществ, производных бензопирана.

2.2.2. В процессе занятия студент должен приобрести следующие практические умения:

- выполнять реакции идентификации соединений, производных бензопирана;
- выполнять испытания на чистоту лекарственных веществ, производных бензопирана (общие примеси, специфические примеси);
- рассчитывать теоретический объем титранта для количественного определения;
- проводить количественное определение лекарственных веществ, производных бензопирана;
- проводить расчет содержания действующих веществ в лекарственных препаратах;
- делать правильное заключение по результатам проведенного анализа.

2.3. План занятия:

1. Проверка подготовленности к занятию:
 - по билетам входного контроля;
 - по тестовым заданиям;
 - методом опроса;
 - решением ситуационных задач.
2. Коррекция исходного уровня знаний студентов и постановка задач.
3. Распределение индивидуальных заданий.
4. Самостоятельная работа и оформление протоколов.
5. Итоговый контроль.

2.4. Самостоятельная работа студентов:

Задание 1. Провести общие и частные реакции подлинности на лекарственные вещества производные бензопирана.

Задание 2. Каждый студент получает для анализа индивидуальный препарат. Необходимо: выполнить фармакопейный анализ выданного индивидуального образца в соответствии с требованиями НД (по заданию преподавателя).

Задание 3. Оформить отчет и протокол анализа.

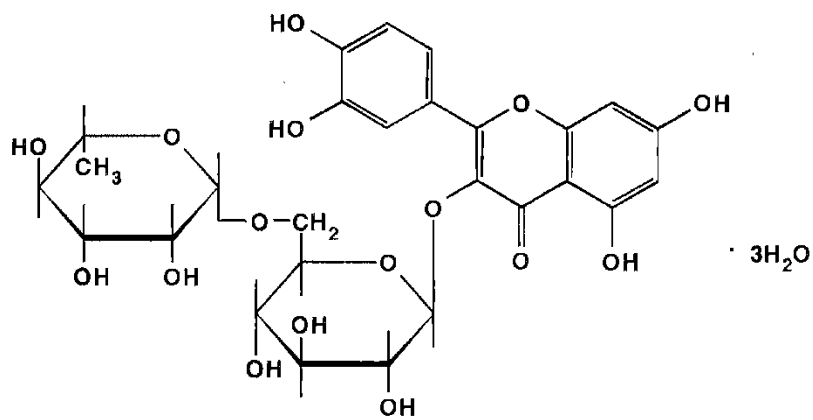
2.5. Итоговый контроль:

Оформленный студентом отчет и протокол анализа проверяется преподавателем.

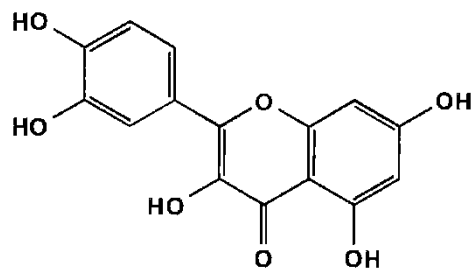
Студент проходит собеседование по контролю усвоения теоретических вопросов и овладению практическими умениями.

Представители группы

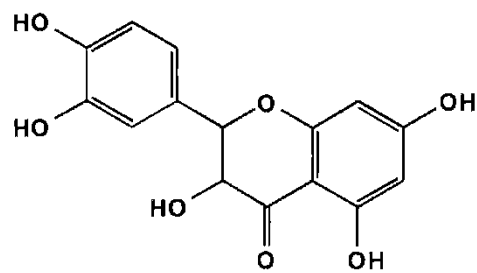
Рутин (рутозид) [1]



Кверцетин [1]



Дигидрокверцетин [1]



Лабораторная работа

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма

Рутина 0,02 г *Rutini* 0,02 г

Глюкозы 0,2 г *Glucosi* 0,2 г

Подлинность.

Рутин.

1. К 0,005 г порошка прибавляют по 1–2 капли воды и раствора FeCl_3 . Постепенно появляется темно-зеленое окрашивание.

2. К 0,01 г порошка прибавляют 2–3 капли раствора NaOH . Появляется устойчивое желто-оранжевое окрашивание.

Глюкоза. К 0,01 г порошка прибавляют 0,5 мл воды и 1–2 мл реактива Фелинга и нагревают до кипения. Образуется осадок кирпично-красного цвета.

Количественное определение.

Рутин. Около 0,02 г порошка (т.н.) растворяют в 15 мл 95 % этанола в колбе на 25 мл при нагревании на водяной бане. После охлаждения объем раствора доводят 95 % этанолом до метки (раствор А). К 1,4 мл раствора А прибавляют 0,5 мл 0,1 М раствора NaOH , 95 % этанола до объема 10 мл и измеряют оптическую плотность (D_1) окрашенного раствора при длине волны около 415 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Раствор сравнения: 95% этанол.

Параллельно проводят реакцию с 0,5 мл 0,02% стандартного раствора рутина (0,0001 г) и измеряют оптическую плотность (D_2). Содержание рутина (X) в г вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot 0,0001 \cdot 25 \cdot 100}{D_2 \cdot 1,4 \cdot a},$$

где P – средняя масса порошка, г;

a – масса навески порошка, взятая для анализа, г.

Приготовление стандартного раствора рутина: навеску рутина 0,0100 г (точная масса) растворяют в 15 мл 95 % этанола в мерной колбе на 50 мл при нагревании на водяной бане. После охлаждения объем раствора доводят 95 % этанолом до метки. В 1 мл стандартного раствора содержится 0,0002 г рутина. Раствор устойчив месяц при хранении в защищенном от света месте.

Глюкоза. Растворяют 0,11 г (т.н.) порошка в 1–1,5 мл 0,1 М раствора NaOH, объем доводят 0,1 М раствором NaOH до 2 мл и определяют показатель преломления раствора при 20 °С (n).

Содержание глюкозы (X1) в г вычисляют по формуле:

$$X_1 = \frac{(n - n_0) \cdot 2 \cdot P \cdot 1,11}{0,00142 \cdot 100 \cdot 0,11},$$

где n_0 – показатель преломления приготовленного 0,5 % раствора рутина в 0,1 М растворе NaOH при 20 °С;

P – средняя масса порошка;

1,11 – коэффициент пересчета на водную глюкозу при содержании 10% влаги;

0,00142 – фактор преломления для глюкозы безводной [6;41].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма *Таблетки «Аскорутин» массой 0,33 г*

Состав:

Рутин	0,05 г
аскорбиновой кислоты	0,05 г
Rutini	0,05 g
Acidi ascorbinici	0,05 g

ФС 42-2577-95

Оценка качества показателей. Оценить качество таблеток аскорутин по 0,33 г по показателям «Упаковка», «Маркировка», «Срок годности», «Описание», (ГФ XI, вып. 2, с. 25), «Средняя масса и отклонение от средней массы». Испытания выполняются в соответствии с ОФС «Таблетки» ГФ XI, вып. 2, с. 154.

Подлинность.

Рутин. К 0,1 г порошка растертых таблеток прибавляют 5 мл 95 % спирта, перемешивают, прибавляют 5 капель конц. HCl и 0,08–0,09 г магниевой стружки. Появляется малиновое окрашивание.

Аскорбиновая кислота. 0,2 г порошка растертых таблеток взболтать с 8 мл воды, профильтровать. К 1 части фильтрата прибавить 1 мл 5 % раствора кислоты фосфорно-молибденовой. Появляется сине-зеленое окрашивание.

Количественное определение.

Кислота аскорбиновая. 0,3 г (т.н.) растертой таблеточной массы поместить в мерную колбу на 100 мл, довести объем р-ра водой до метки, перемешать и отфильтровать, первые 10 мл отбросить, 10 мл полученного раствора поместить в коническую колбу на 100 мл, прибавить 1 мл 2% раствора HCl, 0,5 мл 1 % раствора KI, 2 мл 0,5 % р-ра крахмала, воды до общего объема 20 мл и титровать 0,01 М р-ром KIO₃ до появления стойкого светло-синего ок-рашивания.

Параллельно провести контрольный опыт. Для этого в коническую колбу поместить 1 мл 2 % р-ра HCl, 0,5 мл 1 % р-ра KI, 2 мл 0,5 % р-ра крахмала, воды до общего объема 20 мл и титровать 0,01 М р-ром KIO₃ до появления стойкого светло-синего окрашивания.

1 мл 0,01 М р-ра KIO₃ соответствует 0,0008806 г кислоты аскорбиновой. Содержание кислоты аскорбиновой должно быть от 0,04625 до 0,05375 г, считая на среднюю массу таблетки [13;41].

Формула для расчета:

$$X = \frac{(V_x - V_k) \cdot k \cdot T \cdot P \cdot W}{a \cdot V}$$

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма *Tabulettae «Ascorutinum» Таблетки «Аскорутин»*

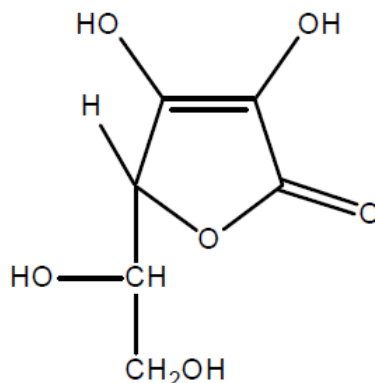
ВФС 42-2577-95

Состав на одну таблетку:

Кислоты аскорбиновой (ФС 42-2668-89)0,05 г
Рутин (ГФ X, ст. 587)0,05 г
Вспомогательных веществ (сахар, крахмал картофельный, массой 0,33 г кальция стеарат, тальк)до получения таблетки

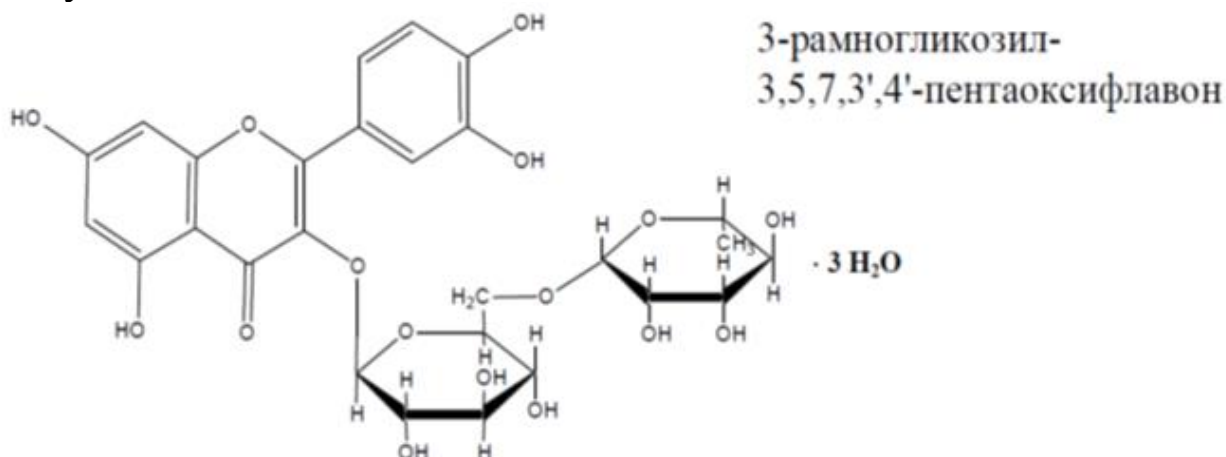
Действующие вещества.

Кислота аскорбиновая.



гамма-лактон-2,3-дегидро-L-гулоновой кислоты

Рутин.



Описание. Таблетки светлого зеленовато-желтого цвета с незначительными вкраплениями. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ XI, вып. 2, с. 154.

Подлинность. 0,2 г порошка растертых таблеток взбалтывают с 8 мл воды и фильтруют. К одной части фильтрата прибавляют 1 мл 5% раствора кислоты фосфорно-молибденовой; появляется синее окрашивание (кислота аскорбиновая).

К 0,1 г порошка растертых таблеток прибавляют 5 мл 95% этанола, перемешивают, прибавляют 5 капель кислоты хлороводородной концентрированной и от 0,08 г до 0,09 г магниевой стружки; появляется малиновое окрашивание (рутин).

Примечание. Приготовление раствора кислоты фосфорно-молибденовой. 5 г кислоты фосфорно-молибденовой (взвешивают с точностью 0,01 г) растворяют в небольшом количестве воды в мерной колбе вместимостью 100 мл, перемешивают и доводят объем водой до метки. Раствор годен в течение недели.

Определение средней массы, распадаемости, талька. Выдерживают требования, указанные в ГФ XI, вып. 2, с. 154.

Определение золы, нерастворимой в кислоте хлороводородной. Проводят по ГФ XI, вып. 2, с.25. Содержание золы должно быть не более 3,0%.

Количественное определение.

Кислота аскорбиновая. Около 0,3 г (точная масса) порошка растертых таблеток помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют, первые 10 мл отбрасывают. 10 мл полученного раствора помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 1 мл 2% раствора кислоты хлороводородной, 0,5 мл 1% раствора калия йодида, 2 мл 0,5% раствора крахмала, воды до общего объема 20 мл и титруют раствором калия йодата (0,0167 моль/л) до появления стойкого светло-синего окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт. Для этого в коническую колбу помещают 1 мл 2% раствора кислоты хлороводородной, 0,5 мл 1% раствора калия йодида, 2 мл 0,5% раствора крахмала, воды до общего объема 20 мл и титруют раствором калия йодата (0,00167 моль/л) до появления стойкого светло-синего окрашивания.

Содержание кислоты аскорбиновой рассчитывают с учетом разности значений расхода калия йодата в основном и контрольном опытах.

1 мл раствора калия йодата (0,00167 моль/л) соответствует 0,0008306 г $C_6H_8O_6$ (кислоты аскорбиновой).

Содержание $C_6H_8O_6$ (кислоты аскорбиновой) должно быть от 0,04625 г до 0,05375 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

Рутин. Около 0,3 г (точная масса) порошка растертых таблеток взбалтывают с 40 мл горячего метанола или горячего абсолютного этанола, охлаждают, количественно переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора сухим ацетоном до метки, перемешивают и фильтруют; первые 10 мл отбрасывают. Из полученного раствора готовят раствор второго разведения в сухом ацетоне так, чтобы содержание в нем рутина было около 0,1 мг в 1 мл. К 2 мл полученного раствора прибавляют 8 мл цитратно-борного реактива, перемешивают и оставляют на 10 мин в защищенном от света месте. Измеряют оптическую плотность полученного раствора зеленовато-желтого цвета на спектрофотометре или фотоэлектроколориметре при длине волны 420 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

В качестве раствора сравнения используют сухой ацетон.

Параллельно проводят определение с раствором Государственного стандартного образца рутина. Для этого к 2 мл раствора Государственного стандартного образца рутина прибавляют 8 мл цитратно-борного реактива и далее поступают, как указано выше.

Содержание $C_{27}H_{30}O_{16} \cdot 3H_2O$ (рутина) в граммах (X) в одной таблетке вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot 0,1 \cdot 100 \cdot V_3 \cdot \sigma}{D_0 \cdot a \cdot V_2 \cdot 1000} = \frac{D_1 \cdot V_3 \cdot \sigma}{D_0 \cdot a \cdot V_2 \cdot 100},$$

где D_1 - оптическая плотность испытуемого раствора;

D_0 - оптическая плотность раствора Государственного стандартного образца рутина;

0,1 - содержание рутина в 1 мл раствора Государственного образца в мг;

100, V_2 V_3 - разведения в мл;

a - навеска препарата в г;

σ - средняя масса одной таблетки в г;

1000 - пересчет в граммы.

Содержание $C_{27}H_{30}O_{16} \cdot 3H_2O$ (рутина) в одной таблетке должно быть от 0,04625 г до 0,05375 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

Примечания. Приготовление реактивов.

1. *2% раствор кислоты хлороводородной.* 16,8 мл кислоты хлористоводородной (уд. вес 1,188) растворяют в небольшом количестве воды в мерной колбе вместимостью 1000 мл, перемешивают, охлаждают и доводят объем водой до метки. Раствор годен в течение месяца.

2. *Раствор калия йодида.* 1 г калия йодида (взвешенного с точностью 0,01 г) растворяют в небольшом количестве свежeproкипяченной и охлажденной воды в мерной колбе вместимостью 100 мл, перемешивают и доводят объем такой же водой до метки. Раствор хранят в темной склянке, в защищенном от света месте. Раствор годен в течение недели.

3. *0,5% раствора крахмала.* 0,5 г крахмала (взвешенного с точностью 0,01 г) растирают в ступке с 5 мл воды до получения однородной кашицы, и смесь медленно вливают при постоянном перемешивании в 100 мл кипящей воды. Кипятят 2-3 мин до получения слегка опалесцирующей жидкости. Раствор годен в течение 3 дней.

4. *Приготовление ГСО рутина.* 0,0250 г рутина, предварительно высушенного при температуре 135°C до постоянной массы, растворяют в 10 мл горячего метанола или горячего абсолютного этанола, переносят в мерную колбу вместимостью 250 мл с помощью сухого ацетона и доводят объем раствора тем же ацетоном до метки.

1 мл раствора Государственного стандартного образца содержит 0,1 мг рутина.

Раствор годен в течение 6 месяцев при хранении в хорошо закупоренной банке оранжевого стекла при температуре от 5 до 10°C.

5. *Приготовление цитратно-борного реактива.* К 10 г лимонной кислоты, высушенной при температуре 60°C в течение 2 ч, прибавляют 10 мл сухого ацетона (раствор А). К 0,8 г борной кислоты прибавляют 100 мл сухого ацетона (раствор Б). Оба раствора пересыщены и перед употреблением их фильтруют. Непосредственно перед употреблением смешивают 4 мл раствора А и 4 мл раствора Б.

Испытание однородности дозирования. Проводят по ГФ XI, вып. 2, с. 156 и в соответствии с разделом «Количественное определение» данной временной фармакопейной статьи.

Испытание на микробиологическую чистоту. Выдерживают требования, указанные в ГФ XI, вып. 2, с. 193.

Хранение. В сухом, защищенном от света месте.

Срок годности. 3 года.

Витаминный препарат [13;41].

Анализ производных пиррола

В медицинской практике находят широкое применение лекарственные препараты – производные пиррола (цианокобаламин, гидроксокобаламин, кобамамид). В процессе занятия, исходя из физических и химических свойств препаратов, необходимо освоить способы оценки качества изучаемых лекарственных препаратов.

Методические указания для студентов

1. Самоподготовка к занятию.

1.1. В процессе самоподготовки необходимо изучить:

- формулы, латинские, международные, русские и химические названия лекарственных веществ, производных пиррола (цианокобаламин, гидроксокобаламин, кобамамид), применяемых в медицинской практике;
- способы получения лекарственных веществ, производных пиррола (цианокобаламин, гидроксокобаламин, кобамамид), применяемых в медицинской практике;
- физико-химические свойства и реакции идентификации соединений, производных пиррола (цианокобаламин, гидроксокобаламин, кобамамид);
- методы испытания на чистоту лекарственных веществ, производных пиррола (цианокобаламин, гидроксокобаламин, кобамамид) (общие примеси, специфические примеси);
- методы количественного определения лекарственных веществ, производных пиррола;
- условия хранения, формы выпуска и применение в медицинской практике лекарственных веществ, производных пиррола.

1.2. План самоподготовки:

Для овладения указанными знаниями студент должен изучить:

- материал лекций по теме занятия;
- теоретический материал данной методички;
- разделы рекомендуемой литературы;
- решить задачи, представленные в данной методичке.

1.3. Рекомендуемая литература:

А) Обязательная:

- Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч.: Ч.1. Общая фармацевтическая химия; Ч.2. Специальная фармацевтическая химия: Учеб. для вузов. – Пятигорск, 2003.
- Фармацевтическая химия: учеб. пособие / под ред. А.П. Арзамасцева. – 3-е изд., испр. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006.
- Государственная фармакопея РФ XII / «Издательство «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008.

Б) Дополнительная:

- Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Учебн. литерат. для студентов фармац. вузов и факультетов. / А.П. Арзамасцев, Э.Н. Аксенова, О.П. Андрианова и др. – М.: Медицина, 2001.

1.4. Контрольные вопросы:

1. Напишите латинское название и химические формулы лекарственных веществ – производных пиррола.
2. Какие способы получения лекарственных веществ производных пиррола Вам известны? Чего общего в их химической структуре и физических свойствах и в чем отличия?
3. Какова общая химическая структура производных пиррола?
4. Напишите структурные формулы цианокобаламина, гидроксокобаламина, кобамамида и укажите общие функциональные группы в их структуре.
5. Какими качественными реакциями устанавливают подлинность цианокобаламина, гидроксокобаламина, кобамамида? Напишите уравнения реакций.
6. Какими качественными реакциями можно отличить производные пиррола друг от друга?
7. Наличие каких примесей устанавливают у лекарственных веществ производных пиррола? Какие методы для этого используются?
8. Как количественно определяют производные пиррола?
9. Как применяют в медицинской практике производные пиррола?
10. Какие условия должны быть соблюдены при хранении производных пиррола?
11. Какие лекарственные формы производных пиррола Вам известны?

1.5. Задачи для самостоятельного решения:

Саушкина А.С. Сборник задач по фармацевтической химии: Учебное пособие по фармацевтической химии для студентов фармацевтических вузов и фармацевтических факультетов медицинских вузов / Под ред. В.Г. Беликова. – Пятигорск: Изд-во ПятГФА, 2003.

1) № 3.2.34. Оцените качество *раствора цианокобаламина для инъекций по 100 мг* (согласно требованиям ФС цианокобаламина должно быть 0,09 - 0,11 мг/мл), если оптическая плотность 10,0 мл препарата, доведенного водой до метки в мерной колбе вместимостью 50,0 мл, при длине волны 361 нм в кювете с толщиной слоя 1,0 см равна 0,435.

Удельный показатель поглощения цианокобаламина в указанных условиях равен 207 [5].

2) № 3.2.39. Соответствует ли цианокобаламин требованиям ФС по содержанию поглощающих примесей, если отношение оптической плотности при длине волны 361 нм к оптической плотности при длине волны 548 нм и оптической плотности при длине волны 361 нм к оптической плотности при длине волны 278 нм должно быть соответственно 3,0-3,4 и 1,7-1,88. Оптическая плотность анализируемого образца цианокобаламина при длинах волн 278 нм, 361 нм, 548 нм соответственно равна 0,230; 0,414; 0,129 [5].

2. Работа на занятии.

2.1. Объекты исследования: см. раздел «Лабораторная работа»

2.2. Цель занятия:

- изучить свойства, реакции идентификации и методы количественного определения лекарственных веществ, производных пиррола;
- приобрести практические навыки по оценке качества лекарственных веществ, производных пиррола, по внешнему виду, подлинности, испытаниям на чистоту и количественному содержанию;
- освоить методы количественного определения на примере лекарственных веществ, производных пиррола.

2.2.1. В процессе занятия студент должен закрепить следующие знания:

- формулы, латинские, международные, русские и химические названия лекарственных веществ, производных пиррола, применяемых в медицинской практике;
- способы получения лекарственных веществ, производных пиррола, применяемых в медицинской практике;

- физико-химические свойства и реакции идентификации соединений, производных пиррола;
- методы испытания на чистоту лекарственных веществ, производных пиррола (общие примеси, специфические примеси);
- методы количественного определения лекарственных веществ, производных пиррола;
- условия хранения и применение в медицинской практике лекарственных веществ, производных пиррола.

2.2.2. В процессе занятия студент должен приобрести следующие практические умения:

- выполнять реакции идентификации соединений, производных пиррола;
- выполнять испытания на чистоту лекарственных веществ, производных пиррола (общие примеси, специфические примеси);
- рассчитывать теоретический объем титранта для количественного определения;
- проводить количественное определение лекарственных веществ, производных пиррола;
- проводить расчет содержания действующих веществ в лекарственных препаратах;
- делать правильное заключение по результатам проведенного анализа.

2.3. План занятия:

1. Проверка подготовленности к занятию:
 - по билетам входного контроля;
 - по тестовым заданиям;
 - методом опроса;
 - решением ситуационных задач.
2. Коррекция исходного уровня знаний студентов и постановка задач.
3. Распределение индивидуальных заданий.
4. Самостоятельная работа и оформление протоколов.
5. Итоговый контроль.

2.4. Самостоятельная работа студентов:

Задание 1. Провести общие и частные реакции подлинности на лекарственные вещества производные пиррола.

Задание 2. Каждый студент получает для анализа индивидуальный препарат. Необходимо: выполнить фармакопейный анализ выданного индивидуального образца в соответствии с требованиями НД (по заданию преподавателя).

Задание 3. Оформить отчет и протокол анализа.

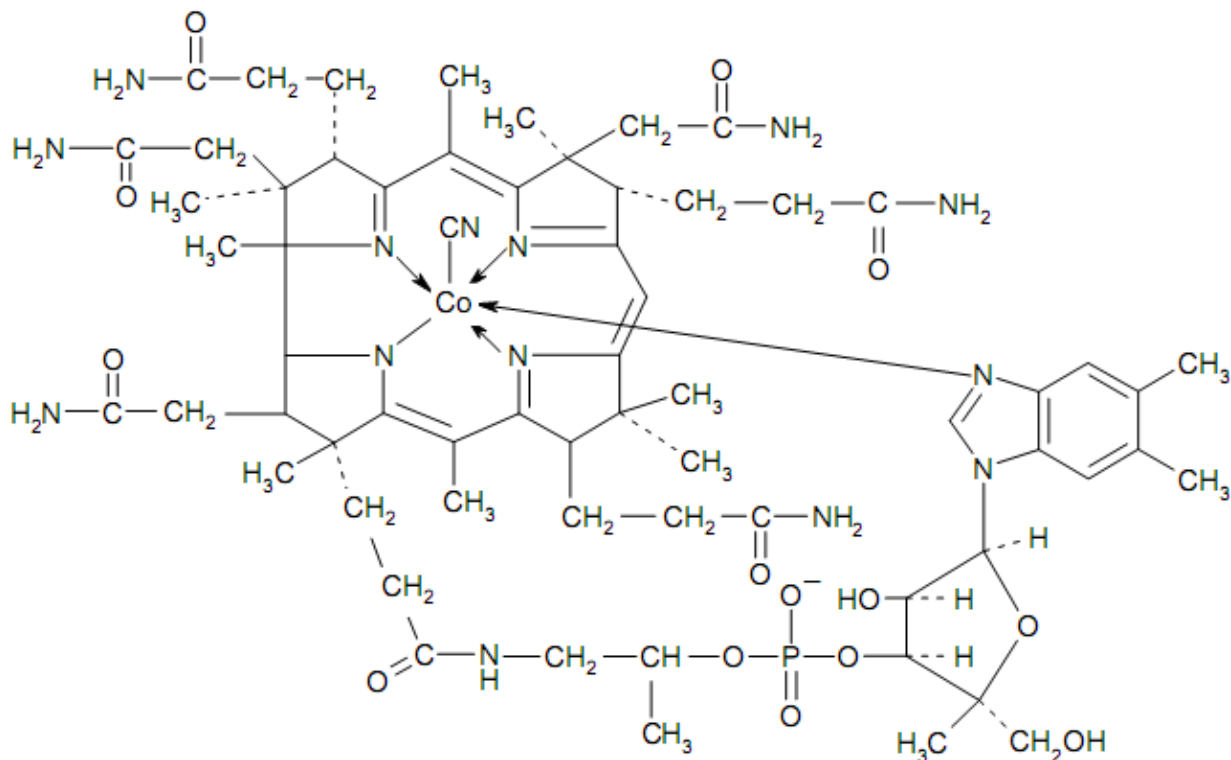
2.5. Итоговый контроль:

Оформленный студентом отчет и протокол анализа проверяется преподавателем.

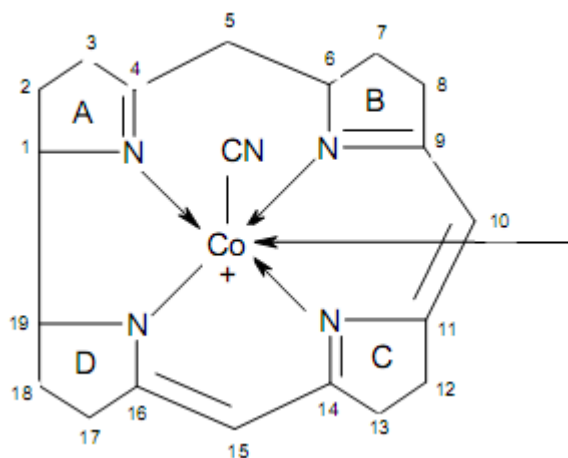
Студент проходит собеседование по контролю усвоения теоретических вопросов и овладению практическими умениями.

Представители группы

К лекарственным средствам данной группы относится **цианокобаламин, гидроксокобаламин, кобамамид**. По своей структуре витамин В12 – это кобальтовый комплекс нуклеотида бензимидазола и макроциклической корриновой системы:



Нуклеотидная часть молекулы включает нуклеиновое основание (5,6- диметилбензимидазол), углеводный фрагмент (рибоза) и остаток фосфорной кислоты. Корриновая система состоит из трех пирролиновых циклов (А, В, С) и одного пирролидинового (цикл D):



В центре этой системы находится атом кобальта, который связан координационными связями с гетероатомами азота трех пирролиновых циклов и четвертой ковалентной связью с атомом азота пирролидинового кольца D.

Кроме того, кобальт связан ковалентной связью с цианогруппой и координационной связью с гетероатомом азота 5,6-диметилбензимидазола нуклеотидной части молекулы. Связь кобальта с остатком кислоты фосфорной является электровалентной, т.е. положительный заряд кобальта частично нейтрализован отрицательным зарядом кислоты фосфорной. Таким образом, цианокобаламин представляет собой одновременно и хелат, и внутреннюю соль, где катионом является корриновый фрагмент, а анионом – нуклеотидная часть.

В корриновой части имеются три ацетамидных группы (в положениях 2, 7, 18) и четыре пропионамидных (по положениям 3, 8, 13, 17), а также 8 метильных групп. Причем в положении 17 амидная группа замещена остатком аминспирта.

Таким образом, нуклеотидная и корриновая части молекулы соединены между собой:

1) пептидной и сложной эфирной связью (через 1-аминопропанол-2, этерифицированный кислотой фосфорной). Поскольку последняя этерифицирована также рибозой, витамин В12 можно рассматривать и как диэфир;

2) координационной связью атома кобальта с гетероатомом азота бензимидазола;

3) электровалентной связью между остатком фосфорной кислоты и атомом кобальта.

В молекуле цианокобаламина имеется несколько ассиметрических атомов углерода, поэтому лекарственные вещества этой группы оптически активны (левовращающие).

Оксикобаламин отличается от цианокобаламина тем, что атом кобальта связан не с CN- группой, а с оксигруппой. И, кроме того, является солью (гидрохлоридом).

В кобамамиде атом кобальта соединен ковалентной связью не с CN- группой, а с β -5'-дезоксиаденозильным остатком [2].

Лабораторная работа

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма
Раствор витамина В12 для инъекций
Solutio Cyanocobalamini (Vitamini В12) pro injectionibus
Цианокобаламина – 30, 100, 200 или 500 мкг – 1 мл

Подлинность. Препарат разводят водой до содержания 0,002 % (20 мг в 1 л воды). Снимают УФ-спектр поглощения полученного раствора относительно воды в интервале от 260 до 560 нм через 10 нм. Параллельно снимают спектр стандартного образца. Вблизи предполагаемых максимумов спектр снимают через 2 нм. Результаты заносят в таблицу и используют для построения спектров в координатах $D - \lambda$. На миллиметровой бумаге строят на одном графике спектры стандартного и исследуемого образцов. Полученный спектр должен иметь максимумы поглощения при длинах волн 278 ± 1 нм, 361 ± 1 нм, 548 ± 2 нм.

Определение номинального объема. Проводится по методике ГФ XI, вып. 2, с. 141.

Определение механических включений. Проводится по методике РД 42-501-98 «Инструкция по контролю на механические включения инъекционных лекарственных средств».

Определение чистоты препарата спектрофотометрическим методом. Определяют оптическую плотность (D) раствора, приготовленного для количественного определения в кювете с толщиной слоя 10 мм при длинах волн 278 нм, 361 нм, 548 нм. Отношение D (361 нм) / D (548 нм) должно быть от 3,0 до 3,4; отношение D (361 нм) / D (278 нм) должно быть от 1,7 до 1,88.

Количественное определение. Препарат разводят водой до содержания около 0,02 мг цианокобаламина в 1 мл, измеряют оптическую плотность (D) полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 361 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используют воду. Содержание цианокобаламина X , мг в 1 мл препарата вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D \cdot V_1 \cdot 1000}{V \cdot 207 \cdot 100} = \frac{D \cdot V_1 \cdot 10}{V \cdot 207},$$

где V – объем препарата, взятый для разведения, мл;

V_1 – конечный объем раствора, мл;

207 – удельное поглощение $E_{1\%}^{1\text{см}}$ цианокобаламина при длине волны 361 нм.

Содержание $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$ (цианокобаламина) в 1 мл препарата соответственно должно быть 0,027–0,033 мг, 0,09–0,11 мг, 0,18–0,22 мг или 0,45–0,55 мг. [41]

Анализ производных индола

В медицинской практике находят широкое применение лекарственные препараты – производные индола (индометацин и др.). В процессе занятия, исходя из физических и химических свойств препаратов, необходимо освоить способы оценки качества изучаемых лекарственных препаратов.

Методические указания для студентов

1. Самоподготовка к занятию.

1.1. В процессе самоподготовки необходимо изучить:

- формулы, латинские, международные, русские и химические названия лекарственных веществ, производных индола, применяемых в медицинской практике;
- способы получения лекарственных веществ, производных индола, применяемых в медицинской практике;
- физико-химические свойства и реакции идентификации соединений, производных индола;
- методы испытания на чистоту лекарственных веществ, производных индола (общие примеси, специфические примеси);
- методы количественного определения лекарственных веществ, производных индола;
- условия хранения, формы выпуска и применение в медицинской практике лекарственных веществ, производных индола.

1.2. План самоподготовки:

Для овладения указанными знаниями студент должен изучить:

- материал лекций по теме занятия;
- теоретический материал данной методички;
- разделы рекомендуемой литературы;
- решить задачи, представленные в данной методичке.

1.3. Рекомендуемая литература:

А) Обязательная:

- Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч.: Ч.1. Общая фармацевтическая химия; Ч.2. Специальная фармацевтическая химия: Учеб. для вузов. – Пятигорск, 2003.
- Фармацевтическая химия: учеб. пособие / под ред. А.П. Арзамасцева. – 3-е изд., испр. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006.
- Государственная фармакопея РФ XII / «Издательство «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008.

Б) Дополнительная:

- Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Учебн. литерат. для студентов фармац. вузов и факультетов. / А.П. Арзамасцев, Э.Н. Аксенова, О.П. Андрианова и др. – М.: Медицина, 2001.

1.4. Контрольные вопросы:

1. Напишите латинское название и химические формулы лекарственных веществ – производных индола.
2. Какие способы получения лекарственных веществ производных индола Вам известны? Чего общего в их химической структуре и физических свойствах и в чем отличия?
3. Какова общая химическая структура производных индола?
4. Напишите структурные формулы производных индола и укажите общие функциональные группы в их структуре.
5. Какими качественными реакциями устанавливают подлинность производных индола? Напишите уравнения реакций.
6. Какими качественными реакциями можно отличить производные индола друг от друга?
7. Наличие каких примесей устанавливают у лекарственных веществ производных индола? Какие методы для этого используются?
8. Как количественно определяют производные индола?
9. Как применяют в медицинской практике производные индола?
10. Какие условия должны быть соблюдены при хранении производных индола?
11. Какие лекарственные формы производных индола Вам известны?

1.5. Задачи для самостоятельного решения: нет

2. Работа на занятии.

2.1. Объекты исследования: см.раздел «Лабораторная работа»

2.2. Цель занятия:

- изучить свойства, реакции идентификации и методы количественного определения лекарственных веществ, производных индола;
- приобрести практические навыки по оценке качества лекарственных веществ, производных индола, по внешнему виду, подлинности, испытаниям на чистоту и количественному содержанию;
- освоить методы количественного определения на примере лекарственных веществ, производных индола.

2.2.1. В процессе занятия студент должен закрепить следующие знания:

- формулы, латинские, международные, русские и химические названия лекарственных веществ, производных индола, применяемых в медицинской практике;
- способы получения лекарственных веществ, производных индола, применяемых в медицинской практике;
- физико-химические свойства и реакции идентификации соединений, производных индола;
- методы испытания на чистоту лекарственных веществ, производных индола (общие примеси, специфические примеси);
- методы количественного определения лекарственных веществ, производных индола;
- условия хранения и применение в медицинской практике лекарственных веществ, производных индола.

2.2.2. В процессе занятия студент должен приобрести следующие практические умения:

- выполнять реакции идентификации соединений, производных индола;
- выполнять испытания на чистоту лекарственных веществ, производных индола (общие примеси, специфические примеси);
- рассчитывать теоретический объем титранта для количественного определения;
- проводить количественное определение лекарственных веществ, производных индола;
- проводить расчет содержания действующих веществ в лекарственных препаратах;
- делать правильное заключение по результатам проведенного анализа.

2.3. План занятия:

1. Проверка подготовленности к занятию:
 - по билетам входного контроля;
 - по тестовым заданиям;
 - методом опроса;
 - решением ситуационных задач.
2. Коррекция исходного уровня знаний студентов и постановка задач.
3. Распределение индивидуальных заданий.
4. Самостоятельная работа и оформление протоколов.
5. Итоговый контроль.

2.4. Самостоятельная работа студентов:

Задание 1. Провести общие и частные реакции подлинности на лекарственные вещества производные индола.

Задание 2. Каждый студент получает для анализа индивидуальный препарат. Необходимо: выполнить фармакопейный анализ выданного индивидуального образца в соответствии с требованиями НД (по заданию преподавателя).

Задание 3. Оформить отчет и протокол анализа.

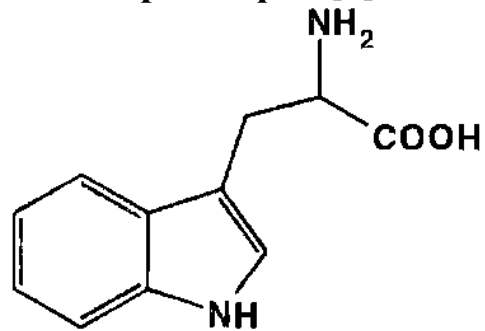
2.5. Итоговый контроль:

Оформленный студентом отчет и протокол анализа проверяется преподавателем.

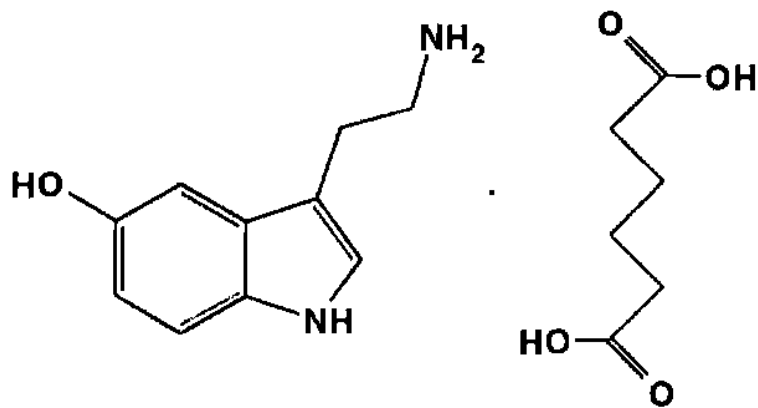
Студент проходит собеседование по контролю усвоения теоретических вопросов и овладению практическими умениями.

Представители группы

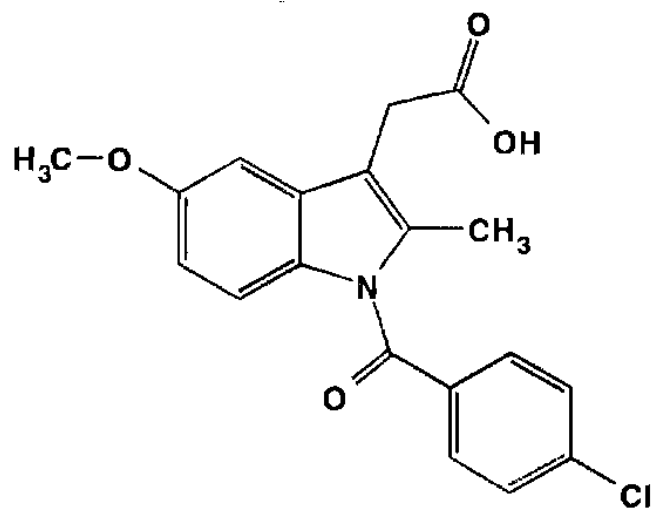
L-Триптофан [1]



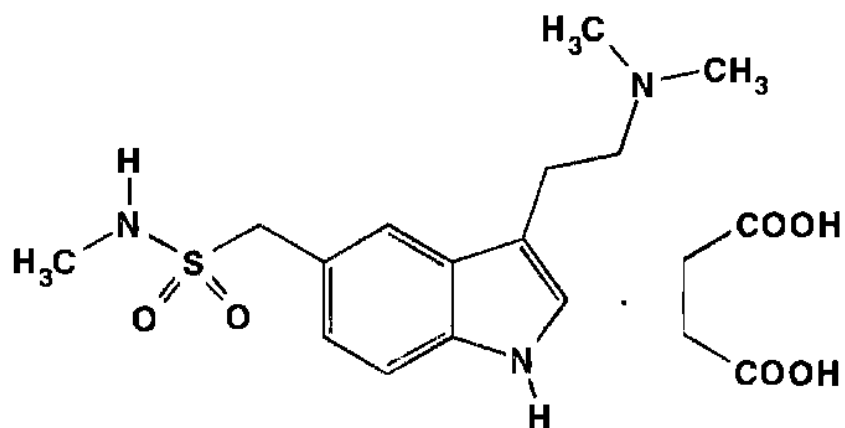
Серотонина адипинат [1]



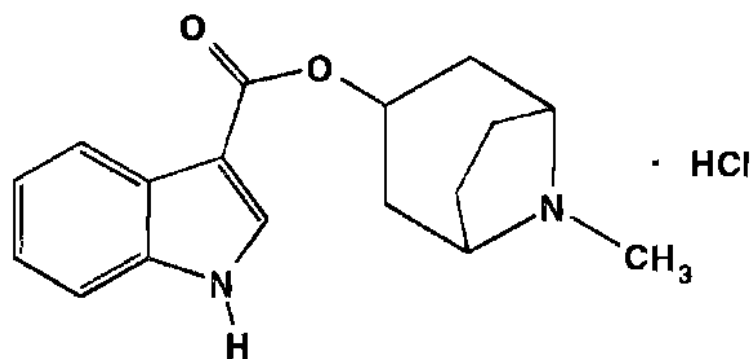
Индометацин [1]



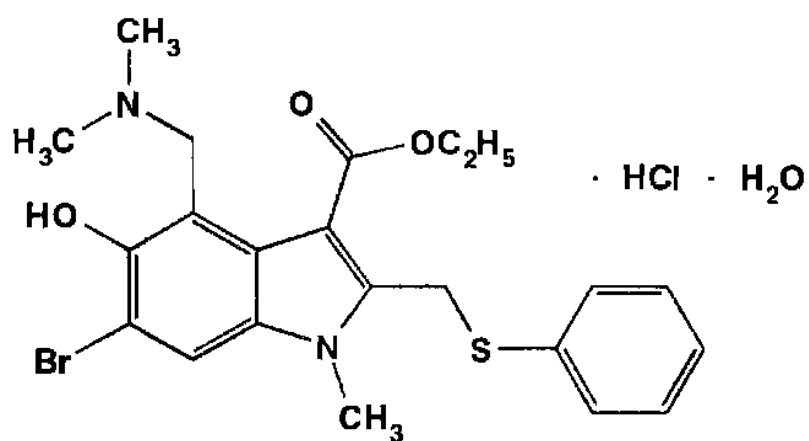
Суматриптан (Имигран) [1]



Трописетрон (Новобан) [1]



Арбидол [1]



Лабораторная работа

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма

Таблетки индометацина 0,025 г. (Tabulettae indometacini 0,025 g)

Подлинность.

1. Растворяют 0,1 г порошка растертых таблеток в 100 мл воды, содержащей 0,5 мл 1 М раствора гидроксида натрия. Раствор фильтруют. К 1 мл полученного раствора прибавляют 1 мл свежеприготовленного 0,1% раствора нитрита натрия и оставляют на 5 мин, после чего прибавляют 0,5 мл серной кислоты – появляется темно-желтое окрашивание.

2. К 1 мл раствора прибавляют 1 мл 0,1 % раствора нитрита натрия и через 5 минут – 0,5 мл концентрированной соляной кислоты. Появляется зеленое окрашивание.

3. К 0,5 г порошка растертых таблеток прибавляют 5 мл 0,1 М раствора гидроксида натрия, фильтруют. С фильтратом проводят реакции с хлоридом железа (III), сульфатом меди, нитратом кобальта.

Количественное определение.

1 вариант: удаляют оболочку с 4-5 таблеток индометацина, определяют среднюю массу таблеток с удаленной оболочкой.

Около 0,2 г (т.н.) порошка растертых таблеток, с которых предварительно удалена оболочка, растворяют в 20 мл этанола, предварительно нейтрализованного по фенолфталеину, и титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия до появления оранжево-желтого окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора гидроксида натрия соответствует 0,03578 г $C_{19}H_{16}ClNO_4$ (индометацина).

2 вариант: количество растертой массы таблеток, соответствующее 0,0500 г индометацина, смешивают с 60 мл 75 % этилового спирта. Смесь энергично встряхивают в течение 10 мин, после чего разводят 75% этиловым спиртом до 100,0 мл. Фильтруют через складчатый фильтр, отбрасывая первые порции фильтрата. 5,0 мл фильтрата разводят 75% этиловым спиртом до 100,0 мл.

Измеряют поглощение раствора для испытаний и РСО при длине волны 318 нм и толщине кюветы 1 см по отношению к растворителю (75% этиловый спирт).

Содержание индометацина X (%) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot b}{D_0 \cdot a_1},$$

где D_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;
 D_0 – оптическая плотность раствора РСО индометацина;
 a_0 – навеска РСО метронидазола, г;
 a_1 – навеска порошка растертых таблеток, г;
 b – средняя масса таблетки, г.

Содержание $C_6H_9N_3O_3$ (индометацина) в одной таблетке должно быть от 0,0225 до 0,0275 г.

Приготовление раствора РСО индометацина. 0,0500 г стандартной субстанции индометацина растворяют в 60 мл 75 % этилового спирта. Смесь энергично встряхивают в течение 10 мин, после чего разводят 75% этиловым спиртом до 100,0 мл. 5,0 мл полученного таким образом раствора разводят 75 % этиловым спиртом до 100,0 мл. [41]

Анализ производных имидазола и бензимидазола

В медицинской практике находят широкое применение лекарственные препараты – производные имидазола и бензимидазола. В процессе занятия, исходя из физических и химических свойств препаратов, необходимо освоить способы оценки качества изучаемых лекарственных препаратов.

Методические указания для студентов

1. Самоподготовка к занятию.

1.1. В процессе самоподготовки необходимо изучить:

- формулы, латинские, международные, русские и химические названия лекарственных веществ, производных имидазола и бензимидазола, применяемых в медицинской практике;
- способы получения лекарственных веществ, производных имидазола и бензимидазола, применяемых в медицинской практике;
- физико-химические свойства и реакции идентификации соединений, производных имидазола и бензимидазола;
- методы испытания на чистоту лекарственных веществ, производных имидазола и бензимидазола (общие примеси, специфические примеси);
- методы количественного определения лекарственных веществ, производных имидазола и бензимидазола;
- условия хранения, формы выпуска и применение в медицинской практике лекарственных веществ, производных имидазола и бензимидазола.

1.2. План самоподготовки:

Для овладения указанными знаниями студент должен изучить:

- материал лекций по теме занятия;
- теоретический материал данной методички;
- разделы рекомендуемой литературы;
- решить задачи, представленные в данной методичке.

1.3. Рекомендуемая литература:

А) Обязательная:

- Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч.: Ч.1. Общая фармацевтическая химия; Ч.2. Специальная фармацевтическая химия: Учеб. для вузов. – Пятигорск, 2003.
- Фармацевтическая химия: учеб. пособие / под ред. А.П. Арзамасцева. – 3-е изд., испр. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006.
- Государственная фармакопея РФ XII / «Издательство «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008.

Б) Дополнительная:

- - Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Учебн. литерат. для студентов фармац. вузов и факультетов. / А.П. Арзамасцев, Э.Н. Аксенова, О.П. Андрианова и др. – М.: Медицина, 2001.

1.4. Контрольные вопросы:

1. Напишите латинское название и химические формулы лекарственных веществ – производных имидазола и бензимидазола.
2. Какие способы получения лекарственных веществ производных имидазола и бензимидазола Вам известны? Чего общего в их химической структуре и физических свойствах и в чем отличия?
3. Какова общая химическая структура производных имидазола и бензимидазола?
4. Напишите структурные формулы представителей лекарственных веществ производных имидазола и бензимидазола и укажите общие функциональные группы в их структуре.
5. Какими качественными реакциями устанавливают подлинность лекарственных веществ производных имидазола и бензимидазола? Напишите уравнения реакций.
6. Какими качественными реакциями можно отличить производные имидазола и бензимидазола друг от друга?
7. Наличие каких примесей устанавливают у лекарственных веществ производных имидазола и бензимидазола? Какие методы для этого используются?
8. Как количественно определяют производные имидазола и бензимидазола?
9. Как применяют в медицинской практике производные имидазола и бензимидазола?
10. Какие условия должны быть соблюдены при хранении производных имидазола и бензимидазола?
11. Какие лекарственные формы производных имидазола и бензимидазола Вам известны?

1.5. Задачи для самостоятельного решения: нет

2. Работа на занятии.

2.1. Объекты исследования: см.раздел «Лабораторная работа»

2.2. Цель занятия:

- изучить свойства, реакции идентификации и методы количественного определения лекарственных веществ, производных имидазола и бензимидазола;
- приобрести практические навыки по оценке качества лекарственных веществ, производных имидазола и бензимидазола, по внешнему виду, подлинности, испытаниям на чистоту и количественному содержанию;
- освоить методы количественного определения на примере лекарственных веществ, производных имидазола и бензимидазола.

2.2.1. В процессе занятия студент должен закрепить следующие знания:

- формулы, латинские, международные, русские и химические названия лекарственных веществ, производных имидазола и бензимидазола, применяемых в медицинской практике;
- способы получения лекарственных веществ, производных имидазола и бензимидазола, применяемых в медицинской практике;
- физико-химические свойства и реакции идентификации соединений, производных имидазола и бензимидазола;
- методы испытания на чистоту лекарственных веществ, производных имидазола и бензимидазола (общие примеси, специфические примеси);
- методы количественного определения лекарственных веществ, производных имидазола и бензимидазола;
- условия хранения и применение в медицинской практике лекарственных веществ, производных имидазола и бензимидазола.

2.2.2. В процессе занятия студент должен приобрести следующие практические умения:

- выполнять реакции идентификации соединений, производных имидазола и бензимидазола;
- выполнять испытания на чистоту лекарственных веществ, производных имидазола и бензимидазола (общие примеси, специфические примеси);
- рассчитывать теоретический объем титранта для количественного определения;

- проводить количественное определение лекарственных веществ, производных имидазола и бензимидазола;
- проводить расчет содержания действующих веществ в лекарственных препаратах;
- делать правильное заключение по результатам проведенного анализа.

2.3. План занятия:

1. Проверка подготовленности к занятию:
 - по билетам входного контроля;
 - по тестовым заданиям;
 - методом опроса;
 - решением ситуационных задач.
2. Коррекция исходного уровня знаний студентов и постановка задач.
3. Распределение индивидуальных заданий.
4. Самостоятельная работа и оформление протоколов.
5. Итоговый контроль.

2.4. Самостоятельная работа студентов:

Задание 1. Провести общие и частные реакции подлинности на лекарственные вещества производные имидазола и бензимидазола.

Задание 2. Каждый студент получает для анализа индивидуальный препарат. Необходимо: выполнить фармакопейный анализ выданного индивидуального образца в соответствии с требованиями НД (по заданию преподавателя).

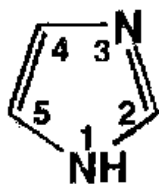
Задание 3. Оформить отчет и протокол анализа.

2.5. Итоговый контроль:

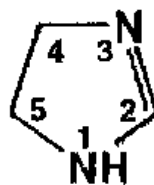
Оформленный студентом отчет и протокол анализа проверяется преподавателем.

Студент проходит собеседование по контролю усвоения теоретических вопросов и овладению практическими умениями.

Представители группы Производные имидазола и имидазолина [1]

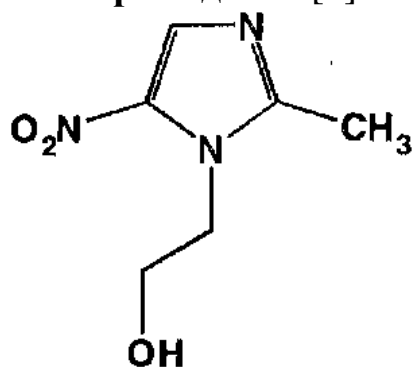


ИМИДАЗОЛ

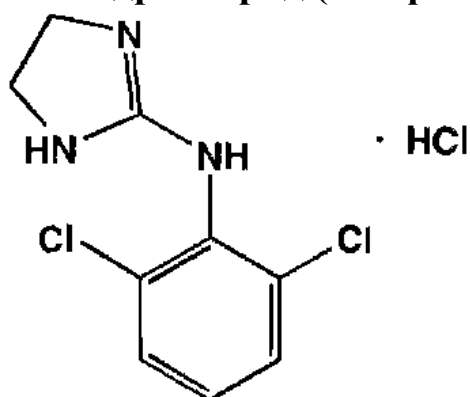


ИМИДАЗОЛИН

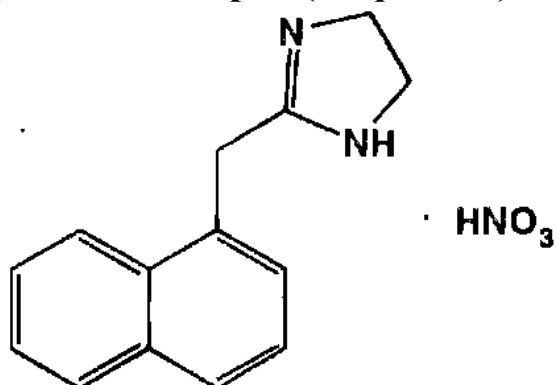
Метронидазол [1]



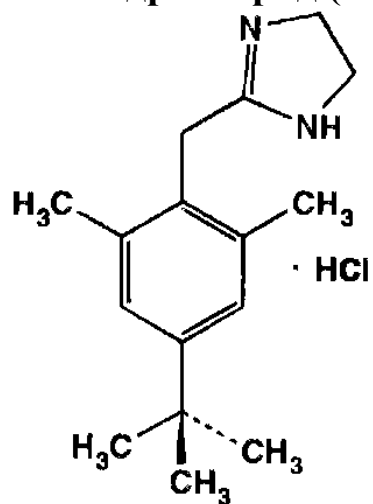
Клонидина гидрохлорид (Клофелин) [1]



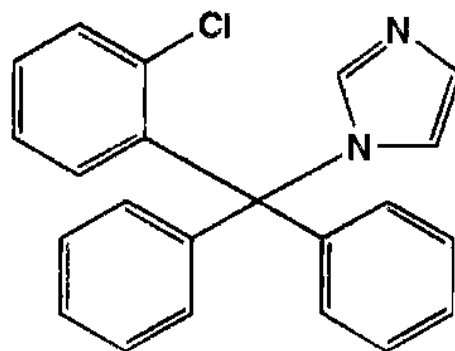
Нафазолина нитрат (Нафтизин) [1]



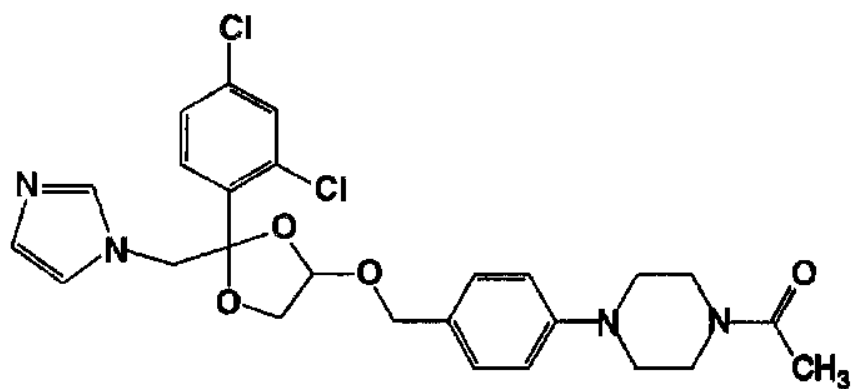
Ксилометазолина гидрохлорид (Галазолин) [1]



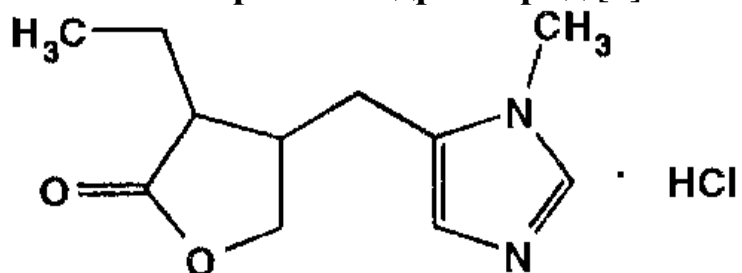
Клотримазол [1]



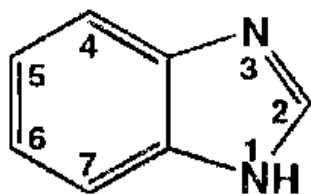
Кетоконазол [1]



Пилокарпина гидрохлорид [1]

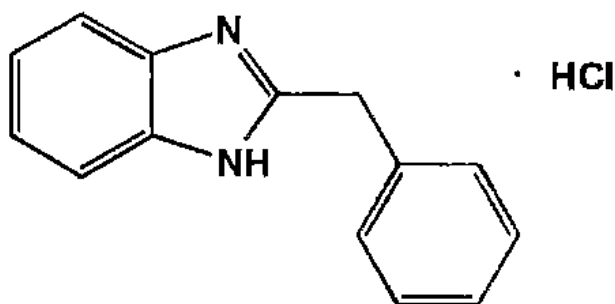


Производные бензимидазола [1]

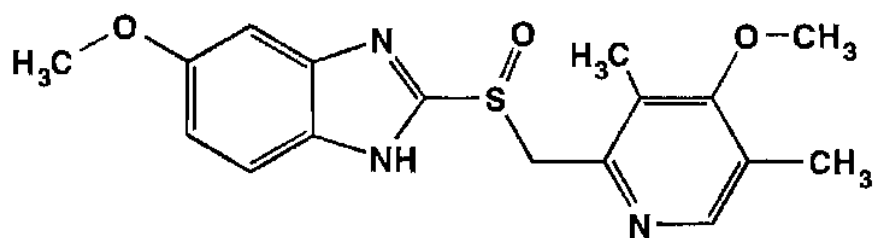


бензимидазол

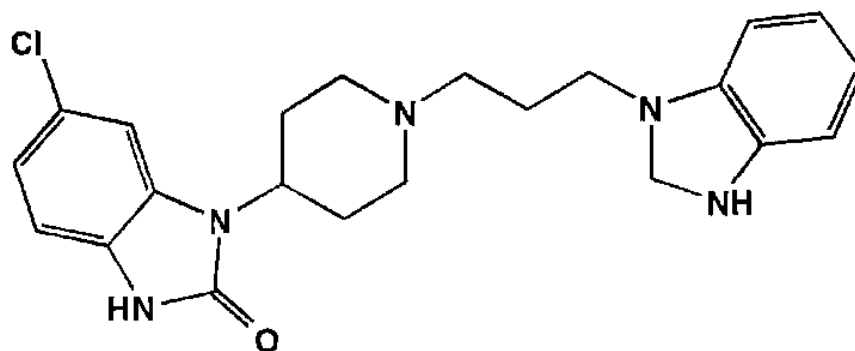
Бендазола гидрохлорид (дибазол) [1]



Омепразол [1]



Домперидон (мотилиум) [1]



Лабораторная работа

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма

Таблетки метронидазола 0,3 г (Tablettae metronidazoli 0,3 g)

Оценка качества по показателям. Оценить качество таблеток метронидазола по 0,3 г по показателям «Упаковка», «Маркировка», «Срок годности», «Описание», «Посторонние примеси», «Средняя масса и отклонение от средней массы». Испытания выполняются в соответствии с ФС 42-3444-97 и ОФС «Таблетки» ГФ XI, вып. 2, с. 154.

Подлинность.

1. Нагревают около 0,01 г лекарственного вещества на водяной бане в течение 5 мин с 0,01 г цинковой пыли, прибавляют 1 мл воды и 0,25 мл раствора кислоты хлороводородной (2 моль/л). Охлаждают раствор на льду, прибавляют 0,5 мл раствора натрия нитрита и удаляют избыток натрия нитрита добавлением 1 мл 1 % раствора мочевины. 0,5 мл полученного раствора прибавляют к смеси 0,5 мл щелочного раствора β -нафтола и 2 мл раствора натрия гидроксида; появляется оранжево-красное окрашивание.

2. 0,12 г порошка растертых таблеток помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 25 мл 1 М раствора кислоты хлороводородной, встряхивают в течение 5 мин. Доводят объем раствора до метки 1 М раствором кислоты хлороводородной, перемешивают и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,5 мл фильтрата и доводят объем раствора до метки 1 М раствором кислоты хлороводородной. УФ-спектр 0,002 % раствора препарата имеет минимум поглощения при 240 ± 2 нм и максимум поглощения при 277 ± 2 нм. В качестве раствора сравнения используют 1М раствор кислоты хлороводородной.

Количественное определение. Около 0,08 г (т.н.) порошка растертых таблеток помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл спирта 95 %, 10 мл 1 М раствора кислоты хлороводородной, 30 мл воды и встряхивают в течение 5 мин. Смешение сопровождается небольшим саморазогревом. После охлаждения доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Раствор фильтруют через бумажный фильтр, отбрасывая первые порции фильтрата. Этот раствор готовят один на всю группу.

1 мл фильтрата переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 25 мл спирта 95 %, 1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида, 2,5 мл фосфатного буфера с $\text{pH}=6,5$, 15 мл воды и перемешивают. После охлаждения доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 317 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Параллельно проводят измерение оптической плотности раствора РСО метронидазола.

Измерения проводят относительно раствора сравнения.

Содержание метронидазола в таблетке в г (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot b}{D_0 \cdot a_1},$$

где D_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

D_0 – оптическая плотность раствора РСО метронидазола;

a_0 – навеска РСО метронидазола, г (0,065 г);

a_1 – навеска порошка растертых таблеток, г (0,08 г);

b – средняя масса таблетки, г.

Содержание $C_6H_9N_3O_3$ (метронидазола) в одной таблетке должно быть от 0,238 г до 0,262 г.

Приготовление раствора РСО. Около 0,065 г (т.н.) метронидазола (ВФС 42-2283-93) помещают в мерную колбу на 100 мл, прибавляют 50 мл спирта 95 %, 10 мл 1М хлороводородной кислоты, 30 мл воды и встряхивают до растворения. После охлаждения саморазогревшегося раствора доводят объем до метки водой и перемешивают. 1 мл полученного раствора переносят в мерную колбу на 50 мл, прибавляют 25 мл спирта 95%, 1 мл 0,1 М раствора гидроксида натрия, 2,5 мл фосфатного буферного раствора с рН 6,5, 15 мл воды и перемешивают. После охлаждения доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Срок годности раствора 1 сут.

Приготовление раствора сравнения. 25,5 мл спирта 95 % помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида, 1 мл 0,1 М раствора кислоты хлороводородной, 2,5 мл фосфатного буфера с рН = 6,5, 15 мл воды и перемешивают. После охлаждения доводят объем раствора водой до метки и перемешивают [41].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма

Состав:

Бендазола гидрохлорида (дибазола).....	0,02 г
Сахара	0,25 г
Bendazoli hydrochloridi (dibazoli)	0,02 г
Saccari	0,25 g

Подлинность.

Дибазол.

1. К 0,03 г порошка прибавляют 1–2 капли 3 % спиртового раствора кобальта нитрата, появляется голубое окрашивание.

2. 0,03 г порошка растворяют в 2 мл воды, прибавляют 2–3 капли кислоты хлороводородной разведенной, 3–4 капли раствора йода (0,1 моль/л) и взбалтывают; образуется красновато-серебристый осадок.

Сахар. К 0,01 г порошка прибавляют 1–2 мл кислоты хлороводородной разведенной, несколько кристаллов резорцина и кипятят в течение 1 мин; появляется красное окрашивание (образование ауринового красителя).

Количественное определение.

Бендазола гидрохлорид (дибазол).

1. Около 0,1 г лекарственного вещества (т.н.) растворяют в 2 мл этанола, предварительно нейтрализованного по фенолфталеину, прибавляют 1 мл воды и титруют 0,02 М раствором натрия гидроксида до розового окрашивания, устойчивого в течение 30 секунд (индикатор – фенолфталеин). М.м. 244,73.

1 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида соответствует 0,004894 г $C_4H_{12}N_2 \cdot HCl$ (дибазола).

2. К 2–5 мл раствора (по указанию преподавателя) прибавляют 1 мл 1% раствора амидопиринна (индикатор) и титруют по каплям раствором серебра нитрата (0,05 моль/л) до появления синего окрашивания жидкости над осадком.

1 мл раствора серебра нитрата (0,05 моль/л) соответствует 0,01223 г $C_4H_{12}N_2 \cdot HCl$. [41]

Анализ производных тропана

В медицинской практике находят широкое применение лекарственные препараты – производные тропана. В процессе занятия, исходя из физических и химических свойств препаратов, необходимо освоить способы оценки качества изучаемых лекарственных препаратов.

Методические указания для студентов

1. Самоподготовка к занятию.

1.1. В процессе самоподготовки необходимо изучить:

- формулы, латинские, международные, русские и химические названия лекарственных веществ, производных тропана, применяемых в медицинской практике;
- способы получения лекарственных веществ, производных тропана, применяемых в медицинской практике;
- физико-химические свойства и реакции идентификации соединений, производных тропана;
- методы испытания на чистоту лекарственных веществ, производных тропана (общие примеси, специфические примеси);
- методы количественного определения лекарственных веществ, производных тропана;
- условия хранения, формы выпуска и применение в медицинской практике лекарственных веществ, производных тропана.

1.2. План самоподготовки:

Для овладения указанными знаниями студент должен изучить:

- материал лекций по теме занятия;
- теоретический материал данной методички;
- разделы рекомендуемой литературы;
- решить задачи, представленные в данной методичке.

1.3. Рекомендуемая литература:

А) Обязательная:

- Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч.: Ч.1. Общая фармацевтическая химия; Ч.2. Специальная фармацевтическая химия: Учеб. для вузов. – Пятигорск, 2003.
- Фармацевтическая химия: учеб. пособие / под ред. А.П. Арзамасцева. – 3-е изд., испр. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006.

– Государственная фармакопея РФ XII / «Издательство «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008.

Б) Дополнительная:

– Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Учебн. литерат. для студентов фармац. вузов и факультетов. / А.П. Арзамасцев, Э.Н. Аксенова, О.П. Андрианова и др. – М.: Медицина, 2001.

1.4. Контрольные вопросы:

1. Напишите латинское название и химические формулы лекарственных веществ – производных тропана.
2. Какие способы получения лекарственных веществ производных тропана Вам известны? Чего общего в их химической структуре и физических свойствах и в чем отличия?
3. Какова общая химическая структура производных тропана?
4. Напишите структурные формулы представителей лекарственных веществ производных тропана и укажите общие функциональные группы в их структуре.
5. Какими качественными реакциями устанавливают подлинность представителей лекарственных веществ производных тропана? Напишите уравнения реакций.
6. Какими качественными реакциями можно отличить производные тропана друг от друга?
7. Наличие каких примесей устанавливают у лекарственных веществ производных тропана? Какие методы для этого используются?
8. Как количественно определяют производные тропана?
9. Как применяют в медицинской практике производные тропана?
10. Какие условия должны быть соблюдены при хранении производных тропана?
11. Какие лекарственные формы производных тропана Вам известны?

1.5. Задачи для самостоятельного решения:

1) № 2.3.21. Приведите уравнения реакций количественного определения ингредиентов глазных капель: *Атропина сульфата 0,1; Натрия хлорида 0,08; Воды дистиллированной до 10 мл.*

Оцените качество приготовления лекарственной формы согласно приказу № 305, если на титрование атропина сульфата (M_r 694,8) в 1,0 мл раствора пошло 1,3 мл 0,02 М раствора гидроксида натрия ($K=1,01$). На титрование натрия хлорида (M_r 58,44) в 0,5 мл пошло 0,8 мл 0,1 М раствора серебра ($K=1,02$) [5].

2. Работа на занятии.

2.1. Объекты исследования: см. раздел «Лабораторная работа»

2.2. Цель занятия:

- изучить свойства, реакции идентификации и методы количественного определения лекарственных веществ, производных тропана;
- приобрести практические навыки по оценке качества лекарственных веществ, производных тропана, по внешнему виду, подлинности, испытаниям на чистоту и количественному содержанию;
- освоить методы количественного определения на примере лекарственных веществ, производных тропана.

2.2.1. В процессе занятия студент должен закрепить следующие знания:

- формулы, латинские, международные, русские и химические названия лекарственных веществ, производных тропана, применяемых в медицинской практике;
- способы получения лекарственных веществ, производных тропана, применяемых в медицинской практике;
- физико-химические свойства и реакции идентификации соединений, производных тропана;
- методы испытания на чистоту лекарственных веществ, производных тропана (общие примеси, специфические примеси);
- методы количественного определения лекарственных веществ, производных тропана;
- условия хранения и применение в медицинской практике лекарственных веществ, производных тропана.

2.2.2. В процессе занятия студент должен приобрести следующие практические умения:

- выполнять реакции идентификации соединений, производных тропана;
- выполнять испытания на чистоту лекарственных веществ, производных тропана (общие примеси, специфические примеси);
- рассчитывать теоретический объем титранта для количественного определения;
- проводить количественное определение лекарственных веществ, производных тропана;
- проводить расчет содержания действующих веществ в лекарственных препаратах;
- делать правильное заключение по результатам проведенного анализа.

2.3. План занятия:

1. Проверка подготовленности к занятию:
 - по билетам входного контроля;
 - по тестовым заданиям;
 - методом опроса;
 - решением ситуационных задач.
2. Коррекция исходного уровня знаний студентов и постановка задач.
3. Распределение индивидуальных заданий.
4. Самостоятельная работа и оформление протоколов.
5. Итоговый контроль.

2.4. Самостоятельная работа студентов:

Задание 1. Провести общие и частные реакции подлинности на лекарственные вещества производные тропана.

Задание 2. Каждый студент получает для анализа индивидуальный препарат. Необходимо: выполнить фармакопейный анализ выданного индивидуального образца в соответствии с требованиями НД (по заданию преподавателя).

Задание 3. Оформить отчет и протокол анализа.

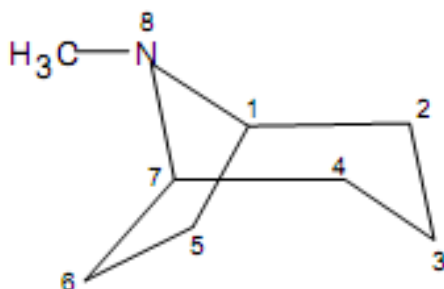
2.5.Итоговый контроль:

Оформленный студентом отчет и протокол анализа проверяется преподавателем.

Студент проходит собеседование по контролю усвоения теоретических вопросов и овладению практическими умениями.

Представители группы

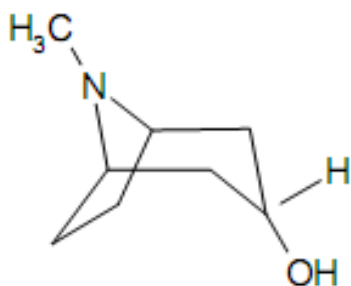
К данной группе лекарственных веществ относятся алкалоиды и их синтетические аналоги, в основе которых лежит структура тропана – 8-метил-8-азабицикло-[3,2,1]октана. Тропан – бициклическая конденсированная система, образованная пирролидином и пиперидином:



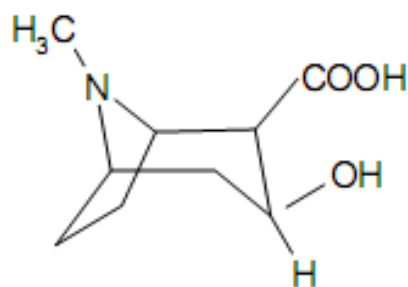
Тропан

Алкалоиды группы тропана разделяют на две подгруппы:

- 1) производные аминоспирта тропина (атропин, гиосциамин, скополамин)
- 2) производные оксиаминокислоты экгонина (кокаин):



тропин



ЭКГОНИН

В тропине спиртовая группа находится в аксиальном положении, а в экгонине – в экваториальном. Пространственное строение лекарственных веществ группы тропана имеет прямую связь с фармакологическим эффектом. Так производные тропина проявляют антихолинергическое действие, а кокаин (производный экгонина) – обладает местноанестезирующим и наркотическим эффектом. По химическому строению лекарственные вещества группы тропана являются сложными эфирами с различными органическими кислотами (троповой, миндальной, бензойной и др.). [2]

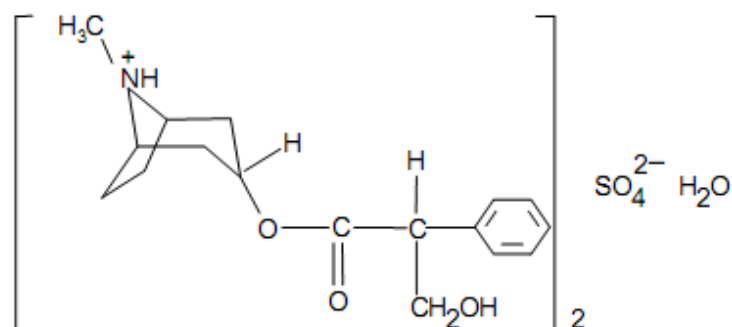
Производные аминокспирта тропина

Лекарственные вещества этой группы, преимущественно являющихся м-холиноблокаторами, в свою очередь можно подразделить на три подгруппы:

- 1) природного происхождения,
- 2) синтетические и полусинтетические, модифицированные по кислотному фрагменту,
- 3) синтетические, модифицированные по спиртовому и кислотному фрагментам [2].

Холиноблокаторы природного происхождения

Atropini sulfas. Атропина сульфат



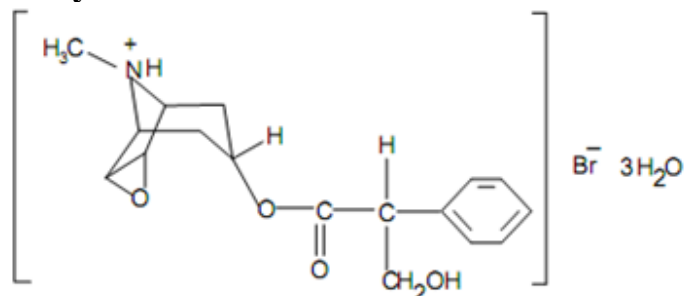
Тропинового эфира-d,1-троповой кислоты сульфат моногидрат или (R,S)-3-тропоилокситропана сульфат моногидрат

Белый кристаллический или зернистый порошок без запаха. Легко растворим в воде и спирте.

Лекарственные формы: порошок, таблетки, раствор 0,1% для инъекций, глазная мазь, глазные пленки.

Список А [2].

Scopolamini hydrobromidum. Скополамина гидробромид



Скопинового эфира l-троповой кислоты гидробромид тригидрат

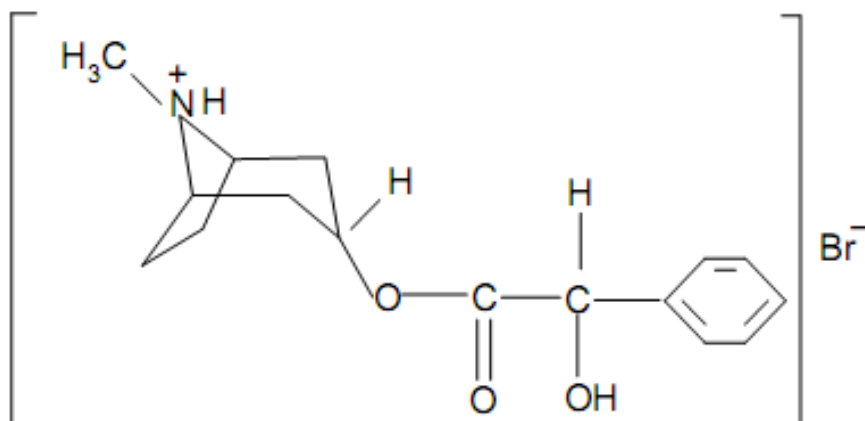
Бесцветные прозрачные кристаллы или белый кристаллический порошок. Легко растворим в воде, растворим в спирте.

Лекарственные формы: порошок, раствор 0,05% для инъекций.

Список А [2].

Синтетические и полусинтетические холиноблокаторы, модифицированные по кислотному фрагменту

Homatropini hydrobromidum. Гоматропина гидробромид



Тропинового эфира d,l-миндальной кислоты гидробромид

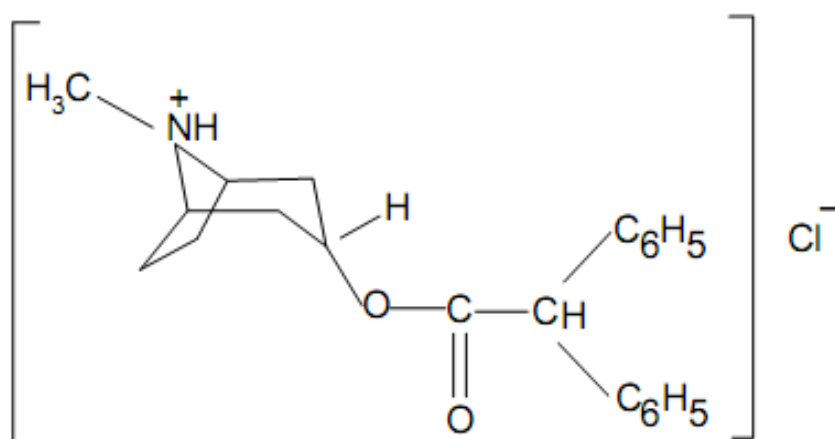
Белый кристаллический порошок без запаха.

Легко растворим в воде, трудно – в спирте.

Лекарственные формы: порошок, раствор 0,25%.

Список А [2].

Tropacinum. Тропацин



Тропинового эфира дифенилуксусной кислоты гидрохлорид

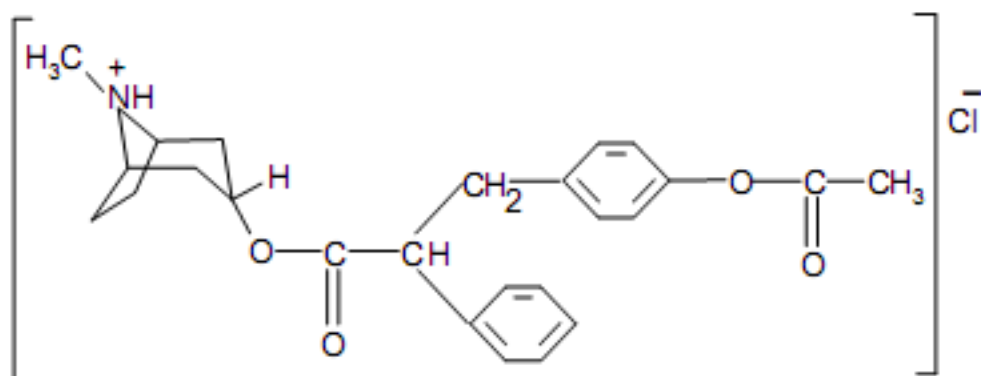
Белый или белый со слабым кремоватым оттенком кристаллический порошок.

Легко растворим в воде и спирте.

Лекарственная форма: таблетки.

Список А [2].

Troparphenum. Тропафен



Тропинового эфира α -фенил- β -(пара-ацетокифенил)-пропионовой кислоты гидрохлорид

Белый или белый со слабым серовато-кремоватым оттенком кристаллический порошок.

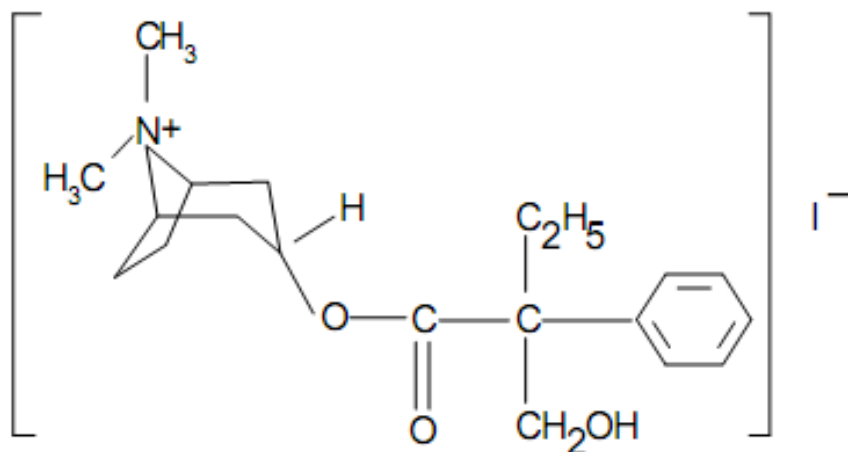
Легко растворим в воде и спирте.

Лекарственные формы: порошок и лиофилизированный порошок для инъекций (в ампулах по 0,02 тропифена в каждой).

Выраженный α -адреноблокатор; слабый холинолитик [2].

Синтетические холиноблокаторы, модифицированные по спиртовому и кислотному фрагментам

Troventolum. Тривентол



Тропинового эфира-d,1-(2-гидроксиметил-2-фенил)масляной кислоты йодметилат

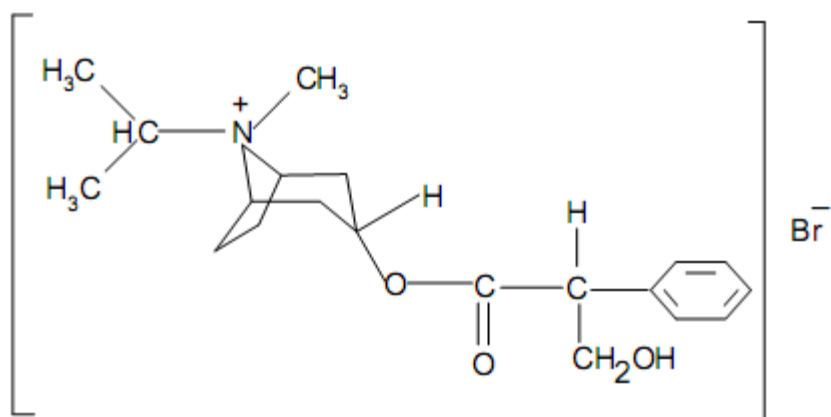
Белый или белый со слабым желтоватым оттенком кристаллический порошок.

Мало растворим в воде, практически не растворим в эфире и хлороформе.

Аэрозольные баллоны с дозатором.

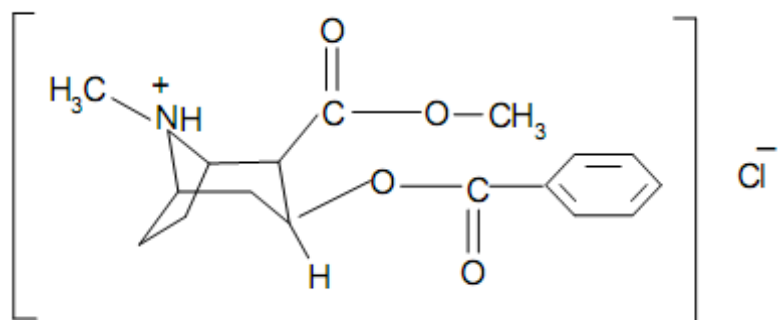
Бронхорасширяющее средство [2].

Atroventum. Атровент



Производные оксиаминокислоты эггонина

Cocaini hydrochloridum. Кокаина гидрохлорид



Метилового эфира бензоилэггонина гидрохлорид

Бесцветные игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха.

Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте.

Лекарственная форма: порошок.

Список А [2].

Лабораторная работа

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма

Раствор атропина сульфата 0,1 % для инъекций (Solutio Atropini sulphatis 0,1% pro injectionibus)

Состав:

Атропина сульфата..... 1,0;
Раствора кислоты хлороводородной (0,1 моль/л).....10 мл;
Воды для инъекций до 1 л

Подлинность.

1. 5 мл препарата на фарфоровой чашке выпаривают на водяной бане досуха. К сухому остатку прибавляют 8 капель концентрированной азотной кислоты и вновь выпаривают на водяной бане досуха, охлаждают. К остатку прибавляют 5–6 капель спиртового раствора калия гидроксида (0,5 моль/л) и 1–2 мл ацетона. Появляется фиолетовое окрашивание, исчезающее при стоянии (атропина сульфат).

2. К 1 мл препарата прибавляют 2–3 капли раствора бария хлорида, образуется белый осадок (сульфат-ион).

Количественное определение. 0,2 мл препарата помещают в делительную воронку, прибавляют (пипеткой) 0,5 мл воды, 0,5 мл буферного раствора (рН 4,5), 1 мл 1 % раствора пикриновой кислоты, 10 мл хлороформа и экстрагируют в течение 30 сек. После разделения слоев хлороформный экстракт (нижний слой) сливают через небольшой ватный тампон, вставленный в воронку, отбрасывая первые 1,5–2 мл.

У экстракта измеряют оптическую плотность при длине волны 364 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения применяют хлороформ.

Параллельно в тех же условиях проводят определение оптической плотности хлороформного экстракта, полученного по этой же методике из 0,2 мл стандартного раствора атропина сульфата.

Содержание атропина сульфата в 1 мл препарата (X, г) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot 0,001}{D_0},$$

где D_1 – оптическая плотность исследуемого раствора;

D_0 – оптическая плотность стандартного раствора.

Согласно ФС содержание атропина сульфата в 1 мл препарата должно быть 0,0009-0,0011 г.

Приготовление стандартного раствора атропина сульфата. 0,1000 г (т.н.) атропина сульфата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 25–30 мл воды, прибавляют 1 мл кислоты хлороводородной (0,1 моль/л) и доводят объем раствора водой до метки. 1 мл стандартного раствора содержит 0,001 г атропина сульфата [41].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма

Tabulettae «Bellalginum»

Таблетки «Беллалгин»

ФС 42-1731-92

Состав на одну таблетку:

Анальгина.....	0,250 г
Анестезина	0,250 г
Натрия гидрокарбоната.....	0,100 г

Экстракта красавки (белладонны) густого с содержанием алкалоидов в пересчете на гиосциамин 1,5 % - 0,015 г (ГФ X, ст. 255; импорт)

Вспомогательных веществ (крахмал картофельный, тальк, кислота стеариновая, тальк, эмульсия силиконовая КЭ-10-12, масло вазелиновое) до получения таблетки массой 0,72 г

Описание. Таблетки от светло-бурого до буровато-желтого с вкраплениями цвета. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ XI, вып. 2, с. 154.

Подлинность.

1. К 0,2 г порошка растертых таблеток прибавляют 5 мл спирта 95%, 1 мл кислоты хлородородной разведенной, взбалтывают и фильтруют. К фильтрату прибавляют 5 мл 0,1 моль/л раствора калия йодата; появляется малиновое окрашивание. При дальнейшем прибавлении реактива окраска усиливается и выпадает бурый осадок.

2. 0,05 г порошка растертых таблеток, смоченные по каплям кислотой хлороводородной разведенной до прекращения выделения углекислоты, после прибавления 2 мл воды дают характерную реакцию на ароматические первичные амины.

3. 0,5 г порошка растертых таблеток дают характерную реакцию А на гидрокарбонаты.

4. Препарат дает характерную реакцию Б на натрий.

5. 1 г порошка растертых таблеток обрабатывают водой 2 раза по 5 мл и фильтруют в делительную воронку. Водные извлечения обрабатывают 10 мл хлороформа, взбалтывая 2 мин; хлороформ, содержащий следы анестезина, отбрасывают. К водному извлечению прибавляют 0,5 мл раствора натрия гидроксида и взбалтывают с 10 мл хлороформа в течение 5 мин. Хлороформные извлечения переносят в другую делительную воронку и взбалтывают с 10 мл 1% раствора кислоты хлороводородной. К хлороводородному извлечению прибавляют 1 мл раствора натрия гидроксида, 10 мл хлороформа и взбалтывают в течение 3 мин. Затем хлороформные извлечения отделяют и хлороформ отгоняют на водяной бане. К остатку прибавляют 1 мл кислоты азотной концентрированной и выпаривают на водяной бане досуха. Остаток охлаждают и смачивают 0,2 мл 0,5 моль/л спиртового раствора калия гидроксида и 0,4 мл ацетона; появляется быстроисчезающее фиолетовое окрашивание.

Определение средней массы, распадаемости, талька, прочности таблеток на истирание и другие требования. Выдерживают требования, указанные в ГФ XI, вып. 2, с. 154.

Испытание на микробиологическую чистоту. Испытание проводится в соответствии с требованиями, указанными в ГФ XI, вып. 2, с. 193. Наличие числа бактерий в 1 г препарата не более 5000, дрожжевых и плесневых грибов (суммарно) - не более 100.

Не допускается наличие бактерий семейства Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*.

Количественное определение.

Около 1,5 г (точная масса) порошка растертых таблеток обрабатывают на фильтре эфиром порциями по 10 мл до отсутствия пятна после испарения 0,25 мл последней эфирной вытяжки. Эфирные извлечения отгоняют, остаток растворяют в 10 мл кислоты хлороводородной разведенной при нагревании на теплой водяной бане и охлаждают.

Раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора водой до метки, тщательно перемешивают и фильтруют. В 25 мл фильтрата проводят определение, как указано в статье «Нитритометрия» (ГФ XI, вып. I, с. 190). В качестве внутреннего индикатора используют тропеолин 00 в смеси с метиленовым синим.

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия нитрита соответствует 0,01652 г $C_9H_{11}NO_2$ (анестезина), которого должно быть от 0,237 до 0,262 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

Остаток на фильтре, не растворившийся в эфире, переносят с помощью спирто-водной смеси в соотношении 1:1 (по объему) в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют и доводят объем раствора этой же смесью до метки, перемешивают, фильтруют и заполняют бюретку приготовленным раствором.

В колбу для титрования вносят 25 мл 0,01 моль/л раствора йода или калия йодата, 1 г калия йодида, 4 мл 1 моль/л раствора кислоты серной и выделившийся йод тотчас титруют приготовленным раствором до обесцвечивания (индикатор - раствор крахмала).

1 мл 0,01 моль/л раствор йода или калия йодата соответствует 0,001757 г с $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S \cdot H_2O$ (анальгина), которого должно быть от 0,237 до 0,262 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

Около 0,7 г (точная масса) порошка растертых таблеток растворяют в 15 мл воды и фильтруют. Колбу и фильтр промывают водой 2 раза по 5 мл, присоединяя их к основному фильтрату, и титруют 0,1 моль/л раствором кислоты хлороводородной (индикатор - метиловый оранжевый).

1 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной соответствует 0,008401 г $NaHCO_3$ (натрия гидрокарбоната), которого должно быть от 0,09 до 0,11 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

Около 1,5 г (точная масса) порошка растертых таблеток помещают в стакан вместимостью 50 мл, смачивают 10 каплями раствора аммония гидроксида, размешивают стеклянной палочкой до получения однородной массы, прибавляют 30,0 г натрия сульфата безводного, вновь тщательно размешивают до образования однородной порошкообразной массы и извлекают эфиром 5 раз по 5 мл.

Эфирные извлечения фильтруют через 2,0 г натрия сульфата безводного в колбу вместимостью 100 мл и выпаривают досуха.

Остаток растворяют в 20 мл хлороформа, переносят в делительную воронку, прибавляют 20 мл буферного раствора с рН 7,5, 1,2 мл раствора бромтимолового синего и извлекают в течение 10 мин.

Хлороформные извлечения отделяют в мерную колбу вместимостью 100 мл. Извлечения хлороформом повторяют еще 2 раза, по 20 мл каждый раз. Затем в колбу прибавляют 25 мл раствора кислоты борной, доводят объем раствора 95% этанолом до метки, перемешивают и измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 436 нм, в кювете с толщиной слоя 10 мм.

В качестве раствора сравнения используют хлороформ.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора рабочего стандартного образца (PCO) атропина.

Содержание суммы алкалоидов в одной таблетке в граммах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot 2 \cdot b}{D_0 \cdot a_1 \cdot 100} = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot b}{D_0 \cdot a_1 \cdot 50},$$

где D_1 - оптическая плотность испытуемого раствора;

D_0 - оптическая плотность раствора РСО атропина;

a_1 - навеска препарата, в г;

b - средняя масса таблетки, в г;

a_0 - навеска РСО, в г.

Содержание алкалоидов в пересчете на гиосциамин должно быть от 0,00019 до 0,00026 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

Примечания:

1. Приготовление раствора РСО атропина. Около 0,0263 г (точная масса) атропина сульфата (ФС 42- 2615-89), высушенного при 105°C до постоянной массы (что соответствует 0,0225 г атропина-основания), растворяют в воде в мерной колбе вместимостью 100 мл. 2 мл полученного раствора помещают в делительную воронку, прибавляют 8 мл воды, 0,5 мл раствора аммония гидроксида и извлекают эфиром 3 раза по 20 мл. Эфирные извлечения последовательно фильтруют через 2,0 г натрия сульфата безводного в колбу вместимостью 100 мл. Эфир осторожно отгоняют на водяной бане. Остаток растворяют в 20 мл хлороформа, переносят в делительную воронку и далее поступают так, как это указано при проведении определения в таблетках. Раствор используют свежеприготовленным.

2. Приготовление буферного раствора рН 7,5. 7,5 мл 0,1 моль/л раствора кислоты лимонной помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора 0,2 моль/л раствором натрия фосфата двузамещенного до метки. Раствор годен в течение 3 мес.

3. Приготовление 0,2 моль/л раствора натрия фосфата двузамещенного. Натрия фосфат двузамещенный дважды перекристаллизовывают из воды и сушат до постоянной массы в эксикаторе над кальция хлоридом. 35,60 г натрия фосфата перекристаллизованного растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1 л. Раствор годен в течение 2 мес.

4. Приготовление 0,1 моль/л раствора кислоты лимонной. Кислоту лимонную дважды перекристаллизовывают из воды и сушат между листами фильтровальной бумаги, меняя последнюю до тех пор, пока отдельные кристаллы не перестанут прилипать к стеклянной палочке. 21,01 г кислоты лимонной перекристаллизованной растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1 л. Раствор годен в течение 2 мес.

5. Приготовление раствора бромтимолового синего. 0,15 г бромтимолового синего и 0,15 г натрия карбоната безводного растворяют в воде при нагревании на водяной бане и доводят объем раствора водой до 100 мл. Раствор годен в течение 1 мес.

6. Приготовление раствора кислоты борной. 0,5 г кислоты борной растворяют при нагревании на водяной бане в смеси, состоящей из 25 мл 95% этанола и 20 мл воды, охлаждают и доводят объем раствора 95% этанола до 250 мл. Раствор годен в течение 6 мес [19].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма

Состав:

Атропина сульфата.....	0,01 г
Натрия хлорида.....	0,08 г
Воды очищенной	до 10 мл
Atropini sulphatis	0,01g
Natrii chloridi	0,08 g
Aqua purificata	ad 10 ml

Подлинность.

1. 5 мл препарата на фарфоровой чашке выпаривают на водяной бане досуха. К сухому остатку прибавляют 8 капель концентрированной азотной кислоты и вновь выпаривают на водяной бане досуха, охлаждают. К остатку прибавляют 5–6 капель спиртового раствора калия гидроксида (0,5 моль/л) и 1–2 мл ацетона. Появляется фиолетовое окрашивание, исчезающее при стоянии (атропина сульфат).
2. К 1 мл препарата прибавляют 2–3 капли раствора бария хлорида, образуется белый осадок (сульфат-ион).
3. К 1 капле препарата прибавляют по 1 капле кислоты азотной разведенной и раствора серебра нитрата; образуется белый творожистый осадок (хлорид-ион).
4. К 2 каплям препарата прибавляют 1 каплю раствора пикриновой кислоты; через несколько минут по краю капли образуются желтые игольчатые кристаллы, собранные в пучки (натрия пикрат); в центре капли образуются сrostки из тонких пластинок бледно-желтого цвета (атропина пикрат).

Количественное определение.

Атропина сульфат. 5 мл препарата помещают в колбу для титрования, прибавляют 2–3 мл хлороформа, 5–7 капель раствора фенолфталеина и титруют раствором натрия гидроксида (0,01 моль/л), хорошо перемешивая содержимое колбы, до розового окрашивания водного слоя. М.м. атропина сульфата водного 694,80.

Натрия хлорид. 1 мл препарата помещают в колбу для титрования, прибавляют 5 мл воды, 1 каплю раствора калия хромата и титруют раствором серебра нитрата (0,05 моль/л) до появления красноватого осадка. М.м. натрия хлорида 58,44 [6;19;41].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма (порошок)

Состав:

Атропина сульфата.....	0,0005
Димедрола	0,02
Глюкозы.....	0,25

Подлинность димедрола определяют, используя реакцию взаимодействия с концентрированной кислотой серной с образованием ониевого соединения желтого цвета, которые при добавлении воды разрушаются, наблюдается исчезновение окраски и выпадает осадок дифенилкарбинола.

При количественном определении глюкозы рефрактометрическим методом в расчетной формуле не учитывают содержание атропина сульфата, так как его содержание в испытуемом растворе (0,0005 г в 2 мл) на два порядка меньше 5%.

Описание (ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ): белый кристаллический порошок.

Подлинность.

Атропина сульфат.

1. К 0,1 г порошка прибавляют 2-3 мл воды, 0,1 мл раствора аммония гидроксида, 2-3 мл эфира и взбалтывают 1 мин. Эфирный слой отделяют, переносят в фарфоровую чашку и эфир отгоняют.

К сухому остатку добавляют 1 мл кислоты азотной концентрированной и вновь выпаривают на водяной бане, после охлаждения к сухому остатку добавляют 1 мл ацетона и 0,2 мл 0,5 моль/л этанольного раствора калия (или натрия) гидроксида. Появляется фиолетовое окрашивание (реакция Витали-Морена).

2. Растворяют 0,15 г порошка в 1 мл воды, прибавляют 0,1 мл раствора бария хлорида. Образуется белый осадок, нерастворимый в разведенных минеральных кислотах (сульфат-ион).

Димедрол. К 0,05 г порошка прибавляют 0,3 мл кислоты серной концентрированной. Появляется желтое окрашивание, исчезающее при добавлении 0,2 мл воды.

Глюкоза.

1. К 0,02 г порошка прибавляют по 1 мл воды и реактивов Фелинга № 1 и № 2, нагревают до кипения. Образуется кирпично-красный осадок.

2. К 0,01 г порошка прибавляют 1-2 мл кислоты хлороводородной разведенной, несколько кристаллов резорцина и кипятят 1 мин. Появляется красное окрашивание.

Количественное определение.

Димедрол. Растворяют 0,1 г (точная навеска – (b)) порошка в 5 мл свежепрокипяченной охлажденной воды, прибавляют 3 мл 0,02 моль/л раствора серебра нитрата, 1 мл раствора железоаммониевых квасцов (ЖАК) и избыток серебра нитрата оттитровывают 0,02 моль/л раствором аммония тиоцианата до желтовато-розового окрашивания.

1 мл 0,02 моль/л раствора серебра нитрата соответствует 0,005836 г димедрола.

$$X = \frac{(V_{\text{изб. AgNO}_3} \cdot k_1 - V_{\text{NH}_4\text{SCN}} \cdot k_2) \cdot T \cdot P_{\text{проп.}}}{b}$$

Димедрол и атропина сульфат. Алкалиметрический метод. Растворяют 1,0 г (точная навеска – (a)) порошка в 5 мл свежепрокипяченной охлажденной воды, прибавляют 2-3 мл хлороформа и титруют 0,02 моль/л раствором натрия гидроксида при взбалтывании до розового окрашивания водного слоя (индикатор – фенолфталеин).

1 мл 0,02 моль/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,006948 г атропина сульфата.

Содержание атропина сульфата в порошке рассчитывают по разности:

$$X = \frac{\left[V_{\text{NaOH}} \cdot k_3 - \frac{(V_{\text{изб. AgNO}_3} \cdot k_1 - V_{\text{NH}_4\text{SCN}} \cdot k_2) \cdot a}{b} \right] \cdot T \cdot P_{\text{проп.}}}{a}$$

Глюкоза. Метод рефрактометрии. Около 0,2 г порошка (точная масса) растворяют в 1,5 мл воды, объём раствора доводят водой до 2 мл и определяют показатель преломления раствора и воды на рефрактометре.

Содержание глюкозы (X) в граммах вычисляют по формуле:

$$X_{\text{глюк.}} (\text{г}) = \frac{[(n - n_0) - C_1 F_1] \cdot V \cdot P_{\text{проп.}} \cdot 1,11}{F_{\text{глюк.}} \cdot a \cdot 100},$$

где n - показатель преломления анализируемого раствора при 20°C :

n_0 - показатель преломления воды очищенной при 20°C ;

F_1 - фактор прироста показателя преломления раствора димедрола, равный 0,00220;

P - масса порошка по прописи, в г;

$F_{\text{глюк.}}$ - фактор прироста показателя преломления раствора безводной глюкозы, равный 0,00142;

1,11 – коэффициент пересчета на водную глюкозу при содержании 10% влаги в препарате;

C_1 - концентрация димедрола в анализируемом растворе, в %;

a - точная масса порошка, взятого для приготовления раствора, в г;

V - объем воды, взятый для приготовления раствора, в мл. [6;13;19]

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма

Состав:

Скополамина гидробромида	0,01 г
Натрия хлорида.....	0,09 г
Воды очищенной	до 10 мл
Scopolamini hydrobromidi	0,01 g
Natrii chloride.....	0,08 g
Aqua purificata	ad 10 ml

Подлинность.

1. Выпаривают 4–5 капель препарата на фарфоровой чашке досуха. К сухому остатку прибавляют 15–20 капель кислоты азотной концентрированной и вновь выпаривают. После охлаждения к сухому остатку прибавляют 1 мл ацетона и 2–3 капли спиртового раствора калия гидроксида (0,5 моль/л). Появляется фиолетовое окрашивание (скополамина гидробромид).

2. К 5–10 каплям препарата прибавляют 2–3 капли кислоты хлороводородной разведенной, 2 капли раствора хлорамина и 0,5 мл хлороформа, взбалтывают. Хлороформный слой окрашивается в желто-бурый цвет (бромид-ион).

3. К нескольким каплям препарата прибавляют 3 капли кислоты азотной разведенной и 2–3 капли раствора серебра нитрата; образуется бледно-желтый осадок (хлорид-ион и бромид-ион).

4. На предметное стекло помещают 1 каплю препарата и рядом 1 каплю пикриновой кислоты, капли соединяют. Под микроскопом наблюдают характерную форму кристаллов (ион натрия и скополамин).

Количественное определение.

Скополамина гидробромид. К 5 мл препарата прибавляют 2 мл хлороформа, 3–5 капель раствора фенолфталеина и титруют раствором натрия гидроксида (0,01 моль/л) при взбалтывании до розового окрашивания водного слоя. М.м. скополамина гидробромида 438,30.

Скополамина гидробромид и натрия хлорид. К 1 мл препарата прибавляют 1–2 капли раствора бромфенолового синего, по каплям кислоту уксусную разведенную до зеленовато-желтого окрашивания и титруют раствором серебра нитрата (0,05 моль/л) до фиолетового окрашивания. М.м. натрия хлорида 58,44.

Содержание скополамина гидробромида и натрия хлорида в граммах рассчитывают по формулам [6;13;41].

$$X_{\text{скоп}} = T_{\text{скоп}/\text{NaOH}} \cdot V_{\text{NaOH}} \cdot K \cdot P / a \text{ (5 мл)}$$

$$X_{\text{NaCl}} = T_{\text{NaCl}/\text{AgNO}_3} \cdot \left(V_{\text{AgNO}_3} - V_{\text{NaOH}} / 5 \cdot 5 \right) \cdot P / a \text{ (1 мл)}$$

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: *Тропацин (Хлоргидрат тропинового эфира дифенилуксусной кислоты) субстанция*

Mr 371,87

Подлинность.

1. Растворяют 0,02 г препарата в 5 мл воды, прибавляют 0,5 мл раствора нитрата серебра и 1 мл азотной кислоты. Выпадает белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

2. В фарфоровой чашке 0,01 г препарата смачивают 2 каплями концентрированной азотной кислоты и выпаривают на водяной бане досуха. К желтоватому остатку прибавляют 2 капли 0,5 н. спиртового раствора едкого кали. Появляется фиолетовое окрашивание.

3. В 2 мл спирта растворяют 0,1 г препарата и прибавляют 10 мл 1%-ного спиртового раствора пикриновой кислоты, перемешивают и оставляют стоять в течение 2—3 часов. Выпавший кристаллический желтый осадок отфильтровывают, промывают 2—3 раза по 2 мл спирта, затем один раз 2 мл эфира, высушивают и определяют температуру плавления, которая должна быть в пределах 197-199 °С.

Количественное определение. Около 0,4 г препарата (точная навеска) растворяют в 10 мл спирта в колбе емкостью 100—150 мл, прибавляют 30 мл 0,5 н спиртового раствора едкой щелочи и кипятят (на водяной бане) с обратным холодильником в течение 2 часов. Затем присоединяют колбу к прямому холодильнику и отгоняют спирт досуха (на водяной бане). Сухой остаток растворяют в 10 мл разбавленной соляной кислоты, переносят в делительную воронку, смывая колбу 3 раза по 5 мл воды, и извлекают 3 раза эфиром (20, 15 и 10 мл). Соединенные эфирные вытяжки промывают несколько раз водой до исчезновения реакции на хлор-ион (проба с нитратом серебра) и переносят в колбу емкостью 100—150 мл; эфир отгоняют (на водяной бане), остаток растворяют в 20 мл спирта, предварительно нейтрализованного по фенолфталеину; в случае необходимости для полного растворения нагревают на водяной бане и титруют при индикаторе фенолфталеине 0,1 н раствором едкого натра, 1 мл которого соответствует 0,037 19 г тропацина.

Анализ производных фенотиазина

В медицинской практике находят широкое применение лекарственные препараты – производные фенотиазина. В процессе занятия, исходя из физических и химических свойств препаратов, необходимо освоить способы оценки качества изучаемых лекарственных препаратов.

Методические указания для студентов

1. Самоподготовка к занятию.

1.1. В процессе самоподготовки необходимо изучить:

- формулы, латинские, международные, русские и химические названия лекарственных веществ, производных фенотиазина, применяемых в медицинской практике;
- способы получения лекарственных веществ, производных фенотиазина, применяемых в медицинской практике;
- физико-химические свойства и реакции идентификации соединений, производных фенотиазина;
- методы испытания на чистоту лекарственных веществ, производных фенотиазина (общие примеси, специфические примеси);
- методы количественного определения лекарственных веществ, производных фенотиазина;
- условия хранения, формы выпуска и применение в медицинской практике лекарственных веществ, производных фенотиазина.

1.2. План самоподготовки:

Для овладения указанными знаниями студент должен изучить:

- материал лекций по теме занятия;
- теоретический материал данной методички;
- разделы рекомендуемой литературы;
- решить задачи, представленные в данной методичке.

1.3. Рекомендуемая литература:

А) Обязательная:

- Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч.: Ч.1. Общая фармацевтическая химия; Ч.2. Специальная фармацевтическая химия: Учеб. для вузов. – Пятигорск, 2003.

- Фармацевтическая химия: учеб. пособие / под ред. А.П. Арзамасцева. – 3-е изд., испр. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006.
- Государственная фармакопея РФ XII / «Издательство «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008.

Б) Дополнительная:

- Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Учебн. литерат. для студентов фармац. вузов и факультетов. / А.П. Арзамасцев, Э.Н. Аксенова, О.П. Андрианова и др. – М.: Медицина, 2001.

1.4. Контрольные вопросы:

1. Напишите латинское название и химические формулы лекарственных веществ – производных фенотиазина.
2. Какие способы получения лекарственных веществ производных фенотиазина Вам известны? Чего общего в их химической структуре и физических свойствах и в чем отличия?
3. Какова общая химическая структура производных фенотиазина?
4. Напишите структурные формулы представителей лекарственных веществ производных фенотиазина и укажите общие функциональные группы в их структуре.
5. Какими качественными реакциями устанавливают подлинность лекарственных веществ производных фенотиазина? Напишите уравнения реакций.
6. Какими качественными реакциями можно отличить производные фенотиазина друг от друга?
7. Наличие каких примесей устанавливают у лекарственных веществ производных фенотиазина? Какие методы для этого используются?
8. Как количественно определяют производные фенотиазина?
9. Как применяют в медицинской практике производные фенотиазина?
10. Какие условия должны быть соблюдены при хранении производных фенотиазина?
11. Какие лекарственные формы производных фенотиазина Вам известны?

1.5. Задачи для самостоятельного решения: нет

2. Работа на занятии.

2.1. Объекты исследования: см.раздел «Лабораторная работа»

2.2. Цель занятия:

- изучить свойства, реакции идентификации и методы количественного определения лекарственных веществ, производных фенотиазина;
- приобрести практические навыки по оценке качества лекарственных веществ, производных фенотиазина, по внешнему виду, подлинности, испытаниям на чистоту и количественному содержанию;
- освоить методы количественного определения на примере лекарственных веществ, производных фенотиазина.

2.2.1. В процессе занятия студент должен закрепить следующие знания:

- формулы, латинские, международные, русские и химические названия лекарственных веществ, производных фенотиазина, применяемых в медицинской практике;
- способы получения лекарственных веществ, производных фенотиазина, применяемых в медицинской практике;
- физико-химические свойства и реакции идентификации соединений, производных фенотиазина;
- методы испытания на чистоту лекарственных веществ, производных фенотиазина (общие примеси, специфические примеси);
- методы количественного определения лекарственных веществ, производных фенотиазина;
- условия хранения и применение в медицинской практике лекарственных веществ, производных фенотиазина.

2.2.2. В процессе занятия студент должен приобрести следующие практические умения:

- выполнять реакции идентификации соединений, производных фенотиазина;
- выполнять испытания на чистоту лекарственных веществ, производных фенотиазина (общие примеси, специфические примеси);
- рассчитывать теоретический объем титранта для количественного определения;
- проводить количественное определение лекарственных веществ, производных фенотиазина;
- проводить расчет содержания действующих веществ в лекарственных препаратах;
- делать правильное заключение по результатам проведенного анализа.

2.3. План занятия:

1. Проверка подготовленности к занятию:
 - по билетам входного контроля;
 - по тестовым заданиям;
 - методом опроса;
 - решением ситуационных задач.
2. Коррекция исходного уровня знаний студентов и постановка задач.
3. Распределение индивидуальных заданий.
4. Самостоятельная работа и оформление протоколов.
5. Итоговый контроль.

2.4. Самостоятельная работа студентов:

Задание 1. Провести общие и частные реакции подлинности на лекарственные вещества производные фенотиазина.

Задание 2. Каждый студент получает для анализа индивидуальный препарат. Необходимо: выполнить фармакопейный анализ выданного индивидуального образца в соответствии с требованиями НД (по заданию преподавателя).

Задание 3. Оформить отчет и протокол анализа.

2.5. Итоговый контроль:

Оформленный студентом отчет и протокол анализа проверяется преподавателем.

Студент проходит собеседование по контролю усвоения теоретических вопросов и овладению практическими умениями.

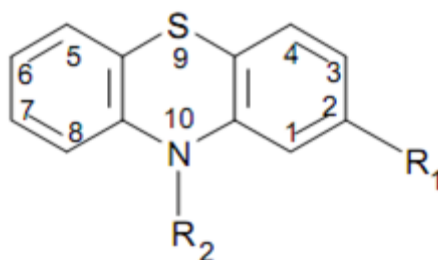
Представители группы

В основе химического строения лекарственных веществ данной группы лежит гетероциклическая система фенотиазина (дибензтиазина), включающая гетероатомы азота и серы.

По фармакологическому действию препараты группы фенотиазина делят на 2 группы:

1. **антипсихотические, или нейролептики** (к ним относятся 10-алкилпроизводные);
2. **антиаритмические** (10-ацилпроизводные).

Лекарственные вещества данной группы отвечают общей формуле:

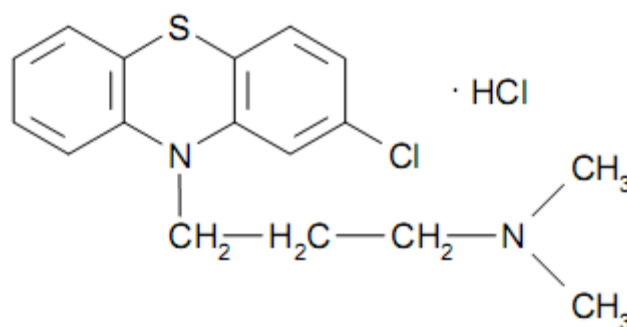


Антипсихотические средства (нейролептики)

По структуре заместителя при N10 нейролептики ряда фенотиазина подразделяют на содержащие:

1. алифатический радикал (аминазин, пропазин, тизерцин и др.);
2. пиперидиновый фрагмент (неулептил, сонапакс и др.);
3. содержащие пиперазиновый фрагмент (трифтазин, фторфеназин, этаперазин и др.).

Aminazinum. Аминазин



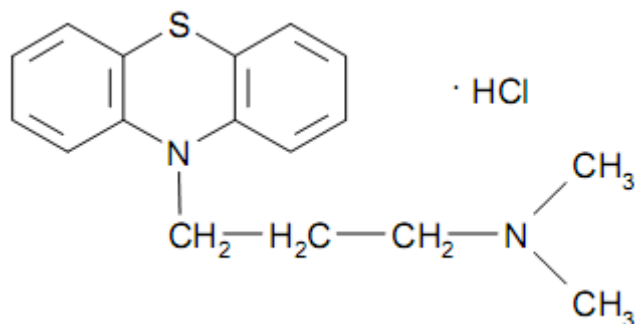
2-Хлор-10-(3-диметиламинопропил)-фенотиазина гидрохлорид

Белый или белый со слабым кремовым оттенком мелкокристаллический порошок. Слегка гигроскопичен, темнеет на свету.

Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте и хлороформе, практически не растворим в эфире и бензоле.

Лекарственные формы: драже, растворы для инъекций [2].

Propazinum. Пропазин

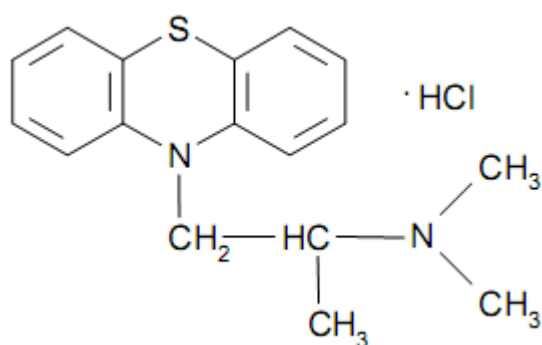


10-(3-диметиламинопропил)-фенотиазина гидрохлорид

Белый или белый со слабым желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. При стоянии на свету препарат и его растворы приобретают синевато-зеленую окраску. Гигроскопичен.

Лекарственные формы: драже, таблетки, растворы для инъекций [2].

Diprazinum. Дипразин



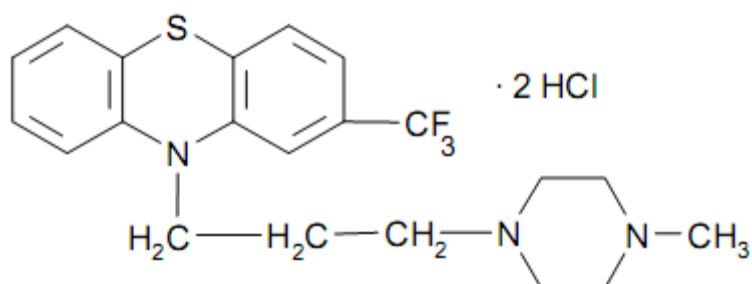
10-(2-Диметиламинопропил)-фенотиазина гидрохлорид

Белый кристаллический порошок.

Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте и хлороформе, практически не растворим в эфире.

Лекарственные формы: таблетки покрытые оболочкой, раствор для инъекций [2].

Triphthazinum. Трифтазин



2-Трифторметил-10-[3-(1-метилпипера-зинил-4)-пропил]-фенотиазина дигидрохлорид

Белый или слегка зеленовато-желтоватый кристаллический порошок без запаха.

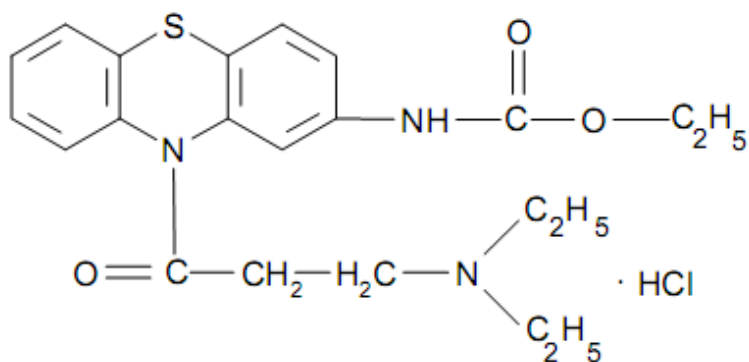
Легко растворим в воде, растворим в спирте, практически не растворим в эфире и бензоле. На свету темнеет.

Лекарственные формы: таблетки покрытые оболочкой, раствор для инъекций [2].

Антиаритмические средства

Антиаритмические лекарственные средства группы фенотиазина (этмозин, этацизин, нонахлазин) являются N10-ацилпроизводными. Этмозин и этацизин содержат также карбамидную (в составе уретановой) группу.

Aethacizinum. Этацизин



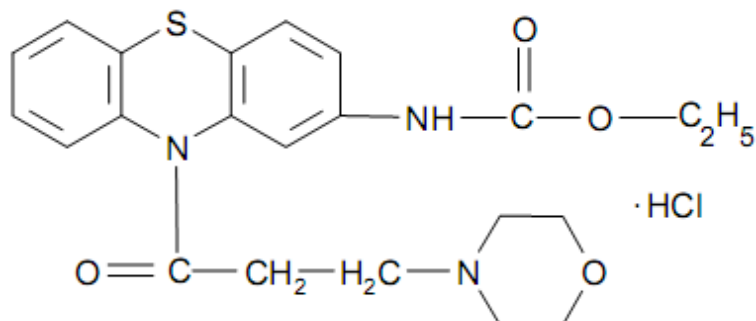
10-(3-Диэтиламинопропионил)-2-(эток-сикарбониламино)фенотиазина гидрохлорид

Белый кристаллический порошок.

Медленно растворим в воде, растворим в спирте.

Лекарственные формы: таблетки, раствор для инъекций [2].

Aethmozinum. Этмозин



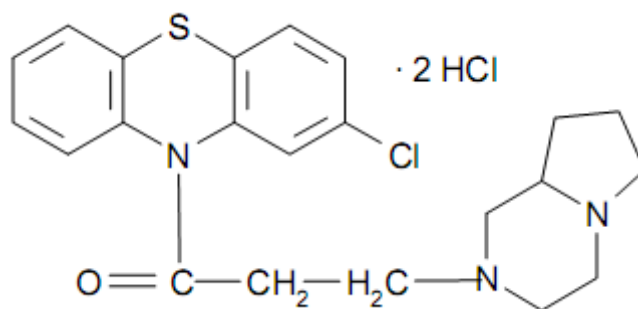
2-Карбоэтоксамино-10-(3-морфолил-пропионил)фенотиазина гидрохлорид

Белый или белый с кремовым оттенком кристаллический порошок.

Растворим в воде, трудно растворим в спирте. На свету темнеет.

Лекарственные формы: таблетки покрытые оболочкой, раствор для инъекций [2].

Nonachlazinum. Нонахлазин



2-Хлор-10-[β-(1,4-диазабицикло(4,3,0)нонанил-4)пропионил]-фенотиазина гидрохлорид

Серовато-желтоватый кристаллический порошок. Хорошо растворим в воде.

Лекарственные формы: таблетки, капли [2].

Лабораторная работа

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: Аминазин (субстанция) (Хлоргидрат 10-(3-диметил-аминопропил)-2-хлорфенотиазина)

М.м. 355,33

Подлинность.

1. К 0,05 г препарата прибавляют 2—3 мл концентрированной серной кислоты. Раствор окрашивается в малиновый цвет; при стоянии окраска становится интенсивнее, доходя до вишнево-красной.

2. К 10 мл 2%-ного раствора препарата прибавляют 2—3 капли азотной кислоты и 1 мл 0,1 н. раствора нитрата серебра. Появляется белая муть.

Количественное определение. Навеску аминазина (0,35 г) растворяют в 10 мл воды, прибавляют 10 мл спирта и 5 мл хлороформа, 3-4 капли раствора фенолфталеина и титруют раствором едкого натра до изменения цвета индикатора.

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма

Раствор аминазина 2,5% для инъекций

Solutio Aminazini 2,5% pro injectionibus

ФС 42-3221-95

Состав:

Аминазина	25 г
Натрия сульфита безводного.....	1 г
Натрия метабисульфита.....	1 г
Кислоты аскорбиновой	2 г
Натрия хлорида.....	6 г
Воды для инъекций	до 1 л

Подлинность.

1. УФ-спектр 0,0005 % раствора препарата в 0,01 М растворе кислоты хлороводородной в области от 230 до 350 нм имеет максимум поглощения при 254 ± 2 нм и 307 ± 3 нм.

2. 1 мл препарата разводят водой до 5 мл, прибавляют 1 мл бромной воды и нагревают до кипения; получается прозрачный светло-малиновый раствор (аминазин).

3. 1 мл препарата насыщают калия карбонатом (1,5 г) и встряхивают с 3 мл эфира в течение 2 мин. Водный слой сливают, эфирный – промывают 2 мл воды, и последнюю отделяют. К эфирному раствору прибавляют 2 мл 1,0 М раствора кислоты хлороводородной, встряхивают 1 мин. К отделенному хлороводородному раствору прибавляют 2 капли кислоты азотной концентрированной. Раствор окрашивается в красный цвет и появляется белая муть. При прибавлении следующих 2–3 капель кислоты азотной концентрированной раствор становится прозрачным и бесцветным (аминазин).

4. К 2 мл препарата прибавляют 3 мл 1 % раствора кислоты пикриновой в 95 % спирте. Выпадает осадок желтого цвета (пикрат).

5. 0,1 мл препарат растворяют в 2 мл воды, прибавляют 4–5 капель 1% водного раствора калия бромата (йодата) и 4 капли раствора разведенной кислоты хлороводородной; наблюдается малиновое окрашивание.

Количественное определение.

1 мл препарата помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 10 мл кислоты хлороводородной 0,1 М, 20 мл хлороформа, 2 капли раствора диметилового желтого, взбалтывают. Хлороформный слой окрашивается в желтый цвет, водный слой бесцветен. Титруют при энергичном помешивании 0,01 М раствором лаурилсульфата натрия до изменения окраски хлороформного слоя от желтого до розовато-оранжевого. М.м. аминазина 355,33.

1 мл 0,01 М раствора лаурилсульфата натрия соответствует 0,003553 г аминазина, содержание которого в 1 мл препарата должно быть от 0,024 до 0,026 г.

2 мл препарата помещают в колбу для титрования, прибавляют 10 мл воды, 6 мл смеси спирта и хлороформа (2:1) (или 6 мл бутанола), предварительно нейтрализованного по фенолфталеину, и титруют раствором натрия гидроксида (0,05 моль/л) с тем же индикатором до розового окрашивания.

1 мл 0,05 М раствора натрия гидроксида соответствует 0,01776 г аминазина [41].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: *Дипразин (субстанция) (Хлоргидрат 10-(2-диметиламинопропил)-фенотиазина)*

М. м. 320,89

Качественные реакции.

1. В 3 мл спирта растворяют 0,05 г препарата, прибавляют 1 мл разведенной азотной кислоты, встряхивают пробирку и помещают ее в горячую водяную баню на 5 минут. Почти тотчас же раствор приобретает красную окраску, не исчезающую при долгом стоянии (отличие от аминазина)

2. В 5 мл воды растворяют 0,1 г препарата, прибавляют при встряхивании 2 капли разведенной азотной кислоты и 1 мл 0,1 н. раствора нитрата серебра. Появляется белая муть. После подщелачивания 10%-ным раствором аммиака через 2—3 минуты отфильтровывают выделившийся вязкий осадок и фильтрат снова подкисляют разведенной азотной кислотой. Выделяется осадок хлорида серебра, полностью растворимый в растворе аммиака.

Количественное определение. Около 0,5 г препарата (точная навеска) растворяют в 10 мл воды, прибавляют смесь из 20 мл спирта и 10 мл хлороформа, предварительно нейтрализованную по фенолфталеину, и титруют с индикатором фенолфталеином до бледного розового окрашивания 0,1 н. раствором едкого натра, 1 мл которого соответствует 0,032 09 г дипразина.

Анализ производных пенициллинового ряда

В медицинской практике находят широкое применение лекарственные препараты – производные пенициллинового ряда. В процессе занятия, исходя из физических и химических свойств препаратов, необходимо освоить способы оценки качества изучаемых лекарственных препаратов.

Методические указания для студентов

1. Самоподготовка к занятию.

1.1. В процессе самоподготовки необходимо изучить:

- формулы, латинские, международные, русские и химические названия лекарственных веществ, производных пенициллинового ряда, применяемых в медицинской практике;
- способы получения лекарственных веществ, производных пенициллинового ряда, применяемых в медицинской практике;
- физико-химические свойства и реакции идентификации соединений, производных пенициллинового ряда;
- методы испытания на чистоту лекарственных веществ, производных пенициллинового ряда (общие примеси, специфические примеси);
- методы количественного определения лекарственных веществ, производных пенициллинового ряда;
- условия хранения, формы выпуска и применение в медицинской практике лекарственных веществ, производных пенициллинового ряда.

1.2. План самоподготовки:

Для овладения указанными знаниями студент должен изучить:

- материал лекций по теме занятия;
- теоретический материал данной методички;
- разделы рекомендуемой литературы;
- решить задачи, представленные в данной методичке.

1.3. Рекомендуемая литература:

А) Обязательная:

- Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч.: Ч.1. Общая фармацевтическая химия; Ч.2. Специальная фармацевтическая химия: Учеб. для вузов. – Пятигорск, 2003.

- Фармацевтическая химия: учеб. пособие / под ред. А.П. Арзамасцева. – 3-е изд., испр. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006.
- Государственная фармакопея РФ XII / «Издательство «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008.

Б) Дополнительная:

- Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Учебн. литерат. для студентов фармац. вузов и факультетов. / А.П. Арзамасцев, Э.Н. Аксенова, О.П. Андрианова и др. – М.: Медицина, 2001.

1.4. Контрольные вопросы:

1. Напишите латинское название и химические формулы лекарственных веществ – производных пенициллинового ряда.
2. Какие способы получения лекарственных веществ производных пенициллинового ряда Вам известны? Чего общего в их химической структуре и физических свойствах и в чем отличия?
3. Какова общая химическая структура производных пенициллинового ряда?
4. Напишите структурные формулы представителей лекарственных веществ производных пенициллинового ряда и укажите общие функциональные группы в их структуре.
5. Какими качественными реакциями устанавливают подлинность лекарственных веществ производных пенициллинового ряда? Напишите уравнения реакций.
6. Какими качественными реакциями можно отличить производные пенициллинового ряда друг от друга?
7. Наличие каких примесей устанавливают у лекарственных веществ производных пенициллинового ряда? Какие методы для этого используются?
8. Как количественно определяют производные пенициллинового ряда?
9. Как применяют в медицинской практике производные пенициллинового ряда?
10. Какие условия должны быть соблюдены при хранении производных пенициллинового ряда?
11. Какие лекарственные формы производных пенициллинового ряда Вам известны?

1.5. Задачи для самостоятельного решения:

1) № 2.1.42. Приведите методику и уравнения реакций количественного определения *бензилпенициллина* в *бензилпенициллина натриевой соли* методом гравиметрии согласно методике ГФ.

Рассчитайте содержание бензилпенициллина в испытуемом образце, если масса навески бензилпенициллина натриевой соли 0,06738 г, масса гравиметрической формы - 0,07515 г, гравиметрический фактор - 0,7962. Потеря в массе при высушивании анализируемого образца - 0,8%. Соответствует ли содержание бензилпенициллина требованиям ГФ (должно быть не менее 90%) [5]?

- 2) Бензилпенициллина калиевой соли 100000 ЕД
Стрептомицина сульфата 100000 ЕД
Воды очищенной 10,0

Сколько мл 0,01 моль/л раствора иода будет израсходовано на реакцию с бензилпенициллином если 1 мл лекарственной формы поместили в мерную колбу на 25 мл, довели фосфатным буфером до метки и 5 мл полученного разведения использовали для анализа. Активность бензилпенициллина калиевой соли 1600 ЕД/мг. 1 мл 0,01 моль/л раствора иода соответствует 0,0004139 г стандартного образца бензилпенициллина калиевой соли.

- 3) Бензилпенициллина калиевой соли 200 000 ЕД
Раствора эфедрина гидрохлорида 3% - 10,0

Сколько мл 0,01 моль/л раствора иода будет израсходовано на реакцию с бензилпенициллином если 1 мл лекарственной формы поместили в мерную колбу на 25 мл, довели фосфатным буфером до метки и 3,5 мл полученного разведения использовали для анализа. Активность бензилпенициллина калиевой соли 1600 ЕД/мг. 1 мл 0,01 моль/л раствора иода соответствует 0,0004139 г стандартного образца бензилпенициллина калиевой соли.

- 4) Бензилпенициллина калиевой соли 100 000 ЕД
Стрептомицина сульфата 100 000 ЕД
Воды очищенной 10,0

Сколько мл 0,01 моль/л раствора натрия тиосульфата будет израсходовано на титрование если 1 мл лекарственной формы поместили в мерную колбу на 25 мл, довели фосфатным буфером до метки, и 7,5 мл полученного разведения взяли на анализ. В реакции участвует 10 мл 0,01 моль/л раствора иода? Активность бензилпенициллина калиевой соли 1600 ЕД/мг. 1 мл 0,01 моль/л раствора иода соответствует 0,0004139 г стандартного образца бензилпенициллина калиевой соли.

5) Рассчитайте содержание бензилпенициллина в калиевой соли при определении методом гравиметрии (ГФ X), если масса навески 0,0794г, масса гравиметрической формы - 0,0878 г. Гравиметрический фактор - 0,8322, влажность анализируемого образца 1,0%. Соответствует ли содержание бензилпенициллина требованиям ГФ, если оно должно быть не менее 90%.

6) Рассчитайте содержание бензилпенициллина в новокаиновой соли при определении методом гравиметрии (ГФ X), если масса навески 0,1184г, масса гравиметрической формы - 0,0795 г. Гравиметрический фактор - 1,315, влажность анализируемого образца 4,0%. Соответствует ли содержание бензилпенициллина требованиям ГФ, если оно должно быть не менее 90%.

7) Бензилпенициллина калиевой соли 100 000 ЕД

Натрия хлорида 0.9% - 10,0

Сколько мл 0,01 моль/л раствора натрия тиосульфата будет израсходовано на титрование если 1 мл лекарственной формы поместили в мерную колбу на 25 мл, довели фосфатным буфером до метки и 5 мл полученного разведения использовали для анализа. В реакции участвует 10 мл 0,01 моль/л раствора иода. Активность бензилпенициллина калиевой соли 1600 ЕД/мг. 1 мл 0,01 моль/л раствора иода соответствует 0,0004139 г стандартного образца бензилпенициллина калиевой соли.

8) Бензилпенициллина калиевой соли 100000 ЕД

Натрия хлорида 0,9% - 10,0

Сколько бензилпенициллина содержится в лекарственной форме, если на титрование израсходовано 7 мл 0,01 моль/л раствора натрия тиосульфата? 1 мл лекарственной формы поместили в мерную колбу на 25 мл, довели фосфатным буфером до метки, и 5 мл полученного разведения взяли на анализа. Активность бензилпенициллина калиевой соли 1600 ЕД/мг. Объем контрольного опыта - 10 мл 0,01 моль/л натрия тиосульфата. 1 мл 0,01 моль/л раствора иода соответствует 0,0004139 г стандартного образца бензилпенициллина калиевой соли.

9) Бензилпенициллина калиевой соли 100 000 ЕД

Натрия хлорида 0.9% - 10,0

Сколько мл 0,01 моль/л раствора иода будет израсходовано на реакцию с бензилпенициллином если 1 мл лекарственной формы поместили в мерную колбу на 25 мл, довели фосфатным буфером до метки и 7,5 мл полученного разведения использовали для анализа? Активность бензилпенициллина калиевой соли 1600 ЕД/мг. 1 мл 0,01 моль/л раствора иода соответствует 0,0004139 г стандартного образца бензилпенициллина калиевой соли.

10) Рассчитайте содержание суммы пенициллинов в бензилпенициллина новокаиновой соли (%), если навеску массой 0,0809 г растворили и довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 200 мл. К аликвоте объемом 10 мл добавили 20 мл 0,01 моль/л раствора иода ($K=1,0$), на титрование избытка которого пошло 12,2 мл 0,01 моль/л раствора натрия тиосульфата ($K=0,98$). На контрольный опыт пошло 20,5 мл указанного титранта. Титр по определяемому веществу (при температуре 15°C) - 0,0004347г/мл. Влажность анализируемого образца бензилпенициллина новокаиновой соли 4,2%. 1 г натриевой соли бензилпенициллина соответствует 1,652 г новокаиновой соли бензилпенициллина

2. Работа на занятии.

2.1. Объекты исследования: см.раздел «Лабораторная работа»

2.2. Цель занятия:

- изучить свойства, реакции идентификации и методы количественного определения лекарственных веществ, производных пенициллинового ряда;
- приобрести практические навыки по оценке качества лекарственных веществ, производных пенициллинового ряда, по внешнему виду, подлинности, испытаниям на чистоту и количественному содержанию;
- освоить методы количественного определения на примере лекарственных веществ, производных пенициллинового ряда.

2.2.1. В процессе занятия студент должен закрепить следующие знания:

- формулы, латинские, международные, русские и химические названия лекарственных веществ, производных пенициллинового ряда, применяемых в медицинской практике;
- способы получения лекарственных веществ, производных пенициллинового ряда, применяемых в медицинской практике;
- физико-химические свойства и реакции идентификации соединений, производных пенициллинового ряда;
- методы испытания на чистоту лекарственных веществ, производных пенициллинового ряда (общие примеси, специфические примеси);
- методы количественного определения лекарственных веществ, производных пенициллинового ряда;
- условия хранения и применение в медицинской практике лекарственных веществ, производных пенициллинового ряда.

2.2.2. В процессе занятия студент должен приобрести следующие практические умения:

- выполнять реакции идентификации соединений, производных пенициллинового ряда;
- выполнять испытания на чистоту лекарственных веществ, производных пенициллинового ряда (общие примеси, специфические примеси);
- рассчитывать теоретический объем титранта для количественного определения;
- проводить количественное определение лекарственных веществ, производных пенициллинового ряда;
- проводить расчет содержания действующих веществ в лекарственных препаратах;
- делать правильное заключение по результатам проведенного анализа.

2.3. План занятия:

1. Проверка подготовленности к занятию:
 - по билетам входного контроля;
 - по тестовым заданиям;
 - методом опроса;
 - решением ситуационных задач.
2. Коррекция исходного уровня знаний студентов и постановка задач.
3. Распределение индивидуальных заданий.
4. Самостоятельная работа и оформление протоколов.
5. Итоговый контроль.

2.4. Самостоятельная работа студентов:

Задание 1. Провести общие и частные реакции подлинности на лекарственные вещества производные пенициллинового ряда.

Задание 2. Каждый студент получает для анализа индивидуальный препарат. Необходимо: выполнить фармакопейный анализ выданного индивидуального образца в соответствии с требованиями НД (по заданию преподавателя).

Задание 3. Оформить отчет и протокол анализа.

2.5. Итоговый контроль:

Оформленный студентом отчет и протокол анализа проверяется преподавателем.

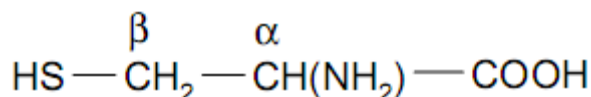
Студент проходит собеседование по контролю усвоения теоретических вопросов и овладению практическими умениями.

Представители группы

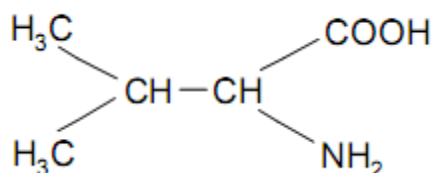
В основе строения пенициллинов лежит 6-аминопенициллановая кислота (6-АПК), которая представляет собой гетероциклическую систему, состоящую из двух конденсированных колец: четырехчленного - *β*-лактамного (*B*) и пятичленного – *тиазолидинового* (*A*).

6-АПК является дипептидом, состоящим из L-цистеина и L-валина.

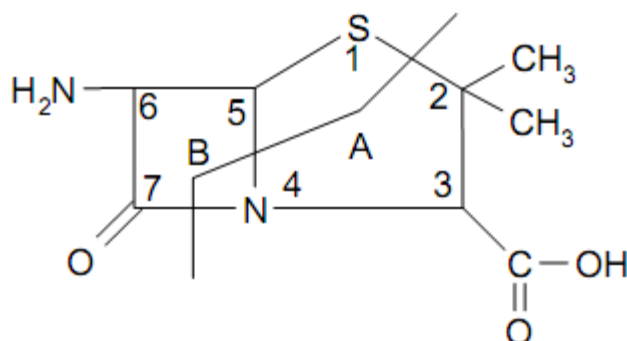
L-цистеин (*β*-меркаптоаланин):



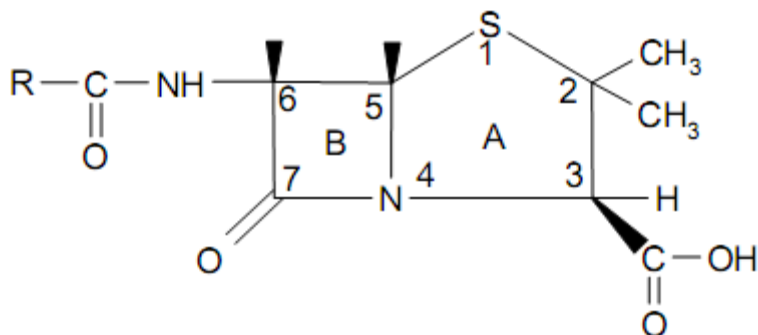
L-валин (L- α -аминоизовалериановая кислота):



6-аминопенициллановая кислота (6-АПК):

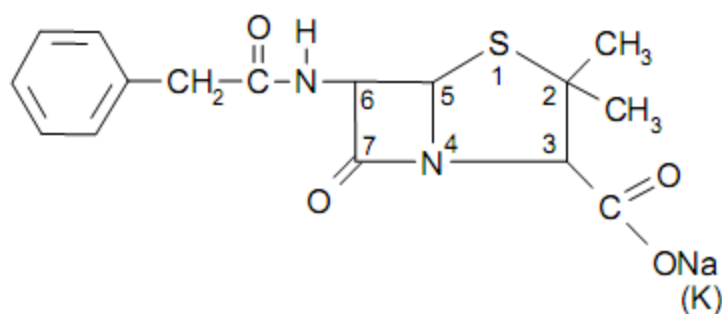


Общая формула пенициллинов:



Пенициллины отличаются друг от друга строением ацильного остатка в аминогруппе 6-АПК [2].

Benzylpenicillinum-natrium (kalium)
Бензилпенициллина натриевая (калиевая) соль



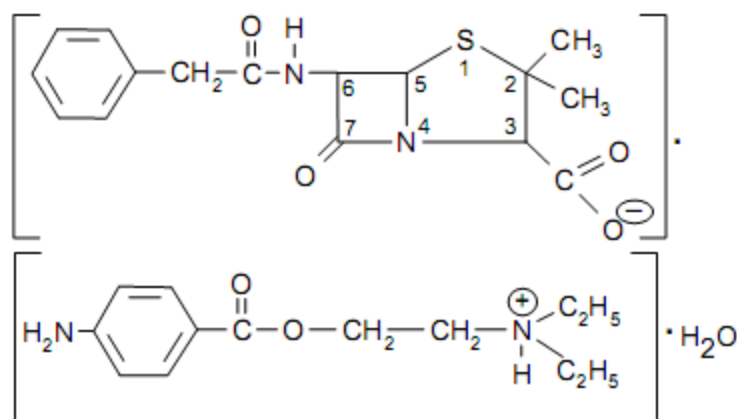
Белые мелкокристаллические порошки горького вкуса, слегка гигроскопичны.

Легко разрушаются при действии кислот, щелочей и окислителей, при нагревании в водных растворах, а также при действии пенициллиназы. Медленно разрушаются при хранении в растворах при комнатной температуре. Очень легко растворимы в воде, растворимы в этиловом и метиловом спиртах.

Активны в отношении грамположительных микроорганизмов.

Выпускают во флаконах, герметически закрытых резиновыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками по 250000, 500000 и 1000000 ЕД [2;36].

Benzylpenicillinum-novocainum
Бензилпенициллина новокаиновая соль



Белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса.

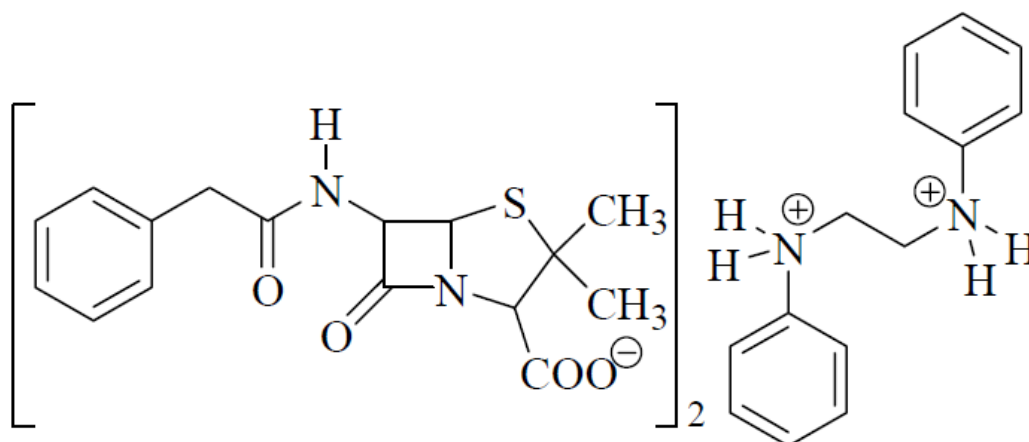
Легко разрушается при действии кислот, щелочей, а также при действии фермента пенициллиназы.

Мало растворим в воде, этиловом и метиловом спиртах трудно растворим в хлороформе.

По спектру антимикробного действия не отличается от натриевой и калиевой солей бензилпенициллина.

Выпускают в герметически закрытых флаконах по 300000, 600000 и 1200000 ЕД [2;36].

Benzathini Benzylpenicillinum
Бензатина бензилпенициллин
Bicillinum-1. Бициллин-1

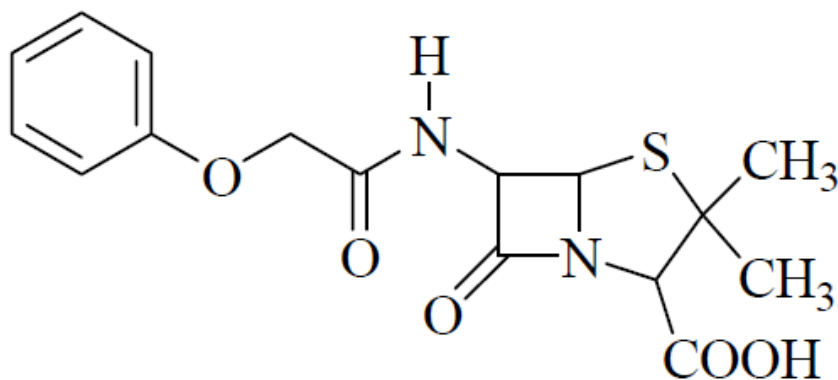


N,N'-дибензилэтилендиаминовая соль бензилпенициллина

Белый порошок почти без запаха и почти без вкуса. Практически нерастворим в воде, мало растворим в этаноле, практически нерастворим в хлороформе и эфире.

Форма выпуска: во флаконах по 300000; 600000; 1200000 и 2400000 ЕД из расчета на бензилпенициллин [2;36].

Phenoxymethylpenicillinum
Феноксиметилпенициллин

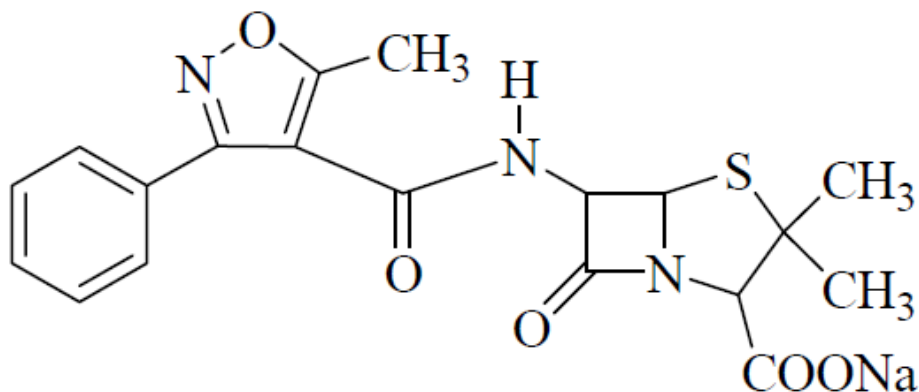


Белый кристаллический порошок кисловато-горького вкуса, негигроскопичен. Устойчив в слабокислой среде. Легко разрушается при кипячении в растворах щелочей, при действии окислителей и пенициллиназы.

Очень мало растворим в воде, растворим в этиловом и метиловом спиртах, ацетоне, хлороформе.

Форма выпуска: таблетки по 0,1 г. и 0,25 г.; драже по 0,1 г. [2;36]

Oxacillinum-natrium
Оксациллина натриевая соль



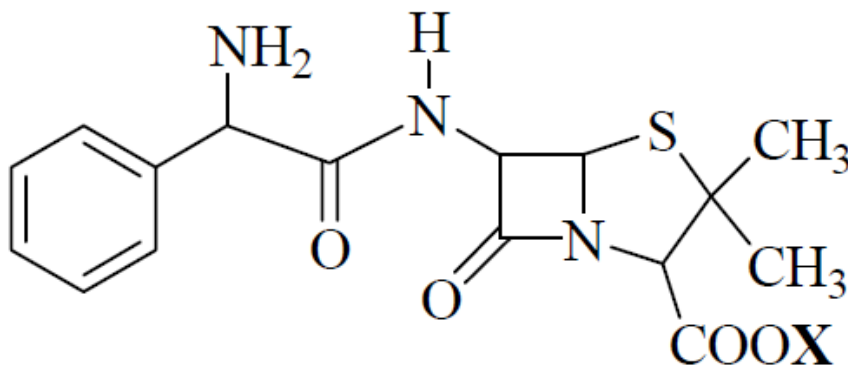
Полусинтетический пенициллин

Натриевой соли 3-фенил-5-метил-4-изоксазолил – пенициллина моногидрат

Белый кристаллический порошок горького вкуса. Устойчив в слабокислой среде и к действию пенициллиназы. Легко растворим в воде, трудно растворим в 95% спирте, мало растворим в хлороформе, практически не растворим в ацетоне, эфире и бензоле.

Выпускают во флаконах, герметически укупоренных, по 0,25 и 0,5 г (в пересчете на оксациллин); таблетках и капсулах по 0,25 г. [2;36]

Ampicilinum. Ампициллин



где: X = H

6-[D(-)- α -Аминофенилацетида]-пенициллановая кислота

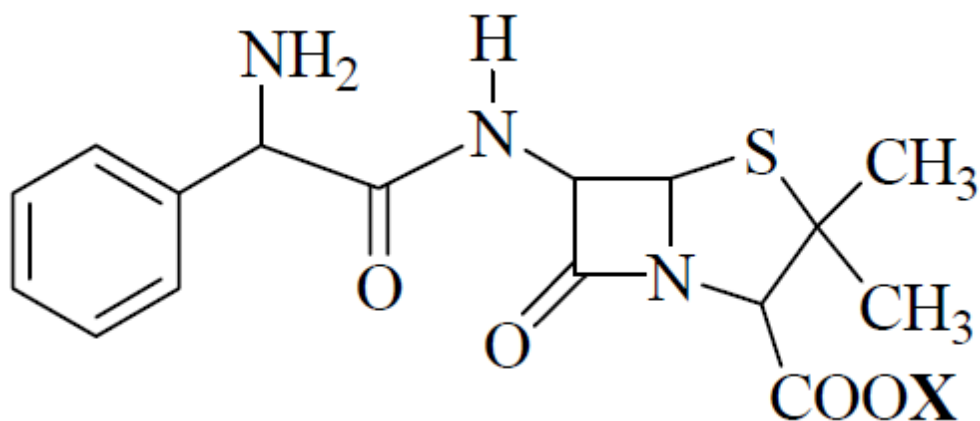
Полусинтетический пенициллин

Мелкокристаллический порошок белого цвета, горького вкуса, устойчив в кислой среде, не устойчив к пенициллиназе.

Мало растворим в воде, практически не растворим в спирте.

Форма выпуска: таблетки и капсулы по 0,25 г. [2;36]

Ampicillini trihydras
Ампициллина тригидрат



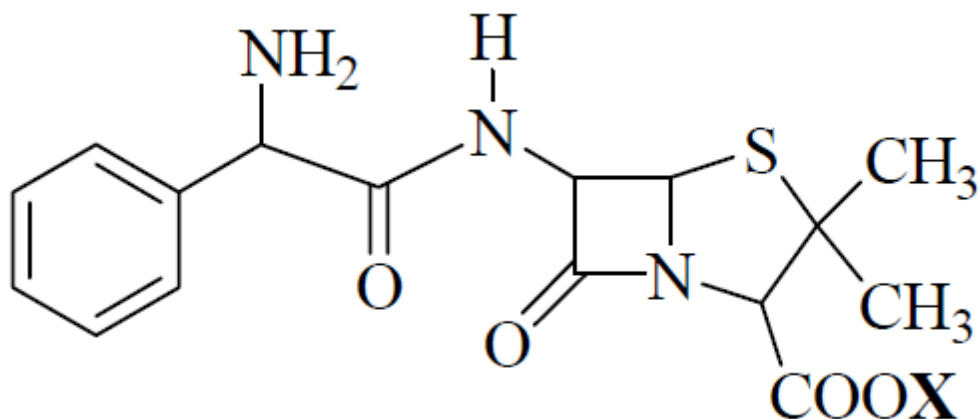
где: X = H ($\cdot 3\text{H}_2\text{O}$)

Белый кристаллический порошок.

Растворим в воде (1:300) практически не растворим в спирте.

Применяют в таблетках и капсулах по 0,25 г. [2;36]

Ampicillinum-natrium
Ампициллина натриевая соль



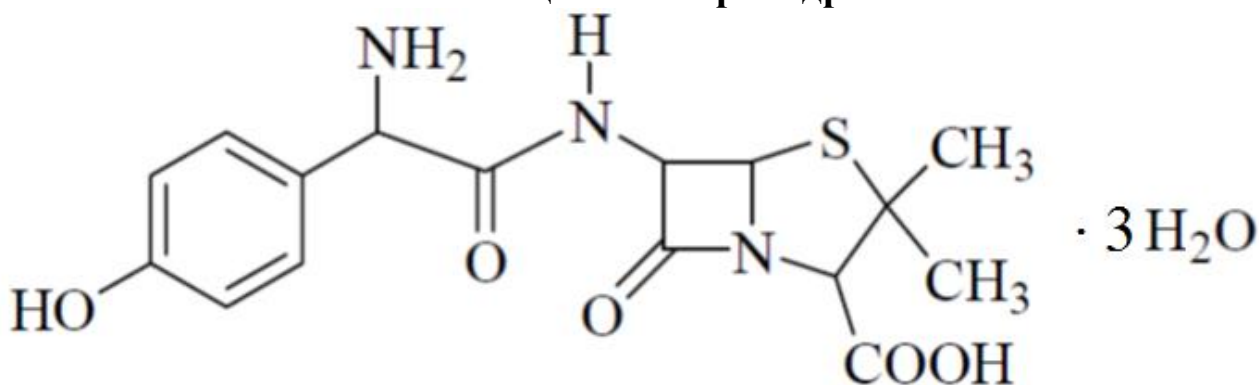
где: X = Na

Порошок или пористая масса белого (или с кремоватым оттенком) цвета, горького вкуса. Гигроскопичен.

Легко растворим в воде, растворим в спирте. Применяется внутримышечно и внутривенно.

Форма выпуска: в герметически укупоренных флаконах по 0,25 и 0,5 г. [2;36]

Amoxicillini trihydras
Амоксициллина тригидрат



6-(α -п-гидроксифенил-D-глициламино)-пенициллановая кислота
Полусинтетический пенициллин

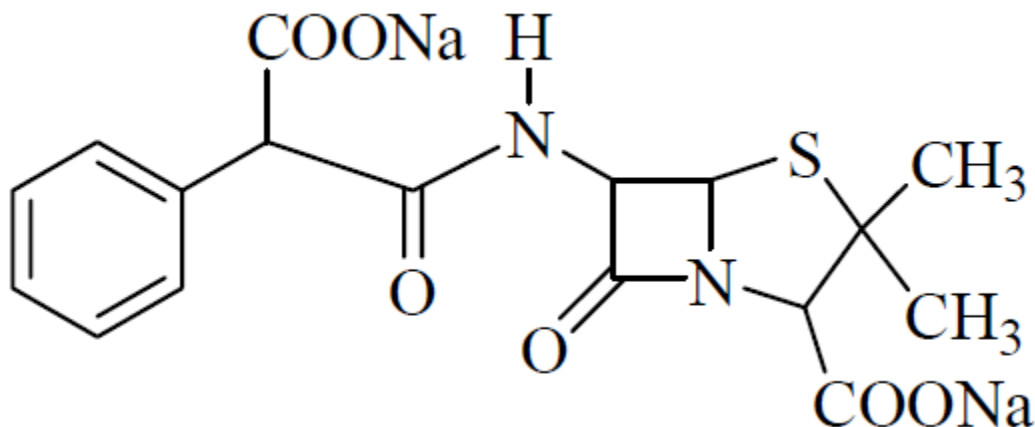
Устойчив к кислотам, неустойчив к пенициллиназе.

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворим в 400 частях воды, в 1000 частей 96% этанола, в 200 частях метанола, практически не растворим в эфире и хлороформе.

Применяют внутрь в таблетках и капсулах по 0,25 и 0,5 г. [2;36]

Carbencillinum-dinatricum
Карбенициллина динатриевая соль



Динатриевая соль 6-(α -карбоксифенилацетидамо)-пенициллановой кислоты

Порошок или пористая масса белого или почти белого цвета. Гигроскопичен.

Легко растворим в воде, медленно в спирте.

Полусинтетический пенициллин.

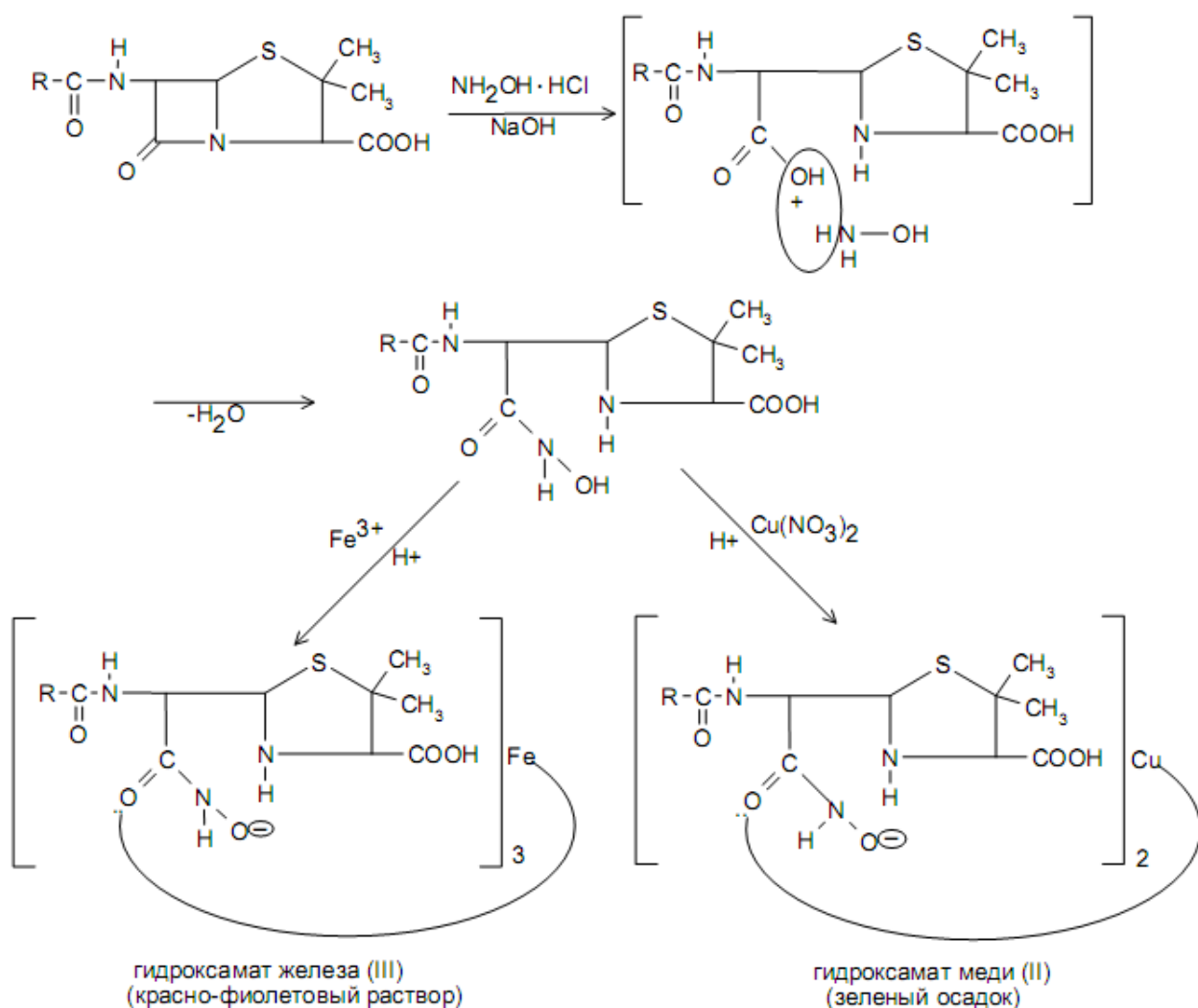
Обладает широким спектром антимикробной активности в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Неустойчив по отношению к кислотам и пенициллиназе. Вводят внутримышечно или внутривенно.

Форма выпуска: в герметически укупоренных флаконах по 1 г. [2;36]

Лабораторная работа

Гидроксамовая реакция (общегрупповая).

Характерной качественной реакцией на β -лактамы является гидроксамовая реакция. При действии щелочного раствора гидроксилamina на пенициллины происходит реакция гидросиламинолиза с образованием кислоты гидроксамовой, которая дает окрашенные соли (гидроксаматы) меди (II) и железа (III). При выполнении гидроксамовой реакции следует тщательно выполнять условия методики (количества щелочи и кислоты), так как гидроксаматы тяжелых металлов образуются только в определенных интервалах значений pH.



Гидроксамовую реакцию нельзя считать специфичной для β -лактамов, так как в нее вступают сложные эфиры, лактоны, амиды карбоновых кислот.

Методики.

а) около 0,005 г препарата растворяют в 3 мл воды, прибавляют 0,1 г гидроксилamina гидрохлорида и 1 мл 1 М раствора натрия гидроксида, оставляют стоять 5 минут. К полученному раствору прибавляют 1,1 мл 1 М раствора кислоты хлороводородной и 3 капли железа (III) хлорида, появляется грязное красно-фиолетовое окрашивание.

б) несколько кристалликов препарата помещают на предметное стекло или в фарфоровую чашку, прибавляют 1 каплю раствора, состоящего из 1 мл 1 М раствора гидроксилamina гидрохлорида и 0,3 мл 1 М раствора натрия гидроксида. Через 2-3 мин к смеси прибавляют 1 каплю 1 М раствора кислоты уксусной, тщательно перемешивают, затем прибавляют 1 каплю раствора меди нитрата, выпадает осадок зеленого цвета [19].

Реакции на феноксиметилпенициллин.

Реакции проводят не на сам препарат, а на продукты гидролиза, происходящего под действием концентрированной кислоты серной. При этом вначале образуется кислота феноксиуксусная, которая дальше гидролизуется до фенола и кислоты гликолевой. Фенол с реактивом Марки образует ауриновый краситель, а кислота гликолевая окисляется серной до формальдегида, открываемого по реакции образования ауринового красителя с хромотроповой кислотой.

Методики.

а) ***Реакция с реактивом Марки.*** К 0,005 – 0,01 г препарата добавляют 2 мл свежеприготовленного реактива Марки (2 капли раствора формальдегида в 2 мл концентрированной кислоты серной). Наблюдают красное окрашивание. Нагревают на кипящей водяной бане в течение 2-3 минут, наблюдают углубление окраски.

б) ***Реакция с кислотой хромотроповой.*** К 2 мг препарата прибавляют 2 мг динатриевой соли кислоты хромотроповой, 2 мл концентрированной серной кислоты и нагревают на бане при температуре 150 °С. Через 2-3 мин появляется фиолетовое окрашивание.

Другие пенициллины образуют продукты реакции желто-зеленого или желтого цвета.

Реакции натриевых и калиевых солей пенициллина с кислотой хлороводородной.

При взаимодействии натриевых и калиевых солей пенициллина с 25% кислотой хлороводородной выделяется белый осадок кислотной формы пенициллина, растворимый в избытке кислоты хлороводородной.

Методика.

К 2 % раствору натриевой (калиевой) соли бензилпенициллина прибавляют по каплям 25 % раствор кислоты хлороводородной; выпадает белый осадок, растворимый в избытке кислоты.

Реакции на катионы солей пенициллина.

- а) Натриевая и калиевая соли пенициллина дают реакции на натрий и калий (ГФ Х1);
- б) Реакции на новокаин в новокаиновой соли бензилпенициллина.

Методики.

а) К 5 мл насыщенного раствора бензилпенициллина новокаиновой соли прибавляют 3 капли разведенной кислоты хлороводородной и 1 каплю 10 % раствора натрия нитрита. Полученный раствор добавляют к 5 мл щелочного раствора β-нафтола. Выпадает красный осадок азокрасителя (реакция на первичную ароматическую аминогруппу).

б) Насыщенный раствор препарата (2-3 мл) с раствором йода образует коричневый осадок, а с реактивом Майера – белый осадок (определение азотистого основания) [19].

Реакции на ампициллин.

За счет остатка алифатической аминокислоты (фениламиноуксусной) ампициллин реагирует с нингидрином и вступает в реакцию комплексообразования с меди (II) сульфатом. В последнем случае в качестве реактива применяется реактив Фелинга.

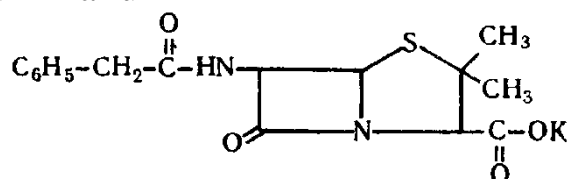
Методики:

- а) 0,02 г ампициллина натриевой соли растворяют в 2 мл воды, прибавляют 2 мл свежеприготовленного 0,25 % раствора нингидрина и кипятят в течение 2 – 3 минут; появляется вишневое окрашивание;
- б) 0,01 г препарата растворяют в 1 мл воды и прибавляют 2 – 3 капли реактива Фелинга, сразу появляется фиолетовое окрашивание [19].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: Бензилпенициллина калиевая соль (Benzylpenicillinum-kalium)

ГФ Х, Ст.94

Benzylpenicillinurn Kalium *



C₁₆H₁₇KN₂O₄S

М. в. 372,49

Бензилпенициллина калиевая соль является солью бензилпенициллиновой кислоты, продуцируемой *Penicillium notatum* или другими родственными организмами или получаемой другими методами и обладающей антимикробным действием. Содержание $C_{16}H_{17}KN_2O_4S$ не менее 90% и содержание суммы пенициллинов в препарате не менее 96%. Примечание. При определении активности биологическим методом общая активность препарата (сумма пенициллинов) не менее 96%. Теоретическая активность калиевой соли бензилпенициллина 1600 ЕД/мг. 0,0005988 мг химически чистой натриевой соли бензилпенициллина соответствует одной единице действия (ЕД). Точность определения должна быть такова, чтобы доверительные пределы при $P=95\%$ отклонялись от среднего значения не более чем на $\pm 5\%$. Средняя величина найденной активности должна быть не менее 1530 ЕД/мг.

Описание. Белый мелкокристаллический порошок горького вкуса, слегка гигроскопичен. Легко разрушается при действии кислот, щелочей и окислителей, при нагревании в водных растворах, а также при действии пенициллиназы. Медленно разрушается при хранении в растворах при комнатной температуре.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, растворим в этиловом и метиловом спиртах.

Подлинность.

1. Несколько кристаллов препарата помещают на предметное стекло или в фарфоровую чашку, прибавляют 1 каплю раствора, состоящего из 1 мл 1 н. раствора гидроксиламина гидрохлорида и 0,3 мл 1 н. раствора едкого натра. Через 2-3 минуты к смеси прибавляют 1 каплю 1 н. раствора уксусной кислоты, тщательно перемешивают, затем прибавляют 1 каплю раствора нитрата меди; выпадает осадок зеленого цвета.

2. Около 0,1 г препарата сжигают в тигле. Остаток дает характерную реакцию А на калий.

Прозрачность и цветность раствора. 3% раствор препарата в воде для инъекций должен быть бесцветным и прозрачным в течение 24 часов при температуре не выше 10° .

Удельное вращение не менее $+270^\circ$ (2% раствор препарата в свежeproкипяченной и охлажденной воде).

Показатель поглощения. Оптическая плотность 0,18% свежеприготовленного раствора препарата в кювете с толщиной слоя 1 см при длине волны 280 нм не более 0,18. Разность между оптическими плотностями при длинах волн 263 нм и 280 нм не менее 0,72.

Кислотность или щелочность. рН 5,5-7,5 (2% водный раствор, потенциометрически).

Потеря в весе при высушивании. Около 2 г препарата (точная навеска) сушат при 100-105° до постоянного веса. Потеря в весе не должна превышать 1%.

Испытание на токсичность. Тест-доза 5000 ЕД в объеме 0,5 мл воды, внутривенно. Срок наблюдения 24 часа.

Испытание на пирогенность. Тест-доза 5000 ЕД в 1 мл воды на 1 кг, внутривенно.

Примечание. Препарат, предназначенный для наружного применения, не подвергается испытанию на пирогенность.

Испытание на стерильность. Препарат должен быть стерильным.

Количественное определение.

Сумма пенициллинов. Около 0,06 г препарата (точная навеска) растворяют в воде в мерной колбе емкостью 100 мл. доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Далее проводят определение, как указано на стр. 980.

Один мг стандартного препарата натриевой соли бензилпенициллина соответствует 1,045 мг суммы пенициллинов, в пересчете на бензилпенициллина калиевую соль.

Бензилпенициллин. Определение содержания бензилпенициллина проводят, как указано в статье «Определение бензилпенициллина в препаратах пенициллина». 1 г осадка соответствует 0,8322 г $C_{16}H_{17}KN_2O_4S$.

Термостабильность. При нагревании препарата в течение 1^{1/2} часов при 170° допускается снижение содержания суммы пенициллинов не более чем на 10%.

Упаковка. Во флаконы, герметически закрытые резиновыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками, по 125000 ЕД, 250000 ЕД, 500 000 ЕД и 1 000 000 ЕД. Каждый флакон должен содержать не менее 90% и не более 110% количества ЕД, указанных на этикетке.

Препарат, предназначенный для изготовления лекарственных форм для наружного употребления, выпускают в стеклянных банках с навинчивающимися крышками, залитыми парафином или мастикой, от 0,5 кг и выше активного вещества в пересчете на химически чистую натриевую соль бензилпенициллина.

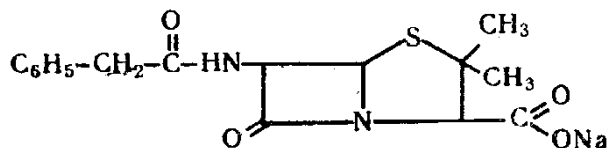
Хранение. *Список Б.* В сухом месте, при комнатной температуре.

Антибиотик [10].

**ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: Бензилпенициллина натриевая соль
(Benzylpenicillinum - natrium)**

ГФ X, Ст.95

Benzylpenicillinum Natriicum *



$C_{16}H_{17}N_2NaO_4S$

М. в. 356,38

Бензилпенициллина натриевая соль является солью бензилпенициллиновой кислоты, продуцируемой *Penicillium notatum* или другими родственными организмами, или получаемой другими методами и обладающей антимикробным действием. Содержание $C_{16}H_{17}N_2NaO_4S$ не менее 90% и содержание суммы пенициллинов в препарате не менее 96%.

Примечание. При определении активности биологическим методом общая активность препарата (сумма пенициллинов) не менее 96%. Теоретическая активность натриевой соли бензилпенициллина 1670 ЕД/мг. 0,0005988 мг химически чистой натриевой соли бензилпенициллина соответствует одной единице действия (ЕД). Точность определения должна быть такова, чтобы доверительные пределы при $P=95\%$ отклонялись от среднего значения не более чем на $\pm 5\%$. Средняя величина найденной активности должна быть не менее 1600 ЕД мг.

Описание. Белый мелкокристаллический порошок горького вкуса, слегка гигроскопичен. Легко разрушается при действии кислот, щелочей и окислителей, при нагревании в водных растворах, а также при действии пенициллиназы. Медленно разрушается при хранении в растворах при комнатной температуре.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, растворим в этиловом и метиловом спиртах.

Подлинность.

1. Несколько кристаллов препарата помещают на предметное стекло или в фарфоровую чашку, прибавляют 1 каплю раствора, состоящего из 1 мл 1 н. раствора гидроксиламина гидрохлорида и 0,3 мл 1 н. раствора едкого натра. Через 2-3 минуты к смеси прибавляют 1 каплю 1 н. раствора уксусной кислоты, тщательно перемешивают, затем прибавляют 1 каплю раствора нитрата меди; выпадает осадок зеленого цвета.

2. Препарат дает характерную реакцию Б на натрий.

Прозрачность и цветность раствора. 3% раствор препарата в воде для инъекций должен быть бесцветным и прозрачным в течение 24 часов при температуре не выше 10° .

Удельное вращение не менее $+270^\circ$ (2% раствор препарата в свежепрокипяченной и охлажденной воде).

Показатель поглощения. Оптическая плотность 0,18% свежеприготовленного раствора препарата в кювете с толщиной слоя 1 см при длине волны 280 нм не более 0,18. Разность между оптическими плотностями при длинах волн 263 нм и 280 нм не менее 0,72.

Кислотность или щелочность. рН 5,5-7,5 (2% водный раствор, потенциометрически).

Потеря в весе при высушивании. Около 2 г препарата (точная навеска) сушат при $100-105^\circ$ до постоянного веса. Потеря в весе не должна превышать 1%.

Испытание на токсичность. Тест-доза 5000 ЕД в объеме 0,5 мл воды, внутривенно. Срок наблюдения 24 часа.

Испытание на пирогенность. Тест-доза 5000 ЕД в 1 мл воды на 1 кг, внутривенно.

Примечание. Препарат, предназначенный для наружного применения, не подвергается испытанию на пирогенность.

Испытание на стерильность. Препарат должен быть стерильным.

Количественное определение.

Сумма пенициллинов. Около 0,06 г препарата (точная навеска) растворяют в воде в мерной колбе емкостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Далее проводят определение, как указано на стр. 980. Один мг стандартного препарата натриевой соли бензилпенициллина соответствует 1,0 мг суммы пенициллинов, в пересчете на бензилпенициллина натриевую соль.

Бензилпенициллин. Определение содержания бензилпенициллина проводят, как указано в статье «Определение бензилпенициллина в препаратах пенициллина». 1 г осадка соответствует 0,7962 г $C_{16}H_{17}N_2NaO_4S$.

Упаковка. Во флаконы, герметически закрытые резиновыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками, по 125000; 250000; 500000 и 1000 000 ЕД. Препарат, предназначенный для изготовления лекарственных форм для наружного употребления, выпускают в стеклянных банках с навинчивающимися крышками, залитыми парафином или мастикой, от 0,5 кг и выше в пересчете на химически чистую натриевую соль бензилпенициллина. Каждый флакон должен содержать не менее 90% и не более 110% количества ЕД, указанных на этикетке.

Хранение. *Список Б.* В сухом месте, при комнатной температуре.

Антибиотик [10].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: Бензилпенициллина натриевая соль
250 000 ЕД, 500 000 ЕД или 1 000 000 ЕД

ФС 42-3653-98

$C_{16}H_{17}N_2NaO_4S$

М. в. 356,38

Описание. Белый мелкокристаллический порошок со слабым характерным запахом.

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

Подлинность.

1. Несколько кристаллов препарата помещают на предметное стекло или в фарфоровую чашку, прибавляют 1 кап. раствора, состоящего из 1 мл 1 М раствора гидроксиламина гидрохлорида и 0,3 мл 1 М раствора натрия гидроксида. Через 2-3 мин. к смеси прибавляют 1 кап. 1 М раствора кислоты уксусной, тщательно перемешивают, затем прибавляют 1 кап. раствора меди нитрата. Выпадает осадок зеленого цвета (реакция на пенициллины).

2. Препарат дает характерную реакцию на натрий (ГФ XI, вып. 1, с. 162).

Прозрачность. 30% свежеприготовленный раствор препарата должен выдерживать сравнение с эталонным раствором 1 (ГФ XI, вып. 1, с. 198).

Цветность. Окраска 30% свежеприготовленного раствора препарата не должен быть интенсивнее окраски эталона № 5б (ГФ XI, вып. 1, с. 194).

Определение средней массы во флаконе. Определение проводят согласно требованиям ГФ XI, вып. 2, с. 142.

Средняя масса препарата в одном флаконе. Для дозировки 250 000 ЕД 0,15 г ± 10%, для дозировки 500 000 ЕД 0,3 г ± 5%, для дозировки 1 000 000 ЕД 0,6 г ± 5%.

Светопоглощающие примеси:

1. Оптическая плотность 0,18% свежеприготовленного раствора препарата в воде в кювете с толщиной слоя 10 мм в максимуме при 264 нм должна быть не менее 0,80 и не более 0,88.

2. Оптическая плотность 0,18% свежеприготовленного раствора в воде в кювете с толщиной слоя 10 мм при длинах волн 280 нм и 325 нм – не более 0,1.

pH. От 5,5 до 7,5 (10% водный раствор; потенциметрически; ГФ XI, вып. 1, с. 113).

Количественное определение. Около 0,06 г препарата (точная навеска) растворяют в воде в мерной колбе вместимостью 100 мл, доводят объем раствора до метки водой и перемешивают.

5 мл раствора, отобранного пипеткой Мора, вносят в коническую колбу с притертой пробкой вместимостью 250 мл, прибавляют 10 мл 1 М раствора гидроксида натрия, перемешивают и оставляют на 20 мин.

К полученной смеси прибавляют 20 мл раствора ацетатного буфера (pH $4,7 \pm 0,05$), 10 мл 1 М раствора кислоты хлористоводородной и 25 мл 0,01 М раствора йода, отобранного пипеткой Мора, и оставляют на 20 мин в темном месте.

Избыток раствора йода оттитровывают 0,01 М раствором натрия тиосульфата до слабожелтого цвета, затем прибавляют от 0,1 до 0,2 мл 0,1% раствора крахмала и титруют до обесцвечивания (основное определение).

В коническую колбу вносят 5 мл испытуемого раствора препарата, прибавляют 10 мл воды, 20 мл раствора ацетатного буфера, 25 мл 0,01 М раствора йода, оставляют на 20 мин. в темном месте. Избыток йода оттитровывают 0,01 М раствором натрия тиосульфата до слабожелтого цвета, затем прибавляют от 0,1 до 0,2 мл 1% раствора крахмала и титруют до обесцвечивания.

Содержание суммы пенициллинов (X), в %, в препарате рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{(V_1 - V_2) \cdot K \cdot T \cdot 100 \cdot C \cdot 100}{a \cdot 5},$$

где V_1 – объем 0,01 М раствора тиосульфата натрия контрольного титрования, мл;

V_2 – объем 0,01 М раствора тиосульфата натрия опытного титрования, мл;

K – коэффициент поправки 0,01 М раствора тиосульфата натрия;

C – коэффициент пересчета образца натриевой соли бензилпенициллина на исследуемый пенициллин ($C = 1$);

a – масса, г;

T – коэффициент пересчета или масса стандартного образца натриевой соли бензилпенициллина или феноксиметилпенициллина, связанная с 1 мл титранта ($T = 0,0004055$ г/мл).

Содержание $C_{16}H_{17}N_2NaO_4S$ в препарате в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 96,0% и не более 100,5%.

Антимикробная активность препарата не менее 958 мкг/мг (1600 ЕД/мг). Теоретическая активность натриевой соли бензилпенициллина – 1670 ЕД/мг. 0,0005988 мг (0,5988γ) химически чистой натриевой соли бензилпенициллина соответствует одной единице действия (ЕД).

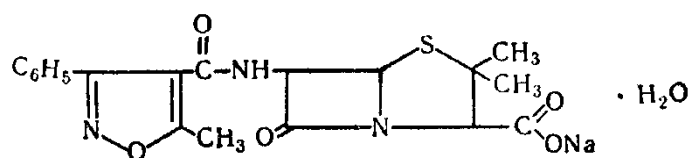
$$X_{(ЕД)} = \frac{X_{\%} \cdot 1600 \cdot P_{cp} \cdot 100}{100\%},$$

где P_{cp} – средняя масса препарата во флаконе, г;

1600 – количество единиц действия в 1 мг препарата.

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: Оксациллина натриевая соль
(*Oxacillinum-natrium*)

ГФ X, Ст.488



Натриевой соли 3-фенил-5-метил-4-изоксазолил-пенициллина моногидрат

$C_{19}H_{18}N_3NaO_5S \cdot H_2O$

М. в. 441,4

Содержание суммы пенициллинов в препарате не менее 90% и содержание $C_{19}H_{18}N_3NaO_5S \cdot H_2O$ не менее 90%. Примечание. При определении активности биологическим методом общая активность препарата (сумма пенициллинов) должна быть не менее 820 мкг/мг (ЕД/л(г)). Теоретическая активность оксациллина натриевой соли моногидрата 909 мкг/мг. Один микрограмм химически чистой безводной кислоты оксациллина соответствует специфической активности, равной одной единице Действия (ЕД). Точность определения должна быть такова, чтобы доверительные пределы при $P=95\%$ отклонялись от среднего значения не более, чем на $\pm 5\%$. Средняя величина найденной активности должна быть не менее 820 мкг/мг (ЕД/мг).

Описание. Белый мелкокристаллический порошок, горького вкуса. Устойчив в слабокислой среде и к действию пенициллиназы.

Растворимость. Легко растворим в воде, трудно растворим в 95% спирте, мало растворим в хлороформе, практически нерастворим в ацетоне, эфире и бензоле.

Подлинность.

1. Несколько кристаллов препарата помещают на предметное стекло или фарфоровую чашку, прибавляют 1 каплю раствора, состоящего из 1 мл 1 н. раствора гидрохлорида гидроксиламина и 0,3 мл 1 н. раствора едкого натра. Через 2-3 минуты к смеси прибавляют 1 каплю 1 н. раствора уксусной кислоты, тщательно перемешивают, затем прибавляют 1 каплю раствора нитрата меди; выпадает осадок зеленого цвета.

2. Инфракрасный спектр препарата имеет те же максимумы поглощения, что и стандартный образец натриевой соли оксациллина.

3. Препарат дает характерную реакцию Б на натрий.

Прозрачность и цветность раствора. 3% раствор препарата в дважды дистиллированной воде должен быть бесцветным и прозрачным.

Удельное вращение не менее $+185^\circ$ (1% раствор препарата в свежeproкипяченной и охлажденной воде).

Кислотность или щелочность. рН 4,5-7,5 (10% водный раствор, потенциометрически).

Вода. Не менее 3,5% и не более 5%. Определяют по методу К. Фишера с титром 1-1,2 мг воды на 1 мл, в точной навеске препарата около 0,03 г. Конец титрования определяют электрометрически.

Испытание на токсичность. Тест-доза 10 мг активного вещества в пересчете на оксациллин кислоту в объеме 0,5 мл воды, внутривенно. Срок наблюдения 24 часа.

Количественное определение.

Сумма пенициллинов. Около 0,5 г препарата (точная навеска) растворяют в 25 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды, предварительно подщелоченной по фенолфталеину 0,01 Н. раствором едкого натра. После растворения навески раствор нейтрализуют 0,01 н. раствором едкого натра до розового окрашивания. Добавляют 50 мл 0,1 н. раствора едкого натра и нагревают раствор на кипящей водяной бане в течение 20 минут. Затем раствор охлаждают, предохраняя его от поглощения углекислого газа из воздуха (натронной известью) и избыток едкого натра оттитровывают 0,1 н. раствором соляной кислоты (индикатор-фенолфталеин).

Параллельно проводят контрольный опыт. Разность между титрованиями представляет собой количество 0,1 н. раствора едкого натра, пошедшее на реакцию с оксациллином. 1 мл 0,1 н. раствора едкого натра соответствует 0,04414 г $C_{19}H_{18}N_3NaO_5S \cdot H_2O$.

Оксациллина натриевая соль. Около 0,06 г препарата (точная навеска) растворяют в воде в мерной колбе емкостью 100 мл и доводят водой до метки. Отбирают 5 мл раствора в пробирку 19x195 мм, добавляют 5 мл 10 н. раствора едкого натра и перемешивают. Затем пробирку помещают на 60 минут в кипящую водяную баню. Пробирку охлаждают, осторожно добавляют 10 мл 6 н. раствора соляной кислоты, перемешивают раствор и помещают пробирку с раствором в кипящую водяную баню на 10 минут. Положение пробирки в бане должно быть такое, чтобы два жидких слоя были на одном уровне. После нагревания вынимают пробирку из бани, осторожно перемешивают содержимое пробирки и охлаждают до комнатной температуры. Переносят содержимое пробирки в мерную колбу емкостью 250 мл, добавляют приблизительно 200 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды, затем 4 мл 7,5 н. раствора аммиака и доводят объем раствора водой до метки. Оптическую плотность раствора измеряют при длине волны 235 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Содержание $C_{19}H_{18}N_3NaO_5S \cdot H_2O$ находят по калибровочной кривой, построенной по стандартному образцу натриевой соли оксациллина, проанализированному согласно вышеприведенной методике.

Упаковка. В полиэтиленовые пакеты, вложенные в двойные пакеты, состоящие из полупергаменты или пергаменты и бумаги крафт, от 0,5 кг и выше активного вещества в пересчете на оксациллин кислоты.

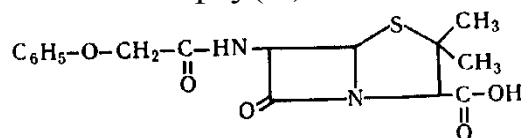
Хранение. *Список Б.* В сухом помещении, при комнатной температуре.

Антибиотик [10].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: Феноксиметилпенициллин (*Phenoxymethylpenicillinum*) (субстанция)

ГФ X, Ст.521

Penicillinum V Пенициллин фау(V)



$C_{16}H_{28}N_2O_5S$

М. в. 350,40

Феноксиметилпенициллин представляет собой феноксиметилпенициллиновую кислоту, продуцируемую *Penicillium notatum* или родственными организмами, или получаемую другими методами и обладающую антимикробным действием. Содержание суммы пенициллинов в препарате не менее 95% и содержание $C_{16}H_{28}N_2O_5S$ не менее 90% в пересчете на сухое вещество.

Примечание. При определении активности биологическим методом общая активность препарата (сумма пенициллинов) не менее 95%. Теоретическая активность феноксиметилпенициллина 1695 ЕД/мг. 0,00059 мг химически чистой феноксиметилпенициллиновой кислоты соответствует одной единице действия (ЕД).

Точность определения должна быть такова, чтобы доверительные пределы при $P=95\%$ отклонялись от среднего значения не более чем на $\pm 5\%$.

Средняя величина найденной активности должна быть не менее 1610 ЕД/мг в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый кристаллический порошок кисловато-горького вкуса, негигроскопичен. Устойчив в слабокислой среде. Легко разрушается при кипячении в растворах щелочей, при действии окислителей и пенициллиназы.

Растворимость. Очень мало растворим в воде, растворим в этиловом и метиловом спиртах, ацетоне, хлороформе, бутилацетате и глицерине.

Подлинность.

1. **Гидроксамовая реакция (общегрупповая).** Несколько кристаллов препарата помещают на предметное стекло или в фарфоровую чашку, прибавляют одну каплю раствора, состоящего из 1 мл 1 н. раствора гидроксилamina гидрохлорида и 0,3 мл 1 н. раствора едкого натра. Через 2-3 минуты к смеси прибавляют одну каплю 1 н. раствора уксусной кислоты, тщательно перемешивают, затем прибавляют одну каплю раствора нитрата меди; выпадает осадок зеленого цвета.

Реакции подлинности проводят не на сам препарат, а на продукты гидролиза, происходящего под действием концентрированной кислоты серной. При этом вначале образуется кислота феноксиуксусная, которая дальше гидролизуеться до фенола и кислоты гликолевой. Фенол с реактивом Марки образует ауриновый краситель, а кислота гликолевая окисляется серной до формальдегида, открываемого по реакции образования ауринового красителя с хромотроповой кислотой.

2. **Реакция с реактивом Марки.** К 0,005 – 0,01 г препарата добавляют 2 мл свежеприготовленного реактива Марки (2 капли раствора формальдегида в 2 мл концентрированной кислоты серной). Наблюдают красное окрашивание. Нагревают на кипящей водяной бане в течение 2-3 минут, наблюдают углубление окраски.

3. **Реакция с кислотой хромотроповой.** К 2 мг препарата прибавляют 2 мг динатриевой соли кислоты хромотроповой, 2 мл концентрированной серной кислоты и нагревают на бане при температуре 150 °С. Через 2-3 мин появляется фиолетовое окрашивание.

Удельное вращение от +180° до +200° (1% р-р препарата в 95% спирте).

Оптическая плотность. Около 0,1 г (точная навеска) препарата растворяют в 4 мл 5% раствора гидрокарбоната натрия, разводят водой до 500 мл и определяют оптическую плотность (D) при длине волны 268 нм и при длине волны 274 нм в кювете с толщиной слоя 1 см. Контрольным раствором служат 4 мл 5% раствора гидрокарбоната натрия, разведенные водой до 500 мл. Отношение D при длине волны 268 нм к D при длине волны 274 нм не менее 1,21 и не более 1,24.

Кислотность. рН 2,4-4,0 (0,5% водная суспензия, потенциометрически).

Потеря в весе при высушивании. Около 2 г препарата (точная навеска) сушат в вакуум-сушильном шкафу при температуре 60° и остаточном давлении, не превышающем 5 мм рт. ст., в течение 3 часов. Потеря в весе не должна превышать 1,5%.

Испытание на токсичность. Тест-доза 0,6 мг активного вещества в пересчете на химически чистую феноксиметилпенициллин кислоту в объеме 0,5мл фосфатного буфера рН 6,8-7,0, внутривенно.

Срок наблюдения 48 часов.

Количественное определение.

Сумма пенициллинов. Около 0,06 г препарата (точная навеска) растворяют в 20 мл 1/15 мол фосфатного буфера рН 7,0 в мерной колбе емкостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Далее проводят определение, как указано на стр. 980. ???

Один мг стандартного препарата феноксиметилпенициллина соответствует 1,0 мг суммы пенициллинов в пересчете на феноксиметилпенициллин кислоту.

Феноксиметилпенициллин. Около 0,1 г препарата (точная навеска) растворяют в 4 мл 5% раствора гидрокарбоната натрия, разводят водой до 500 мл и определяют оптическую плотность при длине волны 268 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Контрольным раствором служат 4 мл 5% раствора гидрокарбоната натрия, разведенные водой до 500 мл. $E_{1\text{ см}}^{1\%}$ для $C_{16}H_{28}N_2O_5S$ при длине волны 268 нм - 34,8.

Упаковка. В стеклянные, хорошо укупороенные банки или в полиэтиленовые пакеты, вложенные в двойные пакеты, состоящие из полупергаменты или пергаменты и бумаги крафт, от 0,5 кг и выше активного вещества в пересчете на химически чистую феноксиметилпенициллин кислоту.

Хранение. *Список Б.* В сухом месте, при комнатной температуре [10;19].

Антибиотик.

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма (порошок)

Состав:

Бензилпенициллина натриевой соли.....	100 000 ЕД
Норсульфазола.....	0,15

Определению подлинности бензилпенициллина с помощью гидроксамовой пробы мешает норсульфазол, так как под действием натрия гидроксида норсульфазол превращается в натриевую соль и растворяется в воде, а затем может взаимодействовать с меди нитратом с образованием комплексной соли синего цвета, что будет маскировать выпадение осадка зеленого цвета, поэтому для перевода норсульфазола из его натриевой соли в нерастворимый осадок после образования гидроксамовой кислоты добавляют уксусную кислоту и только после этого прибавляют меди нитрат.

Бензилпенициллина натриевая соль, входящая в состав прописи, относится к антибиотикам. Для нахождения массы порошка по прописи необходимо провести пересчет ЕД (единиц действия) в граммы.

0,5988 мкг химически чистой натриевой соли бензилпенициллина соответствует одной единице действия (ЕД).

Определение содержания бензилпенициллина натриевой соли и норсульфазола в порошке проводят с разделением, используя различную растворимость перечисленных ингредиентов в воде.

Йодиметрическому определению содержания бензилпенициллина натриевой соли мешает норсульфазол, так как он взаимодействует с йодом, вступая в реакцию электрофильного замещения, поэтому бензилпенициллина натриевую соль растворяют в воде и отфильтровывают от осадка, содержащего нерастворимый в воде норсульфазол.

Определению содержания норсульфазола в порошке нитритометрическим методом бензилпенициллина натриевая соль не мешает.

Описание (ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ): однородный белый порошок с характерным запахом.

Подлинность.

Бензилпенициллина натриевая соль.

1. 0,03 г порошка помещают в фарфоровую чашку, прибавляют 0,2 мл 10% раствора натрия гидроксида, выпаривают на водяной бане досуха и остаток осторожно нагревают до появления красноватого окрашивания.

После охлаждения добавляют 0,1 мл 5% раствора натрия нитропруссиды; появляется быстро исчезающее красно-фиолетовое окрашивание (на гетероциклический атом серы).

2. К 0,01 г порошка прибавляют 0,1 мл реактива, состоящего из 1 мл 1 моль/л раствора гидроксилamina гидрохлорида и 0,3 мл 1 моль/л раствора натрия гидроксида. Через 2-3 мин добавляют 0,1 мл 1 моль/л раствора кислоты уксусной и после перемешивания 0,1 мл раствора меди (II) нитрата; образуется зелёный осадок.

Норсульфазол.

1. К 0,05 г порошка прибавляют по 0,3 мл воды и разведённой кислоты хлороводородной, 0,3 мл 1% раствора натрия нитрита и 0,2 мл аммония гидроксида. Появляется оранжево-красное окрашивание (образование азокрасителя).

2. К 0,1 г порошка прибавляют 1 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида, взбалтывают в течение 1 мин и фильтруют. К фильтрату добавляют 0,3 мл раствора меди (II) сульфата; образуется грязно-фиолетовый осадок.

Количественное определение.

Бензилпенициллина-натриевую соль определяют йодиметрическим методом, который основан на окислении йодом продуктов щелочного гидролиза бензилпенициллина.

Около 0,05 г порошка (точная масса) помещают в колбу на 50 мл, прибавляют 5 мл воды, перемешивают в течение 1 мин и фильтруют в мерную колбу ёмкостью 50 мл, эту операцию повторяют еще 2 раза. Колбу и фильтр промывают водой 3 раза по 5 мл и объём раствора доводят водой до метки (раствор А).

15 мл раствора А переносят в колбу для титрования, прибавляют 2 мл 1 моль/л раствора натрия гидроксида и оставляют на 15 мин. После этого добавляют 2 мл 1 моль/л раствора кислоты хлороводородной, 5 мл 0,3 моль/л ацетатного буферного раствора и 20 мл 0,01 моль/л раствора йода. Колбу закрывают и оставляют на 15 мин в тёмном месте. Избыток йода оттитровывают 0,01 моль/л раствором натрия тиосульфата до слабо желтого цвета, затем прибавляют раствор крахмала и титруют до обесцвечивания.

Параллельно проводят **контрольный опыт**: 15 мл раствора А помещают в колбу для титрования, прибавляют 5 мл 0,3 моль/л ацетатного буферного раствора и 20 мл 0,01 моль/л раствора йода. Колбу закрывают и оставляют на 15 мин в темном месте. Избыток йода оттитровывают 0,01 моль/л раствором натрия тиосульфата с индикатором – крахмалом.

Содержание бензилпенициллина натриевой соли в граммах (X) рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{(V_{\text{к.о.}} - V_{\text{оп.}}) \cdot K \cdot \varepsilon \cdot 50 \cdot P}{a \cdot 15},$$

где $V_{\text{к.о.}}$ - объём 0,01 моль/л раствора натрия тиосульфата, затраченного на титрование контрольного опыта, в мл;

$V_{\text{оп.}}$ - объём 0,01 моль/л раствора натрия тиосульфата, затраченного на титрование опытного образца, в мл;

\mathcal{E} - величина эквивалента 1 мл 0,01 моль/л раствора йода в граммах стандартного образца натриевой соли бензилпенициллина (при 20°C $\mathcal{E} = 0,0004055$ г/мл);

P - общая масса порошка по прописи, в г (0,21 г);

a - точная масса навески, в г;

K – поправочный коэффициент титрованного раствора.

Норсульфазол. Метод нитритометрии. К 0,05 г порошка (точная масса) прибавляют 10 мл воды, 4 мл кислоты хлороводородной разведённой, 0,3 г калия бромиды, 0,1 мл тропеолина 00 и медленно титруют 0,1 моль/л раствором натрия нитрита до перехода красной окраски в жёлтую.

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия нитрита соответствует 0,02553 г норсульфазола

Содержание норсульфазола в граммах (X) рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{V_{\text{NaNO}_2} \cdot k \cdot T \cdot P_{\text{проп.}}}{a},$$

где V - объём 0,1 моль/л раствора натрия нитрита, мл;

k - поправочный коэффициент титрованного раствора;

T - титр натрия нитрита по норсульфазолу (0,02553 г/мл);

a - масса порошка, взятая для анализа, г;

$P_{\text{проп.}}$ - общая масса порошка по прописи, г (0,21 г) [6;13;19].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: Бициллин (субстанция)

М. в. 981,22

Подлинность.

1. Суспендируют 0,05 г препарата в 5 мл воды, прибавляют 0,2 г хлоргидрата гидроксилamina и нагревают до кипения. По охлаждении прибавляют 1 мл 0,1 н. соляной кислоты и 1 каплю раствора хлорида железа: появляется красное окрашивание.
2. Растворяют 0,02 г препарата при легком нагревании в 1 мл 1 н. соляной кислоты. По охлаждении прибавляют 0,2 мл реактива, приготовленного смешением 10 мл спиртового раствора ацетальдегида с 2 мл 5%-ного раствора нитропруссиды натрия и 2 мл насыщенного раствора карбоната натрия; жидкость окрашивается в синий цвет (реакция на M, N° -дибензилэтилендиамин).

Количественное определение. По двухкислотному основанию дибензилэтилендиамина. Около 0,1 г препарата (точная навеска) при помощи 20 мл 10%-ного раствора хлорида натрия переносят в делительную воронку, прибавляют 1 мл 1 н. раствора едкого натра и 40 мл эфира и взбалтывают 2 минуты. При разделении слоев эфирную жидкость встряхивают трижды по 10 мл 10%-ного водного раствора хлорида натрия. Затем эфирный слой взбалтывают с 30 мл 0,01 н. раствора соляной кислоты. Отделяют водно-кислотную жидкость и эфир, промывают 20 мл воды, которую присоединяют к кислой жидкости. Соединенную водно-кислотную жидкость титруют потенциометрически 0,01 н. раствором едкого натра до рН 3,5. 1 мл 0,01 н. соляной кислоты соответствует 0,004 906 г бициллина.

Анализ производных цефалоспоринов

В медицинской практике находят широкое применение лекарственные препараты – производные цефалоспоринов. В процессе занятия, исходя из физических и химических свойств препаратов, необходимо освоить способы оценки качества изучаемых лекарственных препаратов.

Методические указания для студентов

1. Самоподготовка к занятию.

1.1. В процессе самоподготовки необходимо изучить:

- формулы, латинские, международные, русские и химические названия лекарственных веществ, производных цефалоспоринов, применяемых в медицинской практике;
- способы получения лекарственных веществ, производных цефалоспоринов, применяемых в медицинской практике;
- физико-химические свойства и реакции идентификации соединений, производных цефалоспоринов;
- методы испытания на чистоту лекарственных веществ, производных цефалоспоринов (общие примеси, специфические примеси);
- методы количественного определения лекарственных веществ, производных цефалоспоринов;
- условия хранения, формы выпуска и применение в медицинской практике лекарственных веществ, производных цефалоспоринов.

1.2. План самоподготовки:

Для овладения указанными знаниями студент должен изучить:

- материал лекций по теме занятия;
- теоретический материал данной методички;
- разделы рекомендуемой литературы;
- решить задачи, представленные в данной методичке.

1.3. Рекомендуемая литература:

А) Обязательная:

- Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч.: Ч.1. Общая фармацевтическая химия; Ч.2. Специальная фармацевтическая химия: Учеб. для вузов. – Пятигорск, 2003.

- Фармацевтическая химия: учеб. пособие / под ред. А.П. Арзамасцева. – 3-е изд., испр. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006.
- Государственная фармакопея РФ XII / «Издательство «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008.

Б) Дополнительная:

- Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Учебн. литерат. для студентов фармац. вузов и факультетов. / А.П. Арзамасцев, Э.Н. Аксенова, О.П. Андрианова и др. – М.: Медицина, 2001.

1.4. Контрольные вопросы:

1. Напишите латинское название и химические формулы лекарственных веществ – производных цефалоспоринов.
2. Какие способы получения лекарственных веществ производных цефалоспоринов Вам известны? Чего общего в их химической структуре и физических свойствах и в чем отличия?
3. Какова общая химическая структура производных цефалоспоринов?
4. Напишите структурные формулы представителей лекарственных веществ производных цефалоспоринов и укажите общие функциональные группы в их структуре.
5. Какими качественными реакциями устанавливают подлинность лекарственных веществ производных цефалоспоринов? Напишите уравнения реакций.
6. Какими качественными реакциями можно отличить производные цефалоспоринов друг от друга?
7. Наличие каких примесей устанавливают у лекарственных веществ производных цефалоспоринов? Какие методы для этого используются?
8. Как количественно определяют производные цефалоспоринов?
9. Как применяют в медицинской практике производные цефалоспоринов?
10. Какие условия должны быть соблюдены при хранении производных цефалоспоринов?
11. Какие лекарственные формы производных цефалоспоринов Вам известны?

1.5. Задачи для самостоятельного решения: нет

2. Работа на занятии.

2.1. Объекты исследования: см.раздел «Лабораторная работа»

2.2. Цель занятия:

- изучить свойства, реакции идентификации и методы количественного определения лекарственных веществ, производных цефалоспоринов;
- приобрести практические навыки по оценке качества лекарственных веществ, производных цефалоспоринов, по внешнему виду, подлинности, испытаниям на чистоту и количественному содержанию;
- освоить методы количественного определения на примере лекарственных веществ, производных цефалоспоринов.

2.2.1. В процессе занятия студент должен закрепить следующие знания:

- формулы, латинские, международные, русские и химические названия лекарственных веществ, производных цефалоспоринов, применяемых в медицинской практике;
- способы получения лекарственных веществ, производных цефалоспоринов, применяемых в медицинской практике;
- физико-химические свойства и реакции идентификации соединений, производных цефалоспоринов;
- методы испытания на чистоту лекарственных веществ, производных цефалоспоринов (общие примеси, специфические примеси);
- методы количественного определения лекарственных веществ, производных цефалоспоринов;
- условия хранения и применение в медицинской практике лекарственных веществ, производных цефалоспоринов.

2.2.2. В процессе занятия студент должен приобрести следующие практические умения:

- выполнять реакции идентификации соединений, производных цефалоспоринов;
- выполнять испытания на чистоту лекарственных веществ, производных цефалоспоринов (общие примеси, специфические примеси);
- рассчитывать теоретический объем титранта для количественного определения;
- проводить количественное определение лекарственных веществ, производных цефалоспоринов;
- проводить расчет содержания действующих веществ в лекарственных препаратах;
- делать правильное заключение по результатам проведенного анализа.

2.3. План занятия:

1. Проверка подготовленности к занятию:
 - по билетам входного контроля;
 - по тестовым заданиям;
 - методом опроса;
 - решением ситуационных задач.
2. Коррекция исходного уровня знаний студентов и постановка задач.
3. Распределение индивидуальных заданий.
4. Самостоятельная работа и оформление протоколов.
5. Итоговый контроль.

2.4. Самостоятельная работа студентов:

Задание 1. Провести общие и частные реакции подлинности на лекарственные вещества производные цефалоспоринов.

Задание 2. Каждый студент получает для анализа индивидуальный препарат. Необходимо: выполнить фармакопейный анализ выданного индивидуального образца в соответствии с требованиями НД (по заданию преподавателя).

Задание 3. Оформить отчет и протокол анализа.

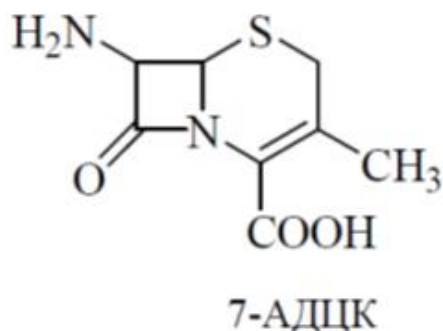
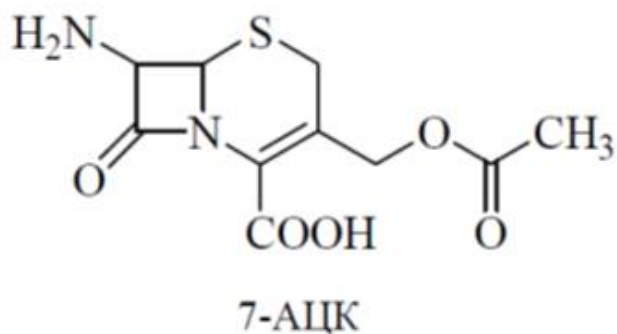
2.5. Итоговый контроль:

Оформленный студентом отчет и протокол анализа проверяется преподавателем.

Студент проходит собеседование по контролю усвоения теоретических вопросов и овладению практическими умениями.

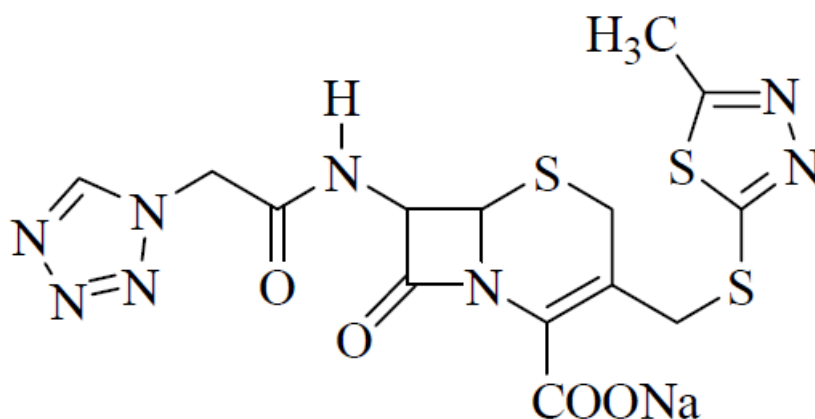
Представители группы

В основе строения цефалоспоринов и полусинтетических цефалоспоринов лежат 7-аминоцефалоспоровая кислота (7-АЦК) и 7-аминодезацетоксицефалоспоровая кислота (7-АДЦК), которые состоят из двух конденсированных колец: β -лактамного (В) и метадигидротиазинового (А):



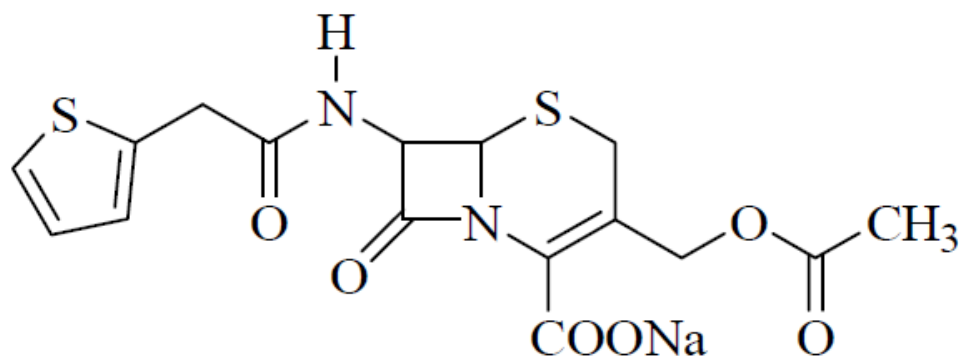
Цефалоспорины являются ацильными производными 7-АЦК или 7-АДЦК [2;36].

Цефазолина натриевая соль [2;36]



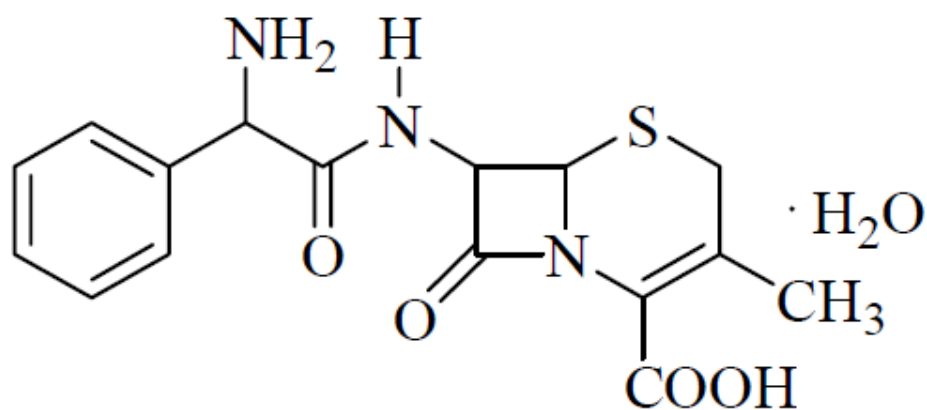
Cephalotinum-natrium

Цефалотина натриевая соль [2;36]



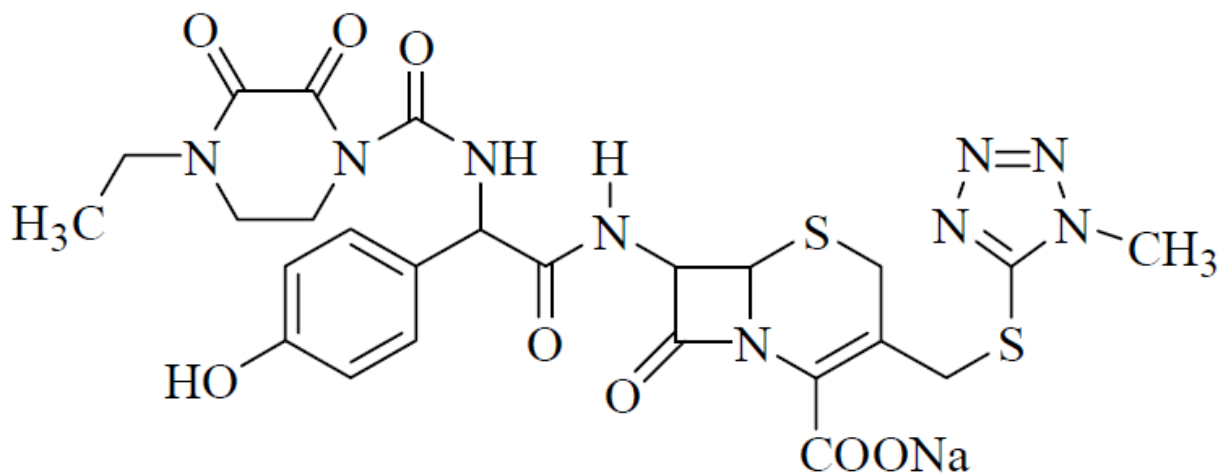
(7R)-7-(2-тиенилацетамидо)-цефалоспоровой кислоты натриевая соль

Cefalexinum. Цефалексин [2;36]

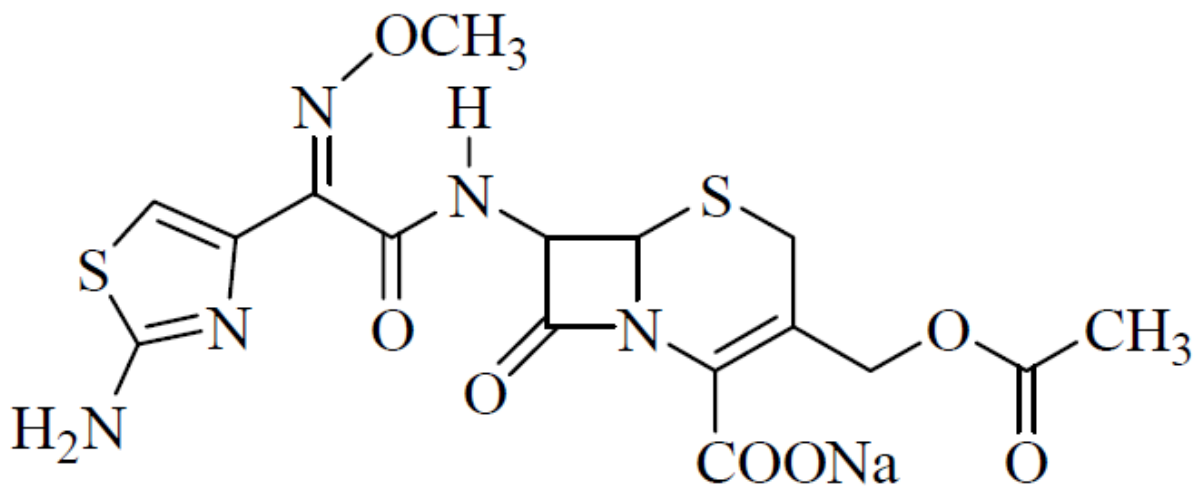


Полусинтетический цефалоспорин
7-(D-альфа-Аминофенилацетида)-3-метил-3-цефем-4-карбоновой кислоты
моногидрат

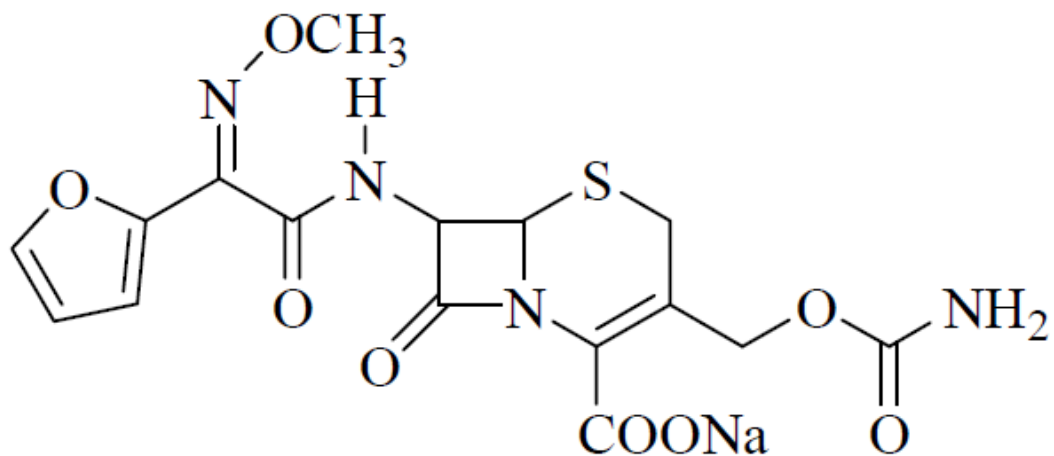
Цефоперазона натриевая соль [2;36]



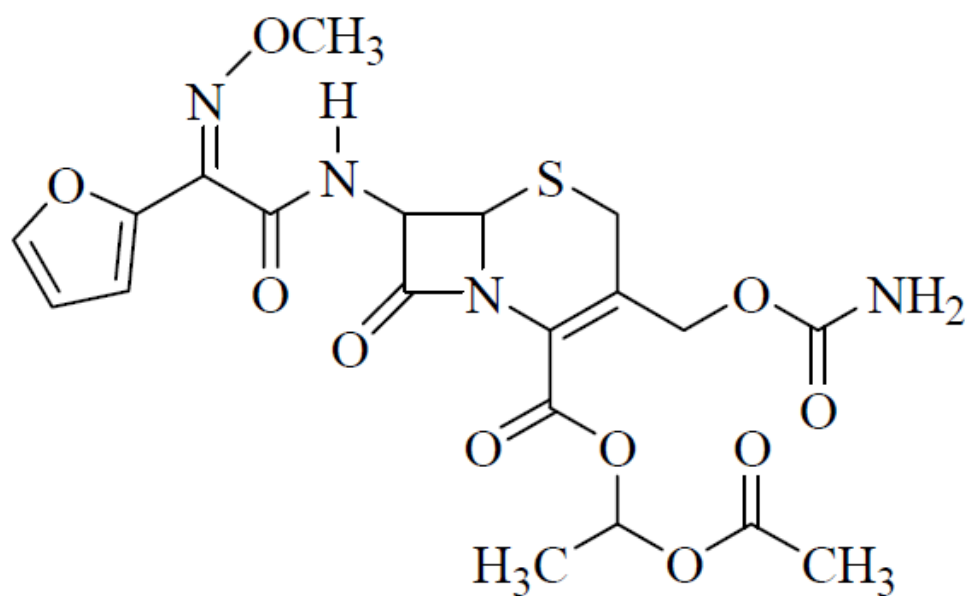
Цефокситима натриевая соль [2;36]



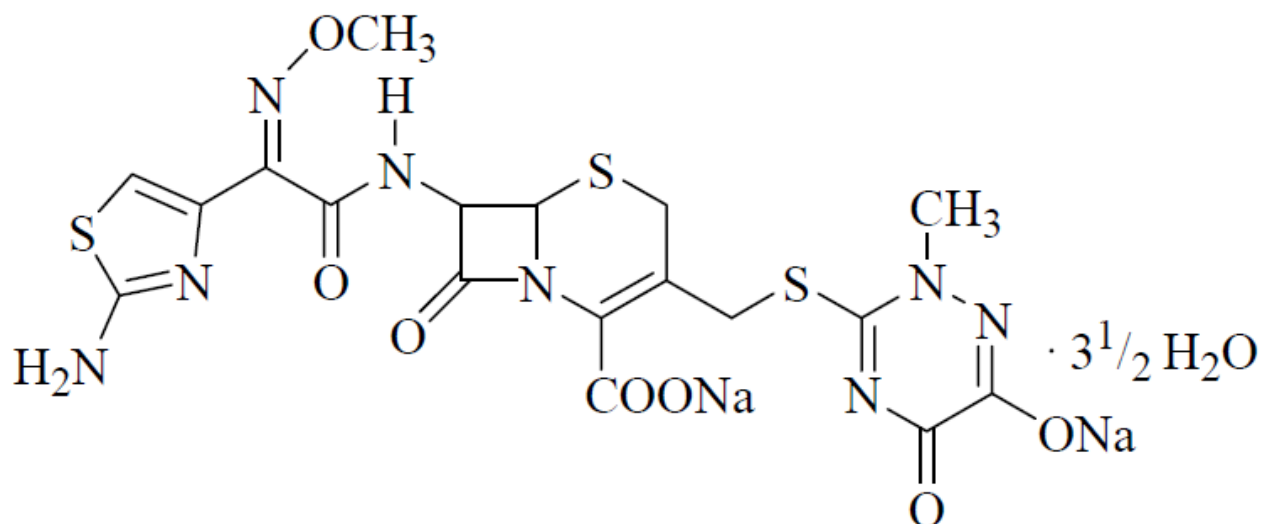
Цефуроксима натриевая соль [2;36]



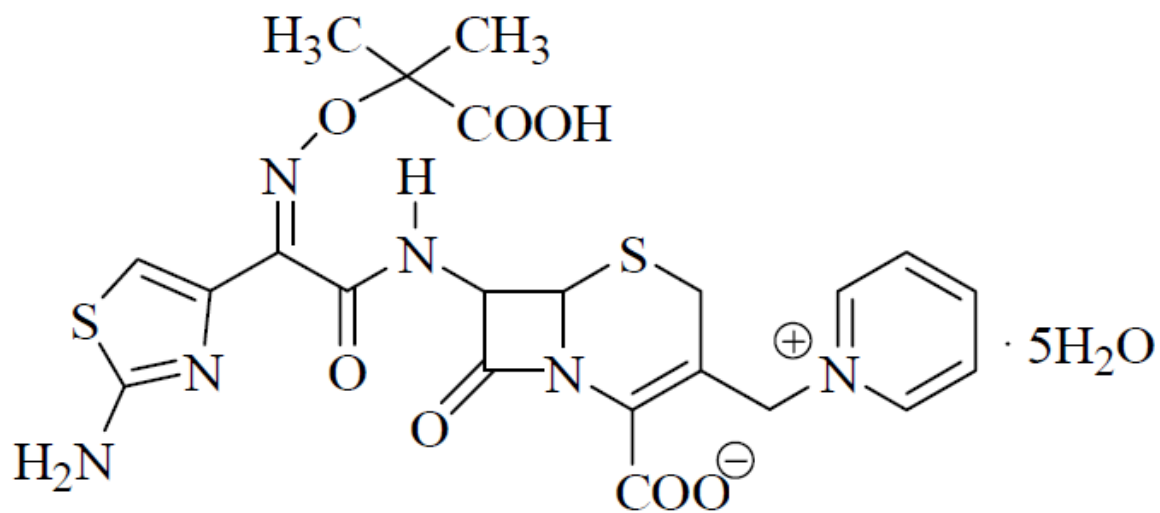
Цефуроксим ацетил [2;36]



Цефтриаксона натриевая соль [2;36]



Цефтазидим [2;36]



Лабораторная работа

ОБЪЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ: Цефалексин капсулы 0,25 г.

ФСП 42-0053429403

Состав на одну капсулу:

Цефалексина (в пересчете на 100% сухое вещество) (ФС 42-3122-95 или другого, зарегистрированного в РФ) 0,25 г;

Вспомогательных веществ (Метилцеллюлозы водорастворимой (ТУ 6-05-1857-78 или другого, зарегистрированной в РФ), Кальция стеарата (ТУ 6-09-4233-76 или другого, зарегистрированного в РФ) Крахмала картофельного (ГОСТ 7699-78 или другого, зарегистрированного в РФ) до массы содержимого капсулы)0,30 г.

Описание. Капсулы желтого цвета, заполненные гранулами белого цвета с желтоватым оттенком, с характерным запахом. По внешнему виду капсулы должны соответствовать требованиям ГФ XI, вып. 2, с. 143.

Подлинность.

1. К 0,02 г порошка содержимого капсул прибавить 0,5 мл реактива Эрмана (смесь 80% раствора серной кислоты и 1% раствора азотной кислоты). Цефалексин приобретает желтое окрашивание.

2. Около 0,24 г порошка содержимого капсул (точная навеска, эквивалентна содержанию 0,2 г безводного цефалексина), встряхивают с 25 мл смеси спирта метилового и фосфатного буфера pH 7,0 (ГФ XI, с. 117) (в соотношении 1:1) в течение 5 минут в мерной колбе вместимостью 50 мл, доводят объем раствора до метки тем же растворителем и перемешивают. Фильтруют через бумажный фильтр (испытываемый раствор).

На линию старта хроматографической пластинки Силикагель 60 Р 234 (Мегск) или аналогичной наносят по 0,001 мл испытуемого растворов раствора ГСО цефалексина.

Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе и помещают в предварительно насыщенную камеру со смесью растворителей: ацетон-15,4 % раствор аммония ацетата (15:85).

Когда фронт подвижной фазы пройдет около 15 см пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ свете при длине волны около 254 нм.

Пятно на хроматограмме испытуемого раствора по величине, интенсивности поглощения и расположению должно соответствовать пятну, полученному на хроматограмме раствора ГСО цефалексина.

3. В ультрафиолетовом спектре анализируемого раствора (см. раздел "Количественное определение"), наблюдаются максимумы и минимумы при тех же длинах волны, как и в ультрафиолетовом спектре раствора ГСО цефалексина.

4. К 0,2 г содержимого капсул приливают 2,5 мл 1% раствора кислоты уксусной, 0,1 мл 1% раствора меди сульфата и 0,5 мл 2 М раствора едкого натра; должна появиться зеленая окраска.

Примечание.

1. *Приготовление ГСО цефалексина.* Около 0,2 г цефалексина (точная навеска) (ФС 42-3122-95) растворяют в мерной колбе вместимостью 50 мл в смеси спирта метилового и фосфатного буфера рН 7,0 (ГФ XI, с. 117) (в соотношении 1:1) и доводят объем раствора до метки тем же растворителем.

2. *Приготовление 15,4 % раствора аммония ацетата.* 15,4 г аммония ацетата растворяют в воде в мерной колбе вместимостью 100 мл, доводят рН полученного раствора до 6,2 5 М кислотой уксусной, доводят объем раствора водой до метки.

3. *Приготовление 5 М кислоты уксусной.* К 28,5 мл кислоты уксусной ледяной прибавляют 71,5 мл воды и перемешивают.

4. *Приготовление 1% раствора кислоты уксусной.* 3,3 мл кислоты уксусной разведенной помешают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем водой до метки.

5. *Приготовление 1% раствора меди сульфата.* 1,57 г меди сульфата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят объем тем же растворителем до метки.

6. *Приготовление 2 М раствора натра едкого.* 8,0 г натра едкого помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 70 мл свежее-прокипяченной и охлажденной воды, доводят объем раствора тем же растворителем до метки. Срок годности раствора - 30 сут в плотно закрытой колбе.

Количественное определение. Около 0,15 г (точная навеска) порошка растертого содержимого капсул помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл воды и обрабатывают в ультразвуковой бане в течение 30 мин. Затем доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют через бумажный фильтр, отбрасывая первые 10 мл фильтрата. 1 мл фильтрата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают (испытуемый раствор). Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения в кювете с толщиной слоя 10 мм при длине волны (262 ± 1) нм.

В качестве раствора сравнения используют воду.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора ГСО цефалексина.

Содержание цефалексина в одной капсуле в граммах (X), рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{2,5 \cdot D_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot b}{D_0 \cdot a_1 \cdot 100},$$

где D_0 - оптическая плотность раствора ГСО;

D_1 - оптическая плотность раствора препарата;

a_1 - навеска порошка растертого содержимого капсул, в граммах;

a_0 - навеска ГСО цефалексина, в граммах;

P - содержание цефалексина в ГСО, в процентах, без пересчета на сухое вещество;

b - средняя масса содержимого капсулы, в граммах.

Содержание цефалексина в одной капсуле должно быть от 0,225 до 0,275 г.

Примечание. Приготовление раствора ГСО цефалексина. Около 0,05 г (точная навеска) ГСО цефалексина (ФС 42-3122-95) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки. 5 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и объем раствора доводят водой до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Анализ производных нитрофенилалкиламинов

В медицинской практике находят широкое применение лекарственные препараты – производные нитрофенилалкиламинов (левомицетин, левомицетина стеарат, левомицетина сукцинат растворимый). В процессе занятия, исходя из физических и химических свойств препаратов, необходимо освоить способы оценки качества изучаемых лекарственных препаратов.

Методические указания для студентов

1. Самоподготовка к занятию.

1.1. В процессе самоподготовки необходимо изучить:

- формулы, латинские, международные, русские и химические названия лекарственных веществ, производных нитрофенилалкиламинов (левомицетин, левомицетина стеарат, левомицетина сукцинат растворимый), применяемых в медицинской практике;
- способы получения лекарственных веществ, производных нитрофенилалкиламинов (левомицетин, левомицетина стеарат, левомицетина сукцинат растворимый), применяемых в медицинской практике: ;
- физико-химические свойства и реакции идентификации соединений, производных нитрофенилалкиламинов (левомицетин, левомицетина стеарат, левомицетина сукцинат растворимый);
- методы испытания на чистоту лекарственных веществ, производных нитрофенилалкиламинов (левомицетин, левомицетина стеарат, левомицетина сукцинат растворимый) (общие примеси, специфические примеси);
- методы количественного определения лекарственных веществ, производных нитрофенилалкиламинов (левомицетин, левомицетина стеарат, левомицетина сукцинат растворимый);
- условия хранения, формы выпуска и применение в медицинской практике лекарственных веществ, производных нитрофенилалкиламинов (левомицетин, левомицетина стеарат, левомицетина сукцинат растворимый).

1.2. План самоподготовки:

Для овладения указанными знаниями студент должен изучить:

- материал лекций по теме занятия;
- теоретический материал данной методички;
- разделы рекомендуемой литературы;
- решить задачи, представленные в данной методичке.

1.3. Рекомендуемая литература:

А) Обязательная:

- Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч.: Ч.1. Общая фармацевтическая химия; Ч.2. Специальная фармацевтическая химия: Учеб. для вузов. – Пятигорск, 2003.
- Фармацевтическая химия: учеб. пособие / под ред. А.П. Арзамасцева. – 3-е изд., испр. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006.
- Государственная фармакопея РФ XII / «Издательство «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008.

Б) Дополнительная:

- Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Учебн. литерат. для студентов фармац. вузов и факультетов. / А.П. Арзамасцев, Э.Н. Аксенова, О.П. Андрианова и др. – М.: Медицина, 2001.

1.4. Контрольные вопросы:

1. Напишите латинское название и химические формулы лекарственных веществ – производных нитрофенилалкиламинов (левомецетин, левомецетина стеарат, левомецетина сукцинат растворимый).
2. Какие способы получения лекарственных веществ производных нитрофенилалкиламинов (левомецетин, левомецетина стеарат, левомецетина сукцинат растворимый) Вам известны? Чего общего в их химической структуре и физических свойствах и в чем отличия?
3. Какова общая химическая структура производных нитрофенилалкиламинов (левомецетин, левомецетина стеарат, левомецетина сукцинат растворимый)?
4. Напишите структурные формулы левомецетина, левомецетина стеарата, левомецетина сукцината и укажите общие функциональные группы в их структуре.
5. Какими качественными реакциями устанавливают подлинность левомецетина, левомецетина стеарата, левомецетина сукцината? Напишите уравнения реакций.

6. Какими качественными реакциями можно отличить производные нитрофенилалкиламинов (левомицетин, левомицетина стеарат, левомицетина сукцинат растворимый) друг от друга?
7. Наличие каких примесей устанавливают у лекарственных веществ производных нитрофенилалкиламинов (левомицетин, левомицетина стеарат, левомицетина сукцинат растворимый)? Какие методы для этого используются?
8. Как количественно определяют производные нитрофенилалкиламинов (левомицетин, левомицетина стеарат, левомицетина сукцинат растворимый)?
9. Как применяют в медицинской практике производные нитрофенилалкиламинов (левомицетин, левомицетина стеарат, левомицетина сукцинат растворимый)?
10. Какие условия должны быть соблюдены при хранении производных нитрофенилалкиламинов (левомицетин, левомицетина стеарат, левомицетина сукцинат растворимый)?
11. Какие лекарственные формы производных нитрофенилалкиламинов (левомицетин, левомицетина стеарат, левомицетина сукцинат растворимый) Вам известны?

1.5. Задачи для самостоятельного решения: ???

2. Работа на занятии.

2.1. Объекты исследования: см.раздел «Лабораторная работа»

2.2. Цель занятия:

- изучить свойства, реакции идентификации и методы количественного определения лекарственных веществ, производных нитрофенилалкиламинов (левомицетин, левомицетина стеарат, левомицетина сукцинат растворимый);
- приобрести практические навыки по оценке качества лекарственных веществ, производных нитрофенилалкиламинов (левомицетин, левомицетина стеарат, левомицетина сукцинат растворимый), по внешнему виду, подлинности, испытаниям на чистоту и количественному содержанию;
- освоить методы количественного определения на примере лекарственных веществ, производных нитрофенилалкиламинов (левомицетин, левомицетина стеарат, левомицетина сукцинат растворимый).

2.2.1. В процессе занятия студент должен закрепить следующие знания:

- формулы, латинские, международные, русские и химические названия лекарственных веществ, производных нитрофенилалкиламинов (левомицетин, левомицетина стеарат, левомицетина сукцинат растворимый), применяемых в медицинской практике;
- способы получения лекарственных веществ, производных нитрофенилалкиламинов (левомицетин, левомицетина стеарат, левомицетина сукцинат растворимый), применяемых в медицинской практике: ;
- физико-химические свойства и реакции идентификации соединений, производных нитрофенилалкиламинов (левомицетин, левомицетина стеарат, левомицетина сукцинат растворимый);
- методы испытания на чистоту лекарственных веществ, производных нитрофенилалкиламинов (левомицетин, левомицетина стеарат, левомицетина сукцинат растворимый) (общие примеси, специфические примеси);
- методы количественного определения лекарственных веществ, производных нитрофенилалкиламинов (левомицетин, левомицетина стеарат, левомицетина сукцинат растворимый);
- условия хранения и применение в медицинской практике лекарственных веществ, производных нитрофенилалкиламинов (левомицетин, левомицетина стеарат, левомицетина сукцинат растворимый).

2.2.2. В процессе занятия студент должен приобрести следующие практические умения:

- выполнять реакции идентификации соединений, производных нитрофенилалкиламинов;
- выполнять испытания на чистоту лекарственных веществ, производных нитрофенилалкиламинов (общие примеси, специфические примеси);
- рассчитывать теоретический объем титранта для количественного определения;
- проводить количественное определение лекарственных веществ, производных нитрофенилалкиламинов;
- проводить расчет содержания действующих веществ в лекарственных препаратах;
- делать правильное заключение по результатам проведенного анализа.

2.3. План занятия:

1. Проверка подготовленности к занятию:
 - по билетам входного контроля;
 - по тестовым заданиям;
 - методом опроса;
 - решением ситуационных задач.
2. Коррекция исходного уровня знаний студентов и постановка задач.
3. Распределение индивидуальных заданий.
4. Самостоятельная работа и оформление протоколов.
5. Итоговый контроль.

2.4. Самостоятельная работа студентов:

Задание 1. Провести общие и частные реакции подлинности на лекарственные вещества производные нитрофенилалкиламинов.

Задание 2. Каждый студент получает для анализа индивидуальный препарат. Необходимо: выполнить фармакопейный анализ выданного индивидуального образца в соответствии с требованиями НД (по заданию преподавателя).

Задание 3. Оформить отчет и протокол анализа.

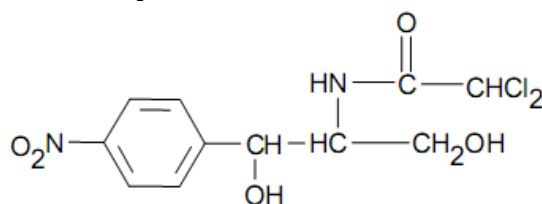
2.5. Итоговый контроль:

Оформленный студентом отчет и протокол анализа проверяется преподавателем.

Студент проходит собеседование по контролю усвоения теоретических вопросов и овладению практическими умениями.

Представители группы

Laevomycetinum. Левомецетин



D-(-)-трео-1-п-нитрофенил-2-дихлор-ацетиламинопропандиол -1,3

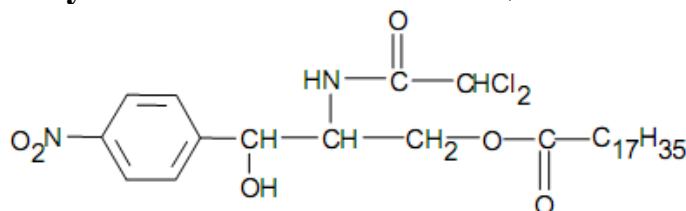
Белый или белый со слабым желтовато-зеленоватым оттенком кристаллический порошок без запаха.

Мало растворим в воде, легко – в спирте.

Лекарственные формы: таблетки, капсулы, глазные капли, мази.

Антибиотик [2].

Laevomycetini stearas. Левомецетина стеарат



D-(-)-трео-1-п-нитрофенил-2-дихлор-ацетиламинопропандиола-1,3; 3-стеарат

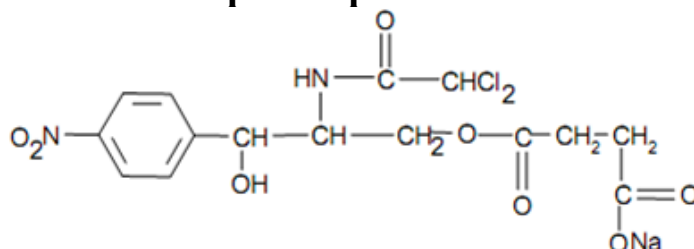
Белый с желтоватым оттенком порошок без запаха.

Практически не растворим в воде, трудно растворим в спирте.

Лекарственные формы: порошок, таблетки.

Антибиотик [2].

Laevomycetini succinas solubile. Левомецетина сукцинат растворимый



D-(-)-трео-1-п-нитрофенил-2-дихлор-ацетиламинопропандиола-1,3; 3 сукцинат натрия

Сухая пористая масса белого или белого с желтоватым оттенком цвета со слабым специфическим запахом. Гигроскопичен.

Очень легко растворим в воде, мало – в спирте.

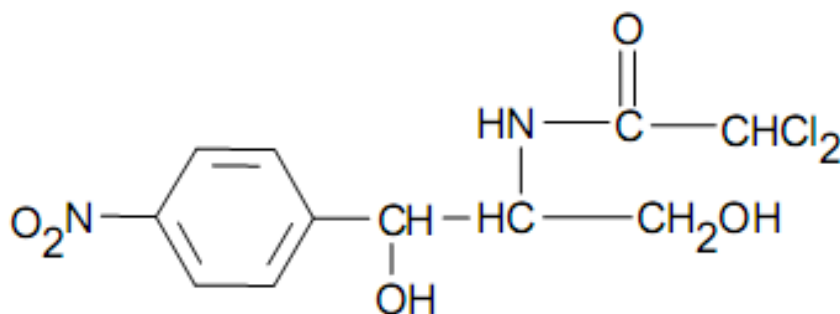
Лекарственная форма: порошок во флаконах для приготовления раствора для инъекций.

Антибиотик [2].

Лабораторная работа

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: левомецетин (субстанция)

Chloramphenicolum *



D-(-)-трео-1-п-Нитрофенил-2-дихлорацетиламинопропандиол-1,3

C₁₁H₁₂Cl₂N₂O₅

М. в. 323, 13

Описание. Белый или белый со слабым желтовато-зеленоватым оттенком кристаллический порошок без запаха, горького вкуса.

Растворимость. Мало растворим в воде, легко растворим в 95% спирте, растворим в этилацетате, практически нерастворим в хлороформе.

Подлинность.

1. К 0,02 г препарата прибавляют 2 мл раствора гидроксида натрия и нагревают – появляется желтое окрашивание, которое усиливается при кипячении, одновременно появляется запах аммиака.

2. К 0,05 г препарата прибавляют 2 мл концентрированной кислоты хлороводородной и 1 гранулу цинка, нагревают в течение 2-3 мин, после чего прибавляют 1 мл 5 % раствора натрия нитрита. К 0,5 мл полученного раствора прибавляют щелочной раствор 2-нафтола – появляется красно-оранжевое окрашивание.

3. 0,01 г левомецетина встряхивают с 1 мл 5 % раствора сульфата меди и прибавляют 1 мл раствора гидроксида натрия – появляется синий осадок, после прибавления к смеси 3 мл бутанола при перемешивании, слой органического растворителя окрашивается в фиолетовый цвет.

Смесь подкисляют 2 мл разведенной азотной кислоты и фильтруют. К фильтрату прибавляют 3-5 капель 2 % раствора серебра нитрата – образуется белый творожистый осадок.

Температура плавления 149-153°.

Удельное вращение от $+18^\circ$ до $+21^\circ$ (5% раствор в 95% спирте).
Удельный показатель поглощения $E_{1\text{ см}}^{1\%}$ от 290 до 305 при длине волны 278 нм (0,002% водный раствор).

Кислотность. К 1 г препарата прибавляют 2 мл нейтрализованного по фенолфталеину спирта, хорошо перемешивают в течение 1 минуты и фильтруют. Фильтрат после прибавления 2 капель раствора фенолфталеина и 0,05 мл 0,1 н. раствора едкого натра должен окраситься в розовый цвет, не исчезающий в течение 3 минут.

Хлориды. 0,3 г препарата взбалтывают в течение 1 минуты с 15 мл воды и фильтруют. 10 мл фильтрата должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,01 % в препарате).

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 0,5 г препарата не должна превышать 0,1% и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001% в препарате).

Количественное определение. Около 0,5 г препарата (точная навеска) помещают в коническую колбу емкостью 200-250 мл, прибавляют 20 мл концентрированной соляной кислоты и осторожно, небольшими порциями, 5 г цинковой пыли. Затем прибавляют еще 10 мл концентрированной соляной кислоты, обмывая стенки колбы, и после полного растворения цинковой пыли (можно подогреть) раствор количественно переносят в стакан для диазотирования, охлаждаемый льдом; прибавляют 3 г бромиды калия и медленно титруют 0,1 М раствором нитрита натрия. Титрование считают законченным, когда капля жидкости, взятая через 3 минуты после прибавления раствора нитрита натрия, будет вызывать немедленное посинение йодкрахмальной бумаги.

1 мл 0,1 М раствора нитрита натрия соответствует 0,03231 г $C_{11}H_{12}C_{12}N_2O_5$, которого в препарате должно быть не менее 98,5%.

Хранение. *Список Б.* В хорошо укупореженных банках оранжевого стекла.

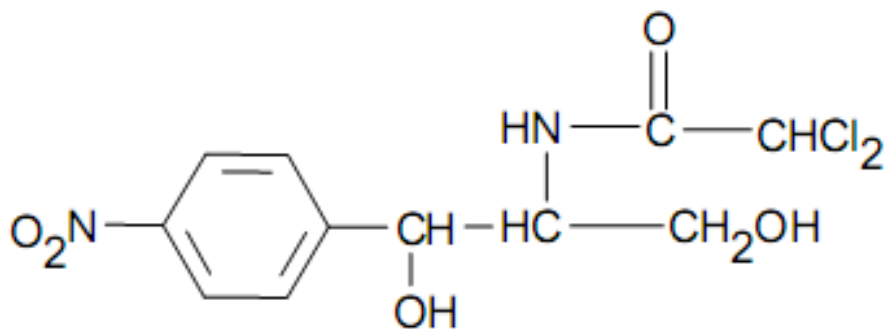
Высшая разовая доза внутрь 1,0 г.

Высшая суточная доза внутрь 4,0 г.

Антибиотик [10;19]

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: левомецетин (субстанция)

ГФ XII, ФС 42-0250-07



5-N-[(1R,2R)-2-Гидрокси-1-(гидроксиметил)-2-(4-нитрофенил)этил]-
2,2-дихлорацетамид

$C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$

М.м. 323,13

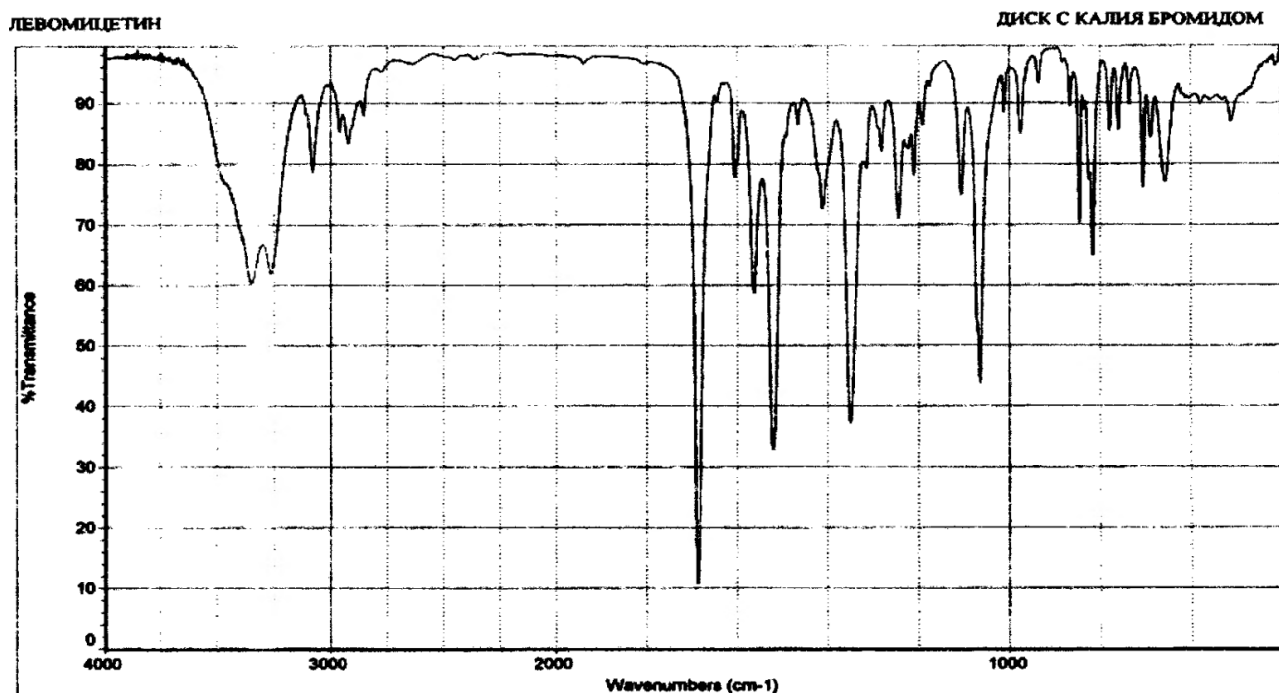
Содержит не менее 99,0% $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. От белого до белого с сероватым, желтоватым или желтовато-зеленоватым оттенком кристаллический порошок, тонкие кристаллы или продолговатые пластинки.

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

Подлинность.

1. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 cm^{-1} по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра левомецетина.



2. Спектр поглощения 0,002% раствора субстанции в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты в области от 220 до 400 нм должен иметь максимум при 278 нм и минимум при 237 нм.

3. 0,1 г субстанции нагревают на водяной бане с 5 мл раствора натрия гидроксида; появляется желтое окрашивание, переходящее в красно-оранжевое. При дальнейшем нагревании окраска усиливается, выпадает кирпично-красный осадок и выделяется аммиак, обнаруживаемый по запаху и по посинению влажной лакмусовой бумаги.

4. Раствор, полученный в предыдущем испытании, нейтрализуют азотной кислотой разведенной по бумаге индикаторной универсальной и фильтруют. Фильтрат дает характерную реакцию на хлориды.

5. 5% раствор субстанции в спирте 96% вращает плоскость поляризации вправо, а 5% раствор субстанции в этилацетате - влево.

Температура плавления. От 149 до 153 °С.

Удельное вращение. От +18 до +21 град. в пересчете на сухое вещество (5% раствор субстанции в спирте 96%).

Удельный показатель поглощения. От 290 до 305 в пересчете на сухое вещество (0,002% раствор в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты в максимуме поглощения при 278 нм).

Прозрачность раствора. 0,5 г субстанции растворяют в 10 мл спирта 96%. Раствор должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на прозрачность раствора, должен выдерживать сравнение с эталоном Y5.

Кислотность или щелочность. 0,1 г субстанции встряхивают с 20 мл воды, свободной от углекислого газа, в течение 2 мин. и прибавляют 0,1 мл 0,4% раствора бромтимолового синего. Окраска индикатора должна измениться от прибавления не более 0,1 мл 0,02 М раствора хлористоводородной кислоты или 0,02 М раствора натрия гидроксида.

Посторонние примеси.

Испытуемый раствор. 0,1 г субстанции растворяют в 10 мл ацетона.

Раствор сравнения. 0,5 мл раствор А разбавляют ацетоном до 100 мл.

На линию старта пластинки со слоем силикагеля 60 F254 наносят 20 мкл (200 мкг) испытуемого раствора, 20 мкл (1 мкг) и 10 мкл (0,5 мкг) раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру со смесью хлороформ - метанол - вода (90:10:1) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной фазы дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Пятно посторонней примеси на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности поглощения не должно превышать пятно на хроматограмме раствора сравнения (1 мкг) (не более 0,5%). Допускается пятно на линии старта.

Суммарное содержание примесей должно быть не более 1,5%.

Результаты испытания считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (0,5 мкг) четко видно пятно.

Хлориды. 0,3 г субстанции встряхивают в течение 1 мин с 15 мл воды и фильтруют. 10 мл фильтрата должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,01% в субстанции).

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

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,1% и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001% в субстанции).

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 помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 20 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и осторожно, небольшими порциями, 5 г цинковой пыли. Остатки цинковой пыли смывают со стенок колбы 10 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и перемешивают до полного растворения цинковой пыли. Полученный раствор титруют нитритометрически.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 32,31 мг $C_{11}H_{12}C_{12}N_2O_5$.

Хранение. *Список Б.* В сухом, защищенном от света месте [7].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма
Tablettae Levomycetini 0,25 aut 0,5
Таблетки левомецетина 0,25 г и 0,5 г
Левомецетин

Состав на одну таблетку:

Левомецетина0,25 г или 0,5 г
Вспомогательных веществ (крахмала картофельного, поливинил-
пирролидона низкомолекулярного медицинского, кальция стеариново-
кислого) 0,275 г или 0,550 г

Описание. Таблетки белого или белого со слабым желтоватым оттенком цвета. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ XI, вып. 2, с. 154.

Таблетки левомецетина 0,25 г и 0,5 г плоскоцилиндрической формы с фаской и риской. Геометрические размеры таблеток, согласно требованиям ОСТ 64-072-39, составляют: 9,0±0,3 мм и 12,0±0,3 мм - диаметр. 3,0±0,4 мм и 3,8±0,5 мм - высота, для дозировок 0,25 г и 0,5 г, соответственно.

Подлинность.

1. Ультрафиолетовый спектр раствора, приготовленного для количественного определения, в области от 230 до 350 нм имеет максимум поглощения при 278±2 нм.

2. К 0,1 г порошка растертых таблеток прибавляют 5 мл натрия гидроксида и нагревают; появляется желтое окрашивание, переходящее при дальнейшем нагревании в оранжевое. При кипячении этого раствора окраска усиливается, выделяется кирпично-красный осадок (левомецетин).

Полученный раствор с осадком охлаждают и фильтруют. Фильтрат после подкисления кислотой азотной дает характерную реакцию на хлориды (ГФ XI, вып. 1, с. 159).

Определение средней массы проводят по методике ГФ XI, вып.2, с. 154. Средняя масса таблеток для дозировок 0,25 г и 0,5 г составляет 0,275 г и 0,550 г соответственно. Отклонение средней массы для дозировки 0,25 г - от 0,271 до 0,279 г, для дозировки 0,5 г - от 0,542 до 0,558 г.

Прочность таблеток на истирание. Препарат выдерживает требования ГФ XI, вып. 2, с. 154.

Распадаемость. Определение проводят в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 154, с использованием дисков.

Растворение. Испытания проводят в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 154.

Среда - 0,1 моль/л раствор кислоты хлороводородной, объем - 900 мл, скорость вращения корзинки - 100 об/мин, время проведения испытания - 30 мин.

В корзинку помещают 1 таблетку. Через 30 мин раствор фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата, 6 мл фильтрата для таблеток с дозировкой 0,25 г или 3 мл фильтрата для таблеток с дозировкой 0,5 г переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора 0,1 моль/л раствором кислоты хлороводородной до метки. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 278 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора рабочего стандартного образца (PCO) левомецетина.

В качестве раствора сравнения используют 0,1 моль/л раствор кислоты хлороводородной.

Содержание левомецетина, перешедшего в раствор, в процентах (X) вычисляют по формулам:

1. для таблеток левомецетина 0,25 г:

$$X = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot 300 \cdot A}{D_0 \cdot a_1 \cdot 100}$$

2. для таблеток левомецетина 0,5 г:

$$X = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot 600 \cdot A}{D_0 \cdot a_1 \cdot 100}$$

где D_1 - оптическая плотность испытуемого раствора;

D_0 - оптическая плотность раствора PCO;

a_1 - содержание левомецетина, указанное на этикетке, в г;

a_0 - навеска PCO левомецетина, в г;

A - содержание левомецетина в PCO, в %;

100 - коэффициент, учитывающий перевод % в г.

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 85,0% левомецетина от количества, указанного на этикетке.

Примечание. Приготовление раствора PCO левомецетина.

2 мл раствора «А», приготовленного, как указано в разделе «Количественное определение», помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем 0,1 моль/л раствором кислоты хлороводородной до метки (раствор Б). Раствор Б должен быть свежеприготовленным.

Посторонние примеси. 0,22 г порошка растертых таблеток встряхивают с 10 мл 95% этанола в течение 10 мин и фильтруют.

0,01 мл (200 мкг) полученного раствора наносят на линию старта пластинки «Силуфол» УФ-254 размером 7,5x15 см. Рядом в качестве свидетеля наносят 0,005 мл (1 мкг) 0,02% раствора левомецетина в 95% этаноле (раствор А) и 0,01 мл (0,2 мкг) 0,002% раствора левомецетина в 95% этаноле (раствор Б). Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе в течение 5 мин, затем помещают в камеру со смесью растворителей хлороформ – метанол - вода (90:10:1) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт растворителей дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 5 мин и просматривают в УФ- свете при длине волны 254 нм. На хроматограмме испытуемого препарата может наблюдаться не более трех посторонних пятен. Любое пятно посторонней примеси не должно превышать по совокупности величины и интенсивности окраски пятна от нанесения раствора А (не более 0,5% каждой примеси в препарате).

Испытание считается действительным, если на хроматограмме раствора Б наблюдается светло-розовое пятно на уровне пятна от нанесения раствора А.

Примечание. Приготовление растворов левомецетина-свидетеля.

0,02 г левомецетина (ФС 42-2786-91) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл 95% этанола и перемешивают, затем доводят объем раствора 95% этанолом до метки и перемешивают (раствор А).

2,5 мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят 95 % этанолом до метки (раствор Б).

Растворы применяют свежеприготовленными.

Микробиологическая чистота. Испытания проводят согласно требованиям ГФ XI, вып. 2, с. 193 и изменения № 1 категории 3 г. Для испытания таблеток левомецетина 0,5 г (0,25 г) используется метод мембранной фильтрации через префильтр с последующим отмыванием мембран пятью порциями по 100 мл 5% пептонной воды.

Количественное определение. Около 0,09 г (точная масса) порошка растертых таблеток помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 5 мл 95% этанола, встряхивают в течение 5 мин, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют, отбрасывая первые 15 мл фильтрата. 2 мл фильтрата переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 278 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора рабочего стандартного образца (РСО) левомицетина.

В качестве раствора сравнения используют воду.

Содержание левомицетина в одной таблетке в граммах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot A \cdot b}{D_0 \cdot a_1 \cdot 100},$$

где D_1 - оптическая плотность испытуемого раствора;

D_0 - оптическая плотность раствора РСО;

a_1 - навеска препарата, в г;

a – навеска РСО левомицетина, в г;

b – средняя масса таблетки, в г;

A - содержание левомицетина в РСО, в %;

100 - коэффициент, учитывающий перевод % в г.

Содержание $C_{11}H_{12}C_{12}N_2O_5$ (левомицетина) соответственно должно быть от 0,238 до 0,262 г или от 0,475 до 0,525 г для дозировок 0,25 г и 0,5 г соответственно.

Примечание. Приготовление раствора РСО левомицетина.

Около 0,075 г (точная масса) левомицетина (ФС 42-2786-91) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 5 мл 95% этанола, встряхивают в течение 5 мин, доводят объем раствора водой до метки (раствор А). Срок годности раствора А 14 суток.

2 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствор водой до метки (раствор Б). Раствор Б должен быть свежеприготовленным

Хранение. *Список Б.* В защищенном от света месте.

Срок годности 5 лет.

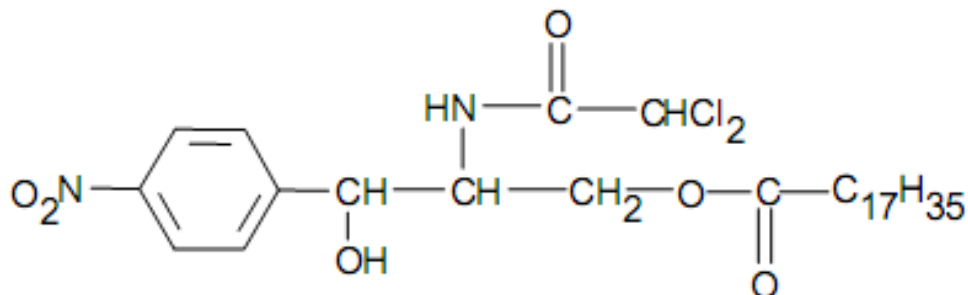
Фармакотерапевтическая группа. Антибиотик [13].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: Левомецетина стеарат
(*Laevomycetini stearas*) (субстанция)

ГФ X, Ст.369

Laevomycetinum stearinicum

Chloramphenicoli Stearas *



D-(-)-трео-1-п-Нитрофенил-2-дихлорацетиламинопропандиола-1,3 3-стеарат

$C_{29}H_{46}Cl_2N_2O_6$

М. в. 589,6

Описание. Белый с желтоватым оттенком порошок, практически без запаха и вкуса.

Растворимость. Практически не растворим в воде, трудно растворим в 95% спирте, легко растворим в хлороформе и ацетоне с образованием во всех случаях мутных растворов.

Подлинность.

1. К 0,2 г препарата прибавляют 5 мл раствора едкого натра и кипятят в течение 1-2 минут; появляется красно-оранжевое окрашивание.

2. 0,1 г препарата помещают в коническую колбу емкостью 50 мл, прибавляют 10 мл концентрированной соляной кислоты и нагревают на сетке в течение 5 минут. На поверхность всплывают маслянистые капли, затвердевающие при охлаждении.

Температура плавления 88-90° (конец плавления).

Удельное вращение от +15° до +20° (5% раствор в 95% спирте). Растворение проводят при нагревании до 40°, в случае необходимости фильтруют.

Хлориды. 0,5 г препарата взбалтывают в течение 1 минуты с 25 мл воды и фильтруют. 10 мл фильтрата должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,01% в препарате).

Сульфаты. 10 мл того же фильтрата должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,05% в препарате).

Свободная стеариновая кислота. Около 0,5 г препарата (точная навеска) помещают в коническую колбу емкостью 50 мл и растворяют при нагревании на водяной бане в 25 мл 95% спирта, нейтрализованного по фенолфталеину. По охлаждению раствор титруют 0,1 н. раствором едкого натра с тем же индикатором.

1 мл 0,1 н. раствора едкого натра соответствует 0,02845 г стеариновой кислоты, которой должно быть не более 3,0%.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 0,5 г препарата не должна превышать 0,1% и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001% в препарате).

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

Количественное определение. Около 0,036 г препарата (точная навеска) растворяют в 95% спирте в мерной колбе емкостью 100 мл и доводят объем раствора спиртом до метки. Отбирают пипеткой 10 мл полученного раствора в мерную колбу емкостью 100 мл и доводят объем раствора спиртом до метки.

Измеряют оптическую плотность разбавленного раствора при длине волны 272 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Параллельно измеряют оптическую плотность 0,002% спиртового раствора стандартного образца левомицетина при длине волны 276 нм.

Содержание левомицетина в препарате в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot C_0 \cdot 100}{D_0 \cdot C_1},$$

где D_1 - оптическая плотность испытуемого раствора;

D_0 - оптическая плотность раствора стандартного образца;

C_1 - концентрация испытуемого раствора;

C_0 - концентрация раствора стандартного образца.

Содержание левомицетина в препарате должно быть не менее 51,0% и не более 55,0%.

Примечание. Стандартным образцом является левомицетин, отвечающий всем требованиям ст. левомицетин.

Хранение. *Список Б.* В хорошо укупоренной таре.

Антибиотик [10].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма

Состав:

Раствор левомицетина 0,25 %	10,0
Натрия хлорида.....	0,09

Подлинность.

Левомецетин.

1. К 0,5 мл раствора прибавляют 1-2 мл разведенной кислоты хлороводородной, 0,03 г цинковой пыли, нагревают до кипения. После охлаждения раствор фильтруют через воронку с небольшим ватным тампоном и к фильтрату, промывая ватный тампон, добавляют 2 мл воды, затем 3-5 капель 0,1 М раствора натрия нитрита. 1 мл полученной реакционной смеси приливают к 20 мл 1 % свежеприготовленного щелочного раствора 2-нафтола; появляется красно-розовое окрашивание.

2. К 0,5 мл раствора прибавляют 5 капель 10 % раствора натрия гидроксида; при нагревании появляется желтое окрашивание.

Натрия хлорид.

1. Графитовую палочку смачивают анализируемым раствором и вносят в бесцветное пламя. Пламя окрашивается в желтый цвет.

2. К 2 мл раствора прибавляют по 3 капли воды, разведенной кислоты азотной и серебра нитрата – образуется белый творожистый осадок.

Количественное определение.

Левомецетин.

1. 2 мл раствора помещают в пробирку, прибавляют 1 мл разведенной кислоты хлороводородной, 0,05 г цинковой пыли, затем добавляют еще 1 мл разведенной кислоты хлороводородной, смывая со стенок пробирки остатки цинковой пыли, и оставляют на 5 мин. Далее жидкость фильтруют через небольшой ватный тампон. Пробирку и воронку с ватным тампоном промывают 3-4 раза водой порциями по 1,5 мл, присоединяя их к основному фильтрату. К фильтрату добавляют 0,05 г калия бромиды, 2 капли раствора тро-пеолина 00 и 1 каплю раствора метиленового синего, титруют 0,02М раствором натрия нитрита, добавляя его вначале по 3 капли через 1 мин, а в конце титрования (за 0,1-0,2 мл до эквивалентного количества) – по 1 капле через 1 мин до перехода красно-фиолетовой окраски в голубую. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,02 М раствора натрия нитрита соответствует 0,006462 г левомицетина.

2. 2 мл раствора помещают в пробирку, прибавляют 0,2 мл 10 % раствора натрия гидроксида и тотчас же 0,1 мл 10 % раствора сульфата меди. Смесь взбалтывают 1 мин, затем фильтруют через воронку с небольшим ватным тампоном (тампон должен быть не очень плотным, входящим на 1 см в трубочку воронки). Пробирку и воронку с ватным тампоном промывают водой 3 раза по 1 мл, присоединяя промывные воды к основному фильтрату. К фильтрату прибавляют по каплям разведенную кислоту серную до обесцвечивания (1-2 кап-ли), 0,2 мл калия йодида и выделившийся йод оттитровывают 0,01 н. раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания. В конце титрования прибавляют 1-2 капли раствора крахмала.

1 мл 0,01 М раствора натрия тиосульфата соответствует 0,006462 г левомицетина.

Натрия хлорид.

К 0,5 мл раствора прибавляют 1 мл воды, 1-2 капли раствора бромфенолового синего, по каплям разведенную кислоту уксусную до зеленовато-желтого окрашивания и титруют 0,1 н. раствором серебра нитрата до фиолетового окрашивания.

1 мл 0,1 н. раствора серебра нитрата соответствует 0,005844 г натрия хлорида [6;19].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма

Мазь левомицетиновая 0,5 % - 10,0

Описание. Мазь белого или белого с желтоватым оттенком цвета, без постороннего запаха.

Подлинность.

Левомецетин.

1. К 0,5 г мази прибавляют 2 мл раствора натрия гидроксида, нагревают до кипения. Появляется желтое окрашивание, переходящее при дальнейшем нагревании в красно-оранжевое.

2. К 0,5 г мази прибавляют 1-2 мл разведенной кислоты хлороводородной, 0,1 г цинковой пыли и нагревают на водяной бане 2-3 мин. После охлаждения раствор фильтруют. К фильтрату добавляют 1-2 мл воды, 3-4 капли 0,1М раствора натрия нитрита и 1 мл полученной реакционной смеси вливают в 1-2 мл щелочного раствора 2-нафтола. Появляется вишнево-красное окрашивание.

Количественное определение.

Левомецетин. 0,5 г мази помещают в коническую колбу на 50 мл и прибавляют 10 мл разведенной кислоты хлороводородной, постепенно 0,5 г цинковой пыли и 1 мл концентрированной кислоты хлороводородной. Нагревают на водяной бане 15 мин. Охлаждают, прибавляют 10 мл воды и фильтруют. Фильтр и колбу промывают водой (примерно 50-60 мл), присоединяя к основному фильтрату. Затем к фильтрату прибавляют 0,5 г калия бромида, 2 капли раствора тропеолина 00, 1 каплю раствора метиленового синего и при температуре 18-20С медленно титруют 0,02М раствором натрия нитрита, добавляя его вначале по 0,2-0,3 мл в минуту, а в конце титрования (за 0,1-0,2 мл до точки эквивалентности) – по 1-2 капле в минуту до перехода красно-фиолетовой окраски в голубую.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,02М раствора натрия нитрита соответствует 0,006463 г левомецетина [19]

Анализ производных тетрациклина

В медицинской практике находят широкое применение лекарственные препараты – производные тетрациклина. В процессе занятия, исходя из физических и химических свойств препаратов, необходимо освоить способы оценки качества изучаемых лекарственных препаратов.

Методические указания для студентов

1. Самоподготовка к занятию.

1.1. В процессе самоподготовки необходимо изучить:

- формулы, латинские, международные, русские и химические названия лекарственных веществ, производных тетрациклина, применяемых в медицинской практике;
- способы получения лекарственных веществ, производных тетрациклина, применяемых в медицинской практике;
- физико-химические свойства и реакции идентификации соединений, производных тетрациклина;
- методы испытания на чистоту лекарственных веществ, производных тетрациклина (общие примеси, специфические примеси);
- методы количественного определения лекарственных веществ, производных тетрациклина;
- условия хранения, формы выпуска и применение в медицинской практике лекарственных веществ, производных тетрациклина.

1.2. План самоподготовки:

Для овладения указанными знаниями студент должен изучить:

- материал лекций по теме занятия;
- теоретический материал данной методички;
- разделы рекомендуемой литературы;
- решить задачи, представленные в данной методичке.

1.3. Рекомендуемая литература:

А) Обязательная:

- Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч.: Ч.1. Общая фармацевтическая химия; Ч.2. Специальная фармацевтическая химия: Учеб. для вузов. – Пятигорск, 2003.
- Фармацевтическая химия: учеб. пособие / под ред. А.П. Арзамасцева. – 3-е изд., испр. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006.
- Государственная фармакопея РФ XII / «Издательство «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008.

Б) Дополнительная:

- Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Учебн. литерат. для студентов фармац. вузов и факультетов. / А.П. Арзамасцев, Э.Н. Аксенова, О.П. Андрианова и др. – М.: Медицина, 2001.

1.4. Контрольные вопросы:

1. Напишите латинское название и химические формулы лекарственных веществ – производных тетрациклина.
2. Какие способы получения лекарственных веществ производных тетрациклина Вам известны? Чего общего в их химической структуре и физических свойствах и в чем отличия?
3. Какова общая химическая структура производных тетрациклина?
4. Напишите структурные формулы лекарственных веществ производных тетрациклина и укажите общие функциональные группы в их структуре.
5. Какими качественными реакциями устанавливают подлинность лекарственных веществ производных тетрациклина? Напишите уравнения реакций.
6. Какими качественными реакциями можно отличить производные тетрациклина друг от друга?
7. Наличие каких примесей устанавливают у лекарственных веществ производных тетрациклина? Какие методы для этого используются?
8. Как количественно определяют производные тетрациклина?
9. Как применяют в медицинской практике производные тетрациклина?
10. Какие условия должны быть соблюдены при хранении производных тетрациклина?
11. Какие лекарственные формы производных тетрациклина Вам известны?

1.5. Задачи для самостоятельного решения:

1) № 3.3.14. Установите подлинность одного из производных *тетрациклина* по удельному вращению, если угол вращения раствора 0,25 г испытуемого лекарственного вещества в 25 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты при использовании кюветы длиной 10 см равен $-2,68^\circ$. Потеря в массе при высушивании испытуемого образца 2,0%.

Удельное вращение в пересчете на сухое вещество в указанных выше условиях согласно ФС должно быть для тетрациклина гидрохлорида от -239° до -258° , тетрациклина - от -265° до -275° . [5]

2. Работа на занятии.

2.1. Объекты исследования: см. раздел «Лабораторная работа»

2.2. Цель занятия:

- изучить свойства, реакции идентификации и методы количественного определения лекарственных веществ, производных тетрациклина;
- приобрести практические навыки по оценке качества лекарственных веществ, производных тетрациклина, по внешнему виду, подлинности, испытаниям на чистоту и количественному содержанию;
- освоить методы количественного определения на примере лекарственных веществ, производных тетрациклина.

2.2.1. В процессе занятия студент должен закрепить следующие знания:

- формулы, латинские, международные, русские и химические названия лекарственных веществ, производных тетрациклина, применяемых в медицинской практике;
- способы получения лекарственных веществ, производных тетрациклина, применяемых в медицинской практике;
- физико-химические свойства и реакции идентификации соединений, производных тетрациклина;
- методы испытания на чистоту лекарственных веществ, производных тетрациклина (общие примеси, специфические примеси);
- методы количественного определения лекарственных веществ, производных тетрациклина;
- условия хранения и применение в медицинской практике лекарственных веществ, производных тетрациклина.

2.2.2. В процессе занятия студент должен приобрести следующие практические умения:

- выполнять реакции идентификации соединений, производных тетрациклина;
- выполнять испытания на чистоту лекарственных веществ, производных тетрациклина (общие примеси, специфические примеси);
- рассчитывать теоретический объем титранта для количественного определения;
- проводить количественное определение лекарственных веществ, производных тетрациклина;
- проводить расчет содержания действующих веществ в лекарственных препаратах;
- делать правильное заключение по результатам проведенного анализа.

2.3. План занятия:

1. Проверка подготовленности к занятию:

- по билетам входного контроля;
- по тестовым заданиям;
- методом опроса;
- решением ситуационных задач.

2. Коррекция исходного уровня знаний студентов и постановка задач.

3. Распределение индивидуальных заданий.

4. Самостоятельная работа и оформление протоколов.

5. Итоговый контроль.

2.4. Самостоятельная работа студентов:

Задание 1. Провести общие и частные реакции подлинности на лекарственные вещества производные тетрациклина.

Задание 2. Каждый студент получает для анализа индивидуальный препарат. Необходимо: выполнить фармакопейный анализ выданного индивидуального образца в соответствии с требованиями НД (по заданию преподавателя).

Задание 3. Оформить отчет и протокол анализа.

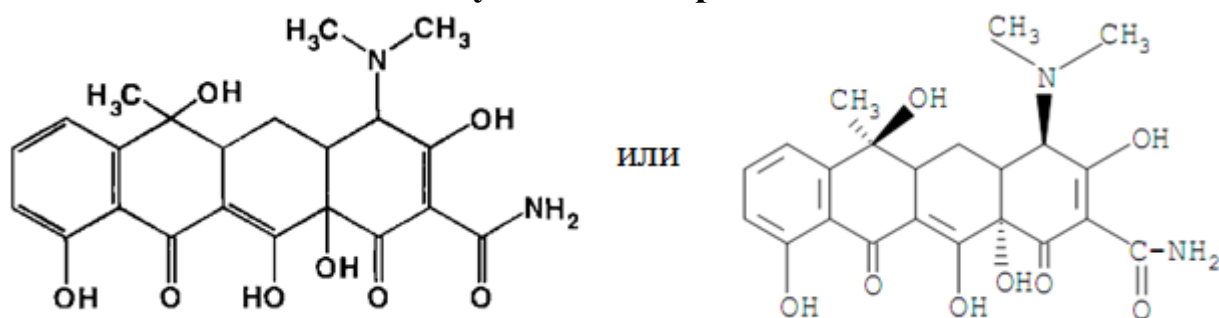
2.5. Итоговый контроль:

Оформленный студентом отчет и протокол анализа проверяется преподавателем.

Студент проходит собеседование по контролю усвоения теоретических вопросов и овладению практическими умениями.

Представители группы Природные тетрациклины

Tetracyclinum. Тетрациклин



4-диметиламино-1,4,4а,5,5а,6,11,12а-октагидро-3,6,10,12,12а-пентаокси-6-метил-1,11-дикетонафтацен-2-карбоксамид

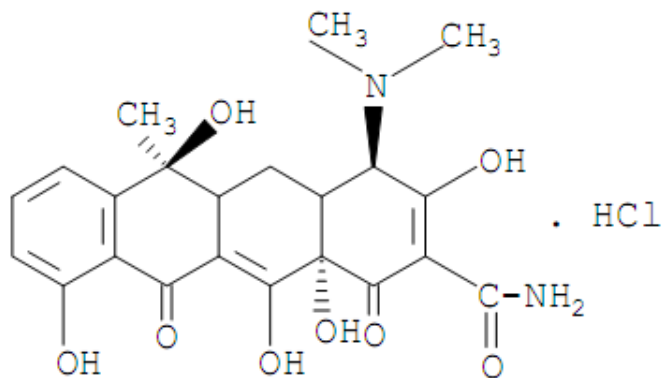
Желтый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса.
При хранении на свету темнеет.

Очень мало растворим в воде, трудно растворим в 95 % спирте.

Лекарственные формы: таблетки, покрытые оболочкой.

Антибиотик [1;2].

Tetracyclini hydrochloridum. Тетрациклина гидрохлорид



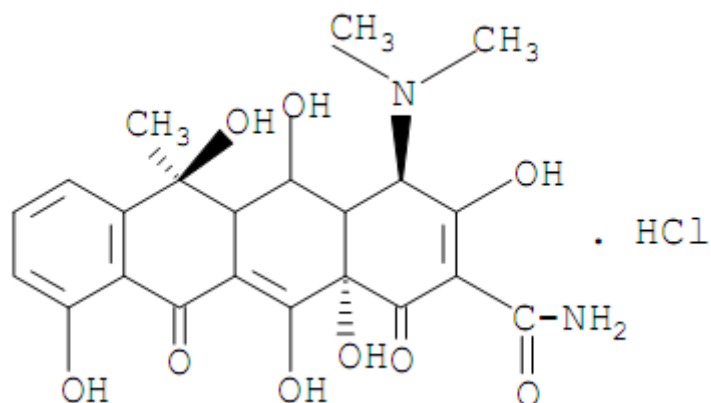
4-диметиламино-1,4,4а,5,5а,6,11,12а-октагидро-3,6,10,12,12а-пентаокси-6-метил-1,11-дикетонафтацен-2-карбоксамид гидрохлорид

Желтый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса.
Водные растворы становятся мутными при стоянии, вследствие осаднения основания тетрациклина. Растворим в 10 ч. воды и 100 ч. 95 % спирта

Лекарственные формы: во флаконах по 0,1 г (100 000 ЕД);
таблетки; таблетки, покрытые оболочкой красного цвета; капсулы; мазь
и глазная мазь.

Антибиотик [2].

Oxytetracyclini hydrochloridum. Окситетрациклина гидрохлорид



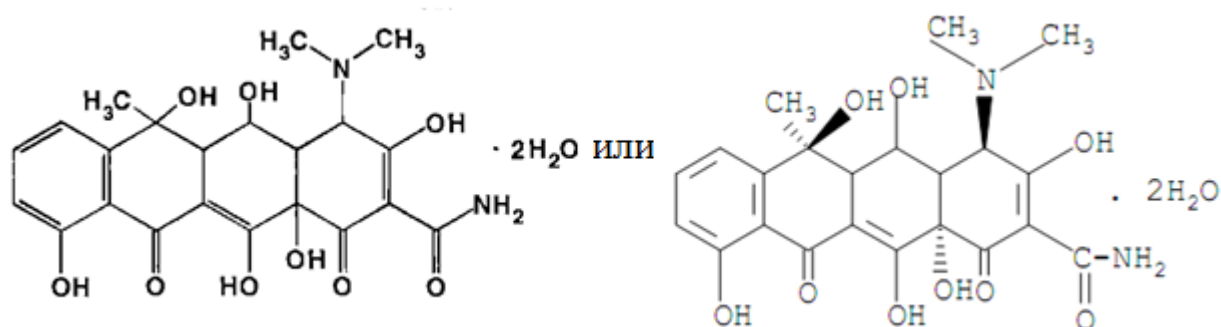
4-диметиламино-1,4,4а,5,5а,6,11,12а-октагидро-3,5,6,10,12,12а-гексаокси-6-метил-1,11-дикетонафтацен-2-карбоксамида гидрохлорид

Желтый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Раствор при стоянии мутнеет. При хранении на свету темнеет.

Растворим в 3 ч. воды и трудно растворим в 95 % спирте

Лекарственные формы: мазь; аэрозоль [2].

Oxytetracyclini dihydraz. Окситетрациклина дигидрат



4-диметиламино-1,4,4а,5,5а,6,11,12а-октагидро-3,5,6,10,12,12а-гексаокси-6-метил-1,11-дикетонафтацен-2-карбоксамида дигидрат

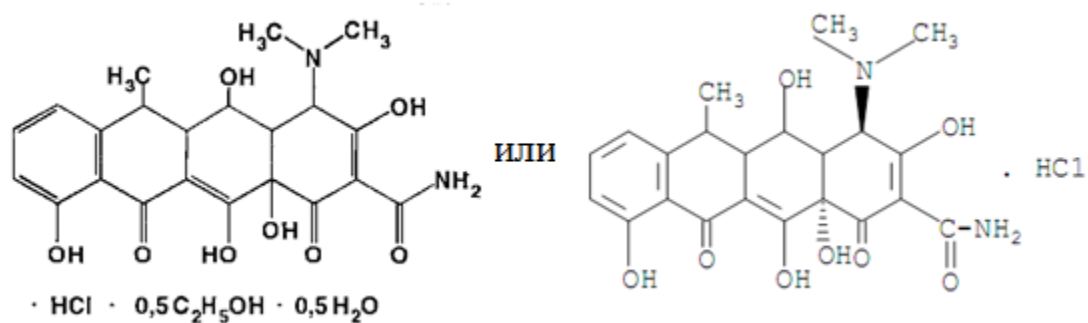
Светло-желтый кристаллический порошок без запаха. При хранении на свету темнеет.

Мало растворим в воде, легко растворим в разбавленных кислотах и щелочах.

Лекарственные формы: таблетки; глазная мазь [2].

Полусинтетические тетрациклины

Doxycyclini hydrochloridum. Доксициклина гидрохлорид



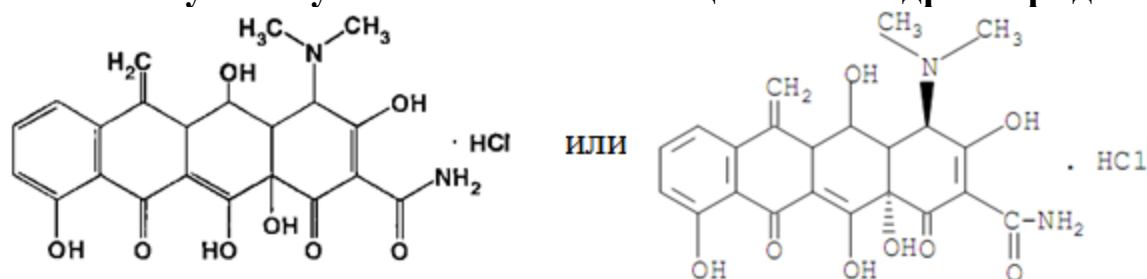
6-Дезокси-5-окситетрациклина гидрохлорид

Желтый кристаллический порошок.

Медленно растворим в 3 ч. воды.

Лекарственные формы: желатиновые капсулы [1;2].

Methacyclini hydrochloridum. Метациклина гидрохлорид



6-Дезокси-6-дезметил-6-метилден-5-окситетрациклина гидрохлорид

Желтый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса.

Медленно растворим в воде (1:80).

Лекарственные формы: капсулы [1;2].

Кислотно-основные свойства тетрациклинов

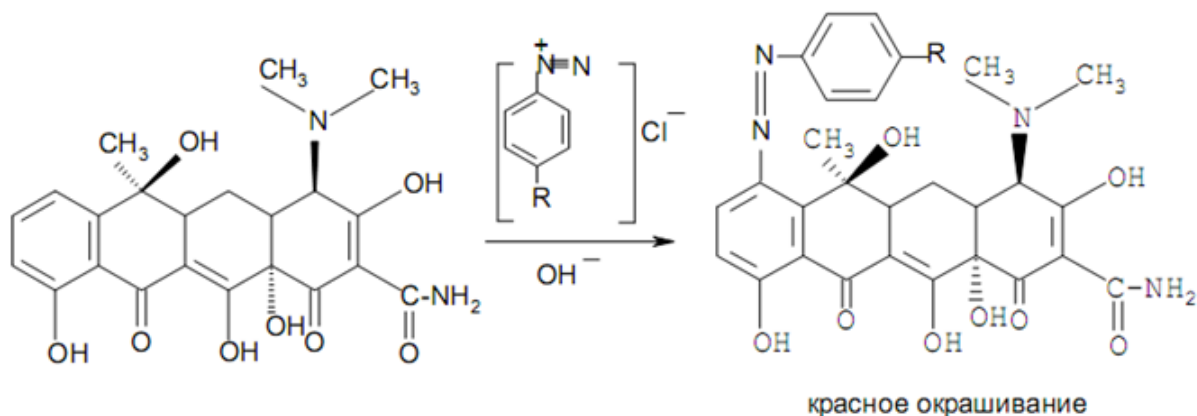
Тетрациклины являются амфотерными соединениями. Диметиламино-группа обладает основными свойствами, поэтому тетрациклины образуют соли с органическими и неорганическими кислотами. Реакция используется в количественном определении – кислотно-основное титрование в неводных средах.

За счет енольных и фенольных гидроксильных групп они проявляют кислотные свойства и могут образовывать растворимые соли с гидроксидами щелочных металлов. Тетрациклины также образуют нерастворимые окрашенные хелатные комплексы с поливалентными катионами. Для идентификации тетрациклинов применяются реакции образования окрашенных солей с железом (III) хлоридом.

Кроме того, можно провести ряд реакций на фенольный гидроксил, например, реакцию образования азокрасителя [2].

Образование азокрасителя

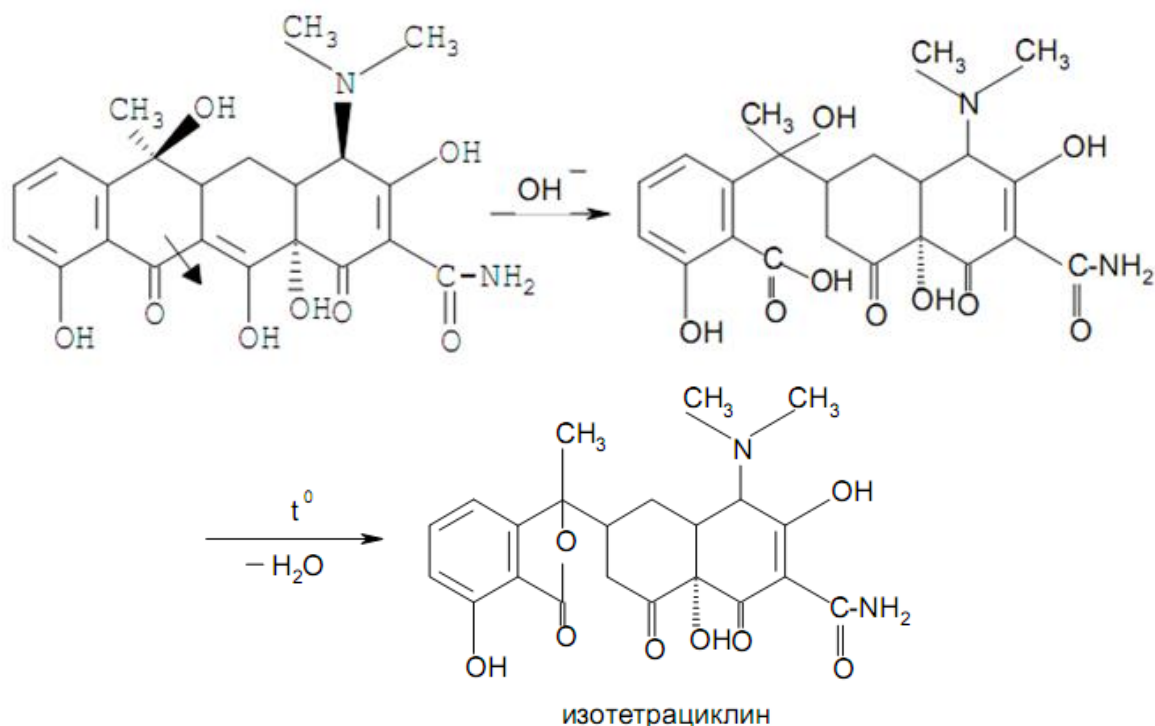
Тетрациклин растворяют в растворе гидроксида натрия и добавляют 1-2 капли соли диазония. Соль диазония из-за нестойкости готовят непосредственно перед проведением испытания, при этом используют соединения с первичной ароматической аминогруппой:



Данная реакция используется для качественного и количественного анализа (фотоэлектроколориметрический метод) [2].

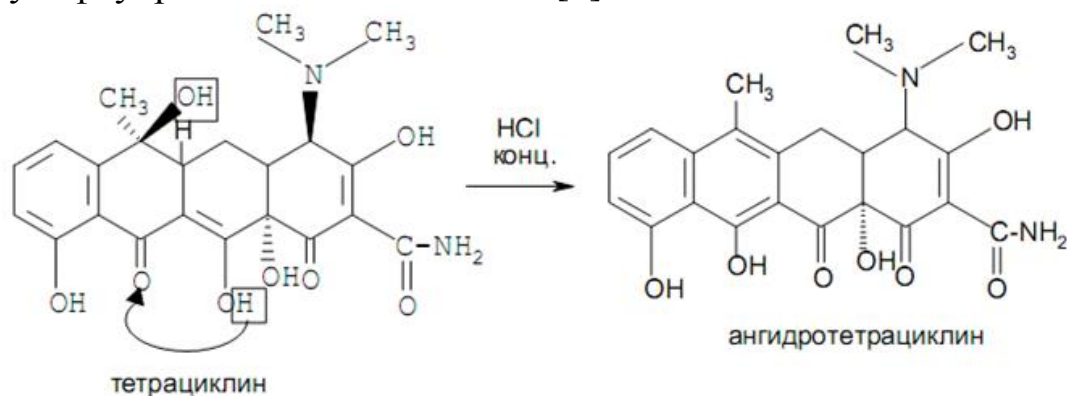
Реакция изомеризации под действием щелочи

В щелочной среде протекает изомеризация тетрациклинов с образованием окрашенных в желтый цвет флуоресцирующих продуктов. Эта реакция используется для идентификации и спектрофотометрического количественного определения тетрациклинов (λ_{max} 380 нм) [2]:



Образование ангидротетрациклина

В сильноокислой среде, например, при действии кислоты хлороводородной концентрированной, тетрациклины превращаются в ангидротетрациклины, которые имеют темно-желтую окраску ($\lambda_{\text{max}} = 437 \text{ нм}$) и желтую флуоресценцию в УФ-свете [2]:



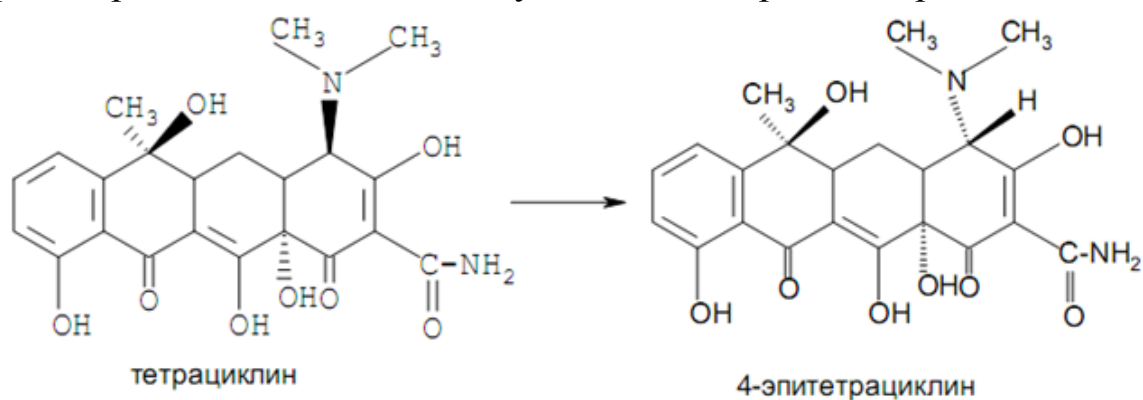
Реакция отличия тетрациклина от окситетрациклина

Для отличия тетрациклина от окситетрациклина используют кислоту серную концентрированную. На первой стадии образуется ангидротетрациклин, а затем проходит реакция окисления с образованием окрашенных в различный цвет продуктов: тетрациклины – фиолетовое окрашивание, окситетрациклины – вишнево-красное [2].

Анализ чистоты

Тетрациклины вследствие наличия ациклической структуры колец А, В, С их молекул, а также фенольного гидроксила неустойчивы и в процессе хранения могут образовывать неактивные или токсичные продукты: 4-эпитетрациклины, которые необходимо учитывать при оценке качества.

Эти примеси можно обнаружить методом тонкослойной хроматографии с применением соответствующих стандартных образцов [2]:

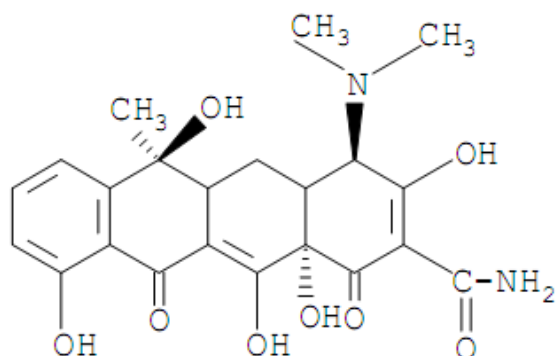


Количественное определение

Фармакопейным методом количественного определения тетрациклинов является метод диффузии в агар с тест-микробами [2].

Лабораторная работа

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: тетрациклин (*Tetracyclinum*)
(субстанция)



4-Диметиламино-1,4,4а,5,5а,6,11,12а-октагидро-3,6,10,12,12а-пентаокси-6-метил-1,11 - дикетонафтацен-2-карбоксамид

$C_{22}H_{24}N_2O_8$

М. в. 444,4

Тетрациклин является органическим основанием, продуцируемым *Streptomyces aureofaciens* или другими родственными организмами и обладающим антимикробным действием.

Активность. Препарат должен содержать не менее 975 мкг/мг в пересчете на сухое вещество. Теоретическая активность тетрациклина безводного 1082 мкг/мг (ЕД/мг). Один микрограмм химически чистого тетрациклина гидрохлорида соответствует специфической активности, равной одной единице действия (ЕД).

Описание. Желтый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Гигроскопичен. Легко разрушается в растворах крепких щелочей. Водные растворы при рН ниже 2 заметно инактивируются. При хранении на свету темнеют.

Растворимость. Очень мало растворим в воде, трудно растворим в 95% спирте.

Подлинность.

1. **Реакция с концентрированной серной кислотой и раствором хлорида окисного железа (официальная реакция).** Равномерно нанести 0,5 мл концентрированной серной кислоты на внутреннюю поверхность цилиндра емкостью 50 мл. На слой кислоты равномерно распределить 0,01 г тетрациклина. Появляется ярко-малиновое окрашивание, переходящее в красно-оранжевое. При добавлении примерно 10 мл дистиллированной воды окрашивание становится золотисто-желтым. Затем прибавляют по каплям 0,5 мл раствора хлорида окисного железа – появляется красно-коричневое окрашивание. Эффект реакции наблюдают на белом фоне.

2. **Реакция с соляной кислотой (неофициальная реакция).** Помещают 0,5 мл 0,25 % раствора тетрациклина в термостойкую пробирку, приливают 2 мл воды и 2,5 мл разведенной соляной кислоты, перемешивают. Пробирку помещают в кипящую водяную баню на 2-3 минуты. Появляется зеленовато-желтое окрашивание. Эффект реакции наблюдают в проходящем свете.

3. **Реакция со спиртовым раствором хлорида окисного железа (неофициальная реакция).** Помещают 4 мл 0,25% раствора тетрациклина в цилиндр емкостью 50 мл, разбавляют дистиллированной водой до 25 мл, перемешивают и прибавляют 0,2 мл спиртового раствора хлорида окисного железа. Появляется коричневое окрашивание. Эффект реакции наблюдают в проходящем свете.

4. **Реакция с диазореактивом (неофициальная реакция).** Помещают 5 мл 0,25% раствора тетрациклина в пробирку и прибавляют 0,75 мл диазореактива. В течение 12-15 минут окрашивание раствора изменяется от желтого через ярко-оранжевое к красно-оранжевому.

5. **Реакция с аммиачным раствором нитрата меди (неофициальная реакция).** Помещают 5 мл 25 % раствора тетрациклина в термостойкую пробирку и прибавляют 0,1 мл аммиачного раствора нитрата меди. Появляется опалесцирующее оливково-зеленое окрашивание. Пробирку погружают в кипящую водяную баню на 3-4 минуты. Оливково-зеленое окрашивание переходит в светло-коричневое.

Удельный показатель поглощения (тетрациклин). Около 0,05 г препарата (точная навеска) растворяют в 2 мл 0,1 н раствора соляной кислоты в мерной колбе емкостью 250 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. 10 мл этого раствора вносят в мерную колбу емкостью 100 мл, прибавляют 75 мл воды, 5 мл 5 М раствора едкого натра, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Оптическую плотность определяют при длине волны 380 нм в кювете с толщиной слоя 1 см точно через 6 минут после добавления раствора едкого натра. Удельный показатель поглощения при длине волны 380 нм должен быть от 380 до 419 в пересчете на сухое вещество. Раствор сравнения 0,1 М соляная кислота.

Оптическая плотность (тетрациклина гидрохлорид). 10 мл 0,01 % раствора препарата в 0,01 н. растворе соляной кислоты вносят в мерную колбу емкостью 100 мл, прибавляют 75 мл воды и 5 мл 5М раствора едкого натра, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Оптическую плотность определяют при длине волны 380 нм в кювете с толщиной слоя 1 см точно через 6 минут после добавления раствора едкого натра. Оптическая плотность при длине волны 380 нм должна быть не менее 0,36 и не более 0,38.

Кислотность или щелочность (тетрациклин). рН 3,0-7,0 (1% водная суспензия, потенциометрически).

Вода. Не менее 8% и не более 17%. Определяют по методу К. Фишера с титром 1-1,2 мг воды на 1 мл в точной навеске препарата около 0,04 г. Конец титрования определяют электрометрически.

Испытание на токсичность. Тест-доза 1 мг активного вещества в пересчете на тетрациклина гидрохлорид в объеме 0,5 мл, внутривенно. Срок наблюдения 48 часов.

Около 0,04 г препарата в пересчете на сухое вещество (точная навеска) растворяют в 2 мл 0,1 н. раствора соляной кислоты и разбавляют стерильной дистиллированной водой до концентрации 2 мг/мл.

Количественное определение. Около 0.05 г препарата (точная навеска) растворяют в 5 мл 0,1 н. раствора соляной кислоты, затем прибавляют воду до концентрации 1 мг в 1 мл. Биологическую активность полученного раствора определяют методом диффузии в агар с тест-микробом *Bacillus subtilis* вариант Л2. Точность определения должна быть такова, чтобы доверительные пределы при $P=95\%$ отклонялись от среднего значения не более чем на $\pm 5\%$.

Средняя величина найденной активности должна быть не менее 975 мкг/мг (ЕД/мг) в пересчете на сухое вещество.

Упаковка. В стеклянные, хорошо закупоренные банки оранжевого стекла с навинчивающимися крышками, залитыми парафином или мастикой, или в полиэтиленовые пакеты, вложенные в двойные пакеты, состоящие из полупергаменты или пергаменты и бумаги крафт, от 0,5 кг и выше активного вещества в пересчете на тетрациклина гидрохлорид.

Хранение. *Список Б.* В сухом, защищенном от света месте, при комнатной температуре.

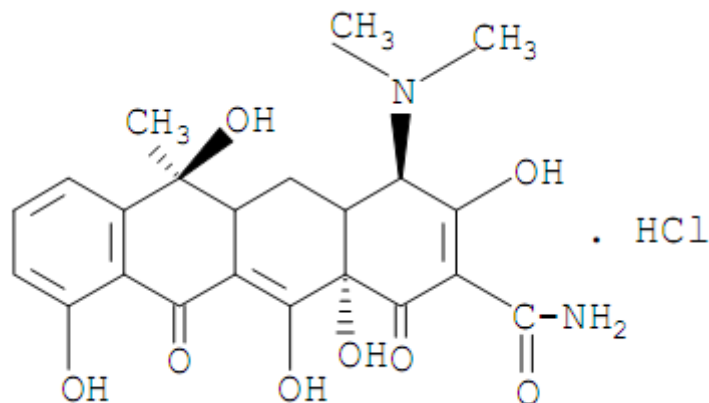
Высшая разовая доза внутрь 0,5 г.

Высшая суточная доза внутрь 2,0 г.

Антибиотик [10;23].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: тетрациклина гидрохлорид
(Tetracyclini hydrochloridum) (субстанция)

ГФ X, Ст.663



4-Диметиламино-1,4,4а,5,5а,6,11,12а-октагидро-3,6,10,12,12а-пентаокси-6-метил-1,11 дикетонафтацен -2-карбоксамида гидрохлорид

$C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$

М. в. 480,9

Тетрациклина гидрохлорид является солью тетрациклина основания, продуцируемого *Streptomyces aureofaciens* или другими родственными организмами или получаемого другими методами, и обладающего антимикробным действием.

Активность. Препарат должен содержать не менее 930 мкг/мг в пересчете на сухое вещество. Теоретическая активность тетрациклина гидрохлорида 1000 мкг/мг (ЕД/мг). Один микрограмм химически чистого тетрациклина гидрохлорида соответствует специфической активности, равной одной единице действия (ЕД).

Описание. Желтый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Водные растворы препарата становятся мутными при стоянии, вследствие осаждения основания тетрациклина.

Растворимость. Растворим в 10 ч. воды и 100 ч. 95% спирта.

Подлинность.

1. К 0,05 г препарата прибавляют 2 мл концентрированной серной кислоты; появляется фиолетовое окрашивание, прибавляют 1 мл воды, окраска становится темно-желтой; при добавлении 1 капли раствора хлорида окисного железа окраска переходит в коричневую или красно-коричневую.

2. Препарат дает характерную реакцию на хлориды.

Удельное вращение от -239° до -258° в пересчете на сухое вещество (1% раствор препарата в 0,01 н. растворе соляной кислоты).

Оптическая плотность. 10 мл 0,01% раствора препарата в 0,01 н. растворе соляной кислоты вносят в мерную колбу емкостью 100 мл, прибавляют 75 мл воды и 5 мл 5 н. раствора едкого натра, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Оптическую плотность (D) определяют при длине волны 380 нм в кювете с толщиной слоя в 1 см точно через 6 минут после добавления раствора едкого натра.

Оптическая плотность при длине волны 380 нм должна быть не менее 0,36 и не более 0,38.

Кислотность. рН 1,8-2,8 (1% водный раствор, потенциметрически).

Потеря в весе при высушивании. Около 2 г препарата (точная навеска) сушат в вакуум-сушильном шкафу при температуре 60°C и остаточном давлении, не превышающем 5 мм рт. ст., в течение 3 часов. Потеря в весе не должна превышать 2%.

Испытание на токсичность. Тест-доза 1 мг активного вещества в пересчете на химически чистый тетрациклина гидрохлорид в объеме 0,5 мл воды, внутривенно. Срок наблюдения 48 часов.

Количественное определение. Биологическую активность препарата определяют методом диффузии в агар с тест-микробом *Bacillus subtilis* вариант Л2. Точность определения должна быть такова, чтобы доверительные пределы при $P=95\%$ отклонялись от среднего значения не более чем на $\pm 5\%$. Средняя величина найденной активности должна быть не менее 930 мкг/ме (ЕЦ/мг) в пересчете на сухое вещество.

Упаковка. В стеклянные, хорошо закупоренные банки оранжевого стекла с навинчивающимися крышками, залитыми парафином или мастикой, или в полиэтиленовые пакеты, вложенные в двойные пакеты, состоящие из полупергаменты или пергаменты и бумаги крафт, от 0,5 кг и выше активного вещества в пересчете на химически чистый тетрациклина гидрохлорид.

Хранение. *Список Б.* В сухом, защищенном от света месте, при комнатной температуре.

Высшая разовая доза внутрь 0,5 г.

Высшая суточная доза внутрь 2,0 г.

Антибиотик [10].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: окситетрациклин (субстанция)

Подлинность.

1. **Реакция с концентрированной серной кислотой (официальная реакция).** Равномерно нанести 0,5 мл концентрированной серной кислоты на внутреннюю поверхность цилиндра емкостью 50 мл. На слой кислоты равномерно распределить 0,01 г окситетрациклина. Появляется огненно-красное окрашивание, переходящее постепенно в красно-оранжевое. При добавлении примерно 10 мл дистиллированной воды окрашивание становится золотисто-желтым. Эффект реакции наблюдают в проходящем свете.

2. **Реакция с соляной кислотой (неофициальная реакция).** Помещают 0,5 мл 0,25 % раствора окситетрациклина гидрохлорида в термостойкую пробирку, приливают 2 мл воды и 2,5 мл разведенной соляной кислоты, перемешивают. Пробирку помещают в кипящую водяную баню на 2-3 минуты. Появляется золотисто-желтое окрашивание. Эффект реакции наблюдают в проходящем свете.

3. **Реакция со спиртовым раствором хлорида окисного железа (официальная реакция).** Помещают 2 мл 0,25% раствора окситетрациклина гидрохлорида в цилиндр емкостью 50 мл, разбавляют дистиллированной водой до 25 мл, перемешивают и прибавляют пипеткой 0,2 мл спиртового раствора хлорида окисного железа. Раствор окрашивается в коричневый цвет. Эффект реакции наблюдают в проходящем свете.

4. **Реакция с diazo-реактивом (неофициальная реакция).** Помещают 5 мл 0,25% раствора тетрациклина в пробирку и прибавляют 0,5 мл diazo-реактива. Через 3-4 минуты появляется яркое желтое окрашивание с зеленоватым оттенком. Эффект реакции наблюдают на белом фоне и в проходящем свете.

5. **Реакция с аммиачным раствором нитрата меди (неофициальная реакция).** Помещают 5 мл 25 % раствора окситетрациклина гидрохлорида в термостойкую пробирку и прибавляют 0,1 мл аммиачного раствора нитрата меди. Появляется оливково-зеленое окрашивание. Пробирку погружают в кипящую водяную баню на 3-4 минуты. Оливково-зеленое окрашивание переходит в темно-коричневое.

Оптическая плотность (окситетрациклина гидрохлорид). Величина оптической плотности 0,002% раствора окситетрациклина в 0,01 М соляной кислоте должна быть не менее 0,54 и не более 0,58 (удельный показатель поглощения от 270 до 280) при длине волны 353 нм. [23]

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: окситетрациклин (субстанция)

Подлинность.

1. При добавлении 2 мл концентрированной серной кислоты к нескольким миллиграммам окситетрациклина появляется сравнительно стабильная ярко-красная окраска. Эта цветная реакция оказалась специфичной для окситетрациклина при сравнении с другими обычно встречающимися антибиотиками (хлортетрациклин дает лазуревую-голубую окраску).

2. Окситетрациклин с различными диазотированными соединениями дает окрашенные продукты. При прибавлении к окситетрациклину раствора диазотированной сульфаниловой кислоты появляется интенсивная оранжево-желтая окраска.

3. Для отличия от хлортетрациклина пользуются в качестве проявителя при бумажной хроматографии 2%-ным раствором пара-диметиламинобензальдегида в 1,2 н. соляной кислоте. Хлортетрациклин через 5—8 часов после обработки бумаги таким раствором дает грязновато-желтое пятно, тогда как окситетрациклин в тех же условиях окрашивает бумагу в синезеленый цвет. Чувствительность реакции 5 у антибиотика, распределенного на поверхности диаметром 1 см.

4. К 1 мл 0,05%-ного раствора хлортетрациклина добавляют 0,15 мл серной кислоты; смесь в течение 2 минут нагревают в кипящей воде. При этом хлортетрациклин дает интенсивное желтое окрашивание, а в растворе окситетрациклина выпадает желтый осадок. В этом случае к раствору окситетрациклина перед нагреванием добавляется 0,1 мл 1 молярного раствора нитрита натрия, сначала появляется оранжево-красное окрашивание, а затем выпадает желтый осадок.

5. С реактивом Несслера выпадает осадок зеленого цвета.

6. С раствором нитропруссиды натрия выпадает темно-зеленый осадок. Эта реакция очень характерна, так как хлортетрациклин дает красный студнеобразный осадок.

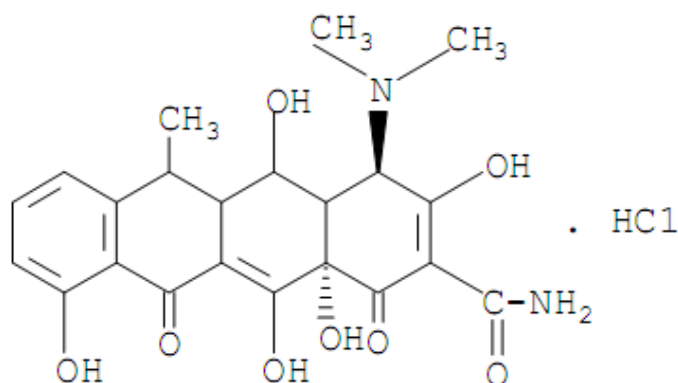
Количественное определение. Колориметрический метод с хлорным железом. Приготавливается раствор, содержащий примерно 0,5 мг окситетрациклина в 1 мл при рН 2,0. Один или два эквивалента раствора доводят 0,01 н. соляной кислотой до 10 мл и добавляют 10 мл 0,05%-ного раствора хлорного железа в 0,01 н. соляной кислоте. Перемешанный раствор оставляют при комнатной температуре в течение 10 минут. При этом появляется оранжево-коричневая окраска, стабильная в течение 2 часов.

Для колориметрирования пользуются фотоэлектроколориметром со светофильтром, имеющим длину волны 490 мкм; для сравнения применяется реактив, приготовленный в то же время и таким же образом, что и раствор окситетрациклина. Концентрацию анализируемого раствора определяют по стандартной кривой, полученной при определении раствора, содержащего 50 мг/мл окситетрациклина в 0,01 н. соляной кислоте; рН этого раствора равен примерно 2,0. Погрешность опытов составляет 2% [23].

**ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма
Doxycyclini hydrochloridum 0,05, 0,1 и 0,2 in capsullis
Доксициклина гидрохлорид 0,05, 0,1 и 0,2 в капсулах**

ВФС 42-2533-97

Доксициклина гидрохлорид



Описание. Содержимое капсул - порошок желтого цвета с белыми вкраплениями. Капсулы желтого цвета: № 0 – для доксициклина гидрохлорида 0,2 г, № 1 - для доксициклина гидрохлорида 0,1 г и № 3 - для доксициклина гидрохлорида 0,05 г.

Размер капсул соответствует требованиям ТУ 64-3-238-88. По внешнему виду капсулы должны соответствовать требованиям ГФ XI, вып. 2, с. 143.

Подлинность.

1. 30 мг тщательно растертого содержимого капсул растворяют в 5 мл метанола; дают раствору отстояться (раствор 1).

Готовят 0,2% раствор Государственного стандартного образца доксициклина гидрохлорида в метаноле (раствор 2).

По 5 мкл каждого из растворов 1 и 2 микропипеткой наносят на линию старта стеклянной пластинки размером 6x12 см с закрепленным слоем силикагеля марки КСКГ (ГОСТ 3956-76) или по 2,5 мкл растворов 1 и 2 микропипеткой наносят на пластинку «Sorbfil» (или аналогичную).

Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 5-10 мин, затем помещают в камеру со смесью растворителей: этилацетат - ацетон - вода в соотношении 20:19:1 и хроматографируют восходящим способом.

Когда фронт растворителей пройдет 8-10 см, пластинку вынимают из камеры, высушивают на воздухе в течение 10 мин, затем хроматограмму выдерживают в парах аммиака в течение 5 мин и просматривают в свете УФ-лампы при длине волны 366 нм.

На хроматограмме должно быть видно желтое пятно препарата на одном уровне с основным пятном Государственного стандартного образца.

Примечание.

1. *Подготовка сорбента.* Силикагель марки КСКГ по ГОСТ 3956-76 размалывают на шаровой мельнице в течение 4 ч.

100 г размолотого силикагеля суспендируют в 500 мл 18% раствора кислоты хлороводородной, нагревают на песчаной бане в течение 3 ч, после отстаивания декантируют, затем силикагель промывают многократно водой до слабо-розового окрашивания по конго-красному. Далее силикагель суспендируют с 500 мл 1% раствора динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (трилон Б, ГОСТ 10652-73), снова нагревают на песчаной бане в течение 2 ч.

Очищенный таким образом силикагель тщательно промывают водой, метанолом и высушивают при температуре от 100 до 110°C.

Порошок просеивают через сито с размером отверстий 0,1 мм по ГОСТ 4403-91. Используют фракцию не более 0,1 мм. Срок хранения силикагеля, обработанного описанным методом, 2 мес.

2. *Приготовление хроматографической пластинки.* Для приготовления хроматографической пластинки размером 6x12 см в ступке смешивают 1 г силикагеля и 6 мл 0,1 моль/л раствора Трилона Б с рН от 4,5 до 4,8 (рН раствора доводят 10% раствором натрия гидроксида). Хорошо размешанную смесь выливают на чистую пластинку, быстро разравнивают сначала пестиком, а потом плавными покачиваниями, сушат при комнатной температуре в течение 2-3 ч. Пластинку активируют в сушильном шкафу в течение 1 ч при температуре от 110 до 120°C.

3. *Приготовление 0,1 моль/л раствора Трилона Б.* 3,72 г Трилона Б (ГОСТ 10652-73) растворяют в 100 мл воды, рН полученного раствора определяют потенциометрически (ГФ XI, вып. 1, с. 113). В случае необходимости доводят рН до 4,5 10% раствором натрия гидроксидом.

Раствор годен к употреблению в течение 3-мес.

2. Препарат дает характерную реакцию на хлориды (ГФ XI, вып. 1, с. 159).

Испытание на светопоглощающие примеси. Содержимое капсул тщательно растирают и растворяют в достаточном количестве смеси 1 моль/л раствора кислоты хлороводородной и метанола (1:99), чтобы получить 1% раствор доксициклина гидрохлорида.

Полученный раствор фильтруют через бумажный фильтр. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 490 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве раствора сравнения указанную смесь растворителей.

Оптическая плотность должна быть не более 0,1.

Определение средней массы. Проводят в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 143. Отклонение массы содержимого каждой капсулы от средней массы не должно превышать $\pm 10\%$ и составляет 0,153-0,187 г для доксициклина гидрохлорида 0,05 г; 0,306-0,374 г для доксициклина гидрохлорида 0,1 г и 0,486-0,594 г для доксициклина гидрохлорида 0,2 г. Отклонение массы каждой капсулы с содержимым не должно превышать $\pm 10\%$ от средней массы.

Распадаемость. Не более 20 мин в воде по методу, описанному в ГФ XI, вып. 2, с. 143.

Растворение. Испытание проводят в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 154. Среда растворения - 0,01 моль/л раствор кислоты хлороводородной, объем раствора - 1 л, скорость вращения «корзинки» - 100 об/мин, время растворения - 45 мин.

10 мл фильтрата (для капсул с содержимым 0,05 г), 5 мл фильтрата (для капсул с содержимым 0,1 г) и 2,5 мл фильтрата (для капсул с содержимым 0,2 г) вносят в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора 0,01 моль/л раствором кислоты хлороводородной до метки. Оптическую плотность полученного раствора измеряют на спектрофотометре при длине волны 270 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве раствора сравнения 0,01 моль/л раствор кислоты хлороводородной.

Готовят раствор рабочего стандартного образца доксициклина гидрохлорида в 0,01 моль/л растворе кислоты хлороводородной, содержащей 10 мкг активного вещества в 1 мл. Измеряют оптическую плотность полученного раствора рабочего стандартного образца при длине волны 270 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве раствора сравнения 0,01 моль/л раствор кислоты хлороводородной.

Содержание доксициклина гидрохлорида в растворе в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_0}{D_1} \cdot 100,$$

где D_0 - величина оптической плотности раствора испытуемого образца;
 D_1 - величина оптической плотности раствора рабочего стандартного образца.

Количество доксициклина гидрохлорида, перешедшее в раствор из капсул через 45 мин, должно быть не менее 80% от указанного на этикетке.

Вода. Не более 5,0%. Определяют по методу К.Фишера с титром от 1,0 до 1,2 мг воды на 1 мл в точной навеске препарата около 0,35 г. Конец титрования определяют электрометрически (ГФ XI, вып.1, с. 176).

Испытание на микробиологическую чистоту. Проводят в соответствии с требованиями ГФ XI, вып.2, с. 193. Испытание на микробиологическую чистоту включает следующие разделы:

- количественное определение общего числа грибов;
- выявление и идентификацию микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* (ГФ XI, вып. 2, с. 197).

В 1 г капсул доксициклина гидрохлорида 0,1 г и 0,2 г допускается не более 100 дрожжевых и плесневых грибов (суммарно); в 1 г капсул доксициклина гидрохлорида 0,05 г допускается не более 50 дрожжевых и плесневых грибов (суммарно).

Изменение к ГФ XI, вып. 2, с. 19. Не допускается наличие бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*.

Приготовление суспензии для определения общего числа грибов проводится в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 195. Из полученной суспензии 1:10 (3 г капсул доксициклина гидрохлорида + 30 мл буферного раствора) производят посев на чашки Петри в среде N 2. Время инкубирования 5 суток при температуре 20+/-2°C (ГФ XI, вып. 2, с. 193-200).

Определение однородности дозирования. Испытание проводят для капсул с содержанием доксициклина гидрохлорида 0,05 г в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 143.

Содержание действующего вещества не должно отклоняться от номинального более чем на ±15%.

Количественное определение. Активность тщательно растертого содержимого капсул определяют методом диффузии в агар с тест - микробом *Bacillus subtilis* вариант Л2 по Государственному стандартному образцу доксицилина гидрохлорида, ГФ XI, вып. 2, с. 202, 210.

Содержание доксицилина гидрохлорида в одной капсуле в пересчете на среднюю массу содержимого капсулы должно быть не менее 90% и не более 110% от количества, указанного на этикетке.

Хранение. *Список Б.* В сухом, защищенном от света месте, при комнатной температуре.

Срок годности 4 года.

Фармакотерапевтическая группа. Антибиотик [13].

Анализ производных аминогликозидов

В медицинской практике находят широкое применение лекарственные препараты – производные аминогликозидов. В процессе занятия, исходя из физических и химических свойств препаратов, необходимо освоить способы оценки качества изучаемых лекарственных препаратов.

Методические указания для студентов

1. Самоподготовка к занятию.

1.1. В процессе самоподготовки необходимо изучить:

- формулы, латинские, международные, русские и химические названия лекарственных веществ, производных аминогликозидов, применяемых в медицинской практике;
- способы получения лекарственных веществ, производных аминогликозидов, применяемых в медицинской практике;
- физико-химические свойства и реакции идентификации соединений, производных аминогликозидов;
- методы испытания на чистоту лекарственных веществ, производных аминогликозидов (общие примеси, специфические примеси);
- методы количественного определения лекарственных веществ, производных аминогликозидов;
- условия хранения, формы выпуска и применение в медицинской практике лекарственных веществ, производных аминогликозидов.

1.2. План самоподготовки:

Для овладения указанными знаниями студент должен изучить:

- материал лекций по теме занятия;
- теоретический материал данной методички;
- разделы рекомендуемой литературы;
- решить задачи, представленные в данной методичке.

1.3. Рекомендуемая литература:

А) Обязательная:

- Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч.: Ч.1. Общая фармацевтическая химия; Ч.2. Специальная фармацевтическая химия: Учеб. для вузов. – Пятигорск, 2003.

- Фармацевтическая химия: учеб. пособие / под ред. А.П. Арзамасцева. – 3-е изд., испр. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006.
- Государственная фармакопея РФ XII / «Издательство «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008.

Б) Дополнительная:

- Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Учебн. литерат. для студентов фармац. вузов и факультетов. / А.П. Арзамасцев, Э.Н. Аксенова, О.П. Андрианова и др. – М.: Медицина, 2001.

1.4. Контрольные вопросы:

1. Напишите латинское название и химические формулы лекарственных веществ – производных аминогликозидов.
2. Какие способы получения лекарственных веществ производных аминогликозидов Вам известны? Чего общего в их химической структуре и физических свойствах и в чем отличия?
3. Какова общая химическая структура производных аминогликозидов?
4. Напишите структурные формулы представителей лекарственных веществ производных аминогликозидов и укажите общие функциональные группы в их структуре.
5. Какими качественными реакциями устанавливают подлинность лекарственных веществ производных аминогликозидов? Напишите уравнения реакций.
6. Какими качественными реакциями можно отличить производные аминогликозидов друг от друга?
7. Наличие каких примесей устанавливают у лекарственных веществ производных аминогликозидов? Какие методы для этого используются?
8. Как количественно определяют производные аминогликозидов?
9. Как применяют в медицинской практике производные аминогликозидов?
10. Какие условия должны быть соблюдены при хранении производных аминогликозидов?
11. Какие лекарственные формы производных аминогликозидов Вам известны?

1.5. Задачи для самостоятельного решения: нет

2. Работа на занятии.

2.1. Объекты исследования: см.раздел «Лабораторная работа»

2.2. Цель занятия:

- изучить свойства, реакции идентификации и методы количественного определения лекарственных веществ, производных аминогликозидов;
- приобрести практические навыки по оценке качества лекарственных веществ, производных аминогликозидов, по внешнему виду, подлинности, испытаниям на чистоту и количественному содержанию;
- освоить методы количественного определения на примере лекарственных веществ, производных аминогликозидов.

2.2.1. В процессе занятия студент должен закрепить следующие знания:

- формулы, латинские, международные, русские и химические названия лекарственных веществ, производных аминогликозидов, применяемых в медицинской практике;
- способы получения лекарственных веществ, производных аминогликозидов, применяемых в медицинской практике;
- физико-химические свойства и реакции идентификации соединений, производных аминогликозидов;
- методы испытания на чистоту лекарственных веществ, производных аминогликозидов (общие примеси, специфические примеси);
- методы количественного определения лекарственных веществ, производных аминогликозидов;
- условия хранения и применение в медицинской практике лекарственных веществ, производных аминогликозидов.

2.2.2. В процессе занятия студент должен приобрести следующие практические умения:

- выполнять реакции идентификации соединений, производных аминогликозидов;
- выполнять испытания на чистоту лекарственных веществ, производных аминогликозидов (общие примеси, специфические примеси);
- рассчитывать теоретический объем титранта для количественного определения;
- проводить количественное определение лекарственных веществ, производных аминогликозидов;
- проводить расчет содержания действующих веществ в лекарственных препаратах;
- делать правильное заключение по результатам проведенного анализа.

2.3. План занятия:

1. Проверка подготовленности к занятию:
 - по билетам входного контроля;
 - по тестовым заданиям;
 - методом опроса;
 - решением ситуационных задач.
2. Коррекция исходного уровня знаний студентов и постановка задач.
3. Распределение индивидуальных заданий.
4. Самостоятельная работа и оформление протоколов.
5. Итоговый контроль.

2.4. Самостоятельная работа студентов:

Задание 1. Провести общие и частные реакции подлинности на лекарственные вещества производные аминогликозидов.

Задание 2. Каждый студент получает для анализа индивидуальный препарат. Необходимо: выполнить фармакопейный анализ выданного индивидуального образца в соответствии требованиями НД (по заданию преподавателя).

Задание 3. Оформить отчет и протокол анализа.

2.5. Итоговый контроль:

Оформленный студентом отчет и протокол анализа проверяется преподавателем.

Студент проходит собеседование по контролю усвоения теоретических вопросов и овладению практическими умениями.

Представители группы

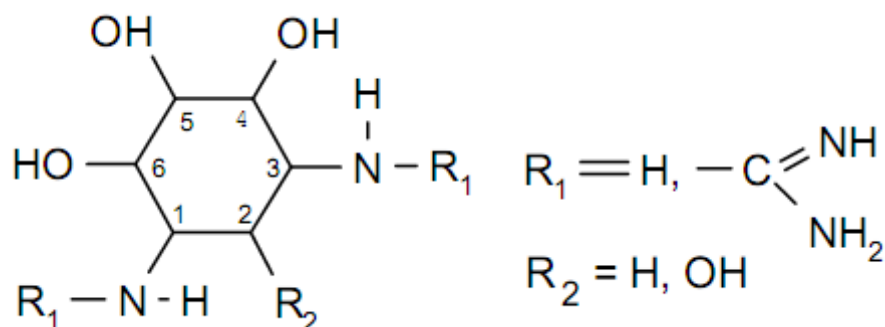
Группа аминогликозидов объединяет родственные по химическому строению и антимикробному спектру антибиотики олигосахаридной природы – стрептомицины, гентамицины, неомицины, канамицины, мономицины и др., а также полусинтетический аминогликозид – амикацин.

Общее название «аминогликозиды» принято для этой группы антибиотиков в связи с тем, что в составе их молекул содержатся аминосахара, связанные гликозидной связью с агликоном.

По механизму действия аминогликозиды являются ингибиторами синтеза белка. Аминогликозиды характеризуются широким спектром антимикробного действия.

По химическому строению антибиотики-аминогликозиды являются гликозидами, состоящими из агликона и сахаров, большинство которых является аминосахарами.

Агликон аминогликозидов представляет собой циклогексановое кольцо с основными группами при C1 и C3 и гидроксильными группами при C4, C5 и C6:

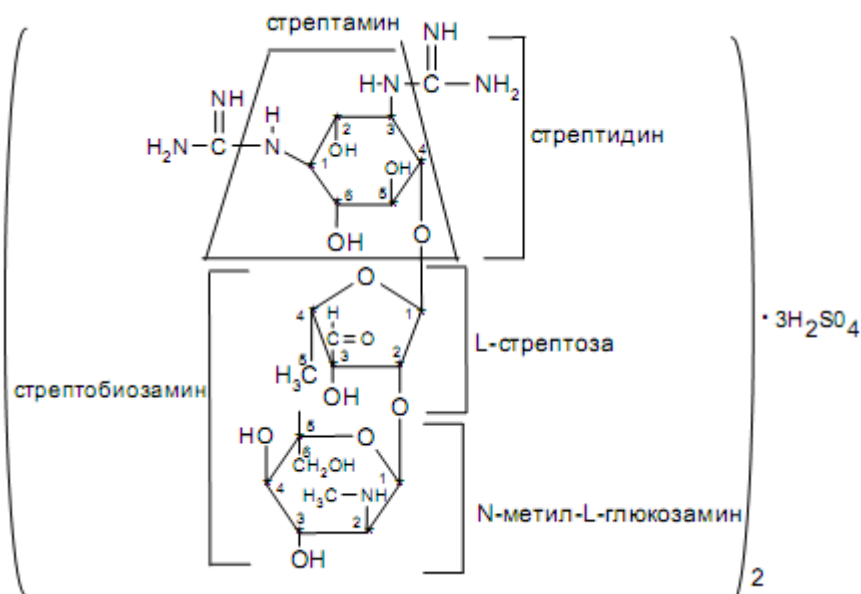


По характеру агликона аминогликозиды делят на 2 группы: стрептидинсодержащие и дезоксистрептаминсодержащие. К первой группе относятся стрептомицин, дигидрострептомицин, агликоном у которых является стрептидин; ко второй группе – канамицины, гентамицины, неомицины, мономицины, амикацин. Агликоном у них является 2-дезоксистрептамин, который отличается от стрептидина наличием аминогрупп вместо остатков гуанидина и отсутствием оксигруппы при C2.

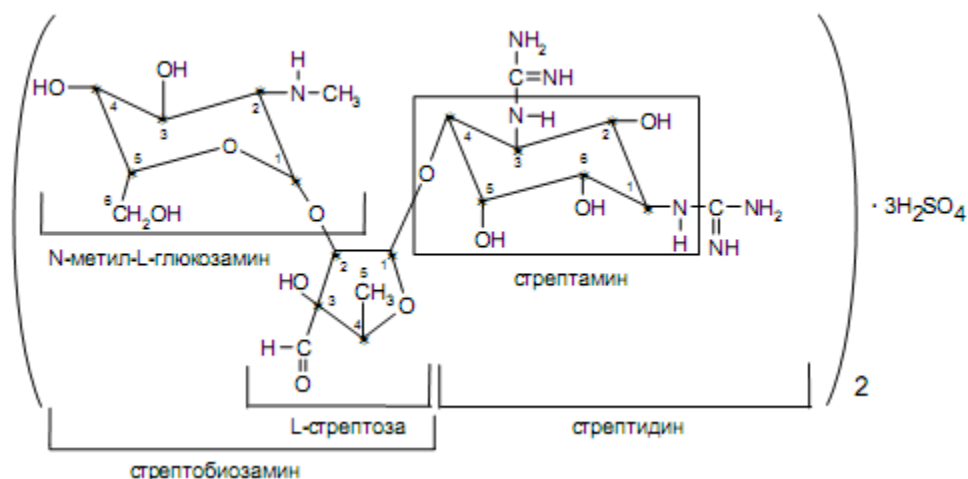
Аминогликозиды применяются в медицинской практике в виде солей – сульфатов.

Аминогликозиды – белые или белые с кремоватым (гентамицина сульфат) или желтоватым (амикацина сульфат) оттенком порошки, легко растворимы в воде, практически нерастворимы в спирте, эфире, хлороформе [2].

Streptomycini sulfas Стрептомицина сульфат



ИЛИ



Стрептомицин содержит в качестве агликона стрептидин – (1,3-дигуанидино-2,4,5,6-тетраоксициклогексан), который связан гликозидной связью с дисахаридом стрептобиозамином. Стрептобиозамин состоит из N-метил-L-глюкозамина (2-дезоксид-2-метиламино-L-глюкозы) и L-стрептозы, которая в отличие от других сахаров содержит две альдегидные группы (при C1 и при C3). Таким образом, в положении 3 остатка L-стрептозы молекулы стрептомицина содержится свободная альдегидная группа.

Стрептомицин представляет собой сильное трехкислотное основание (за счет двух гуанидиновых групп стрептидина и N-метильной группы N-метил-L-глюкозамина).

Фармакопейным препаратом является стрептомицина сульфат - (стрептомицин) \cdot 2 \cdot 3H₂SO₄.

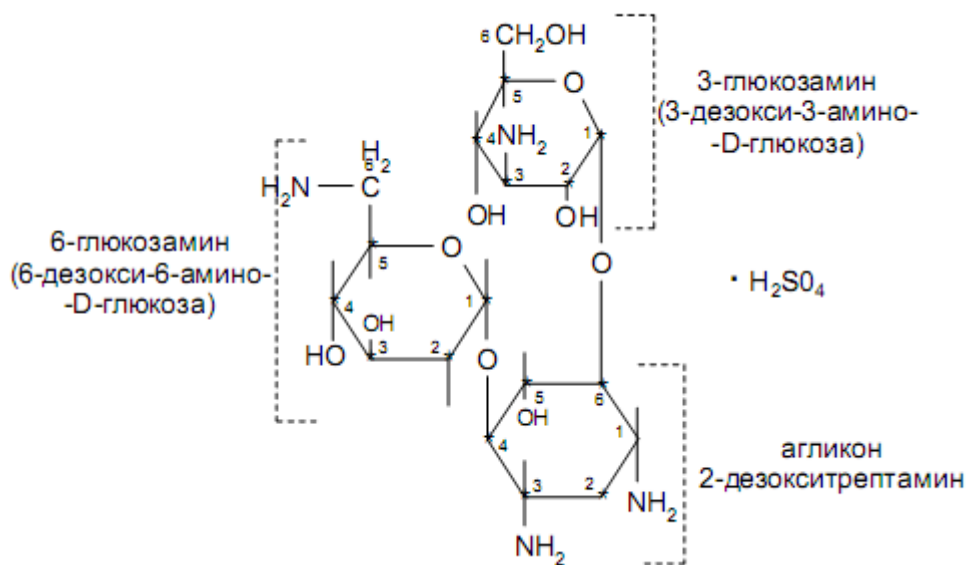
Представляет собой порошок белого или почти белого цвета без запаха.

Легко растворим в воде, практически не растворим в этиловом и метиловом спиртах, хлороформе и эфире. Гигроскопичен.

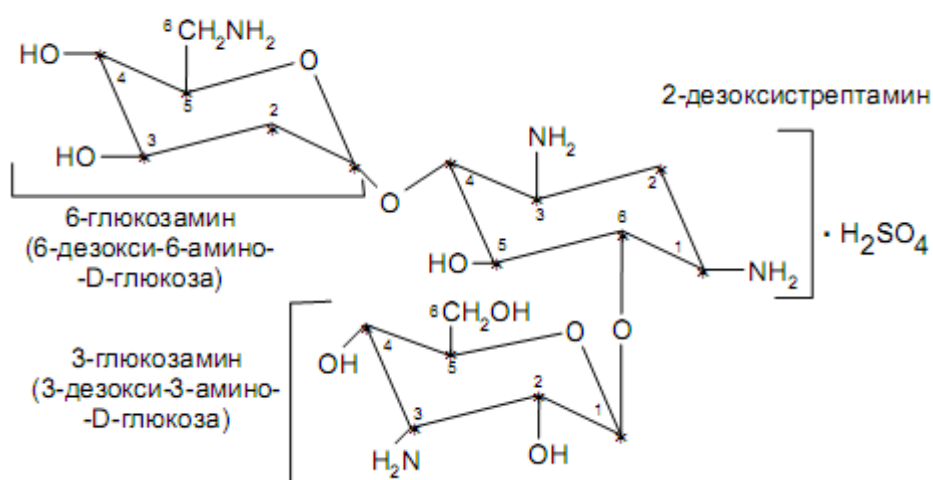
Выпускают во флаконах, герметически закрытых резиновыми пробками и обжатыми алюминиевыми колпачками по 0,25 г; 0,5 г и 1,0 г активного вещества в пересчете на стрептомицин-основание.

Антибиотик широкого спектра действия [2;36].

Kanamycini monosulfas Канамицина моносульфат



ИЛИ



Канамицина моносульфат – соль органического основания. Основание представляет собой аминогликозид, агликоном которого является 2-дезоксистрептамин (1,3-диамино-4,5,6-тригидроксициклогексан). С агликоном связаны 2 сахара: через гидроксил в положении 4 агликона присоединяется 6-глюкозамин (6-дезоксиглюкоза), а через гидроксил в положении 6 – 3-глюкозамин (3-дезоксиглюкозамин).

Фармакопейный препарат состоит, в основном, из канамицина А.

Однако, в качестве примеси в препарате может быть более токсичный канамицин В, который отличается от канамицина А тем, что в остатке 6-глюкозамина в положении 2 вместо гидроксила находится аминогруппа.

Примесь канамицина В в канамицина моносульфате определяется микробиологическим методом после кислотного гидролиза.

Основание канамицина содержит 4 основных центра (две аминогруппы в агликоне 2-дезоксистрептамина, аминогруппы в 3-глюкозамине и 6-глюкозамине).

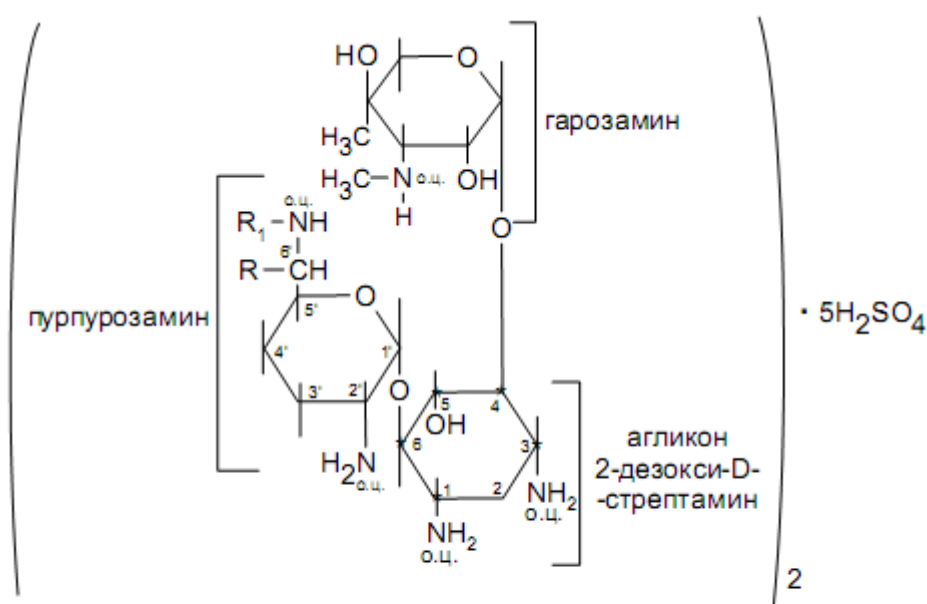
Поэтому формула канамицина моносульфата (основная соль): канамицин·H₂SO₄, а канамицина сульфата (средняя соль) – канамицин·2H₂SO₄.

Представляет собой белый кристаллический порошок без запаха и вкуса. Устойчив к воздействию воздуха. Легко растворим в воде, практически не растворим в спирте, хлороформе и эфире.

Антибиотик широкого спектра действия.

Выпускается в виде двух солей: канамицина моносульфата для приема внутрь и канамицина сульфата для парентерального применения [2;36].

Gentamycini sulfas Гентамицина сульфат



гентамицин C₁: R=R₁=CH₃
 гентамицин C₂: R=CH₃; R₁=H
 гентамицин C_{1A}: R=R₁=H

Агликоном гентамицина является 2-дезоксистрептамин, который связан с двумя сахарами: по положению 4 – с гарозамином, а по положению 6 – с пурпурозамином. Основание гентамицина состоит из трех веществ, которые различаются по строению пурпурозамина.

Основание гентамицина содержит 5 основных центров: 2 аминогруппы в агликоне - 2-дезоксистрептамин, 2 аминогруппы в пурпурозамине и метиламиногруппа в гарозамине. Поэтому формула гентамицина сульфата имеет следующую структуру: (гентамицин) $\cdot 2\cdot 5\text{H}_2\text{SO}_4$.

Представляет собой смесь сульфатов гентамицинов С1, С2, С1А.

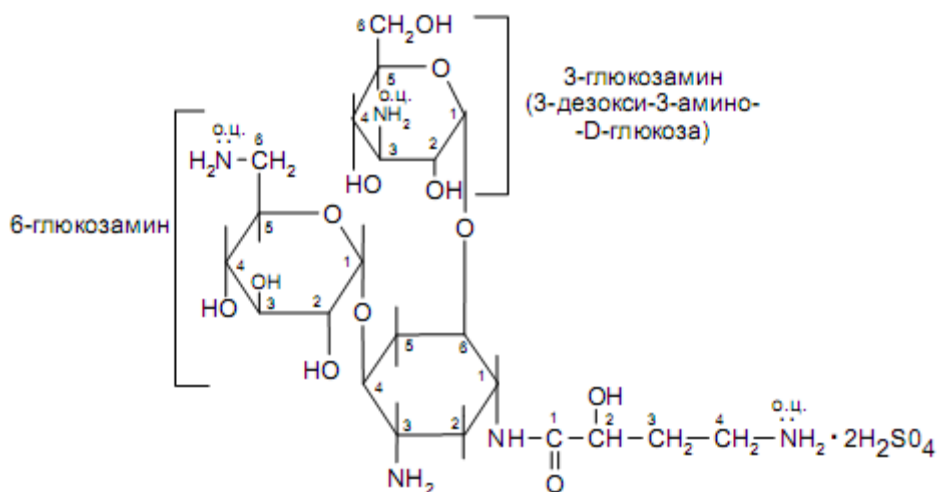
Белый порошок или пористая масса с кремоватым оттенком.

Легко растворим в воде, практически не растворим в спирте, хлороформе и эфире. Гигроскопичен.

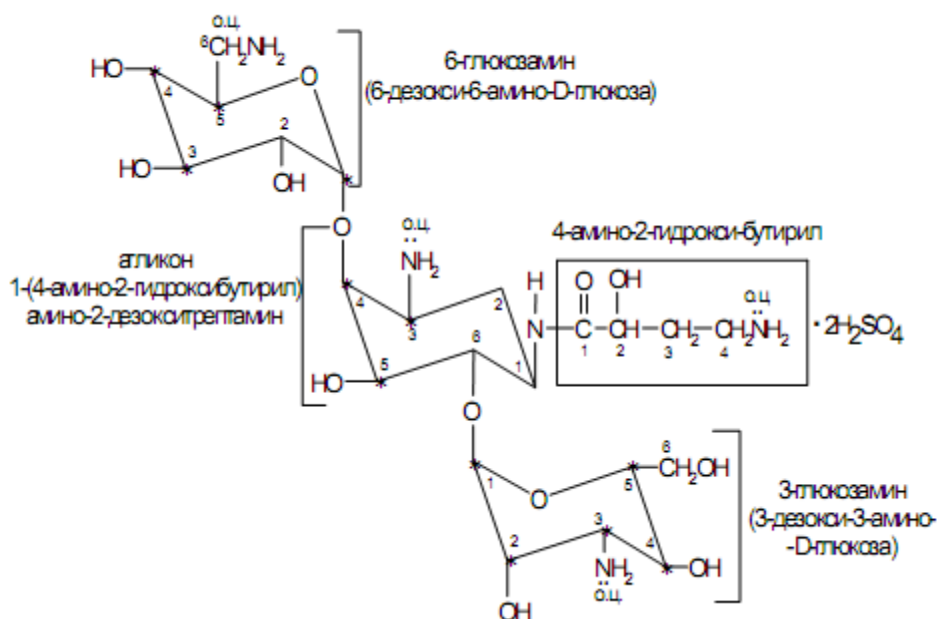
Антибиотик широкого спектра действия.

Формы выпуска: порошок (пористая масса); раствор для инъекций; мазь; глазные капли [2;36].

Amicacini sulfas Амикацина сульфат



ИЛИ



Полусинтетический аминогликозид амикацин по химической структуре близок к канамицину. Отличается от канамицина структурой агликона: в аминогруппе (положение 1) 2-дезоксистрептамина атом водорода замещен на остаток 4-амино-2-гидроксимасляной кислоты.

С агликоном связаны два сахара: через гидроксил в положении 4 агликона присоединяется 6-глюкозамин (6-дезоксигалактозамина), а через гидроксил в положении 6 – 3-глюкозамин (3-дезоксигалактозамина).

Основание амикацина содержит 4 основных центра: два в остатке агликона (в положении 3 и в положении 4 гидроксипропирильного остатка) и по одной аминогруппе в остатках сахаров (3-глюкозамина и 6-глюкозамина). Поэтому формула амикацина: (амикацин-основание)·2H₂SO₄.

Аморфный порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Легко растворим в воде. Гигроскопичен.

Полусинтетический аминогликозид широкого спектра действия.

Применяют внутримышечно и внутривенно.

Форма выпуска: по 0,1 г; 0,25 г и 0,5 г в герметически укупоренных стеклянных флаконах (в виде пористой массы белого или белого со слегка желтоватым оттенком цвета) [2;36].

Лабораторная работа

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: *стрептомицина сульфат (субстанция)*

Подлинность.

1. **Реакция с растворами едкого натра и хлорида окисного железа (официальная реакция).** Растворяют 0,001 г стрептомицина сульфата в 2,5 мл дистиллированной воды в термостойкой пробирке, добавляют 0,2 мл раствора едкого натра и перемешивают. Пробирку помещают в кипящую водяную баню на 3 минуты. Полученный раствор, не охлаждая, переносят в цилиндр емкостью 50 мл, содержащий 20 мл дистиллированной воды; прибавляют 0,1 мл раствора, состоящего из раствора хлорида окисного железа и разведенной соляной кислоты. Появляется красно-фиолетовое окрашивание. Эффект реакции наблюдают в проходящем свете.

2. **Реакция с раствором хлорида бария (официальная реакция).** Растворяют 0,002 г стрептомицина сульфата в 20 мл дистиллированной воды в цилиндре емкостью 50 мл. При добавлении 0,5 мл раствора хлорида бария выпадает мелкокристаллический осадок. Эффект реакции наблюдают на черном фоне.

3. **Реакция с аммиачным раствором соли меди (неофициальная реакция).** Растворяют 0,01 г стрептомицина сульфата в 15 мл дистиллированной воды в термостойкой пробирке, прибавляют 4 мл аммиачного раствора нитрата меди. При нагревании полученного раствора в кипящей водяной бане в течение 2 минут появляется золотисто-желтое окрашивание. Эффект реакции наблюдают в проходящем свете или на белом фоне.

4. **Реакция с окисленным раствором нитропруссиды натрия (неофициальная реакция).** Растворяют 0,002 г стрептомицина сульфата в 20 мл дистиллированной воды в цилиндре емкостью 50 мл и прибавляют 0,5 мл реактива. Появляется красно-оранжевое окрашивание. Эффект реакции наблюдают в проходящем свете [10;23].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: стрептомицина сульфат (субстанция)

Подлинность.

1. При добавлении к водному раствору препарата серной, соляной или фосфорной кислоты и нагревании на водяной бане появляется красное окрашивание.

2. Несколько миллиграмм препарата растворяют в 2 мл воды, добавляют 2 капли 2 н. раствора едкого натра и нагревают на водяной бане 3 минуты. По охлаждении смесь подкисляют 1 н. раствором серной кислоты и добавляют 2 капли 5%-ного раствора хлорида железа — появляется пурпурно-красное окрашивание.

3. Водные растворы стрептомицина реагируют с фелинговой жидкостью и реактивом Несслера;

Количественное определение. В пробирку с притертой пробкой емкостью 14-20 мл наливают 10 мл раствора, содержащего стрептомицин в концентрации 20-120 мг/мл, и добавляют 0,5 мл 2,4-динитрофенилгидразинового реактива. Пробирку, закрытую пробкой, опускают на 2,5 минуты в кипящую водяную баню, а затем по охлаждению водопроводной водой четырехкратно экстрагируют по 10 мл бутилацетата. После окончания четвертой экстракции водной фазой, окрашенной в желтый цвет в присутствии гидразона стрептомицина, по отстаиванию заполняют кювету длиной 10 мм. Оптическую плотность при 430 нм измеряют на дифференциальном фотоэлектрическом колориметре. Для сравнения берут воду, обрабатываемую бутилацетатом аналогично испытуемому раствору. Калибровочная кривая строится по высокоочищенной кристаллической двойной соли солянокислого стрептомицина и хлорида кальция с известным содержанием стрептомицина в виде основания. На холоде реакция протекает медленнее и через 2 часа достигается практически постоянная оптическая плотность.

Для приготовления реактива к 0,2 г 2,4-динитрофенилгидразина добавляют 1 мл концентрированной серной кислоты, 1,5 мл воды и 5 мл спирта. В случае надобности фильтруют. Свежий раствор готовят ежедневно [10;23].

Анализ производных других групп

Анализ производных аминодибромфенилалкиламинов

Цель работы: Освоить методы оценки качества лекарственных средств, производных аминодибромфенилалкиламинов.

Объекты исследования: бромгексин, амброксол.

Провести качественный и количественный анализ лекарственных средств группы.

Идентификация и количественное определение бромгексина в субстанции и таблетках.

Качественные реакции.

1. Реакция на первичную ароматическую аминогруппу в молекуле.

Методика. Около 0,1 г субстанции или эквивалентное количество таблеток растворяют в 2 мл 1 % раствора натрия нитрита, подкисленного 3-5 каплями разведенной кислоты хлороводородной. Через 1-2 мин к полученному раствору добавляют 1 мл щелочного раствора бета-нафтола; появляется оранжево-красное окрашивание.

2. Реакция на органически связанный бром.

Методика: Около 0,025 г субстанции растворяют в 50 мл воды, подкисленной 1 мл 1М раствора кислоты серной. Добавляют 2 мл дихлорметана (или тетрахлорметана) и 5 мл свежеприготовленного 2 % (по массе) раствора хлорамина Т (или Б). Раствор хорошо перемешивают и через 10-15 мин наблюдают желто-коричневую окраску нижнего слоя (органического растворителя).

3. Реакция на связанную кислоту хлороводородную (хлориды).

Методика. 0,02 г субстанции растворяют в 1 мл этанола и добавляют 1 мл воды. Полученный раствор подкисляют 2М раствором кислоты азотной и прибавляют несколько капель раствора серебра нитрата – образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

Количественное определение.

Количественное определение бромгексина в таблетках по 0,008 г.

Методика. Около 1,0 г (точная навеска) порошка растертых таблеток помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют около 150 мл спирта 95%, энергично встряхивают в течение 5 мин, доводят объем раствора спиртом 95% до метки и фильтруют через сухой бумажный фильтр «синяя лента» в сухую колбу, отбрасывая первые порции фильтрата.

10 мл фильтрата переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 1 мл 0,1М раствора кислоты хлороводородной, доводят объем раствора спиртом 95 % до метки и перемешивают.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 318 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора РСО бромгексина гидрохлорида.

В качестве раствора сравнения используют смесь 0,1М кислота хлороводородная – спирт 95 % (1:24).

Приготовление раствора РСО бромгексина гидрохлорида. Около 0,04 г (с точностью до 0,00005 г) бромгексина гидрохлорида (НД 42-10060-99 или другого импортного, зарегистрированного в РФ) помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 150 мл спирта 95% и встряхивают на водяной бане при температуре от 60 до 70 С до полного растворения, охлаждают и доводят объем раствора спиртом 95% до метки, перемешивают (раствор А). Раствор А используют свежеприготовленным. 4 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 1 мл 0,1 М раствора кислоты хлороводородной, доводят объем раствора спиртом 95 % до метки и перемешивают. Раствор используют свежеприготовленным.

Содержание бромгексина гидрохлорида в одной таблетке в граммах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot b}{A_0 \cdot a_1},$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора препарата;

A_0 – оптическая плотность раствора РСО бромгексина гидрохлорида;

a_1 – навеска препарата, г;

a_0 – навеска РСО бромгексина гидрохлорида, г;

b – средняя масса таблетки, г.

Содержание $C_{14}H_{20}Br_2N_2 \cdot HCl$ (бромгексина гидрохлорида) должно быть от 0,0072 до 0,0088 г, считая на среднюю массу одной таблетки [19].

Идентификация и количественное определение амброксола в субстанции и каплях методом УФ-спектрофотометрии

Подлинность амброксола.

Методика. Около 0,007 г амброксола субстанции или 1 мл капль, содержащих в 1 мл 6,75-7,88 мг амброксола, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл 0,1М раствора кислоты хлороводородной, перемешивают и доводят до метки тем же раствором кислоты (исследуемый раствор).

Ультрафиолетовый спектр раствора препарата в области от 200 до 400 нм имеет максимумы поглощения при 210 нм, 248 нм и 308 нм. В качестве контрольного раствора используют 0,1М раствор кислоты хлороводородной. Толщина кюветы 1 см.

Количественное определение амброксола.

Для количественного определения используют раствор препарата, приготовленный для определения подлинности.

Эталонный раствор готовят по навеске амброксола гидрохлорида фармакопейного качества (РСО) или ГСО, для чего 7,5 мг амброксола гидрохлорида (точная навеска) помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл 0,1М раствора кислоты хлороводородной и хорошо перемешивают в течение 5 мин. Доводят раствор в колбе до метки 0,1М HCl (эталонный раствор).

Определение проводят на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны = 308 нм относительно 0,1М раствора HCl как раствора сравнения.

Количественное содержание амброксола гидрохлорида в субстанции (X_1 , %) рассчитывают по формуле (1), в каплях (X_2 , мг) – по формуле 2.

$$X_1 = \frac{A_X \cdot 100}{A_{ЭТ}}, \quad (1)$$

$$X_2 = \frac{A_X}{A_{ЭТ} \cdot a}, \quad (2)$$

где A_X и $A_{ЭТ}$ – оптическая плотность испытуемого и эталонного растворов, соответственно;

a – объем капль, взятый для анализа, мл. [19]

Анализ производных амида бензолсульфоновой кислоты

Цель работы: Освоить методы оценки качества лекарственных средств, производных амида бензолсульфоновой кислоты: гидрохлоротиазид (дихлотиазид, гипотиазид), фуросемид, буметанид (буфенокс).

Объекты исследования: гидрохлоротиазид (дихлотиазид, гипотиазид), фуросемид, буметанид (буфенокс).

Провести качественный и количественный анализ лекарственных средств группы

Определить подлинность и количественное содержание буфенокса в субстанции по ФС 42-2979-93

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: буфенокс (субстанция).

Подлинность.

1. **Методика.** 0,03 г препарата растворяют в 10 мл этанола 95%; появляется фиолетовая флуоресценция.
2. **Методика.** 0,02 г препарата нагревают с 1 мл кислоты азотной концентрированной на кипящей водяной бане в течение 2 мин; появляется коричневатое-красное окрашивание.
3. **Методика.** Снять УФ - спектр поглощения 0,002% раствор препарата в смеси 95% этанол – 0,1М HCl (1:1) в области от 250 до 400 нм.

Спектр препарата должен иметь максимум поглощения при 267 ± 2 нм и 343 ± 2 нм.

Количественное определение буфенокса в субстанции алкалиметрическим титрованием

Методика. Около 0,5 г препарата (точная навеска) растворяют в 20 мл ацетона, прибавляют 10 мл воды, 0,1 мл индикатора бромтимолового синего 2 и титруют 0,1М раствором натра едкого до синего окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1М раствора натра едкого соответствует 0,03644 г $C_7H_{20}N_2O_5S$, которого в препарате должно быть не менее 99,0 % [19].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: *Раствор фуросемида 1% для инъекций* (ФС 42-3152-95).

Состав лекарственной формы и некоторые характеристики качества приведены в таблице 1.

Таблица 1

**Некоторые характеристики качества раствора фуросемида 1 %
для инъекций**

Состав	Описание	Наполняемость (количество ампул для проверки)	Допустимый объем, мл	Цветность	pH препарата
Фуросемида – 10,0 г (ФС 42-2979-93) Раствора натрия хлорида – 7,5 г Воды для инъекций – до 1 л	Бесцветная прозрачная жидкость	По 2 мл (20 шт.)	2,0-2,15	Окраска препарата не должна быть интенсивнее эталона 7б	8,5-9,8

Определить цветность раствора для инъекций. Провести испытание согласно ОФС «Определение окраски жидкости» (ГФ XI, вып. 2, с.194).

Провести проверку наполняемости ампул (определение номинального объема) согласно ОФС «Инъекционные лекарственные формы» (ГФ XI, вып. 2, с.140).

Объем инъекционных растворов в сосудах должен быть больше номинального (табл. 1). Объем инъекционного раствора в сосудах вместимостью до 50 мл проверяют калиброванным шприцем, сосудов вместимостью 50 мл и более – калиброванным цилиндром при температуре $(20 \pm 2) ^\circ\text{C}$.

Объем заполнения инъекционного раствора в сосудах зависит от вязкости (невязкие и вязкие растворы) и номинального объема. Количество сосудов для контроля заполнения зависит от номинального объема.

Провести измерения объема и результаты сравнить с НД (табл.1).

Установить pH раствора потенциометрически.

Испытание провести согласно ОФС «Определение pH» (ГФ XI, вып. 1, с.113). Сделать заключение о соответствии данного показателя требованиям НД (табл.1).

Провести испытание на механические включения в инъекционных лекарственных формах.

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

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

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

Контроль и подсчет количества частиц может проводиться 3 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.

Количество образцов, отбираемых от каждой серии инъекционного лекарственного средства, зависит от его агрегатного состояния (раствор или сухое вещество), объема инъекционного лекарственного средства (малого – 10 мл и менее, и большого – более 100 мл), объема серии и метода контроля (разрушающий или неразрушающий).

Для проведения визуального контроля инъекционных препаратов большого и малого объема, не требующих вскрытия и растворения (неразрушающий контроль), поверхность ампул, флаконов, бутылок, шприц-тюбиков и других емкостей из прозрачных полимерных материалов должна быть чистой и сухой.

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, 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».

Проверить на наличие механических включений не менее 10 ампул.

Определить подлинность препарата. Ультрафиолетовый спектр раствора препарата, приготовленного для количественного определения, в области от 220 до 300 нм имеет максимумы поглощения при 228 ± 2 нм и 271 ± 2 нм и минимум при 249 ± 2 нм.

Выполнить испытания на содержание примесей в препарате.

Испытание на первичные ароматические амины.

Методика. 1,2 мл препарата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 7 мл воды, 5 мл диметилформамида, перемешивают и охлаждают в ледяной бане. Не вынимая колбы из бани, прибавляют при перемешивании 2 мл 0,1М раствора кислоты хлористоводородной и 1 мл 0,1М раствора натрия нитрита. Через 5 мин прибавляют 1 мл 2,5% раствора кислоты сульфаниловой и непрерывно перемешивают раствор в течение 3 мин. Затем колбу вынимают из бани, прибавляют 1 мл 0,5% раствора N-(1-нафтил)-этилендиамин дигидрохлорида, перемешивают, доводят объем раствора диметилформамидом до метки и вновь перемешивают. Выдерживают в защищенном от света месте в течение 30 мин. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 530 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

В качестве раствора сравнения используют раствор, содержащий воду вместо раствора препарата. Оптическая плотность не должна превышать 0,2.

Выполнить количественное определение фуросемида в растворе для инъекций.

Методика. 2 мл препарата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. 10 мл раствора помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 25 мл раствора натра едкого 0,1М, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 271 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Одновременно проводят определение оптической плотности раствора рабочего стандартного образца (PCO) фуросемида. В качестве раствора сравнения используют раствор натра едкого 0,01М.

Содержание фуросемида в 1 мл препарата в граммах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_p \cdot m \cdot 100 \cdot 250 \cdot 1}{D_0 \cdot 2 \cdot 10 \cdot 100 \cdot 100} = \frac{D_p \cdot m \cdot 0,125}{D_0},$$

где D_p – оптическая плотность испытуемого раствора;

D_0 – оптическая плотность раствора стандартного образца;

m – навеска фуросемида, г.

Содержание $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ (фуросемид) в 1мл препарата должно быть от 0,0090 до 0,011 г.

Примечание.

Приготовление раствора РСО фуросемида. 0,08 г (точная навеска) фуросемида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 80 мл раствора натра едкого 0,1М, доводят объем до метки и перемешивают. 1 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 9 мл раствора натра едкого 0,1М, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. 1 мл раствора РСО содержит 0,000008 г фуросемида. Срок годности раствора 1 сутки [19].

Анализ производных бензолсульфохлорамида

Цель работы: Освоить методы оценки качества лекарственных средств, производных бензолсульфохлорамида.

Объекты исследования: хлорамин Б, галазон (пантоцид).

Провести качественный и количественный анализ лекарственных средств группы.

Определите подлинность и количественное содержание хлорамина Б в субстанции по ГФ Х с. 913.

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: Хлорамин Б (субстанция)

Описание. $C_6H_5ClNNaO_2S \cdot 3H_2O$ (М.в. 267,68). Белые или слегка желтоватые кристаллы или кристаллический порошок со слабым запахом хлора. Растворим в воде, легче – в горячей воде, растворим в спирте с образованием мутноватых растворов. Очень мало растворим в эфире и хлороформе.

Содержание активного хлора не менее 25 % и не более 29 %.

Подлинность.

1. Хлорамин Б при нагревании в тигле разлагается со вспышкой. После прокаливания остатка и внесения его в бесцветное пламя горелки оно окрашивается в желтый цвет (наличие ионов натрия).

2. Полученный после растворения остатка в воде фильтрат дает положительную реакцию на сульфаты, подтверждающую присутствие атома серы в молекуле. (ГФ Х1, ч. 1)

Количественное определение.

Методика. Около 1,5 г препарата (точная навеска) растворяют в 50 мл воды в мерной колбе емкостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки. 20 мл раствора переносят в коническую колбу с притертой пробкой емкостью 250 мл, прибавляют 10 мл раствора йодида калия, 10 мл разведенной соляной кислоты и выделившийся йод титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата (индикатор – крахмал).

1 мл 0,1М раствора натрия тиосульфата соответствует 0,003546 г Cl.

Хранят в хорошо укупоренной таре, в сухом, прохладном, защищенном от света месте [19].

Анализ производных гидроксифенилаллифатических аминокислот

Цель работы: Освоить методы оценки качества лекарственных средств, производных гидроксифенилаллифатических аминокислот: леводопа, метилдофа.

Объекты исследования: леводопа, метилдофа.

Провести качественный и количественный анализ лекарственных средств группы.

Идентификация и количественное определение леводопы и метилдофы.

Качественные реакции.

1. Методика: 0,02 г препарата растворяют в 5 мл 0,1 М кислоты хлороводородной (метилдофа растворяется не сразу, а при перемешивании в течение 3-5 мин). К полученному раствору добавляют 0,1 мл 3 % раствора железа (III) хлорида; появляется зеленое окрашивание (реакция на фенольные гидроксилы в молекулах препаратов). Полученный раствор делят на 2 части. К половине раствора добавляют избыток 5 М раствора аммиака; появляется пурпурное окрашивание. К остальному раствору добавляют избыток 5 М раствора натрия гидроксида; появляется красное окрашивание.

2. Методика: 0,05 г препарата растворяют в 2 мл 1 % раствора натрия нитрита, подкисленного 3-5 каплями разведенной кислоты хлороводородной; появляется желто-оранжевое окрашивание, переходящее при добавлении 5М раствора гидроксида натрия в темно-красное.

3. Методика: 0,01 г метилдофы субстанции или навеску таблеток, содержащую эквивалентное количество препарата смешивают с 3 каплями нингидрин-сульфатной кислоты; через 5 мин появляется темно-фиолетовое окрашивание, переходящее при добавлении трех капель воды в желто-коричневое. Для приготовления нингидрин-сульфатной кислоты 0,1 г нингидрина растворяют в 25 мл концентрированной кислоты серной – реактив должен быть свежеприготовленным [19].

Количественное определение.

1. ***Количественное определение леводопы в субстанции и капсулах методом неводного титрования.***

Методика: 0,6 г субстанции леводопы или такое же количество усредненного содержимого 20 капсул растворяют в 10 мл безводной муравьиной кислоты, добавляют 80 мл ледяной уксусной кислоты и титруют 0,1М раствором хлорной кислоты с индикатором кристаллическим фиолетовым до перехода окраски в синий цвет.

1 мл 0,1 моль/л раствора HClO_4 эквивалентен 0,01972 г леводопы, которой в субстанции должно быть 95,0-105,0 %. Содержание в 1 капсуле 475-500мг.

2. ***Количественное определение метилдофы в таблетках по250 мг, покрытых оболочкой.***

Методика: Навеску растертых таблеток, содержащую 125 мг метилдофы (обезвоженной) растворяют при нагревании в 20 мл ледяной уксусной кислоты, охлаждают, прибавляют 20 мл диоксана и 3 капли раствора кристаллического фиолетового. Титруют раствором хлорной кислоты (0,1 моль/л) до синего цвета. Параллельно титруют контрольную пробу.

1 мл 0,1 моль/л раствора HClO_4 соответствует 21,12 мг обезвоженной метилдофы, которой в одной таблетке должно быть от 225 до 275 мг [19].

Анализ производных фенилалкиламинов

Цель работы: Освоить методы контроля качества лекарственных средств, производных фенилалкиламинов.

Объекты исследования:

Производные фенилалкиламинов: эфедрина гидрохлорид; эпинефрина (адреналина) и норэпинефрина (норадреналина) гидрохлориды и гидротартраты; изопреналина гидрохлорид (изадрин); сальбутамол, верапамил.

Производные гидроксипропаноламинов: пропранола гидрохлорид (анаприлин), атенолол, тимолол, флуоксетин (прозак).

Изучить и провести реакции подлинности на эфедрина гидрохлорид, адреналина и норадреналина гидрохлорид и гидротартрат.

Реакции подлинности на адреналин, норадреналин и их соли

1. Реакция комплексообразования с солями тяжелых металлов.

Методика. К 1-2 каплям 0,1 % раствора препарата (0,001 г препарата растворяют в 1 мл воды) прибавляют 1 каплю 3 % раствора железа (III) хлорида; появляется изумрудно-зеленое окрашивание, которое при добавлении 1-2 капель раствора гидроксида аммония постепенно переходит в вишнево-красное.

2. Реакция окисления.

Методика. К 1 мл 0,2 % раствора препарата добавляют несколько кристалликов калия йодата и 1 мл 0,1 М свежеприготовленного раствора натрия нитрита (раствор можно слегка подогреть). Через 3-4 мин появляется красное окрашивание. Среди образующихся продуктов – адренохром (норадренохром).

3. **Реакция окисления** (реакция образования адренохрома и норадренохрома).

Реакция позволяет дифференцировать препараты друг от друга. Установлено, что образование адренохрома происходит при строго фиксированном значении pH.

Для идентификации этих соединений рекомендуется проводить окисление при pH 3,6 и 6,5. Адренохром образуется при обоих значениях pH, а норадренохром – только при pH 6,5.

Методика. К 1 мл 0,1% раствора препарата добавляют 9 мл буферного раствора с рН 3,56 и 1 мл 0,05 моль/л раствора йода и оставляют на 5 мин. Прибавляют 2 мл 0,1 моль/л раствора натрия тиосульфата. Раствор окрашивается в красно-фиолетовый цвет (для адреналина) или остается бесцветным (для норадреналина). Повторяют определение с буферным раствором (рН 6,5). Появляется красное окрашивание (для адреналина и норадреналина).

4. Реакции идентификации анионов в солях адреналина.

Определение хлорид-иона.

Методика. К 1 мл раствора препарата прибавляют 1 каплю раствора азотной кислоты и 0,5 мл 2 % раствора нитрата серебра – выпадает белый творожистый осадок хлорида серебра.

Определение гидротартрат-иона.

Методика. К 1 мл раствора препарата прибавляют кристаллик хлорида калия, 0,5 мл этанола и потирают стеклянной палочкой о стенки пробирки – выпадает белый кристаллический осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах и растворах едких щелочей (реакция на тартраты) [19].

Реакции подлинности на эфедрина гидрохлорид.

1. Реакция комплексообразования с солями меди.

Методика. 0,01 г препарата или около 0,02 г порошка растертых таблеток растворяют в 1 мл воды, прибавляют 0,1 мл раствора меди (II) сульфата и 1 мл раствора натрия гидроксида. Появляется фиолетовое окрашивание. При добавлении к раствору 1 мл эфира и взбалтывании эфирный слой окрашивается в розовый цвет, а водный – в синий.

2. Реакция окисления.

Методика. К 0,01 г препарата или 0,02 г порошка растертых таблеток прибавляют несколько кристалликов гексацианоферрата (III) калия или перманганата калия и нагревают – появляется запах бензальдегида.

3. Реакция на хлорид-анион.

Методика. 0,05 г препарата или 0,1 г порошка растертых таблеток взбалтывают с 2 мл воды (для таблеток фильтруют). К фильтрату прибавляют 1-2 капли разведенной кислоты азотной и 0,5 мл 2 % раствора серебра нитрата; выпадает белый творожистый осадок [19].

Реакции подлинности на изопреналина гидрохлорид (изадрин), сальбутамол и верапамила гидрохлорид

1. Реакция комплексообразования с солями железа.

Методика. К 1-2 каплям 0,1 % раствора изадрина или сальбутамола (0,001 г препарата растворяют в 1 мл воды) прибавляют 1 каплю 3 % раствора железа (III) хлорида.

Изадрин образует изумрудно-зеленое окрашивание, которое при добавлении 1-2 капель раствора гидроксида аммония переходит в вишнево-красное, а затем – в оранжево-красное.

Сальбутамол с железа (III) хлоридом образует фиолетово-красное окрашивание, не исчезающее после добавления 5 % раствора натрия гидрокарбоната. Если вместо него добавить раствор натрия гидроксида – выпадает аморфный осадок и выделяется газ. При последующем добавлении 2-3 капель концентрированной кислоты серной раствор становится бесцветным.

2. Реакции окисления.

Методика. К 1 мл 1 % водного раствора верапамила гидрохлорида добавляют 2-3 капли разведенной кислоты серной и 3-5 капель 1 % раствора калия перманганата; образуется красно-фиолетовый осадок, быстро растворяющийся с образованием светло-желтого раствора.

Методика. К 1 мл 1 % водного раствора верапамила гидрохлорида по каплям добавляют разведенную кислоту азотную; выпадает белый осадок.

3. Реакции выделения нерастворимого основания и определения хлорид-анионов.

Методика. К 2 мл 1 % водного раствора верапамила гидрохлорида по каплям добавляют 5 % раствор натрия гидроксида – выпадает белый осадок верапамила-основания. После отделения осадка через плотный бумажный фильтр в фильтрате определяют хлорид-анионы, добавляя 3-5 капель разведенной кислоты азотной и 0,5 мл 2 % раствора серебра нитрата; выпадает белый творожистый осадок [19].

**Определить подлинность и чистоту препаратов методом
УФ-спектрофотометрии, по полученным экспериментально данным
начертить спектр определяемого соединения.**

Подлинность препаратов, производных фенилалкиламинов устанавливают, снимая спектр поглощения препаратов в 0,1М или 0,01М кислоте хлороводородной. Подтверждают наличие максимумов поглощения при длинах волн, указанных в ФС.

Спектр поглощения эфедрина гидрохлорида, имеющий в своей структуре фенольный радикал, характеризуется тремя полосами поглощения с максимумами при 251, 257 и 263 нм. Соединения, содержащие в своей структуре фенольный гидроксил, имеют полосу поглощения около 280 нм. Раствор изопреналина гидрохлорида в 0,1М HCl имеет два максимума поглощения – в области 223 и 279 нм; сальбутамол в том же растворителе поглощает при λ_{max} 276 нм, там же поглощает и раствор беротена в 0,01М HCl. Верапамила гидрохлорид в 0,01М HCl поглощает при длине волны λ_{max} 229 и 278 нм, а адреналина гидротартрат при 280 нм.

Следует помнить, что указание длин волн при максимумах поглощения является лишь ориентировочной характеристикой, так как не позволяет судить об общем виде спектра.

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

Подтвердить подлинность эфедрина гидрохлорида, адреналина гидротартрата и верапамила гидрохлорида методом УФ-спектрофотометрии

1. Методика. Снимают спектр поглощения водного раствора эфедрина гидрохлорида с концентрацией 0,5 мг/мл в диапазоне длин волн 230-290 нм. Максимумы должны наблюдаться при длине волны 251, 257, 263 нм.

2. Методика. Снимают спектр поглощения 0,01 % раствора верапамила гидрохлорида в 0,01М кислоте хлороводородной в диапазоне длин волн 215-300 нм. Подтверждают наличие максимумов при 229 и 278 нм. Измерения проводят относительно 0,01М HCl.

3. Методика. Измеряют оптическую плотность 0,005 % раствора адреналина гидротартрата в 0,01М кислоте хлороводородной в максимуме поглощения длина волны = 279 нм (раствор сравнения – 0,01М HCl). Рассчитывают удельный показатель поглощения E. Он должен быть в пределах 78-82 [19].

Определить примеси в адреналина гидротартрате методом УФ-спектрофотометрии

Испытание на чистоту.

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

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

Методика. Примесь адреналона в адреналина гидротартрате определяют, измеряя оптическую плотность 0,05 % раствора препарата в 0,01М растворе кислоты хлороводородной при 310 нм в кювете с толщиной слоя 1 см. Измеренное значение А не должно превышать 0,1. Измерения проводят относительно 0,01 М НСl [19].

Провести количественное определение адреналина гидротартрата методами фотоколориметрии и неводного титрования.

Определение содержания адреналина гидротартрата в субстанции.

Методика. Около 0,15 г тонкоизмельченного и высушенного препарата (точная навеска) растворяют в 20 мл ледяной уксусной кислоты, слегка нагревая до 40 С в случае медленного растворения, и титруют 0,1н. раствором хлорной кислоты до голубовато-зеленого окрашивания (индикатор - метиловый фиолетовый).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1н. раствора хлорной кислоты соответствует 0,03333 г $C_9H_{13}NO_3 \cdot C_4H_6O_6$, которого в препарате должно быть не более 101,0 % [19].

Определение содержания адреналина гидротартрата в 0,18 % растворе для инъекций

Состав:

Адреналина гидротартрата.....	1,82 г
Натрия метабисульфита.....	1 г
Натрия хлорида.....	8 г
Воды для инъекций	до 1 л

Методика. 1,5 мл препарата разводят водой в мерной колбе до 25 мл. К 10 мл полученного раствора прибавляют 0,2 мл железо-цитратного реактива и 1 мл аминоксусной буферной смеси, оставляют на 10 мин и измеряют оптическую плотность окрашенного раствора на фотоэлектроколориметре ФЭК-М с зеленым светофильтром или на спектрофотометре при длине волны 530 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, используя в качестве контрольного раствора воду.

Одновременно измеряют оптическую плотность в 10 мл раствора стандартного образца, приготовленного аналогично испытуемому раствору.

Содержание адреналина гидротартрата в 1 мл (X, г) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot 0,000091 \cdot 25 \cdot 10}{A_0 \cdot 1,5 \cdot 10},$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность раствора стандартного образца.

Содержание $C_9H_{13}NO_3$ $C_4H_6O_6$ в 1 мл препарата должно быть 0,0016-0,0020 г. [19]

Провести количественный анализ препаратов, производных гидроксипропаноламинов.

Для количественного определения большинства лекарственных веществ группы в субстанциях и лекарственных формах ФС рекомендуют метод ВЭЖХ, реже – метод УФ-спектрофотометрии и неводного титрования в среде уксусной кислоты. Последнее определение проводится по стандартной методике и может быть освоено на примере атенолола.

Количественное определение содержания атенолола в субстанции

Методика. Точную навеску субстанции атенолола около 0,2 г растворяют в 80 мл предварительно нейтрализованной ледяной уксусной кислоты, титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты с индикатором кристаллическим фиолетовым.

1 мл 0,1М $HClO_4$ эквивалентен 0,02663 г $C_{14}H_{22}N_2O_3$ (атенолола), которого в препарате должно быть от 99,0 % до 101,0 % в пересчете на сухое вещество [19].

Список использованной литературы

1. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч.: Ч.1. Общая фармацевтическая химия; Ч.2. Специальная фармацевтическая химия: Учеб. для вузов. – Пятигорск, 2003. – 720 с.
2. Фармацевтическая химия: учеб. пособие / под ред. А.П. Арзамасцева. – 3-е изд., испр. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006. – 640 с.
3. Лабораторные работы по фармацевтической химии: Учебное пособие/Беликов В.Г., Вергейчик Е.Н., Компанцева Е.В., Куль И.Я., Лукьянчикова Г.И., Саушкина А.С., Тираспольская С.Г. / под ред. Е.Н. Вергейчика, Е.В. Компанцевой. – 2-е изд., перераб. и доп. – Пятигорск, 2003. – с. 342.
4. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Учеб. пособие / Аксенова Э.Н., Андрианова О.П., Арзамасцев А.П. и др. / Под ред. А.П. Арзамасцева. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2001. – 384 с.
5. Саушкина А.С. Сборник задач по фармацевтической химии: Учебное пособие по фармацевтической химии для студентов фармацевтических вузов и фармацевтических факультетов медицинских вузов / Под ред. В.Г. Беликова. – Пятигорск: Изд-во ПятГФА, 2003. – 274 с.
6. Кулешова М.И., Гусева Л.Н., Сивицкая О.К. Анализ лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках. М.: Медицина, 1989
7. Государственная фармакопея РФ XII / Издательство «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008. – 704 с.
8. Государственная фармакопея XI, в.1. – М.: Медицина, 1987.
9. Государственная фармакопея XI, в.2. – М.: Медицина, 1990.
10. Государственная фармакопея X. – М.: Медицина, 1968.
11. Типовые тестовые задания для итоговой государственной аттестации выпускников высших медицинских и фармацевтических учебных заведений по специальности 060108 (040500) «Фармация» / Под ред. А.П.Арзамасцева, П.Ф.Литвицкого.-5-е изд., перераб. и доп. – М.: ФГОУ «ВУНМЦ Росздрава», 2009. – 224 с.
12. Пегова И.А., Кононова С.В., Попова Т.Н., Кочнева Е.Г., Бирюкова О.В., Гусихина М.С., Зимнякова О.Е. Контроль качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках. Методические рекомендации к лабораторным занятиям по фармацевтической химии для студентов 4-5 курсов фармацевтического факультета – Нижний Новгород: Издательство Нижегородская медицинская академия, 2005.

13. Ермилова Е.В., Кадырова Т.В., Дудко В.В. Анализ лекарственных средств: учебное пособие. – Томск: СибГМУ, 2010. – 201 с.
14. Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 06.12.2011) «Об обращении лекарственных средств»
15. Приказ Минздрава РФ от 16.10.1997 N 305 «О нормах отклонений, допустимых при изготовлении лекарственных средств и фасовке промышленной продукции в аптеках»
16. Приказ Минздрава РФ от 01.11.2001 N 388 «О государственных стандартах качества лекарственных средств» (вместе с «ОСТ 91500.05.001-00. Отраслевой стандарт. Стандарты качества лекарственных средств»)
17. Приказ Минздрава РФ от 16.07.1997 N 214 «О контроле качества лекарственных средств, изготовляемых в аптечных организациях (аптеках)».
18. «Инструкция по контролю на механические включения инъекционных лекарственных средств. РД-42-501-98» (утв. Минздравом РФ 07.07.1998)
19. Практикум по фармацевтической химии: методическое пособие по специальности 060108 «Фармация» / сост. А.И. Сливкин, Т.А. Брежнева, Е.Ф. Сафонова . – Воронеж : Воронежский государственный университет, 2006. – 129 с.
Режим доступа: <http://www.pharm.vsu.ru/sources/practicumphch.pdf>
20. Краснов Е.А., Ермилова Е.В. Курс лекций по фармацевтической химии: учебное пособие. В 2-х ч. Ч. 1. Лекарственные средства гетероциклического ряда – Томск: СибГМУ, 2010. – 196 с.
Режим доступа: <http://medlib.tomsk.ru/fulltext/72374.pdf>
21. Анализ лекарственных препаратов, производных 5-нитрофурана. Учебно - методическое пособие для студентов фармацевтического факультета. Нижний Новгород, 2008.
Режим доступа:
<http://www.nizhgma.ru/resources/directory/591/common/Furan.pdf>
22. Анализ лекарственных препаратов, производных пиразола. Учебно - методическое пособие для студентов фармацевтического факультета. Нижний Новгород, 2008.
Режим доступа:
http://www.nizhgma.ru/resources/directory/591/common/Proizv_pirazol.pdf
23. Анализ тетрациклинов и аминогликозидов. Учебно - методическое пособие для студентов фармацевтического факультета. Нижний Новгород, 2008.
Режим доступа:
http://www.nizhgma.ru/_resources/directory/591/common/Antibiot.pdf

24. Анализ лекарственных препаратов, производных хинолина. Учебно - методическое пособие для студентов фармацевтического факультета. Нижний Новгород, 2008.
Режим доступа:
http://www.nizhgma.ru/_resources/directory/591/common/Chinolin.pdf
25. Анализ лекарственных препаратов, производных бензилизохинолина. Учебно - методическое пособие для студентов фармацевтического факультета. Нижний Новгород, 2008.
Режим доступа:
http://www.nizhgma.ru/resources/directory/591/common/Proizv_benzilozhinol.pdf
26. Анализ лекарственных препаратов, производных пиридина. Учебно - методическое пособие для студентов фармацевтического факультета. Нижний Новгород, 2008.
Режим доступа:
http://www.nizhgma.ru/resources/directory/591/common/Proizv_piridina.pdf
27. Анализ лекарственных препаратов, производных пиримидина. Учебно - методическое пособие для студентов фармацевтического факультета. Нижний Новгород, 2008.
Режим доступа:
http://www.nizhgma.ru/resources/directory/591/common/Proizv_pirimidina.pdf
28. Анализ лекарственных препаратов, производных пиримидинотиазола, птеридина и изоаллоксазина. Учебно - методическое пособие для студентов фармацевтического факультета. Нижний Новгород, 2008.
Режим доступа:
http://www.nizhgma.ru/resources/directory/591/common/Proizv_pirimidintiazol.pdf
29. Анализ лекарственных препаратов, производных пурина. Учебно - методическое пособие для студентов фармацевтического факультета. Нижний Новгород, 2008.
Режим доступа:
http://www.nizhgma.ru/_resources/directory/591/common/Proizv_purina.pdf
30. Контроль качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках. Анализ препаратов аптечного изготовления. Учебно - методическое пособие для студентов фармацевтического факультета. Нижний Новгород, 2008.
Режим доступа:
http://www.nizhgma.ru/_resources/directory/591/common/VAK.pdf

31. Контроль качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках. Внутриаптечный контроль качества. Экспресс анализ препаратов аптечного изготовления. Учебно - методическое пособие для студентов фармацевтического факультета. Нижний Новгород, 2008.
Режим доступа:
http://www.nizhgma.ru/_resources/directory/591/common/Vak2.pdf
32. Контроль качества лекарственных средств. Методические указания к производственной практике по фармацевтической химии для студентов 5 курса фармацевтического факультета - Нижний Новгород: Издательство Нижегородской государственной медицинской академии, 2005.
Режим доступа:
http://www.nizhgma.ru/_resources/directory/591/common/Proizv_prakt5.pdf
33. Фармакопейный анализ органических лекарственных веществ. Методические рекомендации к лабораторно-практическим занятиям составлены для студентов 3 курса фармацевтического факультета – Нижний Новгород: изд-во Нижегородской государственной медицинской академии, 2009.
Режим доступа:
http://www.nizhgma.ru/_resources/directory/591/common/Analiz_org_LV.pdf
34. Интернет-сайт. Режим доступа: <http://alpsf.ru/>
35. Учебный портал РУДН. Режим доступа: <http://web-local.rudn.ru/>
36. Жерносек А.К. Лекции по фармацевтической химии, 2008.
37. Международная фармакопея. Изд. III. Том 1, 2, 3.- ВОЗ, 1981, 1983
38. Арзамасцев А.П., Печеников В.М., Родионова Г.М. и др. Анализ лекарственных смесей - М.: Спутник+, 2000
39. The United States Pharmacopeia 32 – National Formulary 27, 2009.
40. The British Pharmacopoeia 2009.
41. Практикум по фармацевтической химии (лекарственные вещества с гетероциклической структурой). Методическое пособие / сост. Д.В. Крыльский, А.И. Сливкин, Т.А. Брежнева, Е.Ф. Сафонова, Н.А. Бочарова. – Воронеж: Воронежский государственный университет, 2008. – 72 с.

Приложение А

Основные понятия фармации и фармацевтической химии

1) **Лекарственные средства** - вещества или их комбинации, вступающие в контакт с организмом человека или животного, проникающие в органы, ткани организма человека или животного, применяемые для профилактики, диагностики (за исключением веществ или их комбинаций, не контактирующих с организмом человека или животного), лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности и полученные из крови, плазмы крови, из органов, тканей организма человека или животного, растений, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий. К лекарственным средствам относятся фармацевтические субстанции и лекарственные препараты;

2) **Фармацевтические субстанции** - лекарственные средства в виде действующих веществ биологического, биотехнологического, минерального или химического происхождения, обладающие фармакологической активностью, предназначенные для производства, изготовления лекарственных препаратов и определяющие их эффективность;

3) **Вспомогательные вещества** - вещества неорганического или органического происхождения, используемые в процессе производства, изготовления лекарственных препаратов для придания им необходимых физико-химических свойств;

4) **Лекарственные препараты** - лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности;

5) **Лекарственная форма** - состояние лекарственного препарата, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого лечебного эффекта;

6) **Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов** - ежегодно утверждаемый Правительством Российской Федерации перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, обеспечивающих приоритетные потребности здравоохранения в целях профилактики и лечения заболеваний, в том числе преобладающих в структуре заболеваемости в Российской Федерации;

7) **Иммунобиологические лекарственные препараты** - лекарственные препараты биологического происхождения, предназначенные для иммунологической диагностики, профилактики и лечения заболеваний;

8) **Наркотические лекарственные средства** - лекарственные препараты и фармацевтические субстанции, содержащие наркотические средства и включенные в Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации, в соответствии с законодательством Российской Федерации, международными договорами Российской Федерации, в том числе Единой конвенцией о наркотических средствах 1961 года;

9) **Психотропные лекарственные средства** - лекарственные препараты и фармацевтические субстанции, содержащие психотропные вещества и включенные в Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации, в соответствии с законодательством Российской Федерации, международными договорами Российской Федерации, в том числе Конвенцией о психотропных веществах 1971 года;

10) **Радиофармацевтические лекарственные средства** - лекарственные средства, которые содержат в готовой для использования форме один радионуклид или несколько радионуклидов (радиоактивных изотопов);

11) **Оригинальное лекарственное средство** - лекарственное средство, содержащее впервые полученную фармацевтическую субстанцию или новую комбинацию фармацевтических субстанций, эффективность и безопасность которых подтверждены результатами доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов;

12) **Воспроизведенное лекарственное средство** - лекарственное средство, содержащее такую же фармацевтическую субстанцию или комбинацию таких же фармацевтических субстанций в такой же лекарственной форме, что и оригинальное лекарственное средство, и поступившее в обращение после поступления в обращение оригинального лекарственного средства;

13) **Лекарственное растительное сырье** - свежие или высушенные растения либо их части, используемые для производства лекарственных средств организациями - производителями лекарственных средств или изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями, ветеринарными аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность;

14) **Лекарственный растительный препарат** - лекарственный препарат, произведенный или изготовленный из одного вида лекарственного растительного сырья или нескольких видов такого сырья и реализуемый в расфасованном виде во вторичной (потребительской) упаковке;

15) **Гомеопатическое лекарственное средство** - лекарственное средство, произведенное или изготовленное по специальной технологии;

16) **Международное непатентованное наименование лекарственного средства** - наименование фармацевтической субстанции, рекомендованное Всемирной организацией здравоохранения;

17) **Торговое наименование лекарственного средства** - наименование лекарственного средства, присвоенное его разработчиком;

18) **Общая фармакопейная статья** - документ, утвержденный уполномоченным федеральным органом исполнительной власти и содержащий перечень показателей качества и (или) методов контроля качества конкретной лекарственной формы, лекарственного растительного сырья, описания биологических, биохимических, микробиологических, физико-химических, физических, химических и других методов анализа лекарственного средства для медицинского применения, а также требования к используемым в целях проведения данного анализа реактивам, титрованным растворам, индикаторам;

19) **Фармакопейная статья** - документ, утвержденный уполномоченным федеральным органом исполнительной власти и содержащий перечень показателей качества и методов контроля качества лекарственного средства для медицинского применения;

20) **Нормативная документация** - документ, содержащий перечень определяемых по результатам соответствующих экспертиз показателей качества лекарственного средства для медицинского применения, методов контроля его качества и установленный его производителем;

21) **Нормативный документ** - документ, содержащий перечень определяемых по результатам соответствующих экспертиз показателей качества и (или) методов контроля качества лекарственной формы, описания биологических, биохимических, микробиологических, физико-химических, физических, химических и других методов анализа лекарственных средств для ветеринарного применения, требования к используемым в целях проведения данного анализа реактивам, титрованным растворам, индикаторам и установленный его производителем;

22) **Качество лекарственного средства** - соответствие лекарственного средства требованиям фармакопейной статьи либо в случае ее отсутствия нормативной документации или нормативного документа;

23) **Безопасность лекарственного средства** - характеристика лекарственного средства, основанная на сравнительном анализе его эффективности и риска причинения вреда здоровью;

24) **Эффективность лекарственного препарата** - характеристика степени положительного влияния лекарственного препарата на течение, продолжительность заболевания или его предотвращение, реабилитацию, на сохранение, предотвращение или прерывание беременности;

25) **Серия лекарственного средства** - количество лекарственного средства, произведенное в результате одного технологического цикла его производителем;

26) **Регистрационное удостоверение лекарственного препарата** - документ, подтверждающий факт государственной регистрации лекарственного препарата;

27) **Регистрационный номер** - кодовое обозначение, присвоенное лекарственному препарату при его государственной регистрации;

28) **Обращение лекарственных средств** - разработка, доклинические исследования, клинические исследования, экспертиза, государственная регистрация, стандартизация и контроль качества, производство, изготовление, хранение, перевозка, ввоз в Российскую Федерацию, вывоз из Российской Федерации, реклама, отпуск, реализация, передача, применение, уничтожение лекарственных средств;

29) **Субъекты обращения лекарственных средств** - физические лица, в том числе индивидуальные предприниматели, и юридические лица, осуществляющие деятельность при обращении лекарственных средств;

30) **Разработчик лекарственного средства** - организация, обладающая правами на результаты доклинических исследований лекарственного средства, клинических исследований лекарственного препарата, а также на технологию производства лекарственного средства;

31) **Производство лекарственных средств** - деятельность по производству лекарственных средств организациями - производителями лекарственных средств на одной стадии, нескольких или всех стадиях технологического процесса, а также по хранению и реализации произведенных лекарственных средств;

32) **Производитель лекарственных средств** - организация, осуществляющая производство лекарственных средств в соответствии с требованиями настоящего Федерального закона;

33) **Фармацевтическая деятельность** - деятельность, включающая в себя оптовую торговлю лекарственными средствами, их хранение, перевозку и (или) розничную торговлю лекарственными препаратами, их отпуск, хранение, перевозку, изготовление лекарственных препаратов;

34) **Организация оптовой торговли лекарственными средствами** - организация, осуществляющая оптовую торговлю лекарственными средствами, их хранение, перевозку в соответствии с требованиями настоящего Федерального закона;

35) **Аптечная организация** - организация, структурное подразделение медицинской организации, осуществляющие розничную торговлю лекарственными препаратами, хранение, изготовление и отпуск лекарственных препаратов для медицинского применения в соответствии с требованиями настоящего Федерального закона;

36) **Ветеринарная аптечная организация** - организация, структурное подразделение ветеринарной организации, осуществляющие розничную торговлю лекарственными препаратами, хранение, изготовление и отпуск лекарственных препаратов для ветеринарного применения в соответствии с требованиями настоящего Федерального закона;

37) **Фальсифицированное лекарственное средство** - лекарственное средство, сопровождаемое ложной информацией о его составе и (или) производителе;

38) **Недоброкачественное лекарственное средство** - лекарственное средство, не соответствующее требованиям фармакопейной статьи либо в случае ее отсутствия требованиям нормативной документации или нормативного документа;

39) **Контрафактное лекарственное средство** - лекарственное средство, находящееся в обороте с нарушением гражданского законодательства;

40) **Доклиническое исследование лекарственного средства** - биологические, микробиологические, иммунологические, токсикологические, фармакологические, физические, химические и другие исследования лекарственного средства путем применения научных методов оценок в целях получения доказательств безопасности, качества и эффективности лекарственного средства;

41) **Клиническое исследование лекарственного препарата** - изучение диагностических, лечебных, профилактических, фармакологических свойств лекарственного препарата в процессе его применения у человека, животного, в том числе процессов всасывания, распределения, изменения и выведения, путем применения научных методов оценок в целях получения доказательств безопасности, качества и эффективности лекарственного препарата, данных о нежелательных реакциях организма человека, животного на применение лекарственного препарата и об эффекте его взаимодействия с другими лекарственными препаратами и (или) пищевыми продуктами, кормами;

42) **Многоцентровое клиническое исследование лекарственного препарата для медицинского применения** - клиническое исследование лекарственного препарата для медицинского применения, проводимое разработчиком лекарственного препарата в двух и более медицинских организациях по единому протоколу клинического исследования лекарственного препарата;

43) Международное многоцентровое клиническое исследование лекарственного препарата для медицинского применения - клиническое исследование лекарственного препарата для медицинского применения, проводимое разработчиком лекарственного препарата в различных странах по единому протоколу клинического исследования лекарственного препарата;

44) Пострегистрационное клиническое исследование лекарственного препарата для медицинского применения - клиническое исследование лекарственного препарата для медицинского применения, проводимое производителем лекарственного препарата, гражданский оборот которого осуществляется после государственной регистрации, в целях дополнительного сбора данных о его безопасности и эффективности, расширения показаний к применению данного лекарственного препарата, а также выявления нежелательных реакций пациентов на его действие;

45) Исследование биоэквивалентности лекарственного препарата - вид клинического исследования лекарственного препарата, проведение которого осуществляется для определения скорости всасывания и выведения фармацевтической субстанции, количества фармацевтической субстанции, достигающего системного кровотока, и результаты которого позволяют сделать вывод о биоэквивалентности воспроизведенного лекарственного препарата в определенной лекарственной форме и дозировке соответствующему оригинальному лекарственному препарату;

46) Исследование терапевтической эквивалентности лекарственных препаратов - вид клинического исследования лекарственных препаратов, проведение которого осуществляется для выявления одинаковых свойств лекарственных препаратов определенной лекарственной формы, а также наличия одинаковых показателей безопасности и эффективности лекарственных препаратов, одинаковых клинических эффектов при их применении;

47) Протокол клинического исследования лекарственного препарата - документ, в котором определяются цели, формы организации и методология проведения клинического исследования, статистические методы обработки результатов такого исследования и меры по обеспечению безопасности физических лиц, участвующих в клиническом исследовании лекарственного препарата;

48) Брошюра исследователя - сводное изложение результатов доклинического исследования лекарственного средства и клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения;

49) **Информационный листок пациента** - документ, в котором содержатся в доступной форме сведения, касающиеся проводимого клинического исследования лекарственного препарата, и в письменной форме добровольное согласие пациента на участие в клиническом исследовании лекарственного препарата после ознакомления с особенностями клинического исследования, имеющими значение для выражения такого согласия;

50) **Побочное действие** - реакция организма, возникшая в связи с применением лекарственного препарата в дозах, рекомендуемых в инструкции по его применению, для профилактики, диагностики, лечения заболевания или для реабилитации;

51) **Серьезная нежелательная реакция** - нежелательная реакция организма, связанная с применением лекарственного препарата, приведшая к смерти, врожденным аномалиям или порокам развития либо представляющая собой угрозу жизни, требующая госпитализации или приведшая к стойкой утрате трудоспособности и (или) инвалидности;

52) **Непредвиденная нежелательная реакция** - нежелательная реакция организма (в том числе связанная с применением лекарственного препарата в соответствии с инструкцией по его применению), сущность и тяжесть которой не соответствуют информации о лекарственном препарате, содержащейся в инструкции по его применению;

53) **Рецепт на лекарственный препарат** - письменное назначение лекарственного препарата по установленной форме, выданное медицинским или ветеринарным работником, имеющим на это право, в целях отпуска лекарственного препарата или его изготовления и отпуска;

54) **Требование медицинской организации, ветеринарной организации** - документ установленной формы, который выписан медицинским или ветеринарным работником, имеющим на это право, и содержит в письменной форме указание аптечной организации об отпуске лекарственного препарата или о его изготовлении и об отпуске для обеспечения лечебного процесса в медицинской организации, ветеринарной организации.

55) **Государственная фармакопея** – это свод общих фармакопейных статей и фармакопейных статей. Разработка общих фармакопейных статей и фармакопейных статей и включение их в государственную фармакопею осуществляются в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти. Разработка фармакопейной статьи на оригинальное лекарственное средство и включение ее в государственную фармакопею в течение срока действия защиты исключительного права, удостоверенного патентом на оригинальное лекарственное средство, осуществляются с согласия его разработчика. Государственная

фармакопея издается уполномоченным федеральным органом исполнительной власти за счет средств федерального бюджета и подлежит переизданиям не реже чем один раз в пять лет, в период между которыми издаются приложения к государственной фармакопее, содержащие общие фармакопейные статьи и (или) фармакопейные статьи, утвержденные после издания или переиздания государственной фармакопеи. Уполномоченный федеральный орган исполнительной власти размещает данные о государственной фармакопее и приложениях к ней на своем официальном сайте в сети "Интернет" в установленном им порядке.

56) Государственный стандартный образец - это стандартный образец, параметры качества которого регламентируются фармакопейной статьей, утвержденной в установленном порядке. В анализе готовых лекарственных форм могут использоваться рабочие стандартные образцы лекарственных веществ (субстанций);

57) Рабочий стандартный образец - это образец серийной субстанции, отвечающий требованиям соответствующего стандарта качества лекарственных средств;

58) Стандартные образцы - это вещества, применяемые для контроля качества лекарственных средств, с которыми проводят сравнение испытуемых лекарственных средств при проведении их анализа с использованием физико - химических и биологических методов. Стандартные образцы подразделяются условно на химические и биологические; один и тот же стандартный образец в соответствии с указаниями фармакопейной статьи может быть использован и для физико - химических, и для биологических анализов [14].

Приложение Б

Задачи для подготовки к экзамену по фармацевтической химии [5]

№ 2.3.15

Приведите уравнения реакций количественного определения ингредиентов лекарственной формы: *Раствора Натрия бромида 0,5% - 200 мл; Кофеин-бензоата натрия 0,5.*

Оцените качество приготовления микстуры в соответствии с приказом № 305, если на титрование натрия бромида в 5,0 мл микстуры пошло 2,6 мл 0,1М раствора нитрата ртути (II) ($K=0,99$), а на титрование кофеин-бензоата натрия в 5,0 мл микстуры – 2,25 мл 0,02 М раствора хлороводородной кислоты ($K=1,02$).

M_r (натрия бромида) 102,9; M_r (натрия бензоата) 144,11. Содержание натрия бензоата в кофеин-бензоате натрия – 61,5%.

№ 3.3.14

Установите подлинность одного из производных *тетрациклина* по удельному вращению, если угол вращения раствора 0,25 г испытуемого лекарственного вещества в 25 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты при использовании кюветы длиной 10 см равен – 2,68°. Потеря в массе при высушивании испытуемого образца 2,0%.

Удельное вращение в пересчете на сухое вещество в указанных выше условиях согласно ФС должно быть для тетрациклина гидрохлорида от – 239° до – 258°, тетрациклина - от – 265° до -275°.

№ 2.3.26

Приведите уравнения реакций количественного определения ингредиентов порошка: *Фенобарбитала 0,05; Кислоты ацетилсалициловой 0,3.*

Оцените качество приготовления лекарственной формы согласно приказу № 305, если на суммарное титрование кислоты ацетилсалициловой (M_r 180,16) и фенобарбитала в навеске порошка массой 0,1 г пошло 5,9 мл 0,1 М раствора гидроксида натрия ($K=1,01$). На титрование фенобарбитала (M_r 232,24) в навеске массой 0,2 г израсходован 1,0 мл 0,1 М раствора серебра ($K=0,98$).

№ 2.3.21

Приведите уравнения реакций количественного определения ингредиентов глазных капель: *Атропина сульфата 0,1; Натрия хлорида 0,08; Воды дистиллированной до 10 мл.*

Оцените качество приготовления лекарственной формы согласно приказу № 305, если на титрование атропина сульфата (M_r 694,8) в 1,0 мл раствора пошло 1,3 мл 0,02 М раствора гидроксида натрия ($K=1,01$). На титрование натрия хлорида (M_r 58,44) в 0,5 мл пошло 0,8 мл 0,1 М раствора серебра ($K=1,02$).

№ 2.1.37

Приведите уравнения реакций количественного определения *диэтиламида никотиновой кислоты* (M_r 178,24) методом Кьельдаля. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования).

Рассчитайте молярную массу эквивалента, титр по определяемому веществу, содержание диэтиламида никотиновой кислоты в анализируемом образце, если на титрование навески массой 0,3142 пошло 17,8 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты ($K=0,99$).

№ 2.1.28

Приведите уравнения реакций количественного определения *аллопуринола* (M_r 136,11) методом алкалометрии в среде неводных растворителей. Поясните установление точки конца титрования методом потенциометрии.

Соответствует ли аллопуринол требованиям ФС (должно быть в пересчете на сухое вещество не менее 98,0%), если на титрование навески массой 0,09947 г пошло 7,25 мл 0,1 М раствора гидроксида натрия ($K=0,98$)? Потеря в массе при высушивании – 0,5%.

№ 2.1.496

Приведите уравнения реакций количественного определения *изониазида* (M_r 137,14) методом иодиметрии.

Рассчитайте содержание изониазида в анализируемом образце, если на титрование избытка 0,1 М раствора иода ($K=1,01$), добавленного в количестве 50,0 мл к навеске массой 0,1078 г, пошло 19,2 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата ($K=0,99$), в контрольном опыте – 51,0 мл того же титранта.

№ 2.1.12б

Приведите уравнения реакций количественного определения **хинозола** (M_r 388,40) методом алкалометрии. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования).

Рассчитайте молярную массу эквивалента, титр по определяемому веществу, содержание хинозола в анализируемом образце (%), если на титрование навески массой 0,4896 г израсходовано 24,9 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида ($K=1,01$).

№ 2.2.6в

Приведите уравнения реакций количественного определения **изониазида** (M_r 137,14) в **таблетках** методом иодиметрии.

Рассчитайте содержание изониазида в таблетках по 0,3 г, если навеску порошка растертых таблеток массой 0,1984 г поместили в мерную колбу вместимостью 100,0 мл, довели водой до метки, отфильтровали. К 50,0 мл фильтрата добавили 50,0 мл 0,1 М раствора иода ($K = 0,98$), на титрование избытка которого в основном опыте пошло 30,7 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата ($K=1,02$). На титрование контрольного опыта пошло 48,0 мл того же титранта. Масса 20 таблеток 10,2480 г.

№ 2.2.10а

Приведите уравнения реакций количественного определения **папаверина гидрохлорида** (M_r 375,86) в **таблетках** методом неводного титрования.

Рассчитайте молярную массу эквивалента, титр по определяемому веществу, содержание папаверина гидрохлорида в таблетках, если на титрование навески порошка растертых таблеток массой 0,5231 г пошло 2,3 мл 0,05 М раствора хлорной кислоты ($K=1,02$), на контрольный опыт - 0,2 мл того же титранта. Средняя масса одной таблетки 0,2610.

№ 3.1.12

Рассчитайте содержание глюкозы в лекарственной форме состава: **Папаверина гидрохлорида 0,02; Глюкозы 0,2**, если показатель преломления водного раствора, содержащего 0,1 г порошка в 2,0 мл раствора, - 1,3408, воды - 1,333. Факторы показателей преломления папаверина гидрохлорида - 0,00244, глюкозы безводной - 0,00142.

На титрование папаверина гидрохлорида (M_r 375,86) в навеске порошка массой 0,05 г израсходовано 0,7 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида ($K=0,98$).

Оцените качество приготовления лекарственной формы.

№ 3.1.8

Рассчитайте содержание глюкозы в порошке: *Рибофлавина, Тиамина бромид* по 0,002; *Кислоты аскорбиновой* 0,1; *Глюкозы* 0,25, если показатель преломления раствора, содержащего 0,1 г порошка в 2,0 мл воды, - 1,3403, воды - 1,333 (преломлением света рибофлавином и тиамина бромидом можно пренебречь). Факторы показателей преломления безводной глюкозы 0,00142; кислоты аскорбиновой - 0,00160.

На титрование кислоты аскорбиновой (M_r 176,13) в навеске порошка массой 0,05 г пошло 1,7 мл 0,1 М раствора иода ($K=0,98$). Оцените качество приготовления лекарственной формы согласно приказу № 305.

№ 2.1.14

Приведите уравнения реакций количественного определения *хинина гидрохлорида* (M_r (Хинин·HCl·2H₂O) 396,92; M_r (H₂O) 18,0) методом неводного титрования, индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования).

Рассчитайте молярную массу эквивалента в пересчете на безводное вещество, титр по определяемому веществу, содержание хинина гидрохлорида в анализируемом образце в пересчете на сухое вещество (%), если на титрование навески массой 0,1947 г пошло 9,8 мл 0,1М раствора хлорной кислоты ($K=1,01$), на контрольный опыт - 0,2 мл этого же титранта. Потеря в массе при высушивании составила - 10,0 %.

№ 2.1.15

Приведите уравнения реакций количественного определения *хинина сульфата* (M_r (Хинин)₂·H₂SO₄·2H₂O 783,0; M_r H₂O 18,0) методом неводного титрования, индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования).

Рассчитайте молярную массу эквивалента в пересчете на безводное вещество, титр по определяемому веществу, содержание хинина сульфата в пересчете на сухое вещество (%), если на титрование навески массой 0,5138 г затрачено 19,4 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты ($K=1,01$), на контрольный опыт - 0,15 мл того же титранта. Потеря в массе при высушивании анализируемого образца составила 5,0 %.

№ 2.1.16

Приведите уравнения реакций количественного определения *фенобарбитала* (M_r 232,0) методом неводного титрования, индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования).

Рассчитайте молярную массу эквивалента, титр по определяемому веществу, навеску фенобарбитала, чтобы на титрование пошло 5,0 мл 0,1 М раствора метилата натрия ($K=1,01$).

№ 2.1.21

Приведите уравнения реакций количественного определения *метилурацила* (M_r 126,12) методом неводного титрования. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования).

Рассчитайте молярную массу эквивалента, титр по определяемому веществу, навеску метилурацила, чтобы на титрование пошло 25 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида ($K=1,02$).

№ 2.1.25б

Приведите уравнения реакций количественного определения *теофиллина* (M_r 198,18; M_r (H_2O) 18,0) методом заместительной (косвенной) нейтрализации согласно методике ФС. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования).

Соответствует ли содержание теофиллина в анализируемом образце требованиям ФС (должно быть не менее 99,0% в пересчете на сухое вещество), если на титрование навески массой 0,39875 г пошло 20,45 мл 0,1М раствора натрия гидроксида ($K=0,98$). Потеря в массе при высушивании анализируемого образца - 8,2 %. Укажите допустимый верхний предел количественного содержания теофиллина согласно ФС.

№ 2.1.27б

Приведите уравнения реакций количественного определения *кофеина* (M_r $C_8H_{10}N_4O_2 \cdot H_2O$ 212,2; M_r (H_2O) 18,0) методом неводного титрования (согласно методике ФС). Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования).

Соответствует ли содержание безводного кофеина в анализируемом образце требованиям ФС (должно быть в пересчете на сухое вещество не менее 99,0%), если на титрование навески массой 0,1515 г пошло 7,50 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты ($K=0,98$), контрольного опыта – 0,2 мл. Потеря в массе при высушивании анализируемого образца - 8,5 %.

№ 2.1.38

Приведите методику и уравнения реакций гравиметрического количественного определения *хинина сульфата* (M_r (Хинин) $_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$ 783,0; M_r H_2O 18,0; M_r H_2SO_4 98,0).

Рассчитайте фактор пересчета хинина основания на хинина сульфат (безводный), содержание хинина сульфата в анализируемом образце в пересчете на сухое вещество (%), если, при использовании навески массой 0,5176 г, масса остатка (гравиметрическая форма), доведенная до постоянного значения, составила 0,4295 г. Потеря в массе при высушивании хинина сульфата - 4,5 %.

№ 2.1.39

Приведите методику и уравнения реакций гравиметрического количественного определения *хинина дигидрохлорида* (M_r (Хинин)· 2HCl 397,35; M_r HCl 36,46).

Рассчитайте фактор пересчета и содержание хинина дигидрохлорида в анализируемом образце в пересчете на сухое вещество (%), если, при использовании навески массой 0,4962 г, масса остатка (гравиметрическая форма), доведенная до постоянного значения, равна 0,3937 г. Потеря в массе при высушивании анализируемого образца хинина дигидрохлорида - 3,0 %.

№ 2.1.42

Приведите методику и уравнения реакций количественного определения *бензилпенициллина в бензилпенициллина натриевой соли* методом гравиметрии согласно методике ГФ.

Рассчитайте содержание бензилпенициллина в испытуемом образце, если масса навески бензилпенициллина натриевой соли 0,06738 г, масса гравиметрической формы - 0,07515 г, гравиметрический фактор - 0,7962. Потеря в массе при высушивании анализируемого образца - 0,8%. Соответствует ли содержание бензилпенициллина требованиям ГФ (должно быть не менее 90%)?

№ 2.1.29

Приведите уравнения реакций количественного определения *тиамина хлорида* (M_r 337,26) методом неводного титрования в смеси муравьиной и уксусной кислоты. Поясните установление точки конца титрования методом потенциометрии.

Рассчитайте содержание тиамина хлорида, если на навески массой 0,15032 г пошло 8,30 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты ($K=1,02$). Соответствует ли тиамина хлорид требованиям ФС (должно быть не менее 99,0 % в пересчете на сухое вещество), если потеря в массе при высушивании анализируемого образца 4,5 %?

№ 2.1.63б

Приведите уравнения реакций количественного определения *фторафура* (M_r 200,17) методом обратной броматометрии. Укажите индикатор, переход окраски в точке конца титрования.

Рассчитайте содержание фторафура (%), если на титрование избытка 0,1 М раствора калия бромата ($K=1,0$), добавленного к навеске массой 0,1512 г в количестве 25,0 мл, затрачено 9,8 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата ($K=1,02$).

№ 2.2.2а

Приведите уравнения реакций количественного определения **барбитала** (M_r 184,20) **в таблетках** методом неводного титрования.

Рассчитайте молярную массу эквивалента, титр по определяемому веществу, навеску порошка растертых таблеток барбитала по 0,25 г, чтобы на титрование пошло 15,0 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида ($K=0,99$). Масса 20 таблеток - 10,252 г.

№ 2.2.3в

Приведите уравнения реакций количественного определения **фтивазида** (M_r 289,29) **в таблетках** методом неводного титрования.

Рассчитайте содержание фтивазида в таблетках, если на титрование навески порошка растертых таблеток массой 0,1521 г в основном опыте пошло 5,25 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты ($K=1,02$), в контрольном опыте - 0,4 мл того же титранта. Масса 20 таблеток - 6,214 г.

№ 2.2.4а

Приведите уравнения реакций количественного определения **фенобарбитала** (M_r 232,0) **в таблетках** методом неводного титрования.

Рассчитайте молярную массу эквивалента, титр по определяемому веществу, навеску порошка растертых таблеток фенобарбитала по 0,05 г, чтобы на титрование пошло 5,0 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида ($K=0,98$). Масса 20 таблеток - 5,064 г.

№ 2.2.11а

Приведите уравнения реакций количественного определения **тиамина хлорида** (M_r 337,27) **в растворе для инъекций** согласно ФС.

Рассчитайте содержание тиамина хлорида в растворе для инъекций, если на титрование 1,0 мл препарата пошло 3,4 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты ($K=0,98$), на контрольный опыт - 0,2 мл того же титранта.

№ 2.2.16б

Приведите уравнения реакций количественного определения **антипирина** (M_r 188,23) **в таблетках** методом иодиметрии.

Расчитайте объем 0,1 М раствора иода ($K=0,98$), который пойдет на титрование навески порошка растертых таблеток антипирина по 0,25 г массой 0,3021 г. Масса 20 таблеток – 10,14 г.

№ 2.3.4а

Приведите уравнения реакций количественного определения ингредиентов лекарственной формы: **Кислоты аскорбиновой 0,1; Кислоты никотиновой 0,05; Сахара 0,25.**

Оцените качество приготовления лекарственной формы согласно приказу № 305, если на суммарное титрование кислоты никотиновой (M_r 123,11) и кислоты аскорбиновой (M_r 176,13) в навеске порошка массой 0,1 г израсходовано 2,6 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида ($K=1,02$). На титрование кислоты аскорбиновой в навеске массой 0,1 г пошло 3,1 мл 0,1 М раствора иода ($K=1,0$).

№ 3.3.12

Идентифицируйте **хлористоводородную соль хинина** по величине удельного вращения, если угол вращения 3 % раствора испытуемого лекарственного вещества в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты при использовании кюветы длиной 3 дм равен $-20,02^\circ$. Потеря в массе при высушивании анализируемого образца 9,2%.

Удельное вращение 3% раствора в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты должно быть согласно ФС в пересчете на сухое вещество для хинина гидрохлорида -245° , хинина -225° .

№ 3.3.13

Рассчитайте удельное вращение **хинина сульфата** в пересчете на сухое вещество, если угол вращения 3 % раствора испытуемого лекарственного вещества в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты при использовании кюветы длиной 10 см равен $-7,8^\circ$. Потеря в массе при высушивании анализируемого образца 3,7 %.

№ 3.2.4

Оцените качество **раствора для инъекций** по количественному содержанию **дипрофиллина** (должно быть согласно ФС 00925-0,1060 г/мл), если 1,0 мл препарата довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 100,0 мл (раствор А). 1,0 мл раствора А довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 100, 0 мл. Оптическая плотность полученного раствора при 273 нм в кювете с толщиной слоя 1,0 см составила 0,527.

Оптическая плотность раствора РСО дипрофиллина, приготовленного по той же схеме из навески массой 0,09985 г, в тех же условиях составила 0,527.

№ 3.2.5

Оцените качество *рибофлавина* по количественному содержанию (должно быть не менее 98,0% и не более 102,0% в пересчете на сухое вещество), если навеску массой 0,07034 г растворили и довели до метки соответствующим растворителем в мерной колбе вместимостью 500 мл (раствор А).

20,0 мл раствора А довели до метки соответствующим растворителем в мерной колбе вместимостью 200 мл. Оптическая плотность полученного раствора в кювете с толщиной слоя 10 мм при длине волны 444 нм равна 0,465. Удельный показатель поглощения рибофлавина в указанных условиях равен 328. Потеря в массе при высушивании анализируемого образца рибофлавина 1,5%.

№ 3.2.8

Рассчитайте содержание *фурацилина в таблетках* для наружного применения, если 3,00121 г порошка растертых таблеток обработали 30 мл ДМФА и довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 250,0 мл, отфильтровали. 5,0 мл фильтрата довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 250 мл. Оптическая плотность полученного раствора в кювете с толщиной слоя 1 см при 375 нм равна 0,618.

Оптическая плотность раствора ГСО фурацилина, приготовленного по той же схеме из навески массой 0,06018 г, в тех же условиях равна 0,609.

Соответствует ли содержание фурацилина требованиям ФС, если в пересчете на среднюю массу таблетки оно должно быть равно 0,018-0,022 г? Масса 20 таблеток - 19,223 г.

№ 3.2 15

Рассчитайте содержание *фуразолидона в таблетках*, если навеску порошка растертых таблеток массой 0,1004 г растворили в мерной колбе вместимостью 25,0 мл. 0,6 мл полученного раствора довели до метки в мерной колбе вместимостью 100,0 мл. Оптическая плотность этого раствора при 360 нм в кювете с толщиной слоя 0,5 см составила 0,49.

Удельный показатель поглощения стандартного образца фуразолидона в тех же условиях равен 985. Средняя масса одной таблетки 0,101 г.

№ 3.2.18

Рассчитайте содержание *фурацилина* (%), если 0,5 г мази обработали 10 мл воды при нагревании до расплавления основы. После охлаждения водное извлечение довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 50,0 мл. К 5,0 мл полученного раствора добавили 3 мл воды, 2 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида. Оптическая плотность этого раствора при длине волны 450 нм в кювете с толщиной слоя 3 мм составила 0,428. Оптическая плотность 0,5 мл раствора стандартного образца фурацилина, содержащего 0,0002 г/мл, в аналогичных условиях равна 0,39.

№ 3.2.34

Оцените качество *раствора цианокобаламина для инъекций по 100 мг* (согласно требованиям ФС цианокобаламина должно быть 0,09 - 0,11 мг/мл), если оптическая плотность 10,0 мл препарата, доведенного водой до метки в мерной колбе вместимостью 50,0 мл, при длине волны 361 нм в кювете с толщиной слоя 1,0 см равна 0,435.

Удельный показатель поглощения цианокобаламина в указанных условиях равен 207 [5].

Приложение В

Инструкция по контролю качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптечных организациях (аптеках)

НД: ПРИКАЗ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ от 16 июля 1997 г. N 214 «О КОНТРОЛЕ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ИЗГОТОВЛЯЕМЫХ В АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЯХ (АПТЕКАХ)»

І. Общие положения

1.1. Настоящая Инструкция предусматривает мероприятия, обеспечивающие изготовление в аптеках лекарственных средств, качество которых соответствует требованиям, регламентированным Государственной Фармакопеей, действующими нормативными документами Минздрава России.

1.2. Действие Инструкции распространяется на все аптеки (в том числе гомеопатические), находящиеся на территории России, независимо от организационно-правовых форм и ведомственной принадлежности.

1.3. Лекарственные средства и лекарственные вещества, независимо от источника их поступления, подвергаются *приемочному контролю* в соответствии с требованиями главы II настоящей Инструкции.

1.4. Все лекарственные средства, изготовленные в аптеках (в том числе гомеопатических) по индивидуальным рецептам или требованиям лечебных организаций, в виде внутриаптечной заготовки, фасовки, а также концентраты и полуфабрикаты подвергаются внутриаптечному контролю: *письменному, органолептическому и контролю при отпуске - обязательно; опросному и физическому - выборочно; химическому - в соответствии с требованиями главы VIII настоящей Инструкции.*

1.5. Провизору, назначенному на должность для выполнения контроля качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках (далее "провизор-аналитик"), необходимо владеть всеми видами внутриаптечного контроля.

Руководителю аптеки и его заместителям следует обеспечить условия выполнения всех видов контроля в соответствии с требованиями настоящей Инструкции.

1.6. Провизору-аналитику, впервые назначенному на должность, необходимо пройти курс стажировки в территориальной контрольно-аналитической лаборатории.

1.7. Для проведения химического контроля качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках, должно быть оборудовано специальное рабочее место, оснащенное типовым набором оборудования, приборами и реактивами, а также обеспечено нормативными документами, справочной литературой (Приложение А к настоящей Инструкции).

1.8. Результаты контроля качества лекарственных средств регистрируются в журналах по прилагаемым формам (Приложения Б, В, Г, Д, Е к настоящей Инструкции). Все журналы должны быть прошнурованы, страницы в них пронумерованы, заверены подписью руководителя и печатью аптеки. Срок хранения журналов - один год.

1.9. Отчет о работе по контролю качества лекарственных средств, изготовленных в аптеке, составляется по итогам за год и направляется в территориальную контрольно-аналитическую лабораторию (центр контроля качества лекарственных средств) по прилагаемой форме (Приложение Ж к настоящей Инструкции).

II. Приемочный контроль

2.1. Приемочный контроль проводится с целью предупреждения поступления в аптеку некачественных лекарственных средств.

2.2. Приемочный контроль заключается в проверке поступающих лекарственных средств на соответствие требованиям по показателям: "Описание"; "Упаковка"; "Маркировка"; в проверке правильности оформления расчетных документов (счетов), а также наличия сертификатов соответствия производителя и других документов, подтверждающих качество лекарственных средств в соответствии с действующими нормативными документами.

2.2.1. Контроль по показателю "Описание" включает проверку внешнего вида, цвета, запаха. В случае сомнения в качестве лекарственных средств образцы направляются в территориальную контрольно-аналитическую лабораторию. Такие лекарственные средства с обозначением: "Забраковано при приемочном контроле" хранятся в аптеке изолированно от других лекарственных средств.

2.2.2. При проверке по показателю "Упаковка" особое внимание обращается на ее целостность и соответствие физико-химическим свойствам лекарственных средств.

2.2.3. При контроле по показателю "Маркировка" обращается внимание на соответствие оформления лекарственных средств действующим требованиям.

2.2.4. Особое внимание следует обращать на соответствие маркировки первичной, вторичной и групповой упаковки, наличие листовки-вкладыша на русском языке в упаковке (или отдельно в пачке на все количество готовых лекарственных средств).

2.2.5. На этикетках упаковки с лекарственными веществами, предназначенными для изготовления растворов для инъекций и инфузий, должно быть указание *"Годен для инъекций"*. Упаковки с ядовитыми и наркотическими лекарственными средствами должны быть оформлены в соответствии с требованиями законодательства Российской Федерации и нормативных документов.

2.2.6. Лекарственное растительное сырье, поступившее от населения, проверяется по показателю *"Внешние признаки"* в соответствии с требованиями действующей Государственной Фармакопеи или действующего нормативного документа, после чего направляется на анализ в территориальную контрольно-аналитическую лабораторию.

III. Предупредительные мероприятия

Предупредительные мероприятия заключаются в выполнении следующих требований:

3.1. Соблюдение санитарных норм и правил; противоэпидемического режима, а также условий асептического изготовления лекарственных средств в соответствии с действующими нормативными документами.

3.2. Соблюдение правил получения, сбора и хранения воды очищенной, воды для инъекций; своевременная санитарная обработка трубопровода; контроль за своевременным изъятием стерильных растворов, воды очищенной, воды для инъекций для испытания на стерильность в соответствии с действующими требованиями.

Сборники для воды очищенной, воды для инъекций должны иметь четкую надпись: *"Вода очищенная"*, *"Вода для инъекций"*. На сборнике воды прикрепляется бирка с указанием даты ее получения, номера анализа и подписи проверившего. При одновременном использовании нескольких сборников они должны быть пронумерованы.

3.3. Обеспечение исправности и точности приборов, аппаратов и весового хозяйства, регулярности их проверки.

3.4. Тщательный просмотр поступающих в аптеку рецептов и требований лечебных организаций с целью проверки правильности их выписывания; совместимости веществ, входящих в состав лекарственных средств; соответствия прописанных доз возрасту больного и наличия указаний о способах применения лекарственных средств.

3.5. Соблюдение технологии лекарственных средств (в том числе гомеопатических) в соответствии с требованиями действующей Государственной Фармакопеи, нормативных документов, методических указаний.

3.6. Обеспечение в аптеке условий хранения лекарственных средств в соответствии с их физико-химическими свойствами и требованиями Государственной Фармакопеи, действующих нормативных документов.

3.6.1. В помещениях хранения на всех штангласах с лекарственными средствами должны быть указаны: номер серии организации-изготовителя, номер анализа контрольно-аналитической лаборатории (центра контроля качества лекарственных средств), срок годности, дата заполнения и подпись заполнившего штанглас. На штангласах с лекарственными средствами, содержащими сердечные гликозиды, должно быть указано количество единиц действия в одном грамме лекарственного растительного сырья или в одном миллилитре лекарственного средства.

3.6.2. В ассистентских комнатах на всех штангласах с лекарственными веществами должны быть указаны: дата заполнения, подпись заполнившего штанглас и проверившего подлинность лекарственного вещества. На штангласах с ядовитыми и сильнодействующими лекарственными веществами должны быть указаны высшие разовые и суточные дозы, а на штангласах с лекарственными веществами, предназначенными для изготовления стерильных лекарственных форм, должна быть предупредительная надпись "Для стерильных лекарственных форм".

3.6.3. Штангласы с растворами, настойками и жидкими полуфабрикатами должны быть обеспечены нормальными каплемерами или пипетками. Число капель в определенном объеме должно быть установлено взвешиванием и обозначено на штангласе.

3.6.4. Заполнение штангласа, бюретки в бюреточной установке, штангласа с нормальным каплемером или пипеткой должно проводиться только после полного использования лекарственного средства и соответствующей обработки штангласа.

3.7. Номенклатура концентратов, полуфабрикатов и внутриаптечной заготовки лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках, должна утверждаться территориальной контрольно-аналитической лабораторией и доводиться до сведения всех аптек соответствующей территории. В данный перечень могут включаться только прописи, содержащие совместимые лекарственные вещества, на которые имеются методики анализа для химического контроля <1>.

<1> В порядке исключения изготовление ароматных вод, внутриаптечной заготовки лекарственных средств для наружного применения, содержащих деготь, ихтиол, серу, нафталанскую нефть, коллодий, свинцовую воду, а также гомеопатических лекарственных средств, анализ которых не может быть осуществлен в условиях аптеки, производится под наблюдением провизора, занятого контролем качества лекарственных средств.

3.8. Руководителям аптеки необходимо один раз в квартал осуществлять контроль за соблюдением правил хранения лекарственных средств в отделениях лечебных учреждений, прикрепленных к аптеке.

В отделениях лечебных организаций не допускается изготовление лекарственных средств, расфасовка, перемещение из одной емкости (упаковки) в другую и замена этикеток. Лекарственные средства должны храниться в отделениях только в оригинальной (заводской, фабричной или аптечной) упаковке.

Для контроля за сроком годности на упаковке фасовки, отпускаемой аптекой в отделение лечебной организации, должна быть указана серия организации-изготовителя.

Лекарственные средства из аптек в лечебные организации должны отпускаться только уполномоченному медицинскому персоналу.

IV. Письменный контроль

4.1. При изготовлении лекарственных форм по рецептам и требованиям лечебных организаций заполняются паспорта письменного контроля. В паспорте должны быть указаны: дата изготовления, номер рецепта (номер лечебной организации, название отделения), наименование взятых лекарственных веществ и их количества, число доз, подписи изготовившего, расфасовавшего и проверившего лекарственную форму. В случае изготовления лекарственной формы практикантом ставится подпись лица, ответственного за производственную практику.

4.2. Все расчеты должны производиться до изготовления лекарственной формы и записываться на обратной стороне паспорта. Паспорт заполняется немедленно после изготовления лекарственной формы, по памяти, на латинском языке, в соответствии с последовательностью технологических операций. При заполнении паспорта на гомеопатические лекарственные формы указываются гомеопатические названия последовательно взятых лекарственных средств.

В случае использования полуфабрикатов и концентратов в паспорте указывается их состав, концентрация, взятый объем или масса. При изготовлении порошков, суппозиториев и пилюль указывается общая масса, количество и масса отдельных доз. Общая масса пилюль или суппозиториев, концентрация и объем (или масса) изотонирующего и стабилизирующего веществ, добавленных в глазные капли, растворы для инъекций и инфузий должны быть указаны не только в паспортах, но и на рецептах.

В паспорте следует указывать формулы расчета и использованные при этом коэффициенты водопоглощения для лекарственного растительного сырья, коэффициенты увеличения объема растворов при растворении лекарственных веществ, коэффициенты замещения при изготовлении суппозиториев.

4.3. Ведение паспортов письменного контроля также необходимо, если лекарственные формы изготавливаются и отпускаются одним и тем же лицом. В этом случае паспорт заполняется в процессе изготовления лекарственной формы.

4.4. Паспорта письменного контроля сохраняются в аптеке в течение двух месяцев с момента изготовления лекарственного средства.

4.5. Изготовленные лекарственные средства, рецепты и заполненные паспорта передаются на проверку провизору, выполняющему контрольные функции при изготовлении и отпуске лекарственных средств (далее - "провизор-технолог"). Контроль заключается в проверке соответствия записей в паспорте письменного контроля прописи в рецепте, правильности произведенных расчетов. Если проведен полный химический контроль качества лекарственного средства провизором-аналитиком, то на паспорте проставляется номер анализа и подпись провизора-аналитика.

4.6. При изготовлении концентратов, полуфабрикатов, внутриаптечной заготовки и фасовки лекарственных средств все записи производятся в книгах учета лабораторных и фасовочных работ.

V. Опросный контроль

5.1. Опросный контроль применяется выборочно. Проводится после изготовления фармацевтом не более пяти лекарственных форм.

5.2. При проведении опросного контроля провизор-технолог называет первое входящее в лекарственную форму вещество, а в лекарственных формах сложного состава указывает также его количество, после чего фармацевт называет все взятые лекарственные вещества и их количества. При использовании полуфабрикатов (концентратов) фармацевт называет также их состав и концентрацию.

VI. Органолептический контроль

6.1. Органолептический контроль заключается в проверке лекарственной формы (в том числе гомеопатической) по показателям: "Описание" (внешний вид, цвет, запах), однородность, отсутствие видимых механических включений (в жидких лекарственных формах). На вкус проверяются выборочно лекарственные формы, предназначенные для детей.

6.2. Однородность порошков, гомеопатических тритураций, мазей, пилюль, суппозиториев проверяется в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи, действующих нормативных документов. Проверка осуществляется выборочно у каждого фармацевта в течение рабочего дня с учетом различных видов лекарственных форм.

6.3. Результаты органолептического контроля лекарственных форм регистрируются в журнале по прилагаемой форме (Приложение Б к настоящей Инструкции).

VII. Физический контроль

7.1. Физический контроль заключается в проверке общей массы или объема лекарственной формы, количества и массы отдельных доз (не менее трех доз), входящих в данную лекарственную форму.

7.1.1. Проверяются:

– каждая серия фасовки и внутриаптечной заготовки в количестве не менее трех упаковок (в том числе фасовка промышленной продукции и гомеопатических лекарственных средств);

– лекарственные формы, изготовленные по индивидуальным рецептам (требованиям), выборочно в течение рабочего дня с учетом всех видов лекарственных форм, но не менее 3% от количества лекарственных форм, изготовленных за день;

– каждая серия лекарственных форм, требующих стерилизации, после расфасовки до их стерилизации в количестве не менее пяти флаконов (бутылок);

– количество гомеопатических гранул в определенной массе навески в соответствии с требованиями действующих нормативных документов.

7.2. Результаты физического контроля регистрируются в журнале по прилагаемой форме (Приложение Б к настоящей Инструкции).

7.3. При проверке лекарственных форм контролируется также качество укупорки.

VIII. Химический контроль

8.1. Химический контроль заключается в оценке качества изготовления лекарственного средства по показателям: "Подлинность", "Испытания на чистоту и допустимые пределы примесей" (качественный анализ) и "Количественное определение" (количественный анализ) лекарственных веществ, входящих в его состав.

8.2. Качественному анализу подвергаются обязательно:

8.2.1. Вода очищенная, вода для инъекций ежедневно (из каждого баллона, а при подаче воды по трубопроводу - на каждом рабочем месте) на отсутствие хлоридов, сульфатов и солей кальция. Вода, предназначенная для изготовления стерильных растворов, кроме указанных выше испытаний, должна быть проверена на отсутствие восстанавливающих веществ, солей аммония и углерода диоксида в соответствии с требованиями действующей Государственной Фармакопеи.

Ежеквартально вода очищенная должна направляться в территориальную контрольно-аналитическую лабораторию для полного химического анализа.

8.2.2. Все лекарственные средства, концентраты и полуфабрикаты (в том числе гомеопатические настойки, тритурации, растворы, разведения), поступающие из помещений хранения в ассистентскую комнату, а в случае сомнения - лекарственные средства, поступающие в аптеку со склада.

8.2.3. Концентраты, полуфабрикаты и жидкие лекарственные средства в бюреточной установке и в штангласах с пипетками в ассистентской комнате при заполнении.

8.2.4. Лекарственные средства промышленного производства, расфасованные в аптеке, и внутриаптечная заготовка, изготовленная и расфасованная в аптеке (каждая серия) <1>.

<1> Серия - определенное количество однородного готового продукта (лекарственного средства), изготовленного за один производственный цикл при постоянных условиях.

8.3. Качественному анализу подвергаются выборочно:

8.3.1. Лекарственные формы, изготовленные по индивидуальным рецептам и требованиям лечебных учреждений, у каждого фармацевта в течение рабочего дня, но не менее 10% от общего количества изготовленных лекарственных форм. Проверке должны подвергаться различные виды лекарственных форм. Особое внимание обращается на лекарственные формы: для детей; применяемые в глазной практике; содержащие наркотические и ядовитые вещества.

Качественному анализу подвергаются выборочно на гомеопатические разведения четвертого десятичного разведения, содержащие ядовитые и сильнодействующие биологически активные вещества или ядовитые и сильнодействующие неорганические и органические соединения.

8.4. Результаты качественного анализа регистрируются в журналах по прилагаемым формам (Приложения Б, В, Г к настоящей Инструкции).

8.5. Качественному и количественному анализу (полный химический контроль) подвергаются обязательно:

8.5.1. Все растворы для инъекций и инфузий до стерилизации, включая определение величины рН, изотонирующих и стабилизирующих веществ. Растворы для инъекций и инфузий после стерилизации проверяются на величину рН, подлинность и количественное содержание действующих веществ. Стабилизаторы в этих растворах после стерилизации проверяются в случаях, предусмотренных действующими нормативными документами, в том числе методическими указаниями. Для контроля после стерилизации отбирается один флакон раствора от каждой серии.

8.5.2. Стерильные растворы для наружного применения (офтальмологические растворы для орошений, растворы для лечения ожоговых поверхностей и открытых ран, для интравагинального введения и др.).

8.5.3. Глазные капли и мази, содержащие наркотические и ядовитые вещества. При анализе глазных капель содержание в них изотонирующих и стабилизирующих веществ определяется до стерилизации.

8.5.4. Все лекарственные формы для новорожденных детей <1>.

<1> При отсутствии методик количественного анализа лекарственных форм, указанных в п. 8.5.4, эти лекарственные формы должны быть подвергнуты качественному анализу.

В порядке исключения, изготовление сложных по составу лекарственных форм для новорожденных детей, не имеющих методик качественного и количественного анализа, производится под наблюдением провизора-аналитика или провизора-технолога.

8.5.5. Растворы атропина сульфата и кислоты хлористоводородной (для внутреннего употребления), растворы ртути дихлорида и серебра нитрата.

8.5.6. Все концентраты, полуфабрикаты, тритурации, в том числе жидкие гомеопатические разведения неорганических и органических лекарственных веществ и их тритурации до третьего десятичного разведения <1>.

<1> В порядке исключения изготовление гомеопатических лекарственных средств, указанных в п. 8.5.6, не имеющих методик качественного и количественного анализа, производится под наблюдением провизора-аналитика или провизора-технолога.

8.5.7. Вся внутриаптечная заготовка лекарственных средств (каждая серия).

8.5.8. Стабилизаторы, применяемые при изготовлении растворов для инъекций, и буферные растворы, применяемые при изготовлении глазных капель.

8.5.9. Концентрация спирта этилового при разведении в аптеке, а в случае необходимости - при приеме со склада.

8.5.10. Концентрация спирта этилового в водно-спиртовых гомеопатических растворах, разведениях и каплях (каждая серия).

8.5.11. Гомеопатические гранулы на распадаемость (каждая серия) в соответствии с требованиями действующих нормативных документов.

8.6. Качественному и количественному анализу (полный химический контроль) подвергаются выборочно:

8.6.1. Лекарственные формы, изготовленные в аптеке по индивидуальным рецептам или требованиям лечебных организаций, проверяются в количестве не менее трех лекарственных форм при работе в одну смену с учетом различных видов лекарственных форм. Особое внимание обращается на лекарственные формы для детей; применяемые в глазной практике; содержащие наркотические и ядовитые вещества; растворы для лечебных клизм.

8.7. Результаты полного химического контроля регистрируются в журнале по прилагаемой форме (Приложение Б к настоящей Инструкции). В журнале обязательно регистрируются все случаи неудовлетворительного изготовления лекарственных средств.

IX. Особые требования к изготовлению и контролю качества стерильных растворов <1>

<1> К стерильным растворам аптечного изготовления относятся: растворы для инъекций и инфузий, глазные капли, офтальмологические растворы для орошений, все растворы для новорожденных детей, отдельные растворы для наружного применения (см. п. 8.5.2).

9.1. Изготовление и контроль качества стерильных растворов в аптеках осуществляется в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи, "Методических указаний по изготовлению стерильных растворов в аптеках", утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации, действующих нормативных документов.

9.2. Результаты постадийного контроля изготовления растворов для инъекций и инфузий регистрируются в журнале по прилагаемой форме (Приложение Д к настоящей Инструкции).

9.3. Не допускается изготовление стерильных растворов при отсутствии данных о химической совместимости входящих в них лекарственных веществ, технологий и режиме стерилизации, а также при отсутствии методик анализа для их полного химического контроля.

9.4. Подготовка вспомогательных, укупорочных материалов, посуды, средств малой механизации должна осуществляться в соответствии с требованиями действующих нормативных документов.

9.5. Вода очищенная, вода для инъекций, лекарственные вещества и вспомогательные материалы, используемые при изготовлении стерильных растворов, должны соответствовать требованиям Государственной Фармакопеи и действующих нормативных документов.

9.6. Не должно производиться одновременное изготовление на одном рабочем месте нескольких стерильных растворов, содержащих лекарственные вещества с различными наименованиями или одного наименования, но в разных концентрациях.

9.7. Полный химический контроль стерильных растворов должен осуществляться в соответствии с требованиями настоящей Инструкции (глава VIII, пп. 8.5.1 - 8.5.4; 8.5.8).

9.8. Контроль стерильных растворов на механические включения до и после стерилизации должен выполняться в соответствии с требованиями действующей Инструкции (Приложение З к настоящей Инструкции). Одновременно должны проверяться: объем растворов во флаконах (бутылках) и качество укупорки (металлический колпачок "под обкатку" не должен прокручиваться при проверке вручную и раствор не должен выливаться при опрокидывании флакона (бутылки)).

9.9. Бутылки и флаконы с растворами после укупорки маркируются путем надписи (штамповки на крышке) или с использованием металлических жетонов с указанием наименования и концентрации.

9.10. Стерилизация растворов должна проводиться не позднее трех часов от начала изготовления, под контролем специалиста (фармацевта или провизора).

Регистрация параметров стерилизации производится в журнале по прилагаемой форме (Приложение Е к настоящей Инструкции).

9.11. Микробиологический контроль растворов на стерильность и испытание на пирогенность растворов для инъекций и инфузий проводится в соответствии с требованиями действующей Государственной Фармакопеи.

9.12. Стерильные растворы должны храниться в условиях, которых требуют физико-химические свойства входящих в них веществ и не более установленной продолжительности хранения.

По истечении продолжительности хранения растворы подлежат изъятию.

Повторная стерилизация растворов не допускается.

9.13. При внутриаптечном контроле стерильные растворы считаются забракованными, если их качество не соответствует требованиям действующих нормативных документов по показателям: внешний вид, прозрачность, цветность, величина рН, подлинность, количественное содержание входящих веществ, а также по наличию видимых механических включений, недопустимым отклонениям от номинального объема раствора, нарушению фиксированности укупорки, нарушению действующих требований к оформлению лекарственных средств, предназначенных к отпуску.

Х. Контроль при отпуске

10.1. Данному контролю подвергаются все изготовленные в аптеках лекарственные средства (в том числе гомеопатические) при их отпуске.

При этом проверяется соответствие:

- упаковки лекарственных средств физико-химическим свойствам входящих в них лекарственных веществ;
- указанных в рецепте доз ядовитых, наркотических и сильнодействующих лекарственных веществ возрасту больного;
- номера на рецепте и номера на этикетке; фамилии больного на квитанции, фамилии на этикетке и рецепте или его копии;
- копий рецептов прописям рецептов;
- оформления лекарственных средств действующим требованиям.

10.2. При отпуске особое внимание обращается на оформление соответствующими предупредительными надписями лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках для лечебных организаций: на растворы для лечебных клизм должна быть наклеена предупредительная надпись "Для клизм"; на растворы для дезинфекции - надписи "Для дезинфекции", "Обращаться с осторожностью"; на все лекарственные средства, отпускаемые в детские отделения лечебных учреждений, - надпись "Детское".

Лекарственные средства, изготовленные в аптеках для лечебных организаций, оформляются и отпускаются в соответствии с требованиями действующих нормативных документов.

10.3. Гомеопатические лекарственные средства оформляются и отпускаются из аптек в соответствии с требованиями действующих нормативных документов.

10.4. Лицу, отпустившему лекарственное средство, необходимо поставить свою подпись на обратной стороне рецепта (требования) [17].

Приложение Г

Формы журналов регистрации результатов контроля качества лекарственных средств аптечного изготовления

НД: ПРИКАЗ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ от 16 июля 1997 г. N 214 «О КОНТРОЛЕ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ИЗГОТОВЛЯЕМЫХ В АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЯХ (АПТЕКАХ)»

Приложение Б
к "Инструкции по контролю качества лекарственных средств, изготовляемых в аптечных организациях (аптеках)", утвержденной Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 16.07.1997 N 214

ЖУРНАЛ РЕГИСТРАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКОГО, ФИЗИЧЕСКОГО И ХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ ВНУТРИАПТЕЧНОЙ ЗАГОТОВКИ <1>, ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ, ИЗГОТОВЛЕННЫХ ПО ИНДИВИДУАЛЬНЫМ РЕЦЕПТАМ (ТРЕБОВАНИЯМ ЛЕЧЕБНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ), КОНЦЕНТРАТОВ, ПОЛУФАБРИКАТОВ, ТРИТУРАЦИЙ, СПИРТА ЭТИЛОВОГО И ФАСОВКИ

Дата контроля	N п/п, он же номер анализа	N рецепта или N лечебной организации с названием отделения	N серии <2>	Состав лекарственного средства или определяемое вещество (ион). Условное обозначение для лекарственных форм индивидуального изготовления <3>	Результаты контроля			Фамилия изготовившего, расфасовавшего	Подпись проверившего	Заключение (уд. или неуд.) <5>
					физического и органолептического <4>	качественного (+) или (-)	полного химического (определение подлинности, формулы расчета, плотность, показатель преломления и т.д.)			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11

<1> С учетом большого объема работы по изготовлению растворов для инъекций, инфузий и других стерильных лекарственных средств разрешается вести регистрацию результатов их анализа в отдельном журнале по прилагаемой форме.

<2> В графе 4 указывается номер серии внутриаптечной заготовки. Для фасовки указывается номер серии или номер анализа организации-изготовителя или контрольно-аналитической лаборатории.

<3> Определяемое вещество (ион) указывается при качественном химическом контроле лекарственных форм, изготовленных по индивидуальным рецептам, а состав - при полном химическом или при физическом контроле. Для лекарственных форм, изготовленных по требованиям лечебных организаций, графа "Состав" заполняется при всех указанных видах контроля. В графе 5 "Условное обозначение" отмечаются лекарственные формы, предназначенные для детей ("Д"), применяемые в глазной практике ("Гл"), содержащие ядовитые и наркотические вещества списка А ("А").

<4> Органолептический контроль учитывается как проверка физическим контролем (см. Приложение Ж, примечания к "Отчету").

<5> Лекарственные средства с неудовлетворительным результатом анализа подчеркиваются цветным карандашом. [17]

Приложение В
к "Инструкции по контролю
качества лекарственных средств,
изготавливаемых в аптечных
организациях (аптеках)",
утвержденной Приказом
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
от 16.07.1997 N 214

ЖУРНАЛ
РЕГИСТРАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ КОНТРОЛЯ
"ВОДЫ ОЧИЩЕННОЙ", "ВОДЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ"

Дата получения (отгонки) воды	Дата контроля	N п/п (он же N анализа)	N баллона или бюретки	Результаты контроля на отсутствие примесей <1>						Заключение (уд. или неуд. ФС)	Подпись проверившего
				хлорид иона	сульфат иона	солей кальция	солей аммония	восстановливающих веществ	углерода диоксида		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

<1> В графах с 5 по 10 результаты контроля при отсутствии примесей отмечаются знаком (-). [17]

Приложение Г
к "Инструкции по контролю
качества лекарственных средств,
изготавливаемых в аптечных
организациях (аптеках)",
утвержденной Приказом
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
от 16.07.1997 N 214

**ЖУРНАЛ
РЕГИСТРАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ КОНТРОЛЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ НА ПОДЛИННОСТЬ <1>**

Дата <2> запол- нения и контро- ля	N п/п (он же N ана- лиза)	Наименование	N серии или N анализа организа- ции-изго- товителя или контрольно- аналитич. лаборатории	N запол- няемого штанг- ласа	Опреде- ляемое вещест- во (ион)	Резуль- таты контро- ля (+) или (-)	Подписи <2>	
							запол- нившего	прове- рившего
1	2	3	4	5	6	7	8	9

<1> Журнал используется для одновременной регистрации заполнения штангласа и контроля. По этой форме регистрируются также результаты контроля на подлинность растворов в бюреточной установке и штангласах с пипетками.

<2> Дата и подписи заполнившего и проверившего ставятся также на штангласе. [17]

Приложение Д
к "Инструкции по контролю
качества лекарственных средств,
изготавливаемых в аптечных
организациях (аптеках)",
утвержденной Приказом
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
от 16.07.1997 N 214

**ЖУРНАЛ
РЕГИСТРАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ КОНТРОЛЯ ОТДЕЛЬНЫХ СТАДИЙ
ИЗГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРОВ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ И ИНФУЗИЙ <1>**

Дата	N п/п, он же номер анализа	N рецепта, N лечебной организации	Наименование и взятые количество исходных веществ (в т.ч. вода)	Наименование и объем изготовленного раствора	Подпись изготовившего раствора	Фильтрация и фасовка (розлив)		Подпись расфасованного	Подпись проводившего первичный контроль на механические включения	Стерилизация				Подпись проводившего вторичный контроль на механические включения	N N анализов до и после стерилизации <2>	Количество бутылок (флаконов) готовой продукции для отпуска	Подпись пустившего готовую продукцию к отпуску <3>
						объем в мл	количество бутылок (флаконов)			температура	время от до	термометр	подпись проводившего стерилизацию				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18

<1> Регистрация стадий изготовления растворов для инъекций и инфузий производится в процессе их изготовления.

<2> Номера анализов до и после стерилизации указываются через дробь.

<3> Для этого выделяется ответственное лицо. [17]

Приложение Е
к "Инструкции по контролю
качества лекарственных средств,
изготавливаемых в аптечных
организациях (аптеках)",
утвержденной Приказом
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
от 16.07.1997 N 214

**ЖУРНАЛ
РЕГИСТРАЦИИ РЕЖИМА СТЕРИЛИЗАЦИИ ИСХОДНЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ, ИЗГОТОВЛЕННЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ МАТЕРИАЛОВ,
ПОСУДЫ И ПРОЧЕЕ**

Дата	N п/п	N серии, N рецепта, N лечебной организации с названием отделения	Наименование	Количество		Условия стерилизации		Термотест	Подпись проводившего стерилизацию
				до стерилизации	после стерилизации	температура	время <1>		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

<1> Указывается время начала и окончания стерилизации. [17]

Приложение Ж
к "Инструкции по контролю
качества лекарственных средств,
изготавливаемых в аптечных
организациях (аптеках)",
утвержденной Приказом
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
от 16.07.1997 N 214

ОТЧЕТ
О РАБОТЕ КОНТРОЛЬНО-АНАЛИТИЧЕСКОГО КАБИНЕТА (СТОЛА)
АПТЕКИ N ____ (В ТОМ ЧИСЛЕ ГОМЕОПАТИЧЕСКОЙ)
ЗА 20 __ ГОД

N п/п	Наименование	Количество анализов по видам контроля			
		физи- ческо- го (к-во) прове- рок	только качест- венного	полного химиче- ского (в т.ч. реф- рактомет- рического)	микробио- логического
1	2	3	4	5	6
1.	Вода очищенная, вода для инъекций				
2.	Лекарственные вещества (дефектура) вместе с проверкой растворов в бюреточной установке и штангласах с пипетками				
3.	Лекарственные формы, изготовленные по индивидуальным рецептам (и требованиям лечебных организаций); концентраты, полуфабрикаты, triturации, спирт этиловый, стабилизаторы, буферные растворы (серии)				

4.	Внутриаптечная заготовка и фасовка лекарственных средств (серии) Из них: растворы для инъекций и инфузий (серии)				
5.	Итого анализов по видам контроля				

Общее количество анализов <1>:
из них с неудовлетворительным
результатом:

Подписи: провизор-аналитик аптеки
руководитель аптеки

<1> Не учитываются анализы микробиологического контроля, выполненные санитарно-эпидемиологической службой.

Примечания.

1. Проверка по органолептическим показателям (цвет, запах, вкус и др.) трех серий фасовки промышленного изготовления или трех лекарственных форм, изготовленных по индивидуальным рецептам, учитывается как одна проверка физическим контролем.

2. Проверка на однородность одной лекарственной формы учитывается как одна проверка физическим контролем.

3. Просмотр 30 флаконов (любой емкости) растворов для инъекций и инфузий или глазных капель и др. на отсутствие механических включений учитывается как одна проверка физическим контролем.

4. Проверка общей массы или объема, количества или массы отдельных доз одной серии фасовки или внутриаптечной заготовки или одной лекарственной формы, изготовленной по индивидуальному рецепту, учитывается как одна проверка физическим контролем.

5. Определение подлинности одного вещества (или иона) одной качественной реакцией считается за один качественный химический анализ.

6. Проверка одной партии лекарственного растительного сырья только по показателю "Внешние признаки" учитывается как одна проверка физическим контролем.

7. Результат контроля одной серии внутриаптечной заготовки или одной лекарственной формы, изготовленной "под наблюдением", учитывается как один качественный анализ.

8. При полном химическом контроле лекарственных средств результаты органолептического и физического контроля, определения подлинности и величины рН отдельно не учитываются. Контроль одной лекарственной формы, одной серии внутриаптечной заготовки, одной серии концентрата и др. по всем указанным показателям, включая определение количественного содержания действующих веществ, учитывается как один полный химический анализ.

9. Определение концентрации спирта одной серии водно-спиртового раствора учитывается как один полный химический анализ.

10. Определение распадаемости гомеопатических гранул учитывается как один полный химический анализ.

11. При полном химическом контроле концентратов, полуфабрикатов, тритураций, внутриаптечной заготовки, в случае найденных отклонений от требуемой концентрации лекарственного вещества, при последующем контроле и доведении концентрации до нормы учитываются не более двух анализов.

12. Результаты полного химического контроля одной серии раствора для инъекций и инфузий или одного раствора, изготовленного по индивидуальному рецепту, до и после стерилизации учитываются как два полных химических анализа [17].

Приложение Д

О нормах отклонений, допустимых при изготовлении лекарственных средств и фасовке промышленной продукции в аптеках

НД: ПРИКАЗ МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ от 16 октября 1997 г. N 305 «О нормах отклонений, допустимых при изготовлении лекарственных средств и фасовке промышленной продукции в аптеках»

С целью повышения качества лекарственных средств, изготавливаемых в условиях аптек, приказываю:

1. Ввести в действие Инструкцию по оценке качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках (Приложение N 1) и Нормы отклонений, допустимые при изготовлении лекарственных форм (в том числе гомеопатических) и фасовке промышленной продукции в аптеках (Приложения N 2, 3, 4).

2. Органам управления здравоохранением и фармацевтическими организациями в субъектах Российской Федерации обеспечить во всех аптеках, аптечных пунктах (с правом изготовления лекарственных средств) и территориальных контрольно-аналитических лабораториях, осуществляющих контроль качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках, выполнение требований Инструкции по оценке качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках (Приложение N1) и Норм отклонений, допустимых при изготовлении лекарственных форм (в том числе гомеопатических) и фасовке промышленной продукции в аптеках (Приложения N 2, 3, 4).

3. Считать не действующим на территории Российской Федерации Приказ Министерства здравоохранения СССР от 27 сентября 1991 г. N 276 "О нормах отклонений, допустимых при изготовлении лекарственных форм и фасовке промышленной продукции в аптеках".

4. Контроль за выполнением настоящего Приказа возложить на заместителя министра Вилькена А.Е.

Министр здравоохранения
Российской Федерации
Т.Б.ДМИТРИЕВА

Приложение N 1
Утверждена
Приказом Министерства
здравоохранения
Российской Федерации
от 16 октября 1997 г. N 305

**ИНСТРУКЦИЯ
ПО ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ,
ИЗГОТОВЛЯЕМЫХ
В АПТЕКАХ**

1. Качество лекарственных средств (в том числе гомеопатических), изготовляемых в аптеках, устанавливается по комплексу показателей, характеризующих их качество.

Уровень качества лекарственных средств оценивается в соответствии с требованиями, регламентированными действующими Государственной Фармакопеей, приказами и инструкциями Министерства здравоохранения Российской Федерации.

2. Для оценки качества лекарственных средств, изготовленных в аптеках, применяются два термина: "Удовлетворяет" ("Годная продукция") или "Не удовлетворяет" ("Брак") требованиям действующих Государственной Фармакопеи, приказов и инструкций Министерства здравоохранения Российской Федерации.

3. Уровень качества изготовленных лекарственных средств определяется органолептическим и измерительными методами.

4. Неудовлетворительность изготовленных лекарственных средств устанавливается по следующим показателям их качества:

4.1. Несоответствие по описанию (внешний вид, цвет, запах).

4.2. Несоответствие по прозрачности или цветности.

4.3. Несоответствие по распадаемости.

4.4. Неоднородность по измельченности или смешиванию порошков, мазей, суппозиторий, гомеопатических тритураций.

4.5. Наличие видимых механических включений.

4.6. Несоответствие прописи по подлинности:

4.6.1. Ошибочная замена одного лекарственного вещества другим, отсутствие прописанного или наличие непрописанного вещества.

4.6.2. Замена лекарственных средств на аналогичные по фармакологическому действию без обозначения этой замены на требовании, рецепте (копии рецепта, этикетке).

4.7. Отклонения от прописи по массе или объему.

4.7.1. Отклонения по общей массе (объему).

4.7.2. Отклонения по массе отдельных доз и их количеству.

4.7.3. Отклонения по массе навески (или по концентрации) отдельных лекарственных веществ.

4.8. Несоответствие по величине рН.

4.9. Несоответствие по величине плотности.

4.10. Несоответствие по стерильности.

4.11. Несоответствие по микробиологической чистоте.

4.12. Нарушение фиксированности укупорки (для стерильных лекарственных форм).

4.13. Нарушение действующих правил оформления лекарственных средств, предназначенных к отпуску.

5. Изменения в составе лекарственных форм (если необходимо) должны производиться только с согласия врача, за исключением случаев, установленных действующими Государственной Фармакопеей, приказами и инструкциями Минздрава России и должны отмечаться на требовании, рецепте (копии рецепта, этикетке). При отсутствии указанной отметки на требовании, рецепте (копии рецепта, этикетке) качество изготовления лекарственной формы оценивается "Неудовлетворительно".

6. Изменения в количестве отпущенного лекарственного средства или отпуск таблеток вместо порошков должны также отмечаться на требовании, рецепте (копии рецепта, этикетке).

7. При определении отклонений в проверяемых лекарственных формах следует использовать измерительные средства того же типа (с одинаковыми метрологическими характеристиками), что и при их изготовлении в аптеках.

Начальник Управления организации
обеспечения лекарствами и медицинской техникой Т.Г.КИРСАНОВА

Приложение N 2

Утверждены

Приказом Министерства

здравоохранения

Российской Федерации

от 16 октября 1997 г. N 305

**НОРМЫ
ОТКЛОНЕНИЙ, ДОПУСТИМЫЕ ПРИ ИЗГОТОВЛЕНИИ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ
(В ТОМ ЧИСЛЕ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ) В АПТЕКАХ**

**2.1. ОТКЛОНЕНИЯ, ДОПУСТИМЫЕ В МАССЕ ОТДЕЛЬНЫХ ДОЗ (В
ТОМ ЧИСЛЕ ПРИ ФАСОВКЕ <*>)
ПОРОШКОВ И ОБЩЕЙ МАССЕ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ
ТРИТУРАЦИЙ <***>**

<*> В том числе при фасовке порошковыми дозаторами.

<***> Отклонения, допустимые в массе отдельных доз порошков (в том числе при фасовке), определяются на прописанную дозу одного порошка. Отклонения, допустимые в общей массе гомеопатических тритураций, определяются на прописанную массу тритурации.

Прописанная масса, г	Отклонения, %
До 0,1	+/- 15
Свыше 0,1 до 0,3	+/- 10
Свыше 0,3 до 1	+/- 5
Свыше 1 до 10	+/- 3
Свыше 10 до 100	+/- 3
Свыше 100 до 250	+/- 2
Свыше 250	+/- 0,3

**2.2. ОТКЛОНЕНИЯ, ДОПУСТИМЫЕ В ОБЩЕЙ МАССЕ ГРАНУЛ
ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ
(В ТОМ ЧИСЛЕ ПРИ ФАСОВКЕ) ДЛЯ ОДНОЙ УПАКОВКИ**

Прописанная масса, г	Отклонения, %
До 1	+/- 5
Свыше 1 до 100	+/- 3

**2.3. ОТКЛОНЕНИЯ, ДОПУСТИМЫЕ В МАССЕ ОТДЕЛЬНЫХ ДОЗ
СУППОЗИТОРИЕВ И ПИЛЮЛЬ**

Определяют среднюю массу взвешиванием (с точностью до 0,01 г) не менее 10 суппозиторияев <*> или пилюль.

<*> При изготовлении менее 10 штук взвешивают все суппозитории.

Отклонения в массе суппозиторияев и пилюль от средней массы определяют взвешиванием каждого суппозитория или пилюли с минимальной выборкой 5 штук.

Допустимые отклонения от средней массы не должны превышать:

- для суппозиторияев +/- 5%
- для пилюль массой до 0,3 г +/- 10%
- для пилюль массой свыше 0,3 г +/- 5%

**2.4. ОТКЛОНЕНИЯ, ДОПУСТИМЫЕ В МАССЕ НАВЕСКИ
ОТДЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В
ПОРОШКАХ, ПИЛЮЛЯХ И СУППОЗИТОРИЯХ (ПРИ
ИЗГОТОВЛЕНИИ
МЕТОДОМ ВЫКАТЫВАНИЯ ИЛИ ВЫЛИВАНИЯ) <*>**

<*> Отклонения, допустимые в массе навески отдельных лекарственных веществ в порошках, пилюлях и суппозиторияях (при изготовлении методом выкатывания или выливания), определяются на дозу каждого вещества, входящего в эти лекарственные формы.

Прописанная масса, г	Отклонения, %
До 0,02	+/- 20
Свыше 0,02 до 0,05	+/- 15
Свыше 0,05 до 0,2	+/- 10
Свыше 0,2 до 0,3	+/- 8
Свыше 0,3 до 0,5	+/- 6
Свыше 0,5 до 1	+/- 5
Свыше 1 до 2	+/- 4
Свыше 2 до 5	+/- 3
Свыше 5 до 10	+/- 2
Свыше 10	+/- 1

2.5. ОТКЛОНЕНИЯ, ДОПУСТИМЫЕ В ОБЩЕМ ОБЪЕМЕ ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ПРИ ИЗГОТОВЛЕНИИ МАССО-ОБЪЕМНЫМ СПОСОБОМ <*>

<*> Здесь (п. 2.5) и далее по тексту (п. п. 2.7 - 2.9) следует иметь в виду, что отклонения предусмотрены для жидких лекарственных форм при изготовлении с использованием как концентратов, так и сухих веществ.

Прописанный объем, мл	Отклонения, %
До 10	+/- 10
Свыше 10 до 20	+/- 8
Свыше 20 до 50	+/- 4
Свыше 50 до 150	+/- 3
Свыше 150 до 200	+/- 2
Свыше 200	+/- 1

2.6. ОТКЛОНЕНИЯ, ДОПУСТИМЫЕ В ОБЩЕМ ОБЪЕМЕ РАСТВОРОВ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ, ИЗГОТОВЛЯЕМЫХ В ВИДЕ СЕРИЙНОЙ ВНУТРИАПТЕЧНОЙ ЗАГОТОВКИ ПРИ ФАСОВКЕ (РОЗЛИВЕ) В ГРАДУИРОВАННЫЕ БУТЫЛКИ ДЛЯ КРОВИ

Прописанный объем, мл	Отклонения, %
До 50	+/- 10
Свыше 50	+/- 5

При отмеривании (и фасовке) жидкостей после слива струей дается выдержка на слив капель:

- для невязких жидкостей - в течение 1 мин;
- для вязких - 3 мин.

2.7. ОТКЛОНЕНИЯ, ДОПУСТИМЫЕ В МАССЕ НАВЕСКИ ОТДЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ ПРИ ИЗГОТОВЛЕНИИ МАССО-ОБЪЕМНЫМ СПОСОБОМ <*>

Прописанная масса, г	Отклонения, %
До 0,02	+/- 20
Свыше 0,02 до 0,1	+/- 15
Свыше 0,1 до 0,2	+/- 10
Свыше 0,2 до 0,5	+/- 8
Свыше 0,5 до 0,8	+/- 7
Свыше 0,8 до 1	+/- 6
Свыше 1 до 2	+/- 5
Свыше 2 до 5	+/- 4
Свыше 5	+/- 3

2.8. ОТКЛОНЕНИЯ, ДОПУСТИМЫЕ В ОБЩЕЙ МАССЕ ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ПРИ ИЗГОТОВЛЕНИИ СПОСОБОМ ПО МАССЕ <*>

Прописанная масса, г	Отклонения, %
До 10	+/- 10
Свыше 10 до 20	+/- 8
Свыше 20 до 50	+/- 5
Свыше 50 до 150	+/- 3
Свыше 150 до 200	+/- 2
Свыше 200	+/- 1

**2.9. ОТКЛОНЕНИЯ, ДОПУСТИМЫЕ В МАССЕ НАВЕСКИ
ОТДЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ЖИДКИХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ ПРИ ИЗГОТОВЛЕНИИ СПОСОБОМ
ПО МАССЕ И В МАЗЯХ <*>**

Прописанная масса, г	Отклонения, %
До 0,1	+/- 20
Свыше 0,1 до 0,2	+/- 15
Свыше 0,2 до 0,3	+/- 12
Свыше 0,3 до 0,5	+/- 10
Свыше 0,5 до 0,8	+/- 8
Свыше 0,8 до 1	+/- 7
Свыше 1 до 2	+/- 6
Свыше 2 до 10	+/- 5
Свыше 10	+/- 3

1. Отклонения, допустимые в массе навески отдельных лекарственных веществ в жидких лекарственных формах при изготовлении способом по массе или массо-объемным способом, а также в мазях, определяются не на концентрацию в процентах, а на массу навески каждого вещества, входящего в эти лекарственные формы (Приложение N 2, п. п. 2.7 и 2.9).

Например, при изготовлении 10 мл 2% раствора пилокарпина гидрохлорида берут массу навески 0,2 г, для которой допускается отклонение +/- 10%. При анализе достаточно установить, что было взято не менее 0,18 г и не более 0,22 г пилокарпина гидрохлорида.

2.10. ОТКЛОНЕНИЯ, ДОПУСТИМЫЕ В ОБЩЕЙ МАССЕ МАЗЕЙ

Прописанная масса, г	Отклонения, %
До 5	+/- 15
Свыше 5 до 10	+/- 10
Свыше 10 до 20	+/- 8
Свыше 20 до 30	+/- 7
Свыше 30 до 50	+/- 5
Свыше 50 до 100	+/- 3
Свыше 100	+/- 2

Примечания. 1. При определении допустимых отклонений в проверяемых лекарственных средствах, изготовленных в виде серий внутриаптечной заготовки, следует пользоваться нормами отклонений, приведенными в Приложении N 2, пунктах 2.1 - 2.10 и в Приложении N 4,

а также в действующей нормативной документации, регламентирующей изготовление и контроль качества различных лекарственных форм в аптеках (Методические указания по изготовлению и контролю качества лекарственных средств в аптеках; Методические рекомендации по приготовлению, анализу и использованию лекарственных препаратов; Инструкции по приготовлению и контролю качества лекарственных препаратов в условиях аптек).

При изготовлении лекарственных средств в виде серий внутриаптечной заготовки отклонения, допустимые в массе навески отдельных веществ, определяются на массу навески каждого вещества, взятую для изготовления требуемого объема (или массы) данной серии (в одной емкости от одной загрузки препарата).

Например, при изготовлении 2 л 0,9% раствора натрия хлорида берут массу навески 18 г, для которой допускается отклонение $\pm 3\%$. При химическом контроле достаточно установить, что было взято не менее 17,46 г и не более 18,54 г натрия хлорида.

Отклонения, допустимые в массе навески отдельных веществ в лекарственных средствах, изготовленных в виде серий внутриаптечной заготовки и изъятых из аптеки для проверки, определяются, как указано выше (п. 2 и п. 3).

Например, на проверку изъята лекарственная форма по прописи:

- Раствора натрия хлорида 0,9% - 200 мл.

При химическом контроле достаточно установить, что в растворе содержится не менее 1,71 г и не более 1,89 г натрия хлорида (отклонение $\pm 5\%$, Приложение N 2, п. 2.7).

2. При проверке лекарственных средств, изготавливаемых в гомеопатических аптеках по индивидуальным прописям, следует пользоваться нормами отклонений, приведенными в Приложении N 2 (п. п. 2.1 - 2.4, 2.8 - 2.10).

2.11. ОТКЛОНЕНИЯ, ДОПУСТИМЫЕ В КОНЦЕНТРАТАХ <*>:

<*> В п. 2.11 (Приложение N 2) указаны отклонения от концентрации (в процентах), допустимые в концентратах при изготовлении их как массо-объемным способом, так и способом по массе.

- при содержании лекарственного вещества до 20% не более $\pm 2\%$ от обозначенного процента;

- при содержании лекарственного вещества свыше 20% не более $\pm 1\%$ от обозначенного процента.

**2.12. ОТКЛОНЕНИЯ, ДОПУСТИМЫЕ В ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ
ТРИТУРАЦИЯХ, РАСТВОРАХ И РАЗВЕДЕНИЯХ ЖИДКИХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ <*>:**

<*> В п. 2.12 (Приложение N 2) указаны отклонения от концентрации (в процентах), допустимые в гомеопатических тритурациях, растворах и разведениях жидких лекарственных средств при изготовлении их в виде концентратов и полуфабрикатов.

- при содержании лекарственного вещества 10% (первое десятичное разведение - Д1) не более $\pm 5\%$ от обозначенного процента;
- при содержании лекарственного вещества 1% (второе десятичное разведение - Д2) не более $\pm 5\%$ от обозначенного процента;
- при содержании лекарственного вещества 0,1% (третье десятичное разведение - Д3) не более $\pm 10\%$ от обозначенного процента.

Начальник Управления организации
обеспечения лекарствами
и медицинской техникой
Т.Г.КИРСАНОВА

Приложение N 3
Утверждены
Приказом Министерства
здравоохранения
Российской Федерации
от 16 октября 1997 г. N 305

**НОРМЫ ОТКЛОНЕНИЙ,
ДОПУСТИМЫЕ ПРИ ФАСОВКЕ ПРОМЫШЛЕННОЙ
ПРОДУКЦИИ В АПТЕКАХ**

***3.1. ОТКЛОНЕНИЯ, ДОПУСТИМЫЕ ПРИ ФАСОВКЕ ПО МАССЕ
ТАБЛЕТОК, ДРАЖЕ, КАПСУЛ (АНГРО) ДЛЯ ОДНОЙ УПАКОВКИ***

<*>

<*> На фасовку поштучно таблеток, драже, капсул в индивидуальную упаковку допустимые отклонения не устанавливаются. Недовложенные единицы лекарственной формы считаются браком.

Измеряемая масса, г	Отклонения, %
Свыше 10 до 100	+/- 3
Свыше 100 до 250	+/- 2
Свыше 250	+/- 0,3

***3.2. ОТКЛОНЕНИЯ, ДОПУСТИМЫЕ ПРИ ФАСОВКЕ ЖИДКИХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ПО ОБЪЕМУ (ДЛЯ ОДНОЙ УПАКОВКИ)***

Измеряемый объем, мл	Отклонения, %
До 5	+/- 8
Свыше 5 до 25	+/- 5
Свыше 25 до 100	+/- 3
Свыше 100 до 300	+/- 1,5
Свыше 300 до 1000	+/- 1
Свыше 1000	+/- 0,5

**3.3. ОТКЛОНЕНИЯ, ДОПУСТИМЫЕ ПРИ ФАСОВКЕ ЖИДКИХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ПО МАССЕ (ДЛЯ ОДНОЙ УПАКОВКИ)**

Измеряемая масса, г	Отклонения, %
До 5	+/- 4
Свыше 5 до 100	+/- 2
Свыше 100 до 5000	+/- 0,6

**3.4. ОТКЛОНЕНИЯ, ДОПУСТИМЫЕ ПРИ ФАСОВКЕ ПО МАССЕ
МАЗЕЙ И ЛИНИМЕНТОВ (ДЛЯ ОДНОЙ УПАКОВКИ)**

Измеряемая масса, г	Отклонения, %
До 5	+/- 5
Свыше 5 до 50	+/- 4
Свыше 50 до 100	+/- 2,5
Свыше 100 до 5000	+/- 1

**3.5. ОТКЛОНЕНИЯ, ДОПУСТИМЫЕ ПРИ ФАСОВКЕ
РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ (ДЛЯ ОДНОЙ УПАКОВКИ)**

Измеряемая масса, г	Отклонения, %
До 100	+/- 5
Свыше 100 до 200	+/- 3
Свыше 200 до 1000	+/- 2
Свыше 1000	+/- 1

**3.6. ОТКЛОНЕНИЯ, ДОПУСТИМЫЕ ПРИ ФАСОВКЕ ВАТЫ
(ДЛЯ ОДНОЙ УПАКОВКИ)**

Измеряемая масса, г	Отклонения, %
Свыше 50 до 100	+/- 8
Свыше 100 до 250	+/- 5
Свыше 250	+/- 4

Начальник Управления организации
обеспечения лекарствами
и медицинской техникой
Т.Г.КИРСАНОВА

Утверждены
 Приказом Министерства
 здравоохранения
 Российской Федерации
 от 16 октября 1997 г. N 305

ПОГРЕШНОСТИ ПРИ ИЗМЕРЕНИИ ВЕЛИЧИНЫ рН <*>

 <*> Измерения рН проводят в сравнении с водой очищенной или
 водой для инъекций.

Метод измерения	Максимальная погрешность в единицах рН при измерении	
	с интервалом рН 1 - 2	с интервалом рН 0,3 - 0,7
Потенциометрический	0,6	0,05
Индикаторной бумагой	1	0,3

Начальник Управления организации
 обеспечения лекарствами
 и медицинской техникой
 Т.Г.КИРСАНОВА

Приложение Е

Проведение испытания на механические включения в инъекционных лекарственных формах

Утверждаю
Заместитель Министра
здравоохранения
Российской Федерации
В.И.СТАРОДУБОВ
7 июля 1998 года

РУКОВОДЯЩИЙ ДОКУМЕНТ

ИНСТРУКЦИЯ ПО КОНТРОЛЮ НА МЕХАНИЧЕСКИЕ ВКЛЮЧЕНИЯ ИНЪЕКЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

РД-42-501-98

ПРЕДИСЛОВИЕ

1. Разработан: Государственным научно-исследовательским институтом по стандартизации и контролю лекарственных средств. Директор, доктор фармацевтических наук Евтушенко Н.С.

Государственным научным центром по антибиотикам. Директор, академик РАМН Навашин С.М.

Разработчики: Боковинова Т.Н., доктор фармацевтических наук; Граковская Л.К., доктор фармацевтических наук, профессор; Шилова С.В., кандидат биологических наук; Павлова И.А.

Внесен Управлением государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники.

2. Утвержден Заместителем Министра здравоохранения Российской Федерации 07.07.98.

3. Согласован Фармакопейным государственным комитетом.

4. Введен в действие письмом Управления государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники от 27.07.98 N 29-4/1587.

5. Взамен И 42-3-85 и РДИ 42-1-89.

1. Общие положения

1.1. 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.

1.2. Настоящая Инструкция обязательна для всех предприятий и организаций, выпускающих и контролирующих вышеперечисленные препараты, независимо от их ведомственной принадлежности и форм собственности.

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

1.4. **Выборка** - это число ампул, флаконов, бутылок и других емкостей, которые необходимо отобрать для контроля от каждой серии готовой продукции.

1.5. При контроле на механические включения учитывается объем инъекционного лекарственного средства. Препараты малого объема - 100 мл и менее, большого объема - более 100 мл независимо от того, являются ли они растворами или получены при растворении сухих лекарственных средств.

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

1.7. Контроль и подсчет количества частиц может проводиться тремя методами:

- а) визуальным,**
- б) счетно-фотометрическим,**
- в) микроскопическим.**

2. Визуальный метод контроля

2.1. Условия проведения контроля

2.1.1. Помещение для визуального контроля инъекционных препаратов на механические включения защищают от прямого попадания солнечного света.

2.1.2. Рабочее место контролера оснащают столом по ГОСТ 12.2.032.78 и источником освещения.

2.1.3. 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 (таблица 1). Освещенность зоны контроля должна составлять не менее 2000 лк.

Таблица 1

МОЩНОСТЬ ИСТОЧНИКА СВЕТА ПРИ ВИЗУАЛЬНОМ КОНТРОЛЕ

Окраска растворов	Мощность источника света	
	электрическая лампа накаливания, Вт	лампа дневного света, Вт
Бесцветные	60	20
Окрашенные	100	30

Примечания.

1. В группу "Окрашенные" включают бесцветные растворы в сосудах из светозащитного стекла и окрашенные растворы в сосудах из бесцветного стекла, а также растворы в емкостях из прозрачных полимерных материалов.

2. При просмотре на установках типа KVLC-10 допускается использование лампы накаливания мощностью 40 Вт.

2.1.4. При контроле жидких инъекционных препаратов допускается механизированная подача ампул, флаконов, бутылок, шприц-тюбиков и других емкостей из прозрачных полимерных материалов в зону контроля с последующей их транспортировкой на дальнейшие стадии операции, а также использование различных типов специальных установок для просмотра, обеспечивающих качество контроля согласно данной Инструкции.

2.1.5. Для проведения визуального контроля инъекционных препаратов контролер должен иметь зрение единицу. При необходимости коррекция зрения производится очками. Состояние зрения контролера проверяется врачом окулистом не реже одного раза в 6 мес., о чем делают отметку в медицинской карточке (книжке).

Для снятия усталости глаз при просмотре через каждые 1,5 ч работы устанавливают 10-минутный перерыв.

2.1.6. 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 ограждены от попадания света непосредственно от источника освещения, линия зрения должна быть направлена несколько книзу при вертикальном положении головы.

2.1.7. Условия проведения визуального контроля сухих лекарственных средств для инъекций:

- подготовку образцов проводят в помещениях класса чистоты В (ОСТ 42-510-98);

- вскрытие флаконов или ампул, растворение препарата, контроль растворителя и препарата проводят на рабочем месте, соответствующем классу чистоты А (в ламинарном потоке стерильного воздуха);

- контролер должен работать в стерильном халате и шапочке из безворсовой ткани, например арт. 82138, и резиновых перчатках, обработанных раствором силиконовой эмульсии КЭ-10-16 (массовая доля 0,1%) или др.;

- оборудование, химическую посуду и принадлежности для работы обрабатывают раствором моющего средства типа "Прогресс" (массовая доля 0,1%), несколько раз промывают горячей водой и ополаскивают водой очищенной, не содержащей механических включений.

2.2. Отбор проб

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

2.2.1. 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 усиленного двухступенчатого контроля в соответствии с ГОСТ 18242-72 (переиздание 1983 г.).

2.2.2. Растворы малого объема (неразрушающий контроль).

2.2.2.1. От каждой серии произвольно отбирают выборку в два этапа - 1 и 2 ступень в соответствии с таблицей 2.

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 визуальн. контр., 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

2.2.3. Растворы большого объема (неразрушающий контроль).

2.2.3.1. От каждой серии произвольно отбирают выборку в два этапа - 1 и 2 степень в соответствии с таблицей 3.

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 визуальн. контр., 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

2.2.3.2. На станциях переливания крови для просмотра инъекционных препаратов Отдел контроля качества (ОКК) производит выборку 10% емкостей от серии, но не менее 10 бутылок. При обнаружении хотя бы одной бутылки с механическими включениями, всю серию возвращают для повторного первичного контроля.

2.2.4. Сухие лекарственные средства, применяемые в виде растворов (разрушающий контроль).

2.2.4.1. От каждой серии произвольно отбирают первую полную выборку в соответствии с таблицей 4.

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 <*> включительно	
	число выборок	кол-во образцов	число выборок	кол-во образцов	число выборок	кол-во образцов
1	2	3	4	5	6	7
1. Препараты, предназначенные для внутривенного введения, а также с указанием на этикетке "для инъекций": - 1 г включительно; - более 1 г (до 5 г включительно)	1 1	8 5	2 2	16 10	3 3	24 15
2. Препараты, предназначенные для внутримышечного введения: - 1 г включительно; - более 1 г (до 5 г включительно)	1 1	5 3	2 2	10 6	3 3	15 9
<*> От каждых последующих 35000 флаконов (ампул) отбирается одна выборка.						

Примечания.

1. Для препаратов с дозировкой более 5 г число выборок, количество образцов в выборке и норму содержания механических включений указывают в частных фармакопейных статьях.

2. Для проведения контроля в ГНИИСКЛС, контрольно-аналитических лабораториях, Центрах контроля качества лекарственных средств и аптечных складах Министерства здравоохранения Российской Федерации и других ведомств отбирают удвоенное количество образцов одной выборки вне зависимости от группы, к которой отнесен препарат (см. таблицу 4). При необходимости ГНИИСКЛС может запросить дополнительное количество образцов, превышающее вышеуказанное удвоенное количество.

2.2.5. Арбитражный контроль.

На арбитражный контроль направляют образцы препарата в количестве, равном суммарному объему выборки (для двух ступеней контроля) с соответствующим протоколом анализа. При необходимости государственная контролирующая организация может запросить дополнительное количество образцов.

2.3. Подготовка образцов

2.3.1. Для проведения визуального контроля инъекционных препаратов большого и малого объемов, не требующих вскрытия и растворения, поверхность ампул, флаконов, бутылок, шприц-тюбиков и других емкостей из прозрачных полимерных материалов должна быть чистой и сухой.

2.3.2. 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.

2.3.3. Для растворения препарата используют воду очищенную или другой растворитель, указанный и частной ФС или в инструкции по применению препарата, предварительно профильтрованный через мембрану с диаметром пор не более 1,2 мкм.

2.3.4. Визуальный контроль растворителя осуществляют по следующей методике: берут 10 тщательно отмытых флаконов вместимостью 10 мл и с помощью промытого медицинского шприца или фильтрующего приспособления типа "Пистолет" в каждый флакон вливают около 5 мл растворителя. Затем флаконы закрывают резиновыми пробками, свободными от механических включений, и просматривают, как указано в п. 2.4.3. Растворитель пригоден для испытания, если в 9 флаконах из 10 не обнаружено механических включений, видимых невооруженным глазом.

2.3.5. 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.

2.3.6. Введение растворителя во флаконы (ампулы) проводят через горловину с помощью фильтрующего приспособления типа "Пистолет" или с помощью предварительно промытого шприца: допускается введение растворителя через пробку с помощью шприца с иглой N 0840, предварительно промытой внутри и снаружи водой очищенной, не содержащей механических включений.

2.3.7. Растворитель вводят в количестве, достаточном для полного растворения препарата (около половины объема флакона или ампулы), или в объеме, указанном в частной ФС или в инструкции по применению. Затем флаконы вновь закрывают пробками. Препарат должен быть полностью растворен при встряхивании.

Примечания.

1. Легко гидролизующиеся препараты растворяют непосредственно перед контролем.

2. Для высокомолекулярных соединений (белки, полисахариды, гликопротеиды и др.) в частной ФС или в инструкции по применению на препарат указывают растворители, рН, время и условия растворения, а также другие факторы, влияющие на процесс растворения.

2.4. Проведение анализа и учет результатов

2.4.1. Растворы малого объема.

2.4.1.1. Для просмотра растворов малого объема время контроля и количество одновременно взятых емкостей соответствуют данным таблицы 5.

Таблица 5

НОРМАТИВЫ ОБЪЕМОВ ВЫБОРОК, ВРЕМЕНИ И СКОРОСТИ КОНТРОЛЯ

Количество емкостей, одновременно взятых для контроля						Время контроля одновременно взятых емкостей, с			Скорость контроля, шт./ч		
ампулы		флаконы, бутылки		шприц-тюбики		ампул	флаконов, бутылок	шприц-тюбиков	ампул	флаконов, бутылок	шприц-тюбиков
вместим., мл	шт., не более	вместим., мл	шт.	вместим., мл	шт.						
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Малого объема											
1,0	15	5,0	5 - 6	1,0	7 - 8	15	8 - 10	15	До 2000	До 1700	До 870
2,0 - 3,0	13	30,0 - 50,0	2			15	8		До 1750	До 600	
5,0	10	50,0 - 100,0	2			15	10		До 1600	До 400	
10,0	9					15	До 20		До 1400	До 300	
20,0 - 30,0	8					15			До 1250		
Большого объема											
		Свыше 100,0	1 - 2				До 20			До 300	

Примечания.

1. Количество ампул, одновременно взятых для контроля, должно быть не более указанного в таблице, но обычно не менее 50%.

2. В случае необходимости (например, обучение учеников) количество ампул, флаконов, бутылок, шприц-тюбиков, одновременно взятых в руки, уменьшают в 2 - 3 раза.

3. Время контроля определяется периодом, в течение которого контролеры только просматривают инъекционные препараты в емкостях. Сюда не включается время вспомогательных операций, когда контролер берет емкости, вносит их в зону контроля, укладывает в тару. Время контроля составляет 40 - 60% от общего времени, затраченного на просмотр с учетом вспомогательных операций, а при механизированной задаче подаче емкостей в зону контроля - 70%. Время контроля инъекционных препаратов в сосудах из светозащитного стекла и прозрачных полимерных материалов, окрашенных растворов и неводных растворов увеличивается на 20%, соответственно уменьшается и скорость контроля.

4. В графу "Скорость контроля" включены емкости как с чистыми инъекционными препаратами, так и содержащими механические включения, и учтено время на вспомогательные операции. Скорость контроля при механизированной подаче инъекционных препаратов в зону контроля увеличивают на 20 - 50%.

2.4.2. Растворы большого объема.

2.4.2.1. Для просмотра растворов большого объема время контроля и количество одновременно взятых бутылок соответствует данным таблицы 5.

2.4.3. Для просмотра инъекционных препаратов берут в руки ампулы за капилляры, флаконы и бутылки - за горловины, шприц-тюбики - за колпачки, вносят их в зону контроля в положении "вверх доньшками" и просматривают на черном и белом фонах. Затем плавным движением, без встряхивания, переводят их в положение "вниз доньшками" и вторично просматривают на черном и белом фонах. Для препаратов, требующих вскрытия и растворения, контроль в положении "вверх доньшками" можно исключить.

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

2.4.5. Если на первой ступени контроля количество емкостей с инъекционными препаратами, содержащими механические включения (таблицы 2 и 3), равно или превышает указанное в графе 5, то всю серию продукции бракуют; если количество таких емкостей меньше указанного числа в графе 5, но больше, чем в графе 4, то проводят вторую ступень контроля на таком же количестве емкостей анализируемой продукции - графа 2.

2.4.6. Заключение о качестве анализируемой серии инъекционного препарата после второй ступени контроля делают на основании количества единиц продукции, имеющих механические включения в суммарном (общем) объеме первой и второй выборок в соответствии с графами 4 и 5 таблиц 2 и 3.

2.4.7. Всю серию бракуют, если количество единиц продукции, имеющих механические включения, превышает или равно числу, указанному в графе 5 для суммарного объема первой и второй выборок.

2.4.8. В случае брака:

- ОКК возвращает всю продукцию в цех (на участок);
- государственные контролирующие органы, лаборатории аптечных складов, контрольно-аналитические лаборатории, центры контроля качества лекарственных средств или лаборатории других ведомств, и лаборатории аптечных складов составляют акт и сообщают одновременно в установленном порядке предприятию-изготовителю и Управлению государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники Министерства здравоохранения Российской Федерации.

2.4.9. Порядок проведения контроля на предприятиях.

2.4.9.1. На предприятиях осуществляется трехкратный контроль чистоты инъекционных препаратов.

Первичный - внутрицеховой сплошной, вторичный - внутрицеховой выборочный и третий - выборочный контроль, осуществляемый контролером ОКК.

2.4.9.2. Первичному контролю подлежат 100% ампул, флаконов, бутылок, шприц-тюбиков и других полимерных упаковок с инъекционными препаратами, прошедшими стадию стерилизации или приготовленными в асептических условиях, перед маркировкой и упаковкой.

Первичный и вторичный контроль осуществляют просмотрщики цеха, участка. Просмотрщики должны иметь свои номера. Номер просмотрщика вкладывают в упаковку продукции или штампуют на колпачке флакона.

2.4.9.3. Для проведения вторичного контроля от каждой партии, прошедшей первичный контроль, отбирают среднюю пробу - 5% от партии до 2000 ампул, флаконов, бутылок, шприц-тюбиков и 250 штук от всех других партий. При обнаружении более 2% ампул, флаконов, бутылок, шприц-тюбиков с механическими включениями всю партию, от которой отобрана средняя проба, возвращают для повторного проведения контроля.

Примечание. Требования вторичного выборочного контроля не распространяются на учреждения службы крови (станции переливания крови).

2.4.9.4. Третий выборочный контроль осуществляется контролерами ОКК. Для контроля отбирают среднюю пробу от каждой серии изготовленной продукции перед маркировкой и упаковкой. Нормативы объемов выборок для контроля растворов на механические включения и параметры их оценки должны соответствовать для малых объемов данным таблицы 2 и для больших объемов данным таблицы 3.

Примечание.

Для отдельных производств Управлением государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники Министерства здравоохранения Российской Федерации может быть установлен иной порядок внутризаводского контроля инъекционных лекарственных средств на содержание механических включений.

2.4.10. Сухие лекарственные средства, применяемые в виде растворов.

2.4.10.1. При визуальном методе контроля просматривают образцы суммарной выборки (в зависимости от числа флаконов (ампул) в серии, в соответствии с таблицей 4) и подсчитывают в каждом образце число механических включений. При обнаружении в одном флаконе (ампуле) свыше 5 механических включений дальнейший подсчет не производят. За результат просмотра в этом случае принимают цифру 7. Суммируют число механических включений, обнаруженных во всех образцах первой полной выборки, и делят на число выборок.

2.4.10.2. При обнаружении в препаратах, предназначенных для внутривенного введения, и с указанием на этикетке "для инъекций":

- 15 механических включений и менее - серию принимают с первой выборки;
- 20 механических включений и более - серию бракуют с первой выборки;
- от 16 до 19 механических включений - отбирают вторую выборку в том же количестве (п. 2.2.4.1) и просматривают по той же методике.

При обнаружении в препаратах, предназначенных для внутримышечного введения:

- 23 механических включений и менее - серию принимают с первой выборки;
- 29 механических включений и более - серию бракуют с первой выборки;
- от 24 до 28 механических включений - отбирают вторую выборку в том же количестве (п. 2.2.4.1) и просматривают по той же методике.

В случае контроля удвоенной выборки результаты первой и второй выборок суммируют.

При обнаружении в препаратах, предназначенных для внутривенного введения, и с указанием на этикетке "для инъекций":

- 34 механических включения и менее - серию принимают;
- 35 механических включений и более - серию бракуют.

При обнаружении в препаратах, предназначенных для внутримышечного введения:

- 52 механических включений и менее - серию принимают;
- 53 механических включений и более - серию бракуют.

2.4.10.3. При обнаружении в выборке хотя бы одной частицы стекла отбирают дополнительную выборку в том же количестве.

Серию считают годной, если ни в одном из флаконов (ампул) дополнительной выборки не обнаружено ни одной частицы стекла.

3. Счетно-фотометрический метод контроля

3.1. Условия проведения контроля

3.1.1. Анализ осуществляют на приборах, основанных на принципе светоблокировки и позволяющих автоматически определять размер частиц и число частиц соответствующего размера. Например, анализаторы механических примесей фотометрически-счетные ФС-151, ФС-151.1 или АОЗ-101.

3.1.2. Контроль инструментальным методом проводят в условиях, соответствующих п. 2.1.7.

3.2. Отбор проб

3.2.1. Растворы малого объема.

3.2.1.1. От каждой серии произвольно отбирают первую выборку ГТТ в количестве 8 флаконов (ампул).

3.2.2. Растворы большого объема.

3.2.2.1. От каждой серии произвольно отбирают первую выборку в количестве 3 флаконов, если объем раствора менее 500 мл, или 2 флаконов, если объем раствора 500 мл и более.

3.2.3. Сухие лекарственные средства, применяемые в виде растворов.

3.2.3.1. Отбор проб проводят в соответствии с п. 2.2.4.1.

3.3. Проведение анализа и учет результатов

3.3.1. Настройку чувствительности анализатора проводят каждый раз при включении, при переходе от одной анализируемой жидкости к другой и через каждые 4 часа непрерывной работы прибора. Перед началом анализа препаратов проводят "холостой" опыт для контроля чистоты воздуха рабочей зоны, используемой химической посуды и растворителя. Отмеривают цилиндром 50 мл растворителя (п. 2.3.3) и переливают в стакан анализатора. Анализируют четыре пробы объемом 10 мл каждая, результат первой пробы отбрасывают. Условия проведения анализа считают удовлетворительными, если в каждой из трех проб содержится не более 2 частиц размером 25 мкм и более. В противном случае контролируют чистоту воздуха с помощью прибора - анализатора запыленности воздуха типа АЗ и повторяют стадии подготовки посуды и растворителя (пп. 2.1.7, 2.3.3, 2.3.4) до получения соответствующих результатов.

3.3.2. Растворы малого объема, включая сухие лекарственные средства для инъекций, которые после растворения вводятся в объеме 100 мл и менее.

3.3.2.1. Образцы или равные аликвотные части для получения общего объема около 50 мл одной выборки в соответствии с пп. 2.3.2, 2.3.3, 2.3.6 и 2.3.7 после осторожного взбалтывания переносят в мерный цилиндр и доводят общий объем исследуемого раствора растворителем (п. 2.3.3) до 50 мл. В случае необходимости растворы из ампул извлекают с помощью шприца, предварительно подготовленного по п. 2.1.7. После определения общего объема раствор из цилиндра переносят в стакан анализатора. Устанавливают на блоке дозатора прибора объем анализируемых проб (10 мл), включают мешалку и через 2 - 3 мин. (после удаления пузырьков воздуха) анализируют последовательно 4 - 5 проб.

3.3.2.2. Обработку результатов осуществляют следующим образом: результаты первой пробы не учитывают; для каждой следующей пробы фиксируют результат подсчета общего количества частиц размером 5 мкм и более, а также частиц размером 25 мкм и более. Затем рассчитывают среднее арифметическое из результатов всех проб по обоим нормируемым размерным диапазонам частиц.

Количество частиц, приходящееся в среднем на одну ампулу (флакон) препарата, одного из нормируемых размеров (С емк.), рассчитывают по формуле:

$$C_{\text{емк.}} = \frac{C_{\text{ср.пробы}} \cdot V_{\text{р-ра}}}{V_{\text{пробы}} \cdot N_{\text{емк.}}}$$

где:

С ср. пробы - среднее арифметическое количество частиц одного из нормируемых размеров, содержащихся в одной пробе;

V р-ра - общий объем анализируемого раствора в миллилитрах;

V пробы - объем одной контролируемой пробы в миллилитрах;

N емк. - число ампул (флаконов), взятых для анализа.

3.3.2.3. Если нет других указаний в частных статьях, в среднем в одной емкости количество частиц размером 5 мкм и более не должно превышать 6000, в том числе размером 25 мкм и более - 600 частиц. В противном случае повторный анализ не проводят и серию бракуют.

3.3.3. Растворы большого объема, включая сухие лекарственные средства, которые после растворения вводят в объеме более 100 мл.

3.3.3.1. Из отдельно взятого образца около 100 мл тщательно перемешанного раствора переносят в стакан анализатора. Раствору дают отстояться в течение 2 - 3 мин. для удаления пузырьков воздуха. Устанавливают на блоке дозатора прибора объем анализируемых проб (10 или 25 мл), включают мешалку и через 1 - 2 мин. анализируют последовательно 4 - 5 проб.

Аналогично поступают с остальными образцами данной серии.

3.3.3.2. Обработку результатов выполняют следующим образом: результаты первой пробы не учитывают. Для каждой следующей пробы фиксируют результат подсчета общего количества частиц размером 5 мкм и более, а также частиц размером 25 мкм и более. Затем рассчитывают среднее арифметическое из результатов всех проб по обоим нормируемым размерным диапазонам частиц.

Количество частиц в 1 мл исследуемого препарата каждого из нормируемых размеров (N) рассчитывают по формуле:

$$N = \frac{N_{\text{ср.пробы}}}{V_{\text{пробы}}}$$

где:

N ср. пробы - среднее арифметическое количество частиц одного из нормируемых размеров, приходящееся на одну пробу;

V пробы - объем пробы в миллилитрах.

3.3.3.3. Если нет других указаний в частных статьях, в среднем в одном миллилитре анализируемого препарата количество частиц размером 5 мкм и более не должно превышать 100, в том числе размером 24 мкм и более - 4 частиц. В противном случае повторный анализ не проводят и серию бракуют.

4. Микроскопический метод контроля

4.1. Условия проведения контроля

4.1.1. Контроль микроскопическим методом проводят в условиях, которые должны соответствовать п. 2.1.7.

4.1.2. Необходимые принадлежности:

- фильтрационная установка, например фирмы "Millipore", диаметром 25 мм со стеклянной воронкой;
- мембранные фильтры (мембраны), желательно с нанесенной на поверхности сеткой, например типа "HAWG" (размер пор 0,45 мкм) фирмы "Millipore";
- пипетки;
- пинцеты;
- предметные стекла;
- чашки Петри;
- бинокулярный микроскоп типа МБС-1 (с общим увеличением в 100 раз).

4.1.3. Микроскоп подготавливают к работе в соответствии с требованиями, изложенными в "Описании микроскопа бинокулярного типа МБС-1". С помощью объектмикрометра определяют цену деления окулярмикрометра.

4.1.4. Подготовку растворителя осуществляют в соответствии с пп. 2.3.3 и 2.3.4.

4.2. Отбор проб

Отбор проб осуществляют в соответствии с п. 3.2.

4.3. Проведение анализа и учет результатов

4.3.1. Подготовка фильтрационной установки и проведение "холостого" опыта.

4.3.1.1. Воронку фильтрационной установки и предметные стекла моют теплой водой с моющим средством типа "Прогресс", затем последовательно ополаскивают несколько раз теплой проточной водой, водой очищенной и водой очищенной, свободной от механических включений (пп. 2.3.3 и 2.3.4).

На поверхность предметных стекол пипеткой наносят тонким слоем силиконовую эмульсию, например КЭ-10-16, для последующего надежного фиксирования мембран.

4.3.1.2. Мембрану перед использованием промывают струей воды очищенной, не содержащей механических включений, с обеих сторон сверху вниз, держа ее пинцетом в вертикальном положении.

Затем мембрану помещают в фильтродержатель и аккуратно устанавливают воронку, не касаясь ею поверхности мембраны.

4.3.1.3. Перед началом работы проводят "холостой" опыт для контроля качества подготовки мембраны, воронки и воды очищенной. Для этого в воронку фильтродержателя наливают около 30 мл воды очищенной, свободной от механических включений. Отфильтровывают воду под вакуумом. Затем отключают вакуум, осторожно снимают воронку, аккуратно пинцетом снимают мембрану и помещают ее на предметное стекло, которое оставляют в чашке Петри для подсушки мембраны.

4.3.1.4. Предметное стекло с мембраной помещают на предметный столик микроскопа, устанавливают необходимое увеличение.

Осветитель располагают сбоку таким образом, чтобы луч света падал на поверхность мембраны под углом 10 - 20°. Производят регулировку подсвета и фокусировку мембраны, чтобы получить максимальную четкость изображения механических включений.

4.3.1.5. Подсчет частиц и определение их размеров проводят по всей поверхности мембраны, перемещая ее слева направо и сверху вниз под объективом микроскопа. Под размером части подразумевают максимальный диаметр частиц или максимальный линейный размер. Допускается наличие не более 5 частиц размером более 25 мкм. При обнаружении большего количества частиц подготовку принадлежностей и воды очищенной повторяют до получения требуемого результата.

4.3.2. Растворы малого объема, включая сухие лекарственные средства для инъекций, которые после растворения вводят в объеме 100 мл и менее.

4.3.2.1. Емкость с раствором лекарственного средства переворачивают 10 раз и переносят содержимое в воронку фильтродержателя. Затем емкость ополаскивают водой, свободной от механических включений, и сливают в воронку. Аналогично поступают с остальными образцами данной серии. Затем отфильтровывают раствор под вакуумом. После окончания фильтрации мембрану и стенки воронки промывают 3-5 порциями по 5 мл воды очищенной, свободной от механических включений. Содержимое воронки отфильтровывают под вакуумом, а далее подсчет частиц и определение их размеров производят с учетом рекомендаций, изложенных в пп. 4.3.1.3 - 4.3.1.5.

Регистрацию частиц проводят в следующих диапазонах:

- 5 - 25 мкм;
- более 25 мкм.

Подсчитывают общее и среднее (в расчете на одну емкость) количество частиц каждого диапазона.

4.3.2.2. Если нет других указаний в частных статьях, в среднем в одной емкости количество частиц размером 5 - 25 мкм не должно превышать 5000, размером более 25 мкм - 500 частиц. В противном случае повторный анализ не проводят и серию бракуют.

4.3.3. Растворы большого объема, включая сухие лекарственные средства для инъекций, которые после растворения вводят в объеме более 100 мл.

4.3.3.1 Емкость с раствором лекарственного средства переворачивают 10 раз, отбирают пипеткой 25 мл раствора и переносят в воронку фильтродержателя. Затем отфильтровывают раствор под вакуумом. После окончания фильтрации мембрану и стенки воронки промывают 3 - 5 раз порциями по 5 мл воды очищенной, свободной от механических включений. Содержимое воронки отфильтровывают под вакуумом, а далее подсчет частиц и определение их размеров производят с учетом рекомендаций, изложенных в пп. 4.3.1.3 - 4.3.1.5.

Аналогично поступают с остальными образцами данной серии.

Регистрацию частиц проводят в следующих диапазонах:

- 5 - 25 мкм;
- более 25 мкм.

Подсчитывают общее и среднее (в расчете на 1 мл) количество частиц каждого диапазона. Из рассчитанного среднего количества частиц размером более 25 мкм вычитают число частиц того же диапазона, присутствующих в воде или растворителе при проведении "холостого" опыта (п. 4.3.1.3).

4.3.3.2. Если нет других указаний в частных статьях, в среднем в 1 миллилитре анализируемого препарата количество частиц размером 5 - 25 мкм не должно превышать 50, размером более 25 мкм - 3 частиц. В противном случае повторный анализ не проводят и серию бракуют.

Микроскопический метод позволяет выяснить природу механических включений в инъекционных лекарственных средствах, что особенно важно для производителей лекарств, т.к. способствует выявлению, а затем и устранению в ряде случаев источников загрязнения. Являясь наиболее объективным, он может быть использован как арбитражный.

Начальник Управления
государственного контроля
лекарственных средств
и медицинской техники
Р.У.ХАБРИЕВ

Лабораторно-практические занятия (ЛПЗ) по фармацевтической химии.

Учебно-методическое пособие.

Составители:

Александр Юрьевич Петров
Ольга Александровна Мельникова
Владимир Алексеевич Зырянов
Михаил Юрьевич Кинев

Рекомендовано к изданию ЦМК в 2013 г.

Редактор В.В. Кривонищенко

Подписано в печать

Формат
Тираж

ISBN 978-5-89895-616-5

