

**Министерство образования и науки РФ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования Ульяновский государственный университет
кафедра общей и биологической химии**

**Методические указания
для самостоятельной работы и лабораторно-
практических работ по фармацевтической химии
для студентов 3 курса специальности
33.05.01 "Фармация"**

Ульяновск 2019

Печатается по решению учебно-методической комиссии Института медицины, экологии и физической культуры

Рецензенты: *к.фарм. н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии УлГУ Маркевич М.П., к.фарм. н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии УлГУ Кормишин В.А.*

Фролова О.В.

Руководство для лабораторно-практических работ по фармацевтической химии для студентов 3 курса специальности 33.05.01 «Фармация» / О.В. Фролова. - Ульяновск: УлГУ. - 2019. - 82 с.

Методические указания составлены для студентов 3 курса специальности 33.05.01 «Фармация» в соответствии с рабочей программой по фармацевтической химии и является руководством для самостоятельной работы и лабораторно-практических занятий. Методические указания включают в себя требования к результатам освоения дисциплины, тематический план дисциплины, лабораторный практикум, список рекомендуемой литературы, контрольные вопросы к зачёту.

© Фролова О.В.

©Ульяновский государственный университет, 2019 г

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|---|----|
| 1. ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ОСВОЕНИЯ ДИСЦИПЛИНЫ | 4 |
| 2. МЕСТО ДИСЦИПЛИНЫ В СТРУКТУРЕ ОПОП..... | 4 |
| 3. СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ..... | 5 |
| 4. РАЗДЕЛЫ ДИСЦИПЛИНЫ И ВИДЫ УЧЕБНЫХ ЗАНЯТИЙ | 7 |
| 5. ТЕМАТИЧЕСКИЙ ПЛАН ДИСЦИПЛИНЫ | 8 |
| 6. ЛАБОРАТОРНЫЙ ПРАКТИКУМ..... | 10 |

1. ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ОСВОЕНИЯ ДИСЦИПЛИНЫ

Цель дисциплины – дать студентам необходимые знания, умения и навыки в области создания, стандартизации и оценки качества лекарственных средств (ЛС).

При этом **задачами** дисциплины являются:

- приобрести теоретические знания по основным закономерностям связи структуры и свойств лекарственных средств, способов их получения, качественного и количественного анализа, установления доброкачественности, прогнозирования возможных превращений в процессе хранения;
- сформировать умения организовывать и выполнять фармацевтический анализ всех видов лекарственных препаратов с использованием современных химических и физико-химических методов;
- приобрести умения и компетенции осуществлять контроль качества лекарственных средств в соответствии с государственными стандартами качества, законодательными и нормативными документами;
- сформировать умения проводить самостоятельную аналитическую, научно-исследовательскую работу и выполнять отдельные научно-исследовательские и научно-прикладные задачи по разработке новых методов и технологий в области фармации.

2. МЕСТО ДИСЦИПЛИНЫ В СТРУКТУРЕ ОПОП

Дисциплина относится к профессиональному и специальному циклу дисциплин, изучается в 6, 7, 8, 9 семестрах, является базовой в фармацевтическом образовании для профессиональных дисциплин. Основой для освоения фармацевтической химии являются знания, умения и готовности, полученные студентами при освоении дисциплин математического, естественнонаучного и медико-биологического цикла: общей и неорганической химии, физической и коллоидной химии, аналитической химии, органической химии, биологической химии, математики, физики.

3. ПЕРЕЧЕНЬ ПЛАНИРУЕМЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ОБУЧЕНИЯ ПО ДИСЦИПЛИНЕ (МОДУЛЮ), СООТНЕСЕННЫХ С ПЛАНИРУЕМЫМИ РЕЗУЛЬТАТАМИ ОСВОЕНИЯ ОПОП

| Код и наименование реализуемой компетенции | Перечень планируемых результатов обучения по дисциплине (модулю), соотнесенных с индикаторами достижения компетенций |
|---|---|
| ОПК-1 Способен использовать основные биологические, физико-химические, химические, математические методы для разработки, исследований и экспертизы лекарственных средств, изготовления лекарственных препаратов | Знать: нормативную документацию, регламентирующую производство и качество лекарственных препаратов в аптеках и на фармацевтических предприятиях; устройство и принципы работы современного лабораторного и производственного оборудования; Уметь: - планировать анализ ЛС в соответствии с их формой по нормативным документам и оценивать их качество по полученным результатам; декларирование качества ЛС; -интерпретировать результаты УФ- и ИК-спектрометрии для подтверждения идентичности ЛВ; -документировать проведение лабораторных и экспертных исследований, оформлять экспертное заключение Владеть: - навыками интерпретации результатов анализа лекарственных средств для оценки их качества |
| ПК -4 Способен участвовать в мониторинге качества, эффективности и безопасности лекарственных средств и лекарственного растительного сырья | Знать: основные требования к лекарственным формам и показатели их качества; декларирование лекарственных средств Уметь: планировать анализ лекарственных средств в соответствии с их формой по нормативным документам и оценивать их качество по полученным результатам; декларирование качества лекарственных средств Владеть: навыками интерпретации результатов анализа лекарственных средств для оценки их качества; - нормативной, справочной и научной литературой для решения профессиональных задач |

3. СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ

Основная:

1. Арзамасцев А.П., Фармацевтическая химия : учебное пособие / Под ред. А.П. Арзамасцева. - 2-е изд., испр. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 640 с. - ISBN 978-5-9704-0744-8 - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970407448.html>
2. Беликов Владимир Георгиевич. Фармацевтическая химия : учебник для фарм. ин-тов и фарм. фак. мед. ин-тов : в 2 ч. Ч. Общая фармацевтическая химия / Беликов Владимир Георгиевич. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : Высшая школа, 1993. - 432 с. - ISBN 5-06-003251-5 (в пер.)

Дополнительная:

3. Краснов Е.А., Фармацевтическая химия в вопросах и ответах / Е.А. Краснов, Р.А. Омарова, А.К. Бошкаева - М. :Литтерра, 2016. - 352 с. - ISBN 978-5-4235-0149-5 - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785423501495.html>
4. Плетенева Т.В., Фармацевтическая химия : учебник / под ред. Т. В. Плетеневой - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 816 с. - ISBN 978-5-9704-4014-8 - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970440148.html>
5. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии : учеб. пособие для фарм. вузов и фак. / под ред. А. П. Арзамасцева. - 3-е изд., перераб. и доп. - М. : Медицина, 2004. - 384 с. : ил. - (Учебная литература для студентов фармацевтических вузов и факультетов)

Учебно-методическая:

1. Руководство для лабораторно-практических работ по фармацевтической химии для студентов 3 курса специальности 33.05.01 "Фармация" [Электронный ресурс] : электрон. учеб. курс / О. В. Фролова [и др.]. - Электрон. текстовые дан. - Ульяновск :УлГУ, 2017. - 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). - (Электронный учебный курс)
URL^ <http://edu.ulsu.ru/courses/897/interface/>
2. Руководство для лабораторно-практических работ по фармацевтической химии для студентов 4 курса специальности 33.05.01 "Фармация" [Электронный ресурс] : электрон. учеб. курс / О. В. Фролова [и др.]. - Электрон. текстовые дан. - Ульяновск :УлГУ, 2017. - 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). - (Электронный учебный курс).
URL^ <http://edu.ulsu.ru/courses/894/interface/>
3. Практическое руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии для студентов V курса фармацевтического факультета. Контроль качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках. Часть I / С. И. Красиков, И. В. Михайлова, С. В. Морозова [и др.] ; под редакцией С. И. Красиков. — Оренбург : Оренбургская государственная медицинская академия, 2008. — 100 с. — ISBN 2227-8397. — Текст : электронный // Электронно-библиотечная система IPR BOOKS : [сайт]. — URL: <http://www.iprbookshop.ru/31832.html>
4. Руководство к лабораторно-практическим занятиям по фармацевтической химии для студентов III курса фармацевтического факультета. Часть 1 / С. И. Красиков, И. В. Михайлова, Л. А. Чеснокова [и др.] ; под редакцией С. И. Красиков. — Оренбург : Оренбургская государственная медицинская академия, 2007. — 97 с. — ISBN 2227-8397. — Текст : электронный // Электронно-библиотечная система IPR BOOKS : [сайт]. — URL: <http://www.iprbookshop.ru/31833.html>
5. Учебное пособие для подготовки студентов фармацевтического факультета к экзамену по фармацевтической химии за VII, VIII, IX учебные семестры / С. И. Красиков, И. В. Михайлова, С. В. Морозова [и др.] ; под редакцией С. И. Красиков. — Оренбург : Оренбургская государственная медицинская академия, 2008. — 40 с. — ISBN 2227-8397. — Текст : электронный // Электронно-библиотечная система IPR BOOKS : [сайт]. — URL: <http://www.iprbookshop.ru/31845.html>
6. Учебное пособие для самоподготовки студентов V курса фармацевтического факультета к итоговой госаттестации по фармацевтической химии (практические навыки) / С. И. Красиков,

- И. В. Михайлова, С. В. Морозова [и др.] ; под редакцией С. И. Красиков. — Оренбург : Оренбургская государственная медицинская академия, 2008. — 28 с. — ISBN 2227-8397. — Текст : электронный // Электронно-библиотечная система IPR BOOKS : [сайт]. — URL: <http://www.iprbookshop.ru/31846.html>
7. Фомина, М. В. Фармацевтическая биохимия : учебно-методическое пособие / М. В. Фомина, Е. В. Бибарцева, О. Я. Соколова. — Оренбург : Оренбургский государственный университет, ЭБС АСВ, 2015. — 109 с. — ISBN 978-5-7410-1303-8. — Текст : электронный // Электронно-библиотечная система IPR BOOKS : [сайт]. — URL: <http://www.iprbookshop.ru/54172.html>
- б) Программное обеспечение**
1. MicrosoftOffice
 2. ОС Windows Professional
 3. Антиплагиат ВУЗ
- в) Профессиональные базы данных, информационно-справочные системы**
1. **IPRbooks** [Электронный ресурс]: электронно-библиотечная система / группа компаний Ай Пи Эр Медиа . – Электрон. дан. - Саратов , [2019]. - Режим доступа: <http://www.iprbookshop.ru>.
 2. **ЮРАЙТ** [Электронный ресурс]: электронно-библиотечная система / ООО Электронное издательство ЮРАЙТ. - Электрон. дан. – Москва , [2019]. - Режим доступа: <https://www.biblio-online.ru>.
 3. **Консультант студента** [Электронный ресурс]: электронно-библиотечная система / ООО Политехресурс. - Электрон. дан. – Москва, [2019]. - Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru/pages/catalogue.html>.
 4. **КонсультантПлюс** [Электронный ресурс]: справочная правовая система. /Компания «Консультант Плюс» - Электрон. дан. - Москва :КонсультантПлюс, [2019].
 5. **База данных периодических изданий** [Электронный ресурс] : электронные журналы / ООО ИВИС. - Электрон. дан. - Москва, [2019]. - Режим доступа: <https://dlib.eastview.com/browse/udb/12>.
 6. **Национальная электронная библиотека** [Электронный ресурс]: электронная библиотека. - Электрон. дан. – Москва, [2019]. - Режим доступа: <https://нэб.рф>.
 7. **Электронная библиотека диссертаций РГБ** [Электронный ресурс]: электронная библиотека / ФГБУ РГБ. - Электрон. дан. – Москва, [2019]. - Режим доступа: <https://dvs.rsl.ru>.
 8. **Федеральные информационно-образовательные порталы:**
Информационная система Единое окно доступа к образовательным ресурсам. Режим доступа: <http://window.edu.ru>
Федеральный портал Российское образование. Режим доступа: <http://www.edu.ru>
 9. **Образовательные ресурсы УлГУ:**
Электронная библиотека УлГУ. Режим доступа : <http://lib.ulsu.ru/MegaPro/Web>
Образовательный портал УлГУ. Режим доступа : <http://edu.ulsu.ru>

4. РАЗДЕЛЫ ДИСЦИПЛИНЫ И ВИДЫ УЧЕБНЫХ ЗАНЯТИЙ

| Название тем и разделов | Всего | Виды учебных занятий | | | Форма текущего контроля знаний |
|---|-------|----------------------|---------------------|------------------------|---|
| | | Аудиторные занятия | | Самостоятельная работа | |
| | | лекции | Лабораторные работы | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Раздел I. Основы фармацевтического анализа | | | | | |
| Тема 1. Предмет и содержание фармацевтической химии. | 6 | 2 | 4 | - | Опрос, тест |
| Тема 2. Государственные принципы и положения, регламентирующие качество лекарственных средств. | 6 | 2 | 4 | - | Опрос, тест, отчет по лабораторной работе |
| Тема 3. Методы исследования ЛВ | 8 | 4 | 4 | - | Опрос, тест, решение ситуационных задач |
| Раздел II. Специальная фармацевтическая химия. | | | | | |
| Неорганические лекарственные средства | | | | | |
| Тема 4. Определение качества лекарственных веществ по внешнему виду, окраске, прозрачности и степени мутности, растворимости. | 8 | 2 | 4 | 2 | Опрос, тест, отчет по лабораторной работе |
| Тема 5. Определение подлинности неорганических ЛВ. | 8 | 2 | 4 | 2 | Опрос, тест, отчет по лабораторной работе |
| Тема 6. Определение примесей неорганических ионов в ЛВ. | 8 | 2 | 4 | 2 | Опрос, тест, отчет по лабораторной работе |
| Тема 7. Определение качества ЛВ по показателю "Количественное содержание" | 14 | 4 | 8 | 2 | Опрос, тест, решение ситуационных задач |
| Тема 8. Лекарственные средства элементов VII группы периодической системы элементов. Аргентометрия. | 14 | 4 | 4 | 2 | Опрос, тест, отчет по лабораторной работе |
| Тема 9. Фармацевтический анализ лекарственных веществ соединений элементов VI группы периодической системы Д.И. Менделеева | 14 | 4 | 6 | 2 | Опрос, тест, отчет по лабораторной работе |
| Тема 10. Лекарственные средства элементов III группы периодической системы элементов. Кислотно-основный метод титрования. | 10 | 4 | 4 | 2 | Опрос, тест, отчет по лабораторной работе |
| Тема 11. Лекарственные средства элементов II группы периодической системы элементов. Метод комплексонометрии. | 10 | 4 | 4 | 2 | Опрос, тест, отчет по лабораторной работе |
| Тема 12. Лекарственные средства серебра, меди, железа, платины. Радиофармацевтические препараты | 8 | 2 | 4 | 2 | Опрос, тест |
| Итого | 108 | 36 | 54 | 18 | |

5. ТЕМАТИЧЕСКИЙ ПЛАН ДИСЦИПЛИНЫ

Раздел I. Основы фармацевтического анализа

Тема 1. Предмет и содержание фармацевтической химии.

Фармацевтическая химия как наука. Объекты фармацевтической химии. Методология фармацевтической химии. Значение фармацевтической химии в подготовке провизора. Задачи фармацевтической химии и пути их решения совместно с химическими, медико-биологическими и другими дисциплинами. Место фармацевтической химии в комплексе фармацевтических наук.

Краткий исторический очерк развития фармацевтической химии как раздела фармации.

Источники и методы получения лекарственных средств: выделение из природного сырья; воспроизведение физиологически активных природных веществ; синтез на основе метаболитов и антиметаболитов; биосинтез; использование генной инженерии; тонкий органический синтез. Компьютерное моделирование и прогнозирование биологической активности новых соединений.

Тема 2. Государственные принципы и положения, регламентирующие качество лекарственных средств.

Нормативная документация и стандартизация лекарственных средств. Государственная фармакопея (ГФ), общие фармакопейные статьи (ОФС), фармакопейные статьи (ФС), фармакопейные статьи предприятий (ФСП). Законодательный характер фармакопейных статей. Общая характеристика нормативной документации (НД) (требования, нормы и методы контроля). Роль НД в повышении качества лекарственных средств.

Международные и региональные сборники унифицированных требований и методов испытаний лекарственных средств, европейская фармакопея, международная фармакопея ВОЗ и другие региональные и национальные фармакопеи.

Обеспечение качества лекарственных средств. Организация контроля качества лекарственных средств. Правила GMP. Контроль качества лекарственных средств на производстве (промышленные предприятия и аптеки). Контроль качества лекарственных средств в процессе хранения. Изучение сроков годности лекарственных средств.

Тема 3. Методы исследования лекарственных средств.

Фармакопейный анализ. Порядок отбора проб. Критерии фармакопейного анализа (избирательность, чувствительность, точность, время анализа, количество вещества).

Установление подлинности лекарственных средств по физическим константам (температуры плавления, температуры затвердевания, температуры кипения). Определение растворимости, степени белизны, плотности и вязкости лекарственных средств. Установление подлинности лекарственных средств с помощью инструментальных методов (поляриметрия, УФ- и ИК-спектроскопия, ГЖХ и ВЭЖХ, атомно-адсорбционная спектроскопия, масс-спектроскопия).

Оптические методы: УФ- и ИК-спектрофотометрия, ЯМР-спектроскопия, фотометрия в видимой области спектра, рефрактометрия, поляриметрия. Методы, основанные на испускании излучения: фотометрия пламени, флуориметрия.

Хроматографические методы: ТСХ, газо-жидкостная хроматография (ГЖХ) и высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), электрофорез.

Современные тенденции в развитии фармацевтического анализа.

Раздел II. Специальная фармацевтическая химия.

Неорганические лекарственные средства Классификация неорганических лекарственных средств. Сравнительная оценка требований к качеству лекарственных средств неорганической природы.

Общая схема изучения групп и отдельных лекарственных соединений в курсе фармацевтической химии.

Приводится схема подхода к изучению отдельных классов соединений:

1. Принадлежность к химическому классу или группе – химическая структура, номенклатура.
2. Предпосылки для применения в медицине в историческом аспекте.
3. Источники и способы получения.

4. Задачи по совершенствованию качества за счет способов получения и применения новых методов анализа.

5. Физические, химические, физико-химические и фармакологические свойства веществ во взаимосвязи со структурой.

6. Выбор методов для оценки качества. Требования к качеству в связи с получением, применением, характером лекарственной формы и стабильностью. Возможность определения лекарственных веществ и их метаболитов в биологических жидкостях.

7. Стандартизация. Фармакопейные требования, обоснование норм и методов, включенных в нормативную документацию. Обращение с лекарственными средствами и их хранение.

ВСЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ИЗУЧАЮТСЯ ПО ВЫШЕПРИВЕДЕННОЙ СХЕМЕ, ПОЭТОМУ В ДАЛЬНЕЙШЕМ ТЕМЫ ВКЛЮЧАЮТ ТОЛЬКО НАЗВАНИЕ ГРУПП СОЕДИНЕНИЙ И СПИСКА ИЗУЧАЕМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.

Тема 4. Определение подлинности неорганических ЛВ. Групповые и специфические химические реакции идентификации ЛС. Субъективные и объективные критерии, используемые для определения подлинности лекарственного средства. ОФС «Общие реакции на подлинность». Химические методы установления подлинности. Реакции на катионы, анионы, функциональные группы и их использование для качественного анализа лекарственных средств.

Тема 5. Определение примесей неорганических ионов в ЛВ.

Методы испытания на чистоту. Возможные причины появления примесей, их природа и характер. Унификация и стандартизация испытаний. Приемы установления содержания примесей, основанные на степени чувствительности химических реакций (эталонный и безэталонный способы). Способы количественной и полуколичественной оценки содержания примесей. Развитие требований в отношении испытаний на чистоту лекарственных средств. Количественное определение примесей (химические, физические, физико-химические методы)

Тема 6. Определение качества ЛВ по показателю "Количественное содержание"

Методы количественного анализа лекарственных средств. Предпосылки для выбора метода, позволяющего провести оценку содержания лекарственного средства по функциональным группам, характеризующим его свойства. Особенности количественного анализа фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов.

Весовой анализ (гравиметрия). Титриметрический метод анализа в водных и неводных средах.

Метод кислотно-основного титрования в водных и неводных средах, комплексометрия, аргентометрия, броматометрия, иодометрия, нитритометрия. Определение азота в органических соединениях.

Тема 7. Лекарственные средства элементов VII группы периодической системы элементов. Аргентометрия.

Йод, его спиртовые растворы, калия и натрия хлориды, бромиды, иодиды, натрия фторид, кислота хлороводородная.

Тема 8. Фармацевтический анализ лекарственных веществ соединений элементов VI группы периодической системы Д.И. Менделеева.

Кислород, вода очищенная, вода для инъекций, раствор водорода пероксида, гидроперит; натрия тиосульфат, натрия гидрокарбонат, лития карбонат.

Тема 9. Лекарственные средства элементов III группы периодической системы элементов. Кислотно-основный метод титрования.

Алюминия гидроксид, алюминия фосфат, кислота борная, натрия тетраборат, висмута нитрат основной.

Тема 10. Лекарственные средства элементов II группы периодической системы элементов. Метод комплексометрии.

Бария сульфат для рентгенокопии, кальция хлорид, магния сульфат.

Тема 11. Лекарственные средства серебра, меди, железа, платины: серебра нитрат, колларгол (серебро коллоидное), протаргол (серебра протеинат), меди сульфат, железа(II) сульфат, комплексное соединение железа мальтофер, цисплатин. Радиофармацевтические препараты: предпосылки применения радиоактивных веществ в диагностических и лечебных

целях; особенности стандартизации радиофармацевтических средств; натрия о-иодгипшурат.

6. ЛАБОРАТОРНЫЙ ПРАКТИКУМ

ОБЩИЕ УКАЗАНИЯ К ЛАБОРАТОРНО-ПРАКТИЧЕСКИМ ЗАНЯТИЯМ.

Целью практических занятий по фармацевтической химии является закрепление теоретических знаний студентов и приобретение ими практических навыков в области фармацевтического анализа.

Практические занятия включают в себя:

1. Входной опрос по теме занятия.
2. Экспериментальную работу.
3. Составление отчета и его защита.

Каждое занятие содержит контрольные вопросы и ситуационные задачи для самостоятельного решения.

Входной опрос может проводиться как в письменной, так и в устной форме. Письменный контроль включает в себя тестовые задания или теоретический опрос с решением ситуационных задач. Устный контроль проводится с группой студентов и включает их ответы у доски, в том числе и по решению ситуационных задач.

В ходе экспериментальной работы студенты должны руководствоваться следующими требованиями:

Получив субстанцию, студенты в соответствии должны провести оценку качества субстанции по показателям указанным в практическом занятии.

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

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

До извлечения таблеток студент должен оценить соответствие упаковки и маркировки препарата требованиям ФС (ФСП). В случае получения препарата на анализ в нерасфасованном виде 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 XIII, ОФС.1.4.2.0009.15 "Однородность массы дозированных лекарственных форм (см. Приложение 1).

Для проведения качественного и количественного анализа действующего вещества в ступке тщательно растирают таблетки в количестве, указанном в задании.

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, рН раствора, подлинность, количественное определение действующего вещества (или действующих веществ), маркировка ампул, упаковка**. Другие показатели (механические включения, стерильность, пирогенность, посторонние примеси) рассматриваются ознакомительно.

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 сухую коническую колбу емкостью 100 мл и с полученным раствором провести остальные испытания: определить прозрачность и (или) цветность, рН раствора, провести реакции подлинности и количественное определение действующего вещества. Расчет содержания действующего вещества в препарате производится в граммах в 1 мл раствора.

В отчете обязательно должны быть отображены следующие пункты:

1. Название темы практического занятия.
2. МНН, русское и химическое название и структурная формула анализируемых лекарственных веществ.
3. Описание методик анализа с химизмом происходящих реакций, в случае количественного определения указанием всех необходимых данных для расчетов и сами расчеты.
4. Результаты наблюдений по заданиям практического занятия.
5. Протокол анализа лекарственного вещества или лекарственной формы (в протоколе анализа расчеты и химизмы реакций не указываются).
6. Журнал регистрации результатов внутриаптечного контроля (для лекарственных форм изготавливаемых в аптеке).

Тема 1,2. Введение в фармацевтическую химию
Предмет и содержание фармацевтической химии.
Государственные принципы и положения, регламентирующие качество
лекарственных средств

Цель: Ознакомиться со структурой отечественной и зарубежных фармакопей и общими подходами к определению качества лекарственных средств по показателю «подлинность».

1. Знакомство с правилами безопасной работы в химической лаборатории.

Перед началом работы в лаборатории контроля качества ЛС необходимо ознакомиться с правилами безопасной работы в лаборатории

2. Вопросы для обсуждения на семинаре.

1. Особенности фармацевтической терминологии: лекарственное (действующее) вещество (ЛВ), лекарственное средство (ЛС), готовая лекарственная форма (ГЛФ), лекарственный препарат (ЛП), нормативная документация (НД), фармакопейная статья предприятия (ФСП), Государственная Фармакопея (ГФ), Европейская фармакопея (Eur.Ph), фармакопея Великобритании (BP), фармакопея США (USP), фармакопея Японии (JP), государственный отраслевой стандарт (ГОСТ), технические условия (ТУ), международное непатентованное название лекарственного средства (МНН), фармацевтический анализ, фармакопейный анализ, контроль качества, подлинность, чистота, допустимые и недопустимые примеси, стандартизация, сертификация/декларирование, аккредитация аналитической лаборатории.

2. Общее и различие в структуре фармакопей различных стран.

3. Содержание общих фармакопейных статей.

4. Содержание «частных» фармакопейных статей.

5. Групповые химические реакции при фармакопейном анализе (кислотно-основные взаимодействие, окислительно-восстановительные реакции, реакции осаждения, реакции комплексообразования, реакции образования красителей, гидролиз, пиролиз и др.).

Одна из важнейших задач фармацевтической химии – контроль качества лекарственных средств – отражена в определении фармацевтической химии как науки:

Фармацевтическая химия – наука о способах получения, физико-химических свойствах, механизмах биотрансформации лекарственных веществ и химических превращениях при их хранении; а также методах контроля качества фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов.

Основным нормативным документом, регламентирующим фармацевтический анализ в Российской Федерации и других странах, является Фармакопея. В РФ - это Государственная Фармакопея (ГФ РФ).

В странах Евросоюза действует Европейская фармакопея (Eur.Ph), в США – USP, Великобритании – BP и Японии – JP и др.. Кроме того, известна фармакопея, которую издает Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ, WHO) – Международная фармакопея (The International Pharmacopoeia).

Фармакопея – это официальное руководство, носящее законодательный характер.

Фармакопея содержит стандарты и обязательные нормы показателей качества при производстве лекарственных средств и проведении фармакопейного анализа фармацевтических субстанций и лекарственных форм: описание свойств, методов установления подлинности, чистоты, определения содержания действующего вещества и требования к хранению. Выполнение изложенных норм и требований Фармакопеи в сочетании с исполнением требований стандарта GMP обеспечивает надлежащее качество лекарственных субстанций и фармацевтических препаратов (готовых лекарственных форм).

Структура Фармакопеи. Отдельные разделы Фармакопеи называются фармакопейными статьями.

Общие фармакопейные статьи (ОФС) содержат описание методов контроля качества ЛС, основные нормативные требования к готовым лекарственным формам (мази, таблетки, порошки, суппозитории, экстракты и др.). Отдельные ОФС посвящены определению

температуры плавления, плотности, прозрачности и цветности растворов ЛС, растворимости субстанций, описанию сущности методов анализа.

Фармакопейная статья («частная» ФС) содержит перечень показателей и методов контроля качества конкретных лекарственных субстанций (иногда готовых лекарственных форм). Этот перечень включает описание оценки подлинности, чистоты (пределы содержания допустимых примесей), количественного определения содержания действующего вещества в ЛС.

Кроме того, предприятие, выпускающее ЛС, может создавать так называемую *фармакопейную статью предприятия* (ФСП) – это стандарт качества ЛС, содержащий перечень показателей и методов контроля качества, учитывающий конкретную технологию данного предприятия.

Унификацию требований при производстве и контроле качества ЛС называют «гармонизацией». Это понятие относится и к содержанию фармакопей. Целью гармонизации фармакопейных статей является разработка таких взаимозаменяемых методов и условий, чтобы подтверждение соответствия с использованием ФС одной из фармакопей, гарантировало получение того же результата при работе с ФС другой фармакопей. Гармонизация особенно важна в настоящий период, когда для ЛС практически не существует межгосударственных границ, т.е. субстанции и вспомогательные вещества, как и лекарственные формы, не «принадлежат» одной стране, а напротив, география их разработки, получения и реализации постоянно расширяется, охватывая различные страны.

Лабораторная работа №1

Сравнительный анализ ФС фармакопей различных стран

Проведите сравнительный анализ ФС «Калия йодид» по ГФ, Eur.Ph.

Результаты оформите в виде таблицы:

| Лабораторная работа № 1 Сравнительный анализ ФС «Калия йодид» | | | |
|---|-------|--------|-----|
| «__» _____ 201... __ г_ | | | |
| Разделы ФС | ГФ РФ | Eur.Ph | USP |
| Название ЛС в соответствии с требованиями IUPAC, синонимы | | | |
| Латинское название ЛС | | | |
| Химическая формула | | | |
| Реакции подлинности (идентификация действующего вещества в субстанции или фармацевтическом препарате) | | | |
| Чистота ЛС (перечислить допустимые и недопустимые примеси; указать методы их определения) | | | |
| Количественное определение (записать уравнения химически реакций) | | | |
| Условия хранения | | | |
| Терапевтическое применение | | | |
| Выводы (сходство и различие в фармакопейном анализе) | | | |

Тема 4. Определение качества лекарственных веществ по внешнему виду, окраске, прозрачности и степени мутности, растворимости

Цель: Изучить фармакопейные требования к оценке чистоты лекарственных средств.

В отличие от химического анализа вещества классифицируют по степени очистки как «чистые», «чистые для анализа», «химически чистые», «особо чистые», «хроматографически чистые». Фармацевтические субстанции должны соответствовать «фармакопейному качеству», т.е. показателям нормативной документации (НД).

В ФС для разных субстанций, как правило, используют следующие показатели чистоты ЛС: внешний вид, растворимость, температура плавления/кипения, pH раствора субстанции, удельный показатель светопоглощения, показатель преломления, удельное вращение, результаты хроматографирования в тонком слое сорбента и др. Несоответствие по одному из показателей, предусмотренных НД, указывает на ненормированное содержание примесей и недопустимость использования ЛС.

Температура плавления. Как известно, химически чистое вещество имеет строго определенную температуру плавления (плавится в точке). В соответствии с законом Рауля присутствие второго компонента (примеси) в системе понижает температуру плавления лекарственного вещества. Поскольку лекарственные вещества «фармакопейного качества» содержат допустимые примеси, то они плавятся не в «точке», а в интервале температур. Для большинства ЛВ интервал температуры плавления (затвердевания) составляет около 2°. Иногда температура плавления субстанций имеет допустимый интервал в 4°. Это характерно, например, для бензодиазепинов, характеризующихся полиморфизмом.

Для субстанций, которые плавятся с разложением, обычно указывается температура начала разложения или резкого изменения вида.

Для жидких лекарственных веществ определяют температуру кипения (температурные пределы перегонки). *Температура кипения* должна соответствовать интервалу, приведенному в частной фармакопейной статье. Более широкий температурный интервал свидетельствует о превышении допустимого содержания примесей.

Во многих ФС приведены допустимые значения *плотности, вязкости*, дополнительно подтверждающие подлинность и чистоту ЛС.

Присутствие примесей в фармацевтической субстанции может повлиять на растворимость, снижая или повышая ее в зависимости от природы примеси. Фармакопеи нормируют такой показатель качества ЛС, как *растворимость в различных растворителях*.

Критерием чистоты ЛС могут служить такие физические константы, как *показатель преломления света n* в растворе испытуемого вещества (*рефрактометрия*), *угол вращения плоскости поляризованного света α* (*поляриметрия*), *удельный коэффициент экстинкции $E_{1cm}^{1\%}$* (спектроскопия) и др.

Показателем преломления (n) называют отношение скорости распространения света в вакууме к скорости распространения света в испытуемом веществе (абсолютный показатель преломления). На практике определяют так называемый относительный показатель преломления, т.е. отношение скорости распространения света в воздухе к скорости распространения света в испытуемой пробе. Показатель преломления зависит от температуры и длины волны света, при которой проводят определение. При повышении температуры величина показателя преломления уменьшается, при понижении - увеличивается. В растворах показатель преломления зависит также от концентрации вещества и природы растворителя.

В интервале концентраций, в котором соблюдается линейная зависимость между показателем преломления и концентрацией, содержание вещества можно вычислить по формуле:

$$X = \frac{n - n_0}{F}$$

где X - концентрация раствора;

n - показатель преломления раствора;

n_0 – показатель преломления растворителя (для воды при $T=20^\circ\text{C}$ $n=1,3330$),

F – величина прироста показателя преломления (рефрактометрический фактор) при увеличении концентрации на 1%.

Значения рефрактометрического фактора устанавливают экспериментально. Их можно найти в справочных рефрактометрических таблицах.

В трехкомпонентных смесях содержание двух лекарственных веществ определяют титриметрическим методом, а содержание третьего компонента ($c_x, \%$) устанавливают измерением показателя преломления n раствора многокомпонентной смеси. Расчет проводят по формуле:

$$c_x = \frac{[(n - n_0) - c_1 F_1 - c_2 F_2]}{F_x}$$

где n - показатель преломления анализируемого раствора; n_0 - показатель преломления растворителя при той же температуре; c_1 и c_2 - концентрации ингредиентов смеси, установленные титриметрически, %; F_1 и F_2 – соответствующие им факторы; F_x – фактор показателя преломления компонента, содержание которого определяют рефрактометрически.

Приборы, применяемые для определения показателя преломления, называются рефрактометрами. Если определение проводится при температуре $(20 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ и длине волны линии D спектра натрия (589,3 нм), показатель преломления обозначается индексом n_D^{20} .

Точность измерения показателя преломления должна быть не ниже $\pm 2 \times 10^{-4}$. Рефрактометры юстируют по эталонным жидкостям, прилагаемым к приборам, или дистиллированной воде, для которой $n_D^{20} = 1,3330$.

Для оценки чистоты оптически активной субстанции определяют экспериментально угол вращения плоскости поляризации монохроматического света α при прохождении через раствор оптически активного вещества. Величина α , измеряемая в угловых градусах, может быть положительной и отрицательной в зависимости от хиральной природы вещества. Угол вращения зависит от: длины волны λ излучения, от толщины l слоя (длины трубки), природы вещества и растворителя, концентрации и температуры. Для количественной характеристики используют величину **удельного вращения** $[\alpha]_D^{20}$, которую рассчитывают для поляриметрической трубки длиной в 1 дм и при содержании оптически активного вещества 1 г/мл. Если нет специальных указаний, определение удельного вращения проводят при температуре $(20 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ и при длине волны линии D спектра натрия (589,3 нм).

Величину удельного вращения рассчитывают по одной из следующих формул.

Для растворов веществ:

$$[\alpha] = \frac{\alpha \times 100}{l \times c}$$

где α - измеренный угол вращения в градусах; l - толщина слоя в дециметрах; c - концентрация раствора, выраженная в граммах вещества на 100 мл раствора.

Для жидких веществ, например, масел, растворителей, глицерина, расчетная формула имеет вид:

$$[\alpha] = \frac{\alpha}{l \times \rho}$$

где ρ – плотность жидкого вещества в граммах на 1 мл.

Угол вращения измеряют на приборе, который называется поляриметр.

В фармацевтическом анализе для идентификации и оценки чистоты ЛС применяют методы **спектрофотометрии**. При этом проводят анализ как окрашенных, так и бесцветных соединений, по избирательному поглощению монохроматического излучения в видимой, ультрафиолетовой и инфракрасной областях спектра. Природа полос поглощения в ультрафиолетовой и видимой областях спектра связана с электронными переходами в поглощающих молекулах и ионах (электронные спектры); в инфракрасной области – с

квантовыми переходами между колебательными уровнями энергии молекул (колебательные спектры).

Распространенная в настоящее время аппаратура позволяет измерять ультрафиолетовые спектры в области от 190 до 380 нм, видимые - от 380 до 780 нм, инфракрасные спектры - от 780 до 40000 нм (40 мкм) (Методы экспресс-спектрофотометрии).

В основе *спектрофотометрических* измерений и расчетов лежит основной закон светопоглощения Бугера–Ламберта–Бэра, отражающий зависимость поглощения света от концентрации исследуемого раствора:

$$A = E_{1\text{см}}^{1\%} \cdot c \cdot l,$$

где A — абсорбция (поглощение, погашение, экстинкция), $E_{1\text{см}}^{1\%}$ — удельный коэффициент экстинкции, численно равный поглощению раствора с концентрацией $c = 1$ г/100 мл при длине поглощающего слоя $l = 1$ см), c — концентрация раствора, г/100 мл, l — толщина светопоглощающего слоя, см.

Для оценки чистоты используют также такие фармакопейные показатели, как *цветность* и *прозрачность (мутность)* жидких ЛС. Оценка этих показателей проводится путем визуального или инструментального сравнения их с *эталоном цветности и мутности*. Присутствие примесей может повлиять на каждый из этих показателей.

Окраску жидкостей определяют визуально путем сравнения с соответствующими эталонами (см. Приложение 3).

Используя систему эталонов цветности можно определить окраску ЛС. Исследуемые жидкости и эталоны берут для сравнения в равных количествах. Окраска исследуемого образца должна быть идентична эталону или только приближаться к отмеченной окраске, не превышая ее по интенсивности, но несколько отличаясь от нее по тону. Испытания проводят в одинаковых пробирках из бесцветного, прозрачного, нейтрального стекла с внутренним диаметром около 12 мм, используя равные объемы – 2,0 мл испытуемой жидкости и воды, или растворителя, или эталона сравнения, описанного в статье.

В некоторых частных статьях для определения примесей органических веществ рекомендовано проводить оценку интенсивности окраски после добавлении к пробе концентрированной серной кислоты. В результате окисления примесей могут образоваться окрашенные продукты. Интенсивность полученной окраски не должна превышать интенсивность окраски соответствующего эталона цветности, номер которого указан в ФС.

Жидкость, которая должна быть бесцветной, рассматривают сверху через весь слой жидкости на матово - белом фоне. **Бесцветными** считаются жидкости, если их окраска не отличается от воды (в случае растворов – от соответствующего растворителя) или выдерживают сравнение с эталоном В9, т.е. должны быть окрашены не более интенсивно, чем эталон В9.

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

Испытание проводят в пробирках с притертой пробкой из прозрачного бесцветного стекла с внутренним диаметром около 15 мм. Для сравнения берут равные объемы эталона и испытуемой жидкости (5 или 10 мл). Испытание проводят при освещении электрической лампой матового стекла мощностью 40 Вт на черном фоне при вертикальном расположении пробирок через 5 мин после приготовления эталона (рис. 3).

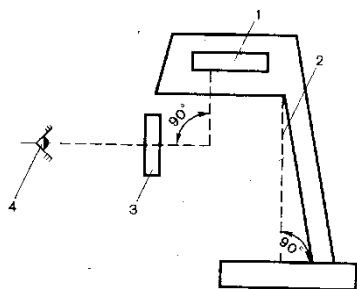


Рисунок 3. Схема просмотра прозрачности и степени мутности жидкостей:
1 - источник света; 2 - экран; 3 - зона контроля; 4 - глаз.

Испытуемую жидкость считают **прозрачной**, если она по прозрачности не отличается от воды или растворителя, используемого при приготовлении испытуемой жидкости, или выдерживает сравнение с эталоном I, т.е. ее опалесценция (мутность) не превышает опалесценцию (мутность) эталона I при просмотре (см. рис.3).

Эталонами для определения степени мутности служат взвеси из гидразина сульфата и гексаметилентетрамина, приготовление которых подробно описано в общей ФС «Прозрачность и степени мутности жидкостей».

Определение степени мутности окрашенных жидкостей производят в компараторе. Часть испытуемой жидкости фильтруют через бумажный фильтр. В компараторе (сравнивающее устройство) помещают рядом пробирки с фильтрованной и нефилтрованной жидкостями; позади пробирки с нефилтрованной жидкостью ставят пробирку с растворителем, позади пробирки с фильтрованной жидкостью помещают последовательно пробирки с соответствующими эталонами мутности до появления мути, сходной с мутью нефилтрованной жидкости. Пробирки просматривают при подсвечивании электрической лампой 40 Вт.

Вопросы и ситуационные задачи для входного контроля

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

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

4. При каких температурах проводят испытание на растворимость?
5. Напишите формулу для расчета содержания влаги в лекарственном веществе при использовании метода высушивания (X).
6. Когда при высушивании постоянная масса лекарственного вещества считается достигнутой?
7. Сколько эталонов окраски приведено в ГФ? Как они готовятся?
8. В каком документе указана температура, при которой проводят высушивание лекарственного вещества?
9. 10% водный раствор калия иодида по ГФ должен быть бесцветным. Как это доказать?
10. При определении потери в массе при высушивании пероксида магния масса бюкса - 18,3176 г; масса бюкса с навеской вещества до высушивания - 18,8342 г, после высушивания; 1^{оc} взвешивание - 18,8086 г, 2^{оc} взвешивание - 18,8084 г. Рассчитайте потерю в массе при высушивании магния пероксида(%). Соответствует ли она требованиям фармакопей (не более 4,52 %)?
11. При определении потери в массе при высушивании пероксида магния масса бюкса - 18,3176 г; масса бюкса с навеской вещества до высушивания - 18,8342 г, после высушивания; 1^{оc} взвешивание - 18,8086 г, 2^{оc} взвешивание - 18,8084 г. Рассчитайте потерю в массе при высушивании магния пероксида(%). Соответствует ли она требованиям фармакопей (не более 4,52 %)?
12. Как проводят качество лекарственного вещества по показателю «Описание» в соответствии с требованиями ГФ?
13. Какие жидкости по ГФ считаются прозрачными и какие бесцветными?

Лабораторная работа №2

Определение растворимости ЛВ по ГФ

Каждый студент получает для анализа образец. Необходимо:

1. Оценить качество субстанции по показателям “Описание” и “Растворимость”.
2. Провести определение показателя “Прозрачность”.
3. Оформить результат

Описание и растворимость некоторых лекарственных веществ

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

Тема 5: Определение подлинности неорганических лекарственных веществ.

Цель занятия:

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

Объекты исследования: см. табл.1.

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

Конкретные задачи занятия:

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

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

Знать:

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

Уметь:

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

Лабораторная работа № 3

Общие методы определения качества лекарственных средств неорганического происхождения: Испытание на подлинность.

Задание на занятие:

Каждый студент получает для анализа образец. Необходимо:

1. Оценить качество субстанции по показателям “Подлинность”.
2. Выполнить общие реакции на подлинность неорганических веществ (см. Приложение 4).
3. Результаты оформить в виде таблицы 1.

Вопросы для самоконтроля

1. Основные правила техники безопасности при работе в химической лаборатории.
2. Основные приемы оказания первой медицинской помощи при химических, термических ожогах, поражениях электротоком, порезах, ингаляционных воздействиях токсикантов.
3. Фармацевтическая химия как наука, фармацевтическая терминология: лекарственное средство, лекарственная форма, лекарственный препарат.
4. Структура Государственной фармакопеи X и XIII изданий, их значение для оценки качества лекарственных средств.
5. Нормативная документация (НД), фармакопейные статьи предприятий (ФСП), регламентирующие качество лекарственных средств.
6. Опишите пробы и реакции идентификации катионов калия, натрия, аммония, магния, кальция, железа (реактивы, условия, эффекты реакций). Напишите соответствующие уравнения

химических реакций.

7. Опишите реакции идентификации анионов: хлоридов, бромидов, иодидов, сульфатов, фосфатов, нитритов, нитратов, (реактивы, условия, эффекты реакций). Напишите соответствующие уравнения химических реакций.

Таблица 1. Образец оформления протокола занятия по общим методам определения качества лекарственных средств неорганического происхождения.
Реакции на подлинность.

ДАТА.....
ТЕМА ЗАНЯТИЯ.....

| п/п | Катион/ анион | Испытуемое лекарственное средство | Краткая методика идентификации | Уравнение химической реакции | Наблюдаемый эффект |
|-----|---------------|-----------------------------------|--------------------------------|------------------------------|--------------------|
| | | | | | |

Варианты заданий для самостоятельной работы

1. Аммония хлорид
2. Магния сульфат
3. Кальция хлорид
4. Калия йодид
5. Натрия бромид
6. Цинка сульфат
7. Натрия хлорид

Контрольные вопросы и ситуационные задачи

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

Тема 6: Определение примесей неорганических ионов в лекарственных веществах

Цель занятия:

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

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

Объекты исследования приведены в табл.1

Конкретные задачи занятия:

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

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

Знать:

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

Уметь:

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

Задание на занятие:

Каждый студент получает для анализа образец. Необходимо:

1. Провести определение пределов содержания допустимых примесей (см. Приложение 3).
2. Результаты оформить в виде табл. 2

Анализ примесей в лекарственных веществах

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

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

Источники примесей в лекарственных веществах - это технологический процесс получения (качество исходного сырья, растворители, аппаратура, полупродукты синтеза), окружающая среда, упаковка. Примеси появляются в ЛС и при их хранении (под действием O₂, CO₂, влаги, света и других факторов).

В частной статье на каждое ЛС приведен перечень показателей, по которым устанавливается его чистота. Несоответствие лекарственного вещества хотя бы одному из

предусмотренных НД показателей указывает на изменение его качества, наличие или появление примесей в процессе хранения.

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

В ГФ XIII имеется общая статья «Испытания на чистоту и допустимые пределы примесей», в которой приведены унифицированные методики для определения примесей хлорид-ионов, сульфат-ионов, ионов аммония, кальция, железа, цинка, тяжелых металлов, мышьяка (см. Приложение 1). Приготовление испытуемых растворов на примесные соединения проводится по методикам частных ФС.

Испытания на чистоту и допустимые примеси

Определение примесей в лекарственных средствах и оценку их содержания проводят путем сравнения с эталонными растворами, устанавливающими предел содержания данной примеси, после проведения реакции. Окраска или опалесценция/муть испытуемого раствора должна быть не интенсивнее окраски или опалесценции/мути эталонного раствора.

Общие замечания

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

2. Пробирки, в которых проводят наблюдения, должны быть бесцветными и одинакового диаметра (около 1,5 см, если не указано иначе).

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

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

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

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

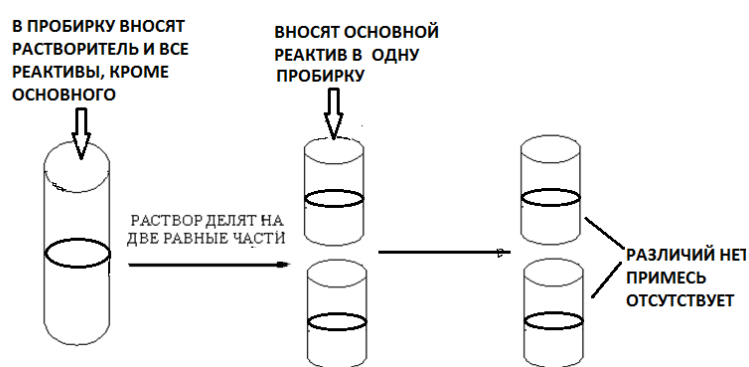
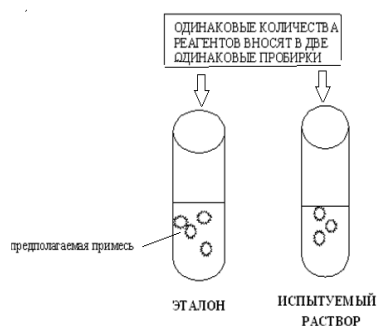
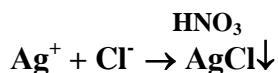


Рисунок 1. Схема определения допустимой примеси

Рисунок 2. Схема определения недопустимой примеси.

Испытание на хлориды

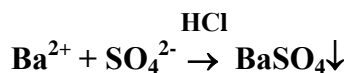
К 10 мл раствора испытуемого ЛС, приготовленного, как указано в соответствующей частной статье, добавляют 0,5 мл азотной кислоты, 0,5 мл 2 % раствора нитрата серебра, перемешивают и через 5 мин сравнивают с эталоном, состоящим из 10 мл эталонного раствора (0,002 мг/мл) и такого же количества реактивов, какое добавлено к испытуемому раствору.



Предел обнаружения хлорид-иона — 0,1 мкг в 1 мл раствора.

Испытание на сульфаты

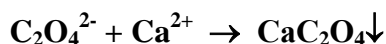
К 10 мл раствора испытуемого ЛС, добавляют 0,5 мл разведенной хлороводородной кислоты и 1 мл раствора хлорида бария, перемешивают и через 10 мин сравнивают с эталоном, состоящим из 10 мл эталонного раствора (0,01 мг/мл) и такого же количества реактивов, какое добавлено к испытуемому раствору. Мутность, появившаяся в испытуемом растворе, не должна превышать мутность эталона.



Предел обнаружения сульфат-иона – 3 мкг в 1 мл раствора.

Испытание на соли кальция

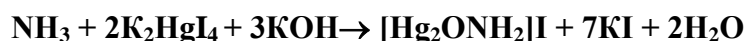
К 10 мл раствора испытуемого препарата, приготовленного как указано в соответствующей частной статье, добавляют 1 мл 10 % раствора хлорида аммония, 1 мл 10 % раствора аммиака и 1 мл раствора оксалата аммония, перемешивают и через 10 мин сравнивают с эталоном, состоящим из 10 мл эталонного раствора (0,03 мг/мл) и такого же количества реактивов, какое добавлено к испытуемому раствору. Помутнение испытуемого раствора не должно быть больше, чем в эталонном растворе.



Предел обнаружения ионов кальция - 0,0035 мг (3,5 мкг) в 1 мл раствора.

Испытание на соли аммония

Метод 1. К 10 мл раствора испытуемого препарата добавляют 0,15 мл реактива Несслера, перемешивают и через 5 мин сравнивают с эталоном, состоящим из 10 мл эталонного раствора (0,002 мг/мл) и количества реактива, которое было добавлено к испытуемому раствору. Окраска, появившаяся в испытуемом растворе, не должна превышать окраску эталона.



Предел обнаружения иона аммония - 0,3 мкг в 1 мл раствора.

Лабораторная работа №4

Анализ примесей в лекарственных веществах

Таблица 1

Условия проведения испытаний на содержание допустимых примесей

| Лекарственное вещество | Допустимое содержание примеси, % (по НД) | Условия приготовления растворов |
|---------------------------|--|---|
| Ацетилсалициловая кислота | Хлоридов не более 0,004 | 1,5 г субстанции взбалтывают в течение 2 мин. с 30 мл воды и фильтруют. |
| | Сульфатов не более 0,02 | 10 мл фильтрата, полученного в испытании на Хлориды, должны выдерживать испытание на сульфаты |
| Магния сульфат | Хлоридов не более 0,004 | 2 г субстанции растворяют в воде и разбавляют водой до 20 мл. К 5 мл раствора, прибавляют 5 мл воды. Раствор должен выдерживать испытание на хлориды |
| Никотиновая | Хлориды не более | 0,25 г субстанции растворяют в 25 мл воды. |

| | | |
|-------------------------|--|--|
| кислота | 0,02 Сульфатов не более 0,02 | 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. |
| Парацетамол | Хлоридов не более 0,01 Сульфатов не более 0,05 | 0,5 г субстанции встряхивают в течение 2 мин. с 25 мл воды и фильтруют. 10 мл фильтрата, полученного в испытании на Хлориды, должны выдерживать испытание на сульфаты. |
| Натрия бензоат | Хлоридов не более 0,02 Сульфатов не более 0,02 | 0,1 г препарата растворяют в 5 мл воды, прибавляют 5 мл 95% спирта 0,5 г препарата растворяют в 4,5 мл воды, прибавляют 5 мл 95% спирта и 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведенной |
| Натрия хлорид | Сульфатов не более 0,005 | 2 г препарата растворяют в 10 мл воды очищенной |
| Калия йодид | Сульфатов не более 0,01 | 1 г препарата растворяют в 10 мл воды очищенной |
| Натрия салицилат | Хлоридов не более 0,004 Сульфатов не более 0,02 | 0,5 г препарата растворяют в 5 мл воды очищенной, прибавляют 5 мл ацетона |

Таблица 2
Результаты испытания на содержание допустимых примесей

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

Вопросы и ситуационные задачи для входного контроля

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

8. Рассчитайте навеску для приготовления 250 мл эталонного раствора хлор-иона. 0,002 мг хлор-иона в 1 мл раствора дают по реакции с реагентом хорошо заметную опалесценцию.
9. Рассчитайте навеску для приготовления 1000 мл эталонного раствора цинк-иона. 0,005 мг цинк-иона в 1 мл раствора дают по реакции с реагентом хорошо заметную муть.
10. По фармакопейной статье в натрия хлориде реакция на примесь ионов калия с раствором винной кислоты должна быть отрицательной. В другом веществе — кальция хлориде — допускается содержание примеси солей щелочных металлов, в том числе и калия. Чем можно это объяснить?
11. При количественном определении натрия салицилата установлено, что содержание его равно 100%. Есть ли необходимость в этом случае проводить определение примесей или результаты количественного определения являются доказательством достаточной степени чистоты лекарственного вещества?

Контрольные вопросы и ситуационные задачи

1. Каковы причины и источники загрязнения веществ?
2. Могут ли примеси оказать влияние на результаты испытания подлинности и количественного определения лекарственных веществ? Ответ поясните.
3. Каковы общие требования к выполнению испытаний на наличие примеси?
4. Какие испытания на примеси вынесены в общую статью ГФ XII?
5. Можно ли с помощью методик, рекомендованных ГФ XII, судить о количестве содержания примеси в лекарственных веществах? Ответ поясните.
6. Почему необходимо делать выдержку во времени при выполнении испытаний на чистоту?
7. Как готовят эталоны для определения примесей неорганических ионов в лекарственных веществах? Приведите примеры.
8. При испытании доброкачественности кислоты ацетилсалициловой устанавливают примесь салициловой кислоты. Каковы возможные причины и источники её попадания в указанное лекарственное вещество?
9. Для определения примеси хлоридов в гексаметилентетраамине необходимо взять навеску лекарственного вещества массой 1,5 г. Можно ли отвесить её на ручных весах? С какой точностью проводится отвешивание при определении примесей?
10. При установлении степени чистоты различных лекарственных веществ нередко определяют примесь тяжелых металлов, хлоридов, сульфатов. Чем объяснить загрязненность этими примесями?
11. При определении примесей в лекарственном веществе не соблюдалась последовательность добавления реактивов. Может ли это отразиться на результатах испытаний? Приведите пример.
12. Окраска испытуемого раствора калия иодида при определении примеси железа признана одинаковой с окраской эталона. Раствор готовился добавлением к навеске лекарственного вещества массой 3,0 г 10 мл воды. Каково содержание примеси в испытуемом лекарственном веществе? Эталон содержит в 1 мл 3 мкг железа(III)-иона.

Анализ воды очищенной.

Цель работы:

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

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

Объекты исследования: вода очищенная.

Конкретные задачи занятия:

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

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

Знать:

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

Уметь:

- проводить оценку качества воды очищенной по внешнему виду и величине рН;
- оценивать наличие и пределы содержания допустимых и недопустимых общих и специфических примесей в воде очищенной;
- определять рН растворов потенциометрическим методом;
- выполнять испытания на определения примесей в соответствии с НД (см. Приложение 5).

Ситуационные задачи и вопросы для входного контроля

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

12. Что используют в качестве эталона сравнения при определении в воде очищенной примеси хлоридов?
13. Какой реактив используют для определения примеси кальция в воде для инъекций? Приведите уравнение реакции.
14. Почему при определении примеси солей аммония в воде очищенной используют реактив Несслера, а не раствор гидроксида натрия? Приведите уравнения реакций.
15. Как следует проводить визуальное наблюдение при испытании на примеси тяжелых металлов в воде очищенной? Приведите уравнение реакций.

Лабораторная работа №5
Анализ воды очищенной

Задание на занятие:

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

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

Таблица 1

Результаты качества воды очищенной

| Показатель | Требования по НД | Схема реакции | Результаты испытания | Заключение |
|-------------------|-------------------------|----------------------|-----------------------------|-------------------|
| | | | | |

Контрольные вопросы

1. В процессе проведения испытаний на чистоту воды очищенной появилась опалесценция при проведении испытаний на примеси хлоридов и сульфатов. Можно ли рекомендовать такую воду для использования в медицинских целях?
2. Что такое «эталонный раствор»? Как и из чего готовят эталонные, растворы при определении общих примесей?
3. Уравнения химических реакций определения общих примесей, условия проведения, роль вспомогательных реактивов.
4. Перечислите способы получения воды очищенной, воды для инъекций.
5. Перечислите требования, предъявляемые к воде очищенной, воде для инъекций.
6. Приведите уравнения химических реакций определения примесей диоксида углерода, нитратов и нитритов в воде очищенной.
7. Определение понятия «рН». Методы определения рН, принятые ГФ XI.
8. Какие примеси в воде очищенной и воде для инъекций определяются в сравнении с эталонами? Как их определяют?
9. Почему при определении примеси диоксида углерода в воде очищенной испытания проводят в наполненном доверху и хорошо закрытом сосуде?

Тема 7: Приготовление реактивов, индикаторов, буферных и титрованных растворов

Цель занятия:

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

Знать:

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

Уметь:

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

Самостоятельная подготовка. Титрованные растворы. Общая характеристика, использование в аналитической химии и фармацевтическом анализе, классификация (по методам анализа). Молярность, титр, титр титранта по определяемому веществу, способы расчета молярности (М) и поправочного коэффициента. Методики приготовления титрованных растворов. Хранение титрованных растворов. Изучить общую статью ГФ XIII ОФС.1.3.0001.15 «Реактивы, индикаторы». Изучить формулы индикаторов и знать интервалы перехода их окраски. Способы приготовления индикаторов, индикаторных смесей и реактивов. Хранение.

Объекты исследования:

Реактивы см. табл.1

Буферные растворы см. табл.2

Индикаторы см. табл.3

Титрованные растворы см. табл.4

Конкретные задачи занятия:

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

Задание на занятие:

Каждый студент получает объекты исследования. Необходимо:

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

Ситуационные задачи и вопросы для входного контроля

1. Дайте определение понятиям «титрованные растворы», «молярность», «титр». Укажите титрованные растворы, используемые в иодиметрии.
2. Рассчитайте навеску для приготовления 1000 мл титрованного раствора трилона Б (0,05 моль/л). М.м. трилона Б 372,24.
3. Рассчитать титр 0,1 М раствора аммония роданида.

4. Как приготовить 0,1 М раствор гидроксида натрия из фиксанала и из 1 М раствора гидроксида натрия?
5. Какое количество натрия нитрита следует взять для приготовления 100 мл 0,01 М титрованного раствора? Как установить его титр и молярность по ГФ XI?
6. Какие способы расчета молярности рекомендованы ГФ XII? Приведите примеры расчета способа 1 и способа 2.
7. Опишите методику расчета поправочного коэффициента (К) по ГФ XII. Рассчитайте значение К, если молярность 0,1 М раствора оказалась 0,103 М.
8. Рассчитайте навеску калия бромата для приготовления 500 мл титрованного раствора (0,1 моль/л) УЧ ($1/6 \text{ KBrO}_3$). М.м. калия бромата 167,01.
9. Рассчитайте навеску натрия оксалата для установления К раствора калия перманганата (0,1 моль/л) УЧ ($1/5 \text{ KMnO}_4$), чтобы на титрование израсходовалось 20,00 мл титранта. М.м. натрия оксалата 134,00.
10. Какие растворы называют забуференные? Дайте определение буферной емкости?
11. В каких случаях необходимо укрепить или разбавить титрованный раствор?
12. Поправочный коэффициент титрованного раствора иодмоноклорида 0,1 моль/л оказался равным 1,05. Как следует поступить, чтобы привести его к 1,0?
13. Дайте определение понятиям «молярная концентрация эквивалента», «фактор эквивалентности». Укажите единицы измерения «молярной концентрации эквивалента».
14. Дайте определение понятию «индикатор», приведите классификацию индикаторов, на которых основаны титриметрические методы.
15. Опишите методику приготовления раствора индикатора и индикаторной смеси крахмала и иодкрахмальной бумаги.
16. Как следует хранить индикаторы, их растворы и индикаторные смеси?
17. Как пользуются индикаторной иодкрахмальной бумагой при нитритометрическом титровании? Какая реакция лежит в основе определения?
18. Укажите состав реактива Фелинга. На каких химических реакциях основано его получение и применение?

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

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

Согласно ГФ XIII концентрацию титрованных растворов выражают молярной или нормальной концентрацией.

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

Титрованный раствор, содержащий 1 моль эквивалента вещества в 1 литре раствора, называют молярной концентрацией эквивалента (нормальной концентрацией) ($C(1/z\text{H}_2\text{SO}_4)$). Единица молярной концентрации эквивалента – моль эквивалентов/л (обозначается – н.) Например: $C(1/z\text{H}_2\text{SO}_4) = 1 \text{ н. H}_2\text{SO}_4$.

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

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

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

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

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

где :

$\mathcal{E}(X)$ - молярная масса эквивалента, г/моль;
 $f_{\text{экв}}(X)_{\text{реакции}}$ - фактор эквивалентности вещества X в химической реакции;
 $M(X)$ - молярная масса вещества X, г/моль.

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

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

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

Титр рассчитывают до 4-х значащих цифр. Например, $T(\text{H}_2\text{SO}_4) = 0,004904$ г/мл. Это значит, что в 1 мл раствора содержится 0,004904 г H_2SO_4 .

Титр раствора по определяемому веществу - это масса определяемого вещества, взаимодействующая с одним миллилитром титранта.

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

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

1. Если концентрация титрованного раствора выражена молярной концентрацией

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

2. Если концентрация титрованного раствора выражена молярной концентрацией эквивалента

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

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

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

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

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

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

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

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

Титр по определяемому веществу используется при расчете

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

Титрованные растворы, согласно ГФ XI готовят двумя способами:

Способ 1 - по точной массе химически чистого вещества.

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

где:

m - масса навески химически чистого вещества, г;

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

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

1000 - количество миллилитров в 1 литре раствора.

Способ 2 - по титрованному раствору известной концентрации.

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

где:

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

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

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

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

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

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

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

$$X_{\text{мл}} = (K - 1,0) \cdot V$$

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

$$X_{\text{г}} = (1,0 - K) \cdot m$$

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

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

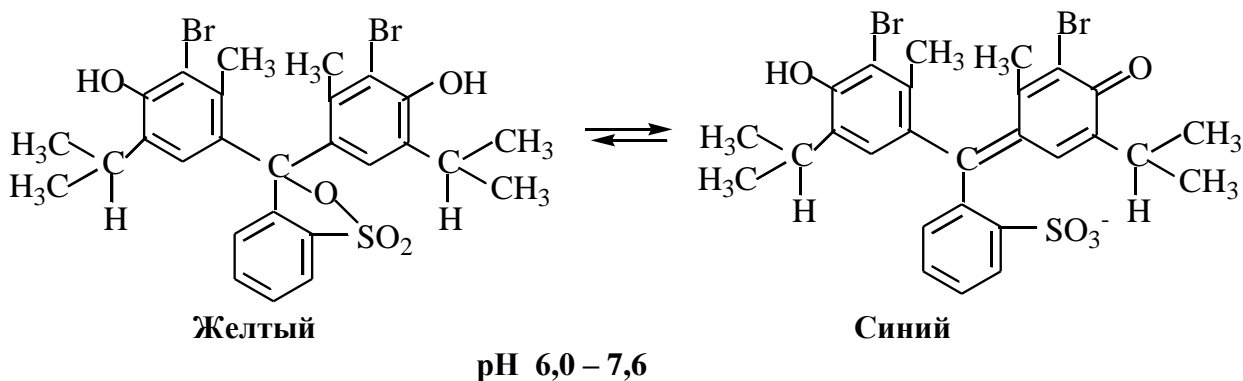
В зависимости от химических реакций, которые лежат в основе титриметрических методов различают индикаторы: кислотно-основные (для водных и неводных сред); металлохромные (для комплексонометрии); адсорбционные (образующие осадки); окислительно-восстановительные.

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

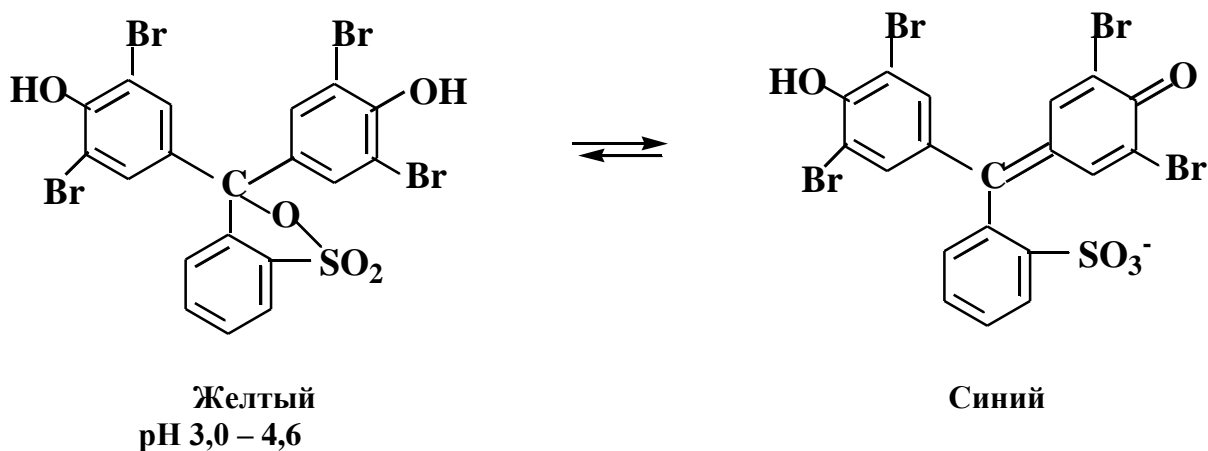
Индикаторы, индикаторные смеси и растворы индикаторов хранят в защищенном от света месте. Индикаторные растворы и растворы смешанных индикаторов хранят в банках или флаконах оранжевого стекла.

Химические формулы индикаторов приведены в приложении.

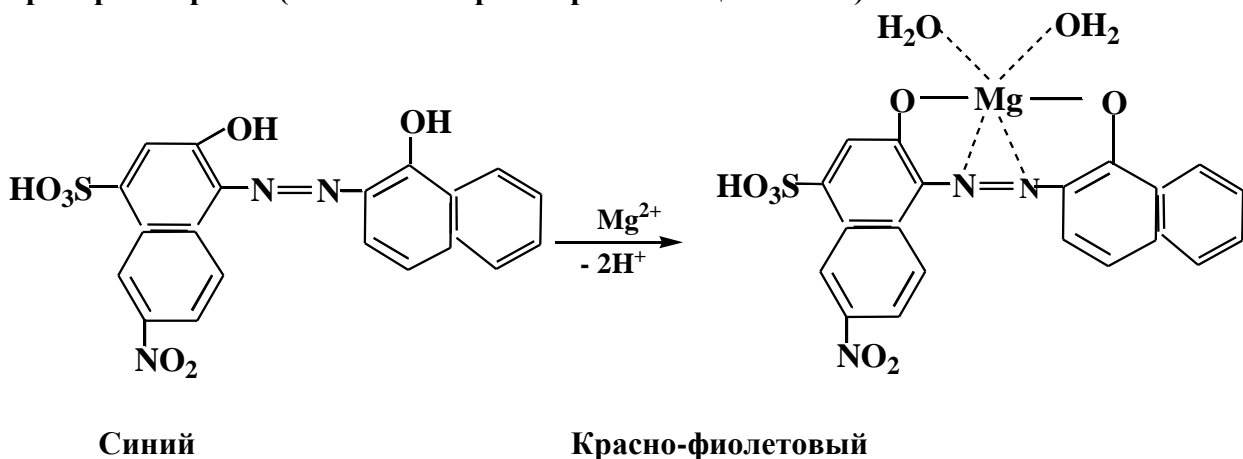
Бромтимоловый синий



Бромфеноловый синий



Эриохром черный (кислотный хром черный специальный)



Реактивы. Описание реактивов (брутто-формулы и свойства), используемых в фармакопейном анализе приведено в ГФ XIII (ОФС.1.3.0001). Список реактивов приведен в алфавитном порядке. В конце описания даны ссылки на ГОСТ для каждого реактива, по которому оценивается его качество. Там же описано приготовление растворов реактивов, которое, как правило, сводится к растворению реактива в определенном растворителе.

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

Условия приготовления реактивов по ГФ XIII.

| Реактив | Приготовление |
|--|--|
| Железа (III) хлорида раствор 3 % | 3 г железа (III) хлорида растворяют в воде и разбавляют водой до 100 мл. |
| Бария хлорида раствор 5 % | 5 г бария хлорида растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 100 мл. |
| Калия йодовисмутата раствор | К 0,85 г висмута нитрата основного прибавляют 40 мл воды, 10 мл уксусной кислоты ледяной и 20 мл 40 % раствора калия йодида. |
| Аммония хлорида раствор 10 % | 10 г аммония хлорида растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 100 мл. |
| Гидроксиламина гидрохлорида раствор (1 М) | 6,95 г гидроксиламина гидрохлорида растворяют в 50 мл воды в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки. |

Таблица 2

Условия приготовления буферных растворов по ГФ XIII

Успешное выполнение многих фармакопейных тестов и методик количественного и качественного анализа требуют регулирования или поддержания на определенном уровне величины рН с помощью буферных растворов.

Раствор называется забуференным, если он способен сохранять активность определенного иона при добавлении веществ, которые, как ожидается, могут изменять активность этого иона. Забуференные растворы есть системы, в которых конкретный ион находится в равновесии с веществами, способными поглощать или выделять этот ион.

Буферный раствор, как правило, представляет собой смесь слабой кислоты или слабого основания с собственной солью, рН такой смеси мало меняется при разбавлении в довольно широких пределах (1:100), а также при добавлении небольшого количества свободной кислоты или щелочи.

Буферный раствор характеризуется буферной емкостью, тот есть количеством вещества, которое может быть добавлено к раствору, не вызывая значительного изменения активности иона. Буферная емкость определяется как отношение количества добавляемых кислоты или основания (в грамм-эквивалентах на 1 литр) к изменению величины рН (в единицах рН). Емкость буферного раствора регулируется концентрацией буферных веществ.

| Буферный раствор | Приготовление |
|--|--|
| Буферный раствор рН 2,0 | 6,57 г калия хлорида растворяют в воде, прибавляют 119,0 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл. |
| Ацетатный буферный раствор рН 4,4 | 136 г натрия ацетата и 77 г аммония ацетата растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл; добавляют 250,0 мл уксусной кислоты ледяной и перемешивают. |
| Фталевый буферный раствор рН 4,4 | 2,042 г калия гидрофталата растворяют в 50 мл воды, прибавляют 7,5 мл 0,2 М раствора натрия гидроксида и доводят водой до объема 200,0 мл. |
| Ацетатный буферный раствор рН 4,5 | 77,1 г аммония ацетата растворяют в воде, добавляют 70 мл уксусной кислоты ледяной и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл. |
| Фосфатный буферный раствор рН 5,8 | 1,19 г динатриягидрофосфатадигидрата и 8,25 г калия дигидрофосфата растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл. |
| Буферный раствор рН 7,4 | 0,6 г калия дигидрофосфата, 6,4 г динатриягидрофосфата и 5,85 г натрия хлорида растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,л; если необходимо, доводят Рн до 7,4 потенциметрически. |
| Боратный буферный раствор рН 7,5 | 2,5 г натрия хлорида, 2,85 г динатриятетрабората и 10,5 г борной кислоты растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл; если необходимо, доводят рН до 7,5 потенциметрически. |

| | |
|---|--|
| | Хранят при температуре от 2 до 8 ⁰ С. |
| Буферный раствор рН 9,0 (1) | 6,20 г борной кислоты растворяют в 500 мл воды. Доводят рН до 9,0 потенциметрически с помощью 1 М раствора натрия гидроксида (около 41,5 мл) и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл. |
| Аммония хлорида буферный раствор рН 10,4 | 70 г аммония хлорида растворяют в 200 мл воды, приливают 330 мл аммиака концентрированного и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл. Если необходимо, доводят рН до 10,4 потенциметрически с помощью 17,5 % раствора аммиака. |
| Буферный раствор рН 10,9 | 6,75 г аммония хлорида растворяют в 17,5 % растворе аммиака и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл. |
| Забуференный ацетоновый раствор | 8,15 г натрия ацетата и 42 г натрия хлорида растворяют в воде, прибавляют 68 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты, 150 мл ацетона и доводят объем раствора водой до 500,0 мл. |
| 0,25 М цитратный буферный раствор рН 3,0 | 4,8 г лимонной кислоты растворяют в 80 мл воды. Доводят рН до 3,0 потенциметрически с помощью 1 М раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора водой до 100,0 мл. |
| 0,0015 М боратный буферный раствор рН 8,0 | 0,572 г динатриятетрабората и 2,94 г кальция хлорида растворяют в 800 мл воды. Доводят рН до 8,0 с помощью 1 М раствора хлористоводородной кислоты и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл. |
| Натрия цитрата буферный раствор рН 7,8 (0,034 М раствор натрия цитрата и 0,101 М раствор натрия хлорида) | 10,0 г натрия цитрата и 5,90 г натрия хлорида растворяют в 900 мл воды. Доводят рН до 7,8 потенциметрически с помощью хлористоводородной кислоты концентрированной и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл. |

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

Таблица 3

Приготовление индикаторов по ГФ XIII

| Индикатор | Приготовление |
|--|---|
| Бромфеноловый синий водорастворимый. | Раствор индикатора. 0,04% раствор. |
| Калий хромовокислый | 5 % раствор. |
| Кислотный хром черный специальный. | Индикаторная смесь. 0,25 г индикатора и 25 г натрия хлорида растирают в ступке и перемешивают. |
| Крахмала раствор 0,5% | 1 г крахмала растворимого смешивают с небольшим количеством холодной воды. Полученную смесь прибавляют к 200 мл кипящей воды, прибавляют 250 мг салициловой кислоты, кипятят в течение 3 мин. и немедленно охлаждают. Срок годности - от 2 до 3 недель при хранении раствора при температуре от 4 до 10 град. С. Испытание на чувствительность. К 2 мл 0,5% раствора крахмала прибавляют 20 мл воды, около 50 мг калия йодида и 0,05 мл 0,005 М раствора йода; полученный раствор должен иметь синее окрашивание. |
| Метиловый оранжевый спиртовой раствор 0,1 % | 0,1 г метилового оранжевого растворяют в 80 мл воды и доводят объем раствора спиртом 96% до 100 мл. Испытание на чувствительность. К 100 мл воды, свободной от углерода диоксида, прибавляют 0,1 мл раствора метилового оранжевого; появляется желтое окрашивание, которое должно перейти в красное при прибавлении не более 0,1 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты. |
| Бромтимоловый синий раствор 0,1% спиртовой | 0,1 г индикатора растворяют в 50 мл спирта 96% при нагревании на водяной бане и после охлаждения доводят водой до объема 100 мл. |

| | |
|---|--|
| Метилового красного раствор 0,05% | 50 мг растворяют в смеси 1,86 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и 50 мл спирта 96%, доводят объем раствора водой до 100 мл. Испытание на чувствительность. К 100 мл воды, свободной от углерода диоксида, прибавляют 0,1 мл раствора метилового красного и 0,05 мл 0,02 М раствора хлористоводородной кислоты; появляется красное окрашивание, которое должно перейти в желтое при прибавлении не более 0,1 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида. |
| Бромфенолового синего раствор 0,1% | 0,1 г бромфенолового синего растворяют в смеси 1,5 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и 20 мл 96% спирта, доводят объем раствора водой до 100 мл. Испытание на чувствительность. К 20 мл воды, свободной от углерода диоксида, прибавляют 0,05 мл раствора бромфенолового синего и 0,05 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты; появляется желтое окрашивание, которое переходит в синевато-фиолетовое при прибавлении не более 0,1 М раствора натрия гидроксида. |
| Кислотный темно-синий хром | 0,25 г хромового темно-синего и 25 г натрия хлорида растирают в ступке и перемешивают. |

Лабораторная работа №6
Приготовление реактивов, индикаторов и буферных растворов

Таблица 4
Условия приготовления титрованных растворов по ГФ XIII

| Титрант | Концентрации титрованных растворов, (моль/л) | Приготовление | Установка титра |
|-----------------------------------|--|--|--|
| Раствор калия перманганата | 0,02 | 3,2 г калия перманганата растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл; полученный раствор нагревают на водяной бане в течение 1 ч, охлаждают и фильтруют через стеклянный фильтр. | К 20,0 мл приготовленного раствора калия перманганата прибавляют 2 г калия йодида, 10 мл серной кислоты разведенной 9,8 % и титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 1 мл 0,1 % раствора крахмала. Индикатор прибавляют в конце титрования. |
| Раствор калия гидроксида | 0,1 | 6 г калия гидроксида растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл. | 20,0 мл приготовленного раствора калия гидроксида титруют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты, используя в качестве индикатора 0,5 мл 0,1 % раствора фенолфталеина. |
| Раствор уксусной кислоты | 0,1 | 6,0 г уксусной кислоты ледяной доводят водой до объема 1000,0 мл. | К 25,0 мл приготовленного раствора уксусной кислоты прибавляют 0,5 мл 0,1 % раствора фенолфталеина и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида. |
| Раствор натрия тиосульфата | 0,1 | 25 г натрия тиосульфата и 0,2 г натрия карбоната растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, и доводят объем раствора той же водой до 1000,0 мл. | К 20,0 мл 0,0167 М раствора калия бромата прибавляют 40 мл воды, 10 мл 16,6 % раствора калия йодида, 5 мл 7 М раствора хлористоводородной кислоты и титруют приготовленным раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 1 мл 0,1 % раствора крахмала. Индикатор |

| | | | |
|---|-------------|---|---|
| | | | прибавляют в конце титрования. |
| Раствор хлористоводородной кислоты | 0,1 | 8,5 мл концентрированной хлористоводородной кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, доводят объем раствора водой до метки и тщательно перемешивают. | Около 0,15 г (точная навеска) натрия карбоната растворяют в 50 мл воды и титруют приготовленным раствором хлористоводородной кислоты до появления розовато-оранжевого окрашивания (индикатор-метиловый оранжевый). Молярность раствора вычисляют по первому способу. |
| | 0,05 | 100 мл раствора хлористоводородной кислоты (0,1 моль/л) помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл и доводят объем раствора водой до метки. | Около 0,1 г (точная навеска) натрия карбоната растворяют в 50 мл воды и титруют приготовленным раствором хлористоводородной кислоты до появления розовато-оранжевого окрашивания (индикатор-метиловый оранжевый). Молярность раствора вычисляют по первому способу. |
| | 0,02 | 100 мл раствора хлористоводородной кислоты (0,1 моль/л) помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл и доводят объем раствора водой до метки. | Около 0,05 г (точная навеска) натрия карбоната растворяют в 50 мл воды и титруют приготовленным раствором хлористоводородной кислоты до появления розовато-оранжевого окрашивания (индикатор-метиловый оранжевый). Молярность раствора вычисляют по первому способу. |
| | 0,01 | 100 мл раствора хлористоводородной кислоты (0,1 моль/л) помещают в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объем раствора водой до метки. | Около 0,025 г (точная навеска) натрия карбоната растворяют в 50 мл воды и титруют приготовленным раствором хлористоводородной кислоты до появления розовато-оранжевого окрашивания (индикатор-метиловый оранжевый). Молярность раствора вычисляют по первому способу. |
| Раствор йода | 0,1 | Около 25,5 г йода и 40 г калия йодида растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл. | К 10 мл полученного раствора прибавляют 1 мл 2 М раствора уксусной кислоты и 40 мл воды. Титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 1 мл 0,1 % раствора крахмала. |
| | 0,05 | 20 г калия йодида растворяют в минимальном количестве воды, прибавляют 12,7 г йода, растворяют при перемешивании и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл. | К 20 мл полученного раствора прибавляют 1 мл 2 М раствора уксусной кислоты и 30 мл воды. Титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 1 мл 0,1 % раствора крахмала. |
| Раствор калия йодата | 0,05 | 10,7 г калия йодата растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл. | 25,0 мл приготовленного раствора калия йодата доводят водой до объема 100,0 мл. К 20,0 мл полученного раствора прибавляют 2 г калия йодида, 10 мл серной кислоты разведенной 9,8 % и титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата, используя в качестве |

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

Таблица 5

Сведения приготовленного реактива

| Реактив | Приготовление |
|---------|---------------|
| | |

Таблица 6

Сведения приготовления буферных растворов

| Буферный раствор, рН | Приготовление |
|----------------------|---------------|
| | |

Таблица 7

Сведения о качестве приготовленного индикатора

| Название индикатора и химическая формула | Описание | Растворимость | рН перехода |
|--|----------|---------------|-------------|
| | | | |

Таблица 8

Результаты приготовленного титрованного раствора

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

Контрольные вопросы и ситуационные задачи

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

Тема 8: Применение аргентометрии в фармацевтическом анализе галогенсодержащих лекарственных веществ неорганической природы

Цель занятия:

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

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

Объекты исследования: калия йодид, натрия хлорид.

Конкретные задачи занятия:

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

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

Знать:

- методы аргентометрического титрования;
- формулы, латинские, русские и химические названия, внешний вид, свойства и растворимость галогенидов щелочных металлов, применяемых в медицинской практике: калия йодида, калия бромида, калия хлорида, натрия хлорида;
- реакции идентификации галогенидов щелочных металлов;
- требования и методы анализа на чистоту галогенидов щелочных металлов;
- методики определения цветности и степени мутности жидкостей;
- условия определения специфических примесей;
- методы количественного определения галогенидов щелочных металлов;
- условия хранения, применение в медицинской практике.

Уметь:

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

Задание на занятие:

Группа получает для анализа субстанцию. Необходимо:

1. Оценить качество лекарственного вещества по показателям “Описание” и “Растворимость”.
2. Выполнить реакции подлинности.
3. Провести анализ доброкачественности по разделам “Прозрачность и цветность раствора”, “Сульфаты, тяжелые металлы, железо”, “Кислотность или щелочность”, “Кальций, магний,

барий”(по указанию преподавателя).

4. Провести количественное определение субстанции методом аргентометрии.
5. Результаты оформить в виде табл.1. Сделать заключение о качестве субстанции.

Таблица 1

Результаты анализа

| Показатель | Требования по НД | Схема реакции | Результаты испытания | Заключение |
|------------|---------------------|---------------|-------------------------|------------|
| | | | | |

Ситуационные задачи и вопросы для входного контроля

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

Контрольные вопросы

1. Какими химическими реакциями устанавливается подлинность лекарственных веществ галогенидов щелочных металлов? Напишите уравнения реакций.
2. Наличие каких примесей устанавливают в лекарственных веществах галогенидов щелочных металлов?
3. Какие методы используют для количественного определения лекарственных веществ галогенидов щелочных металлов? Напишите уравнения реакций.
4. Какими методами, кроме фармакопейных, можно провести определение

количественного содержания лекарственных веществ - галогенидов щелочных металлов? Напишите уравнения реакций.

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

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

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

**Тема 9: Фармацевтический анализ
лекарственных веществ соединений элементов VI группы
периодической системы Д.И. Менделеева**

Цель работы.

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

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

Объекты исследования: перекись водорода, натрия тиосульфат

Конкретные задачи занятия:

- ответить на вопросы входного контроля;
- изучить свойства лекарственных веществ VI и V групп;
- выполнить количественное определение субстанции перманганатометрическим методом согласно методике НД. (см. Приложение 7)

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

Знать:

- перманганатометрический метод титрования;
- формулы, латинские, русские и химические названия, внешний вид, свойства и растворимость, применяемых в медицинской практике: натрия тиосульфата, перекиси водорода, перекиси магния, натрия нитрита, висмута нитрата основного;
- реакции идентификации;
- методы количественного определения лекарственных веществ VI и V групп;
- условия хранения, применение в медицинской практике.

Уметь:

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

Задание на занятие:

Группа получает для оценки качества субстанцию. Необходимо:

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

Ситуационные задачи и вопросы для входного контроля

1. Напишите структурные формулы, латинские названия кислорода, водорода пероксида, магния пероксида, гидроперита. Приведите их описание, укажите растворимость в воде, органических растворителях.
2. Опишите определение подлинности изучаемых лекарственных средств (реактивы, условия, эффекты реакций), напишите соответствующие уравнения химических реакций.

3. Перечислите возможные методы количественного определения кислорода и лекарственных средств из группы перекисных соединений. Напишите соответствующие уравнения химических реакций, укажите способы фиксации точки эквивалентности.
4. Назовите стабилизаторы раствора водорода пероксида, напишите их формулы и схемы реакций их идентификации.
5. Опишите особенности условий хранения кислорода и препаратов из группы перекисных соединений.
6. Опишите медицинское применение изучаемых лекарственных средств.
7. Какими химическими реакциями можно идентифицировать натрия тиосульфат? Напишите уравнения химических реакций.
8. Как проводится количественное определение натрия тиосульфата? Напишите уравнение химической реакции.
9. На каких химических свойствах основано применение натрия тиосульфата в медицинской практике?
10. Какими химическими реакциями устанавливается подлинность натрия нитрита?
11. При неправильном хранении препараты перекиси водорода постепенно разлагаются. Какие факторы способствуют процессу разложения и как он происходит? Какие условия повышают устойчивость этих препаратов и как их следует стабилизировать в соответствии с требованиями НД?
12. В зависимости от условий выполнения реакции может происходить окисление или восстановление перекиси водорода. Как использовать эти свойства для количественного определения препарата?
13. Как приготовить 50 мл 3% раствора перекиси водорода, если исходный раствор 30%?
14. К водным растворам натрия нитрита и натрия тиосульфата был добавлен раствор кислоты хлористоводородной. Какие изменения наблюдались в этих растворах и можно ли с их помощью идентифицировать эти вещества? Какие химические реакции при этом происходят?
15. Как определяют рН раствора перекиси водорода? В чем принцип данного метода.

Лабораторная работа
Фармакопейный анализ ЛВ производных VI группы ПС

Задание 1. Провести фармацевтический анализ субстанции **натрия тиосульфата** по показателям:

Описание

Растворимость, прозрачность и цветность раствора. 0,1 г препарата растворяют в 1 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды. Раствор должен быть прозрачным и бесцветным. Натрия тиосульфат практически не растворим в 95% спирте.

Подлинность. Препарат должен давать характерные реакции на ион натрия и тиосульфат-ион:

Проведите реакции на тиосульфат-ион:

А. 0, 1 г препарата растворяют в 2 мл воды, прибавляют несколько капель хлороводородной кислоты; через некоторое время раствор мутнеет вследствие выделения серы с одновременным образованием сернистого газа, обнаруживаемого по запаху.

Б. 0, 1 г препарата растворяют в 2 мл воды, по каплям прибавляют раствор серебра нитрата до образования белого осадка, переходящего в желтый, бурый и чёрный.

Проведите реакции на присутствие иона натрия.

Соль натрия, внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в желтый цвет.

Чистота. Проведите определение **недопустимых** примесей:

Сульфиды: 1 г препарата растворяют в 10 мл воды, прибавляют 1 каплю раствора аммиака и 1 каплю раствора нитропрусида натрия; не должно появляться фиолетовое окрашивание.

Сульфиты, сульфаты: 0,1 г препарата растворяют в 1 мл воды, прибавляют 4-4.5 мл 0,1 моль/л раствора йода до желтоватого окрашивания раствора. Полученный раствор не должен обнаруживать кислой реакции среды. К этому раствору прибавляют 2 мл воды и 1 мл бария хлорида. Раствор должен оставаться прозрачным.

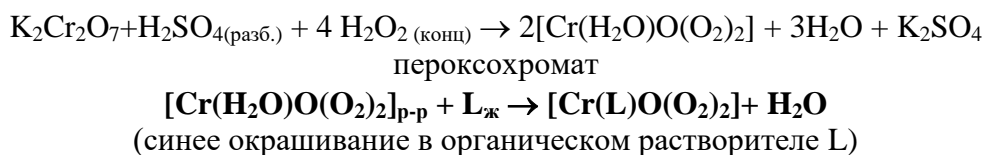
Кальций: к 1 мл раствора прибавляют 1 мл раствора аммония оксалата, не должно наблюдаться помутнения раствора.

Задание 2. Провести фармацевтический анализ **раствор пероксида водорода 3%** в лекарственной форме

Содержание H_2O_2 от 2,5% до 3,5%

Определение подлинности

К 0.5 мл препарата добавьте 1 мл разведенной серной кислоты, 2 мл эфира, 0.1мл раствора калия хромата и встряхните. Эфирный слой окрашивается в синий цвет.



Оценка чистоты.

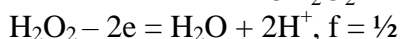
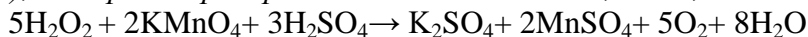
Кислотность. К 10 мл добавьте 20 мл воды и 0,25 мл раствора метилового красного. Не менее чем 0,05 мл и не более чем 1 мл 0,1М раствора натрия гидроксида требуется для изменения окраски индикатора.

Количественное определение:

Метод перманганатометрии. Метод основан на способности перекиси водорода окисляться перманганатом калия в кислой среде

Количественное определение. 5 мл препарата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки. К 10 мл полученного раствора прибавляют 5 мл разведенной кислоты серной и титруют 0,1 нормальным раствором калия перманганата до слабо-розового окрашивания.

1 мл 0,1 нормального раствора калия перманганата соответствует 0,001701 г H_2O_2 (водорода перекиси), которой в препарате должно быть от 2,7 до 3,3 %.



М.м. (H_2O_2) = 34,01 г/моль

$M_э * C_N$ (титранта)

$$T(H_2O_2) = \frac{1000}{34,01 * 0,1}$$

$$T(H_2O_2) = \frac{2 * 1000}{34,01 * 0,1} = 0,001701 \text{ г/мл}$$

Контрольные вопросы и ситуационные задачи

1. Какие препараты перекиси водорода Вам известны? Чем они отличаются друг от друга?
2. Какими химическими реакциями можно доказать подлинность препаратов перекиси водорода? Напишите уравнения химических реакций.
3. Какие методы анализа используют для количественного определения препаратов перекиси водорода? Напишите уравнения химических реакций.
4. Для каких целей применяют препараты перекиси водорода в медицинской практике? Каковы условия их хранения?
5. Какими химическими реакциями можно идентифицировать натрия тиосульфат? Напишите уравнения химических реакций.
6. Как проводится количественное определение натрия тиосульфата? Напишите уравнение химической реакции.
7. На каких химических свойствах основано применение натрия тиосульфата в медицинской

практике?

8. Какими химическими реакциями устанавливается подлинность натрия нитрита?
9. При неправильном хранении препараты перекиси водорода постепенно разлагаются. Какие факторы способствуют процессу разложения и как он происходит? Какие условия повышают устойчивость этих препаратов и как их следует стабилизировать в соответствии с требованиями НД?
10. В зависимости от условий выполнения реакции может происходить окисление или восстановление перекиси водорода. Как использовать эти свойства для количественного определения препарата?
11. Как приготовить 50 мл 3% раствора перекиси водорода, если исходный раствор 30 %?
12. К водному раствору натрия тиосульфата был добавлен раствор кислоты хлористоводородной. Какие изменения наблюдались в растворе и можно ли с их помощью идентифицировать вещество? Какие химические реакции при этом происходят?
13. Как определяют pH раствора перекиси водорода? В чем принцип данного метода.

Тема 10: Кислотно-основной метод титрования в фармацевтическом анализе.

Фармакопейный анализ лекарственных веществ соединений элементов III группы периодической системы Д.И. Менделеева

Цель занятия:

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

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

Объекты исследования: кислота борная, натрия тетраборат.

Конкретные задачи занятия:

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

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

Знать:

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

Уметь:

- проводить оценку доброкачественности субстанций лекарственных веществ, производных элементов III группы периодической системы по внешнему виду и растворимости;
- проводить реакции идентификации по соответствующим НД;
- проводить оценку количественного содержания данных лекарственных веществ кислотно-основным методом титрования.

Задание на занятие:

Группа получает для анализа субстанцию. Необходимо:

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

Ситуационные задачи и вопросы для входного контроля

1. Соединения каких элементов III группы периодической системы используют в медицине? Каковы их формулы и латинские названия?
2. Какими химическими реакциями можно доказать подлинность кислоты борной и натрия тетрабората? Напишите уравнения реакций.
3. Какие примеси определяют в кислоте борной?
4. Укажите возможные источники примесей в соединениях бора.
5. Как проводится количественное определение кислоты борной и натрия тетрабората?
6. С какой целью при количественном определении кислоты борной в раствор лекарственного вещества добавляется глицерин? Можно ли последний заменить другими веществами?
7. В каких случаях применяют в медицине кислоту борную и натрия тетраборат?
8. Чем объяснить, что водные растворы натрия тетрабората имеют щелочную реакцию, а глицериновые — кислотную?
9. Можно ли по растворимости в различных растворителях отличить натрия тетраборат от кислоты борной?
10. Спиртовые растворы кислоты борной при горении вызывают окраску пламени. Какие химические процессы при этом происходят? В каких условиях аналогичное испытание можно провести для натрия тетрабората?
11. Какой объем раствора натрия гидроксида (0,1 моль/л) с К 1,0000 израсходуется на титрование 3 мл 2% раствора кислоты борной?
12. На титрование 0,5001 г натрия тетрабората израсходовано 27,55 мл раствора кислоты хлороводородной (0,1 моль/л) с К 0,9998. Отвечают ли полученные данные требованиям ФС к содержанию лекарственного вещества (не менее 99,5% и не более 103,0%)? М.м. натрия тетрабората 381,37.
13. Количественное определение кислоты борной, указать индикатор, среду титрования, фактор эквивалентности, подтвердить химическими реакциями.
14. Водные и спиртовые 3% растворы кислоты борной должны быть прозрачными и бесцветными. Как практически выполнить это испытание?
15. При количественном определении кислоты борной титрование было проведено без повторного добавления глицерина. Правильно ли выполнено определение? Какая ошибка возможна в этих условиях?

Борная кислота

Acidum boricum

ФС.2.2.0002.15

Взамен ФС 42-3683-98

Ортоборная кислота

| | |
|-----------|-------------|
| H_3BO_3 | М. м. 61,83 |
|-----------|-------------|

Содержит не менее 99,0 % борной кислоты H_3BO_3 .

Описание

Белый или почти белый кристаллический порошок, бесцветные блестящие жирные на ощупь пластинки или белые или почти белые кристаллы.

Растворимость

Легко растворим в кипящей воде и глицерине 85 %, растворим в воде и спирте 96 %.

Подлинность

1. *Качественная реакция.* К 10 мл раствора, приготовленного в испытании на «Прозрачность» водного раствора, прибавляют 0,1 мл 0,05 % раствора метилового красного; должно появиться красно-оранжевое окрашивание.

2. *Качественная реакция.* 1,0 г субстанции растворяют в 10 мл кипящего спирта 96 %. К 3 мл полученного раствора прибавляют 1 мл серной кислоты концентрированной и перемешивают. При зажигании смесь должна гореть пламенем, окаймленным зеленым цветом.

pH От 3,8 до 4,8 (3,3 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Сульфаты

Не более 0,045 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). Определение проводят с использованием эталонного раствора, содержащего 9 мл стандартного раствора сульфат-иона (10 мкг/мл) и 1 мл воды. 5,0 г субстанции растворяют в 20 мл кипящей воды. Раствор охлаждают, доводят объем раствора водой до 25 мл и фильтруют. 1 мл фильтрата разбавляют водой до 10 мл.

Тяжелые металлы

Не более 0,0015 % (ОФС «Тяжёлые металлы»). Определение проводят с эталонным раствором, содержащим 3 мл стандартного раствора свинец-иона (5 мкг/мл) и 7 мл воды. 5 мл фильтрата, полученного в испытании на «Сульфаты», разбавляют водой до 10 мл.

Органические примеси

Субстанция не должна темнеть при прокаливании при красном калении.

Микробиологическая чистота

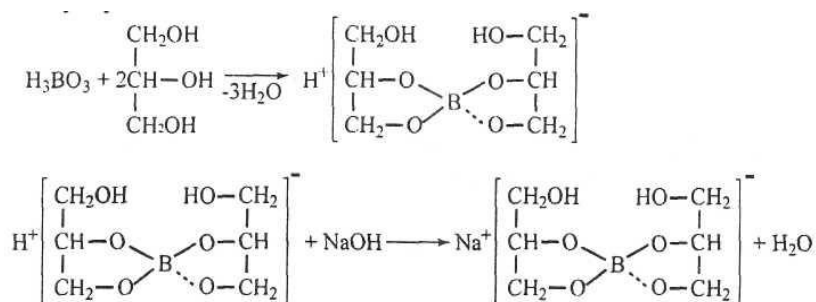
В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение

К около 1 г (точная навеска) субстанции прибавляют 100 мл 20 % раствора маннита, предварительно нейтрализованного по фенолфталеину 0,1 М раствором натрия гидроксида, нагревают до полного растворения, охлаждают и титруют 1 М раствором натрия гидроксида с тем же индикатором до появления не исчезающего розового окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 1 М раствора натрия гидроксида соответствует 61,83 мг борной кислоты H_3BO_3 .
Препарат содержит не менее 99,5 % H_3BO_3 .



Хранение

В хорошо укуповенной упаковке.

Натрия тетраборат

ФС.2.2.0012.15

Natrii tetraboras

Взамен ГФ X, ст. 440

Тетраборат натрия, декагидрат

$\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$

М. м. 381,37

Содержит не менее 99,0 % и не более 103,0 % натрия тетрабората $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$.

Описание

Белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы. Выветривается на воздухе.

Растворимость

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

Подлинность

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

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

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

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

Сульфаты

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

Карбонаты

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

Кальций

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

Аммоний

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

Железо

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

Мышьяк

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

Тяжелые металлы

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

Микробиологическая чистота

В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение

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

Параллельно проводят контрольный опыт.

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

Хранение

В хорошо закупоренной упаковке.

Контрольные вопросы

1. Соединения каких элементов III группы периодической системы используют в медицине? Каковы их формулы и латинские названия?
2. Какими химическими реакциями можно доказать подлинность кислоты борной и натрия тетрабората? Напишите уравнения реакций.
3. Какие примеси определяют в кислоте борной?
4. Укажите возможные источники примесей в соединениях бора.
5. Как проводится количественное определение кислоты борной и натрия тетрабората?
6. С какой целью при количественном определении кислоты борной в раствор лекарственного вещества добавляется глицерин? Можно ли последний заменить другими веществами?
7. В каких случаях применяют в медицине кислоту борную и натрия тетраборат?
8. Чем объяснить, что водные растворы натрия тетрабората имеют щелочную реакцию, а глицериновые — кислую?
9. Можно ли по растворимости в различных растворителях отличить натрия тетраборат от кислоты борной?

Тема 11: Применение комплексометрии в фармацевтическом анализе.

Фармакопейный анализ лекарственных веществ соединений элементов V и II групп периодической системы Д.И. Менделеева

Цель занятия:

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

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

Объекты исследования: кальция хлорид, магния сульфат, цинка сульфат, бария сульфат для рентгеноскопии.

Конкретные задачи:

- ответить на вопросы входного контроля;
- изучить свойства лекарственных веществ, производных элементов II группы периодической системы: кальция хлорид, магния окись, магния сульфат, цинка окись, цинка сульфат, бария сульфат для рентгеноскопии;
- выполнить реакции идентификации;

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

Знать:

- формулы, латинские и химические названия, физические и химические свойства лекарственных веществ, соединений элементов II группы периодической системы, применяемых в медицинской практике: кальция хлорид, магния сульфат, цинка сульфат, бария сульфат для рентгеноскопии;
- реакции идентификации данных лекарственных веществ;
- методы количественного определения лекарственных веществ соединений элементов II группы и висмута нитрата основного;
- фармакологическое действие, формы применения, условия хранения.

Уметь:

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

Задание на занятие:

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

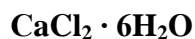
1. Изучить физические свойства субстанции и провести анализ доброкачественности по разделам НД (по указанию преподавателя) (см. Приложение 8)
2. Провести количественное определение субстанции комплексометрическим методом.
3. По результатам проведенных испытаний оформить отчет и сделать заключение о качестве субстанции.

Ситуационные задачи и вопросы к входному контролю

1. Напишите формулы и латинские названия кальция хлорида, кальция сульфата, магния оксида, магния сульфата, цинка оксида, цинка сульфата, бария сульфата для рентгеноскопии.
2. Опишите физические свойства перечисленных выше лекарственных средств (агрегатное состояние, цвет, запах, растворимость в воде, органических растворителях, растворах минеральных кислот и щелочей).
3. Опишите определение подлинности перечисленных выше лекарственных средств (реактивы, условия, эффекты реакций). Напишите соответствующие уравнения химических реакций.
4. Опишите методики обнаружения примесей бария, магния в кальция хлориде, растворимых солей бария в бария сульфате для рентгеноскопии; марганца в магния сульфате, железа, меди и алюминия в препаратах цинка (реактивы, условия и эффекты реакции).
5. Назовите методы количественного определения изучаемых лекарственных средств, укажите условия их выполнения (титрант, среда, индикатор). Напишите соответствующие уравнения химических реакций.
6. Применение метода рефрактометрии для количественного определения растворов кальция хлорида, магния сульфата.
7. Опишите стабильность, условия хранения и медицинское применение перечисленных выше лекарственных средств.
8. Рассчитайте процентное содержание раствора кальция хлорида, если на титрование 2 мл израсходовалось 4,00 мл раствора трилона Б (0,05 моль/л) с К 1,0000. М.м. кальция хлорида 219,08.
9. Сделайте заключение о качестве раствора магния сульфата 25% для инъекций, если на титрование 1 мл раствора израсходовалось 20,00 мл раствора трилона Б (0,05 моль/л) с К 1,0000. Согласно ФС, в 1 мл раствора должно быть 0,242-0,258 г магния сульфата. М.м. магния сульфата 246,48.

ФС 42-2567-94

Кальция хлорид Calcii chloridum



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

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

Подлинность.

Ион кальция (см. ГФ XI)

Хлорид-ион (см. ГФ XI)

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

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

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

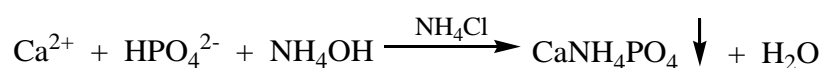
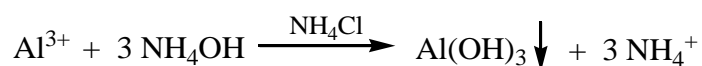
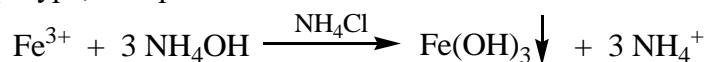
Сульфаты. Растворяют 4 г вещества в 20 мл воды. Отмеренные 10 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,005%).

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

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

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

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



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

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

Количественное определение. Около 0,8 г вещества (точная масса) отвешенные в закрытом бюксе, растворяют в воде, переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора до метки водой и тщательно перемешивают. К 25 мл приготовленного раствора прибавляют 5 мл аммиачного буферного раствора, 0,1 г индикаторной смеси или 7 капель раствора кислотного хром темно-синего и титруют 0,05 М раствором трилона Б до сине-фиолетового окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора трилона Б соответствует 0,01095 г кальция хлорида, которого в лекарственном веществе должно быть не менее 98,0 %.

Цинка сульфат *Zinci sulfas*

$\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$

Описание. Бесцветные прозрачные кристаллы или мелкокристаллический порошок без запаха. На воздухе выветривается. Водный раствор имеет кислую реакцию.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте, медленно растворим в 10 ч глицерина.

Подлинность. 0,25 г препарата растворяют в 10 мл воды; полученный раствор дает характерные реакции на цинк и сульфаты.

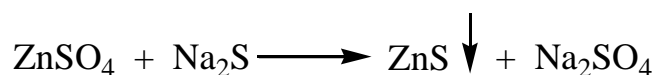
Кислотность. Раствор препарата (1:20) не должен окрашиваться в розовый цвет от прибавления 1 капли раствора метиловогооранжевого.

Хлориды. 0,8 г препарата растворяют в 20 мл воды. 10 мл этого раствора должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,005 %).

Нитраты. 0,25 г препарата растворяют в 5 мл разведенной серной кислоты. К раствору осторожно, по стенке пробирки, приливают раствор дифениламина; на границе слоев не должно появляться голубое кольцо.

Алюминий, железо, медь. 1,0 г препарата растворяют в 10 мл воды, прибавляют 10 мл раствора аммиака и оставляют на 30 мин. Раствор должен оставаться прозрачным и бесцветным.

Другие тяжелые металлы. Полученный выше аммиачный раствор делят на две части. К одной части прибавляют раствор сульфида натрия; должен образоваться осадок чисто белого цвета.



Магний, кальций. К другой части раствора прибавляют раствор фосфата натрия; раствор должен оставаться без изменения. Изменения будут наблюдаться при наличии реакции:



Количественное определение. Около 0,3 г препарата (точная навеска) растворяют в 100 мл воды, прибавляют 5 мл аммиачного буферного раствора и титруют 0,05 М раствором трилона Б до синего окрашивания (индикатор – кислотный хром черный специальный).

1 мл 0,05 М раствора трилона Б соответствует 0,01438 г цинка сульфата, которого в препарате должно быть не менее 99,5 % и не более 101,0%.

Хранение. Список Б. В хорошо закупоренной таре. Антисептическое и вяжущее средство.

Бария сульфат для рентгеноскопии **Barii sulfas pro roentgeno** ФС.2.2.0001.15

BaSO₄

М. в. 233,4

Описание. Белый, тонкий, рыхлый порошок без запаха и вкуса.

Растворимость. Нерастворим в воде, практически нерастворим в разведенных кислотах, щелочах и органических растворителях.

Подлинность. 1 г препарата кипятят с 10 мл раствора карбоната натрия. Осадок отфильтровывают и промывают водой. Фильтрат, нейтрализованный соляной кислотой, дает характерную реакцию на сульфаты.

Осадок на фильтре обрабатывают разведенной соляной кислотой и раствор фильтруют. При прибавлении к фильтрату разведенной серной кислоты образуется белый осадок.

Сульфиды. К 10 г препарата прибавляют 30 мл воды, 10 мл соляной кислоты и постепенно нагревают до кипения в колбе, накрытой фильтровальной бумагой, смоченной раствором ацетата свинца; не должно наблюдаться потемнения бумаги.

Растворимые соли бария и карбонат бария. К 10 г препарата прибавляют 90 мл воды, 10 мл ледяной уксусной кислоты, нагревают при частом взбалтывании до кипения, дают охладиться и фильтруют. 50 мл фильтрата выпаривают на водяной бане досуха. Остаток обрабатывают 20 мл воды при нагревании, фильтруют и к прозрачному фильтрату прибавляют 3—4 капли разведенной серной кислоты; жидкость должна оставаться прозрачной в течение 1 часа.

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

Реакция раствора. 1 г препарата кипятят с 20 мл свежепрокипяченной воды и фильтруют; фильтрат должен иметь нейтральную реакцию.

Хлориды. К фильтрату прибавляют 80 мл воды. 10 мл этого разведенного фильтрата должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,02 % в препарате).

Сульфаты. 10 мл того же разведенного фильтрата должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,1 % в препарате).

Железо. 2 г препарата нагревают до кипения со смесью 15 мл воды и 5 мл соляной кислоты и фильтруют. 10 мл фильтрата должны выдерживать испытание на железо (не более 0,003 % в препарате).

Фосфаты. 2 г препарата нагревают с 10 мл азотной кислоты до кипения и по охлаждении фильтруют. К фильтрату прибавляют 5 мл раствора молибдата аммония; в течение 1 часа не должен образовываться желтый осадок.

Сульфиты и другие восстанавливающие вещества. 1 г препарата смешивают с 10 мл воды, прибавляют 1 мл разведенной серной кислоты и 2 капли раствора перманганата калия. В течение 10 минут не должно наблюдаться обесцвечивания жидкости.

Хранение. В хорошо укупоренной таре.

Контрольные вопросы

1. Какие реакции рекомендуются по ГФ XIII для испытания подлинности лекарственных веществ кальция, магния, цинка?

2. Какими методами, кроме рекомендуемых ГФ XIII, можно провести количественное определение цинка сульфата и кальция хлорида?

3. Как определить примесь солей марганца в магния сульфате?

4. Какие химические реакции выполняют при установлении в цинка сульфате примесей солей железа, меди, алюминия?

5. Кальция хлорид рекомендуется хранить в аптеках в форме 50% водных растворов. Чем это вызвано?

6. Можно ли отличить цинка окись от магния окиси прокаливанием этих лекарственных веществ?

7. Можно ли отличить кальция хлорид от магния сульфата по растворимости в воде и спирте 95%?

8. Каким методом проводится количественное определение натрия нитрита?

9. Какой объем 0,05 М раствора трилона Б потребуется на титрование 0,05 г цинка окиси (М. м. = 81,3)?

10. По результатам анализа содержание магния сульфата было равным 99,0%. На титрование было затрачено 15 мл 0,05 М раствора трилона Б. Какая масса вещества была взята для анализа (М. м. = 246,4)?

Вопросы и ситуационные задачи к коллоквиумам

Коллоквиум по теме "Общие и частные методы определения качества лекарственных средств"

1. Определение качества ЛВ по внешнему виду, окраски, прозрачности и степени мутности, растворимости, потери в массе. Тест на распадаемость таблеток.
2. Определение подлинности неорганических ЛВ.
3. Определение примесей неорганических ионов в ЛВ. Эталонный и безэталонный метод.
4. Приготовление реактивов, индикаторов, буферных и титрованных растворов.
5. Анализ воды очищенной.
 - Опишите органолептические и физические свойства воды очищенной и воды для инъекций.
 - Перечислите способы получения воды очищенной.
 - Напишите схемы химических реакций определения примесей нитратов, нитритов, ионов кальция, аммиака, хлоридов, сульфатов, тяжелых металлов, диоксида углерода и восстанавливающих веществ в воде очищенной. Укажите эффекты реакций.
 - Перечислите примеси, содержание которых недопустимо в воде очищенной и в воде для инъекций.
 - Опишите методику определения пирогенности воды для инъекций.
 - Назовите условия и сроки хранения воды очищенной и воды для инъекций.
 - Приведите уравнения химических реакций определения примесей диоксида углерода, нитратов и нитритов в воде очищенной.
 - Определение понятия «рН». Методы определения рН, принятые ГФ XIII.
 - Какие примеси в воде очищенной и воде для инъекций определяются в сравнении с эталонами? Как их определяют?
 - Почему при определении примеси диоксида углерода в воде очищенной испытания проводят в наполненном доверху и хорошо закрытом сосуде?
 - Что используют в качестве эталона сравнения при определении в воде очищенной примеси хлоридов?
 - Какой реактив используют для определения примеси кальция в воде для инъекций? Приведите уравнение реакции.
 - Почему при определении примеси солей аммония в воде очищенной используют реактив Несслера, а не раствор гидроксида натрия? Приведите уравнения реакций.
 - Как следует проводить визуальное наблюдение при испытании на примеси тяжелых металлов в воде очищенной? Приведите уравнение реакций.

Решить задачи. Титрованные растворы

1. Рассчитайте навеску для приготовления 1000 мл титрованного раствора трилона Б (0,05 моль/л). М.м. трилона Б 372,24.
2. Рассчитайте навеску в мг для приготовления 500 мл титрованного раствора кислоты хлороводородной (0,1 моль/л) из 37% раствора (плотность 1,18). М.м. хлороводорода 36,46.
3. Рассчитайте навеску в мг для приготовления 1000 мл титрованного раствора кислоты серной (0,1 моль/л) УЧ ($1/2 \text{H}_2\text{SO}_4$) из 95% раствора (плотность 1,8340). М.м. кислоты серной 98,07.
4. Рассчитайте навеску калия бромата для приготовления 500 мл титрованного раствора (0,1 моль/л) УЧ ($1/6 \text{KBrO}_3$). М.м. калия бромата 167,01.
5. Рассчитайте навеску в мг для приготовления 500 мл титрованного раствора кислоты хлорной (0,1 моль/л) из 57% раствора (плотность 1,54). М.м. кислоты хлорной 100,46.
6. Рассчитайте навеску для приготовления 1000 мл титрованного раствора аммония тиоцианата (0,1 моль/л). Сколько мл раствора серебра нитрата (0,1 моль/л) с К 1,0000 необходимо взять для установки поправочного коэффициента к молярности (К) раствора

аммония тиоцианата, чтобы на титрование израсходовалось 20,00 мл титранта? М.м. аммония тиоцианата 76,12. М.м. серебра нитрата 169,87.

7. Рассчитайте навеску для приготовления 500 мл титрованного раствора натрия гидроксида (0,1 моль/л). Какую навеску калия гидрофталата для установки К необходимо взять, чтобы на титрование израсходовалось 20,00 мл титранта? М.м. натрия гидроксида 40,00. М.м. калия гидрофталата 204,23.

8. Рассчитайте навеску натрия оксалата для установления К раствора калия перманганата (0,1 моль/л) УЧ ($1/5 \text{ KMnO}_4$), чтобы на титрование израсходовалось 20,00 мл титранта. М.м. натрия оксалата 134,00.

9. Рассчитайте К раствора натрия тиосульфата (0,1 моль/л), установленного по навеске калия бихромата (0,1002 г), если объем титранта 20,00 мл. М.м. калия бихромата 294,19.

10. Приготовлено 2 л титрованного раствора кислоты хлороводородной (0,1 моль/л) с К 0,9625. Как исправить раствор? Титрованный раствор готовили из 37% раствора кислоты хлороводородной (плотность 1,17). М.м. хлороводорода 36,46.

Коллоквиум по теме "Применение аргентометрии, перманганатометрии, комплексонометрии, кислотно-основного методов титрования в фармацевтическом анализе"

1. Аргентометрия. Метод Мора, Фаянса, Фольгарда (прямое, обратное титрование), Кольтгоффа.
2. Перманганатометрия.
3. Кислотно-основное титрование. Алкалиметрия, ацидиметрия.
4. Метод кислотно-основного титрования в неводных средах. Приведите примеры.
5. Приведите примеры.
6. Окислительно-восстановительное титрование. Приведите примеры.
7. Перманганатометрия. Сущность метода. Примеры.
8. Йодометрия. Сущность метода. Примеры.
9. Опишите сущность комплексонометрического титрования при количественном определении ЛС. Приведите примеры.

Ситуационные задачи к коллоквиуму

Задача № 1

Согласно Японской Фармакопее для определения содержания железа (II) сульфата в препарате «Железа сульфат» точную навеску субстанции 0,7000 г растворили в смеси 20 мл воды и 20 мл разведенной серной кислоты, добавили 2 мл фосфорной кислоты и сразу оттитровали 0,02 моль/л раствором калия перманганата.

Какой объем титранта израсходовался на титрование, если известно, что субстанция соответствует фармакопейному качеству (содержание действующего вещества не менее 99% и не более 102%)? Титриметрический фактор пересчета равен $27,802 \cdot 10^{-3}$ г/мл.

Задача № 2

Согласно Японской Фармакопее 1 мл 0,02 моль/л калия перманганата соответствует 27,802 мг $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ в субстанции «Железа сульфат». Для определения содержания железа сульфата была взята точная навеска препарата, соответствующая 0,6990 г $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. Препарат растворили в 20 мл воды и 20 мл разведенной серной кислоты с добавлением 2 мл фосфорной кислоты. Раствор сразу оттитровали 0,02 моль/л калия перманганата.

Соответствует ли лекарственная субстанция Фармакопейным требованиям, если известно, что на титрование израсходовался объем титранта $V=24$ мл? Содержание железа сульфата в субстанции должно быть не менее 99% и не более 102%.

Задача № 3

Согласно Японской Фармакопее 1 мл 0,02 моль/л калия перманганата соответствует 0,027802 г $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ в лекарственной субстанции «Железа сульфат». Для определения

содержания железа сульфата была взята точная навеска субстанции, соответствующая 0,7015 г $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, которую растворили в смеси 20 мл воды и 20 мл разведенной серной кислоты с добавлением 2 мл фосфорной кислоты. К раствору добавили 12 мл титранта. Какой минимальный и максимальный объем титранта необходимо добавить для достижения точки эквивалентности, если известно, что качество субстанции соответствует требованиям Фармакопеи (не менее 99% и не более 102%)?

Задача № 4

Согласно Японской Фармакопее для определения содержания цинка сульфата в субстанции «Цинка сульфат» точную навеску, соответствующую 0,3000 г $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ растворили в воде в мерной колбе на 100 мл и довели объем до метки. В колбу для титрования отобрали 25 мл приготовленного раствора, добавили 100 мл воды, 2 мл аммиачного буфера, 0,04 г индикатора (эриохром черный Т) и титровали 0,01 моль/л раствором трилона Б до изменения окраски из красно-фиолетовой в синюю.

Какой объем титранта израсходовался на титрование, если известно, что субстанция соответствует фармакопейным требованиям (не менее 99% и не более 102%)? Рассчитайте титриметрический фактор пересчета.

Задачи по теме "Применение аргентометрии, перманганатометрии, комплексонометрии, кислотно-основного методов титрования в фармацевтическом анализе"

| № п/п | Формулировка задачи |
|-------|--|
| 1. | Сколько мл раствора калия перманганата (0,1 моль/л) УЧ (1/5 KMnO_4) с К 1,0000 израсходуется на титрование 1 мл 3% раствора пероксида водорода? М.м. пероксида водорода 34,01. |
| 2. | На титрование 2 мл раствора пероксида водорода израсходовалось 26,50 мл раствора натрия тиосульфата (0,1 моль/л) с К 1,0002. Рассчитайте процентную концентрацию пероксида водорода в растворе. |
| 3. | Какую навеску 3% раствора пероксида водорода в мл нужно взять, чтобы на титрование израсходовалось 26,45 мл раствора калия перманганата (0,1 моль/л) УЧ (1/5 KMnO_4) с К 1,0000? |
| 4. | Какой объем раствора натрия тиосульфата (0,1 моль/л) израсходуется на титрование 0,3000 г препарата «Магния пероксид» при йодометрическом определении? Содержание магния пероксида в препарате 25%. М.м. магния пероксида 56,32. |
| 5. | На титрование 0,3000 г магния пероксида израсходовано 25,00 мл раствора калия перманганата (0,1 моль/л) УЧ (1/5 KMnO_4) с К 1,0000. Рассчитайте процентную концентрацию магния пероксида. |
| 6. | Какой объем раствора натрия тиосульфата (0,1 моль/л) с К 1,0000 израсходуется при йодометрическом определении гидроперита, если навеска порошка растертых таблеток 0,1500 г? Средняя масса таблеток 1,500 г, содержание пероксида водорода в одной таблетке 0,48 г. |
| 7. | На титрование 0,1500 г препарата «Магния пероксид» израсходовалось 13,35 мл раствора натрия-тиосульфата с К 1,0000. Рассчитайте содержание пероксида водорода в препарате. |
| 8. | На титрование 0,5001 г натрия тетрабората израсходовано 27,55 мл раствора кислоты хлороводородной (0,1 моль/л) с К 0,9998. Отвечают ли полученные данные требованиям ФС к содержанию лекарственного вещества (не менее 99,5% и не более 103,0%)? М.м. натрия тетрабората 381,37. |
| 9. | Какой объем раствора натрия гидроксида (0,1 моль/л) с К 1,0000 израсходуется на титрование 3 мл 2% раствора кислоты борной? |
| 10. | Рассчитайте навеску 2% раствора кислоты борной, чтобы на ее титрование израсходовалось 3,20 мл раствора натрия гидроксида (0,1 моль/л) с К 0,9990. М.м. |

| | |
|-----|--|
| | кислоты борной 61,83. |
| 11. | Какую навеску натрия гидрокарбоната следует взять для анализа, чтобы на ее титрование израсходовалось 10,00 мл титрованного раствора (0,1 моль/л) с К 1,0000? М.м. натрия гидрокарбоната 84,01. |
| 12. | Рассчитайте процентное содержание раствора кальция хлорида, если на титрование 2 мл израсходовалось 4,00 мл раствора трилона Б (0,05 моль/л) с К 1,0000. М.м. кальция хлорида 219,08. |
| 13. | Сделайте заключение о качестве раствора магния сульфата 25% для инъекций, если на титрование 1 мл раствора израсходовалось 20,00 мл раствора трилона Б (0,05 моль/л) с К 1,0000. Согласно ФС, в 1 мл раствора должно быть 0,242-0,258 г магния сульфата. М.м. магния сульфата 246,48. |
| 14. | Предложите оптимальные методы количественного определения ингредиентов в препаратах, приведите формулы расчетов: <i>Пропись 1. Кальция хлорида 10,0 Натрия бромида 4,0 Воды очищенной до 200,0 мл</i> <i>Пропись 2. Кальция хлорида 10,0 Калия йодида 4,0 Воды очищенной до 200,0 мл</i> |
| 15. | При количественном определении 5% спиртового раствора йода на титрование израсходовалось 8,00 мл раствора натрия тиосульфата (0,1 моль/л) с К 1,0000 и 10,50 мл раствора серебра нитрата (0,1 моль/л) с К 1,0000. Рассчитайте содержание калия йодида в процентах в растворе, если навеска препарата - 2 мл. М.м. калия йодида 166,01. |
| 16. | При количественном определении 5% спиртового раствора йода на титрование 2 мл лекарственной формы израсходовалось 8,00 мл раствора натрия тиосульфата (0,1 моль/л) с К 1,0000. Рассчитайте содержание йода в процентах в препарате. А.м. йода 126,90. |
| 17. | Сколько мл раствора серебра нитрата (0,05 моль/л) с К 1,0000 израсходуется на титрование 0,0500 г натрия хлорида. М.м. натрия хлорида 58,44. Какие варианты argentometрии можно использовать? |
| 18. | Сколько мл раствора натрия гидроксида (1 моль/л) с К 0,9997, израсходуется на титрование 3,0000 г 25% раствора кислоты хлороводородной? М.м. хлороводорода 36,46. |
| 19. | Предложите оптимальные методы количественного определения ингредиентов в препаратах, приведите формулы расчетов: <i>Пропись 1. Натрия хлорида 0,9 Кальция хлорида Натрия гидрокарбоната по 0,02 Воды для инъекций до 100,0 мл</i> <i>Пропись 1. Раствора кислоты хлороводородной 2% 100,0 мл Пепсина 1,0</i> |
| 20. | Какую навеску лекарственного средства «Кислота хлороводородная разведенная» следует взять для определения, чтобы на титрование израсходовалось 11,40 мл раствора натрия гидроксида (1 моль/л) с К 0,9998? М.м. хлороводорода 36,46. |
| 21. | Какой объем раствора аммония тиоцианата (0,1 моль/л) с К 1,0000 израсходуется при количественном определении 2% раствора калия бромида, если навеска препарата - 3 мл, объем раствора серебра нитрата (0,1 моль/л) с К 1,0000 - 15,00 мл? Какой вариант argentometрии здесь используется? М.м. калия бромида 119,01. |
| 22. | Рассчитайте, какой объем раствора серебра нитрата (0,1 моль/л) с К 1,0000 израсходуется на титрование 1 мл изотонического раствора натрия хлорида. М.м. натрия хлорида 58,44. |
| 23. | <i>Пропись: Раствора цинка сульфата 0,25% -10,0 мл Кислоты борной 0,2</i> Какой объем раствора трилона Б (0,01 моль/л) с К 1,0000 израсходуется на |

| | |
|-----|---|
| | титрование 2 мл препарата? М.м. цинка сульфата 287,54. М.м. кислоты борной 61,83. |
| 24. | <p><i>Пропись: Раствора цинка сульфата 0,25% - 10,0 мл</i> <i>Кислоты борной 0,2</i></p> <p>Сделайте заключение о качестве препарата, если на титрование 2 мл израсходовалось 1,75 мл раствора трилона Б (0,01 моль/л) с К 1,0000, а на титрование 1 мл раствора - 3,25 мл раствора натрия гидроксида (0,1 моль/л) с К 0,9998. М.м. цинка сульфата 287,54. М.м. кислоты борной 61,83.</p> |
| 25. | <p>0,5050 г цинка сульфата поместили в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворили в 20 мл воды и довели объем раствора водой до метки. На титрование 20 мл полученного раствора израсходовалось 14,40 мл раствора трилона Б (0,05 моль/л) с К 1,0000. Сделайте заключение о качестве, если, согласно ФС, содержание цинка сульфата должно быть от 99,5% до 101,0%. М.м. цинка сульфата 287,54.</p> |

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Однородность массы дозированных
лекарственных форм

ОФС.1.4.2.0009.15

Вводится впервые

Данное испытание относится к дозированным лекарственным формам (таблеткам, капсулам, суппозиториям и др.) и однодозовым лекарственным формам в индивидуальных упаковках (гранулам, порошкам, лиофилизатам и др.). Испытание не применяют в случае, если проводят испытание на однородность дозирования.

Если не указано иначе в фармакопейной статье или нормативной документации, данное испытание не проводят для поливитаминных лекарственных препаратов и для лекарственных препаратов, содержащих микроэлементы.

Испытание проводят на 20 единицах дозированной лекарственной формы или содержанием 20 индивидуальных упаковок однодозовых лекарственных форм, отобранных случайным образом.

Методика. Определяют среднюю массу взвешиванием 20 единиц дозированной лекарственной формы или содержимого 20 индивидуальных упаковок однодозовых лекарственных форм: взвешивают каждую единицу в отдельности с точностью до 0,001 г, если не указано иначе в фармакопейной статье или нормативной документации, и рассчитывают среднюю массу.

Для капсул и твердых лекарственных форм в однодозовых упаковках массу содержимого определяют, как описано ниже.

Капсулы. Взвешивают невскрытую капсулу. Вскрывают капсулу и удаляют как можно полнее ее содержимое. Оболочку мягких капсул промывают растворителем, указанным в фармакопейной статье или нормативной документации, и оставляют на воздухе до удаления запаха растворителя. Взвешивают оболочку. Массу содержимого каждой капсулы рассчитывают как разность между взвешиваниями. Повторяют определение на 19 оставшихся капсулах.

Твердые лекарственные формы (порошки, гранулы, лиофилизаты) в однодозовых упаковках. При необходимости удаляют бумажную этикетку с поверхности индивидуальной упаковки. Промывают и высушивают внешнюю поверхность упаковки. Вскрывают упаковку и тотчас взвешивают. Осторожным постукиванием освобождают упаковку от содержимого как можно полнее, при необходимости ополаскивают её водой, затем спиртом 96 % и сушат при температуре от 100 до 105 °С в течение 1 ч или, если материал упаковки не позволяет использовать нагревание при этой температуре, сушат при более низкой температуре до постоянной массы. Охлаждают в эксикаторе и взвешивают. По разности взвешиваний рассчитывают массу содержимого упаковки. Повторяют определение на 19 оставшихся индивидуальных упаковках.

Требование. Лекарственную форму считают выдержавшей испытание, если не более 2 индивидуальных масс отклоняются от средней массы на величину, превышающую допустимое отклонение, указанное в таблице. При этом ни одна индивидуальная масса не должна отклоняться от средней массы на величину, в 2 раза превышающую значение, указанное в таблице.

Таблица – Допустимые отклонения от средней массы дозированных лекарственных форм

| Дозированная лекарственная форма | Средняя масса, мг | Допустимое отклонение, % |
|---|------------------------------|--------------------------|
| Таблетки без оболочки и таблетки, покрытые пленочной оболочкой | 80 мг и менее | 10 |
| | Более 80 мг, но менее 250 мг | 7,5 |
| | 250 мг и более | 5 |
| Таблетки с оболочкой, полученной методом дражирования - | Для всех случаев | 15 |
| Капсулы и гранулы без покрытия, порошки для приема внутрь и наружного применения | Менее 300 мг | 10 |
| | 300 мг и более | 7,5 |
| Твердые лекарственные формы для приготовления лекарственных форм для парентерального применения | Более 40 мг | 10 |
| | 40 мг и менее* | - |
| Суппозитории | Для всех случаев | 5 |

* Лекарственная форма подлежит испытанию на однородность дозирования и не подлежит испытанию на однородность массы.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Прозрачность и степень

ОФС.1.2.1.0007.15

мутности жидкостей

Взамен ОФС 42-0051-07 ГФ XII, ч.1

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

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

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

Эталонами служат взвеси из гидразина сульфата и гексаметилентетрамина.

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

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

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

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

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

Срок годности основного эталона 24 ч.

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

Таблица 1 - Состав эталонов сравнения

| | Эталон сравнения | | | |
|---------------------|------------------|------|------|------|
| | I | II | III | IV |
| Основной эталон, мл | 5,0 | 10,0 | 30,0 | 50,0 |
| Вода, мл | 95,0 | 90,0 | 70,0 | 50,0 |

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

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

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

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Степень окраски жидкостей

ОФС.1.2.1.0006.15

Взамен ОФС 42-0050-07 ГФ XII, ч.1

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

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

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

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

Бесцветной считается жидкость, если ее окраска не отличается от воды (в случае растворов – от соответствующего растворителя) или она окрашена не более интенсивно, чем эталон В₉. Сравнение степени окраски жидкости с эталонами (В, ВУ, У, ГУ, R)1-3 обычно проводят по методу 1; в случае использования эталонов В4-9, (ВУ, У, ГУ, R)4-7 применяют метод 2.

Метод 1

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

Метод 2

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

Приготовление исходных растворов

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

Раствор хранят в защищенном от света месте.

Количественное определение: 10,0 мл раствора железа(III) хлорида помещают в коническую колбу с притертой пробкой вместимостью 250 мл, прибавляют 15 мл воды, 5 мл концентрированной хлористоводородной кислоты и 4 г калия йодида, перемешивают, закрывают пробкой и оставляют на 15 мин в темном месте, затем прибавляют 100 мл воды. Титруют выделившийся йод раствором 0,1 М натрия тиосульфата, прибавляя 0,5 мл раствора крахмала 1% в конце титрования в качестве индикатора.

Параллельно проводят контрольный опыт.

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

Красный раствор. 60,0 г (точная навеска) растертого кобальта хлорида ($\text{CoCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$; М.м. 237,93) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 900 мл смеси, приготовленной из 25 мл концентрированной хлористоводородной кислоты и 975 мл воды, доводят объем раствора этой же смесью до метки и перемешивают. Определяют количественное содержание кобальта хлорида в 1 мл раствора. Объем раствора кобальта хлорида разбавляют этой же смесью таким образом, чтобы содержание кобальта хлорида в 1 мл раствора составляло 59,5 мг.

Количественное определение. 5,0 мл раствора кобальта хлорида помещают в коническую колбу с притертой стеклянной пробкой вместимостью 250 мл, прибавляют 5 мл 3 % раствора перекиси водорода и 30 мл 10 % раствора натрия гидроксида. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 10 мин,

затем охлаждают до комнатной температуры и прибавляют 60 мл 1 М раствора серной кислоты и 2 г калия йодида. Закрывают колбу и растворяют осадок, осторожно помешивая. Выделившийся йод титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата до бледно-розового окрашивания, используя в качестве индикатора 0,5 мл раствора крахмала 1% в конце титрования.

Параллельно проводят контрольный опыт.

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

Голубой раствор. 63,0 г (точная навеска) меди(II) сульфата ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$; М.м. 249,68) помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в 900 мл смеси, приготовленной из 25 мл концентрированной хлористоводородной кислоты и 975 мл воды, доводят объем раствора этой же смесью до метки и перемешивают. Определяют количественное содержание меди(II) сульфата в 1 мл раствора. Объем раствора меди(II) сульфата разбавляют этой же смесью таким образом, чтобы содержание меди(II) сульфата в 1 мл раствора составляло 62,4 мг.

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

Параллельно проводят контрольный опыт.

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

Приготовление стандартных растворов

Стандартные растворы получают смешением исходных растворов железа(III) хлорида, кобальта хлорида, меди(II) сульфата с 1% раствором хлористоводородной кислоты, отмеривая их с помощью калиброванной пипетки или бюретки с точностью до 0,02 мл (табл. 1). Таблица 1 - Стандартные растворы

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

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

Срок годности исходных и стандартных растворов – 1 год.

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

Приготовление эталонов

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

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

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

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

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

Таблица 2 - Эталонные коричневых оттенков (шкала В)

| Эталонные шкалы В | Стандартный раствор В, мл | 1 % раствор хлористово- |
|-------------------|---------------------------|-------------------------|
|-------------------|---------------------------|-------------------------|

| | | дородной кислоты, мл |
|----|------|-----------------------------|
| B1 | 75,0 | 25,0 |
| B2 | 50,0 | 50,0 |
| B3 | 37,5 | 62,5 |
| B4 | 25,0 | 75,0 |
| B5 | 12,5 | 87,5 |
| B6 | 5,0 | 95,0 |
| B7 | 2,5 | 97,5 |
| B8 | 1,5 | 98,5 |
| B9 | 1,0 | 99,0 |

Таблица 3 - Эталоны коричневатого-желтых оттенков (шкала BY)

| Эталон шкалы BY | Стандартный раствор BY, мл | 1 % раствор хлористо-водородной кислоты, мл |
|------------------------|-----------------------------------|--|
| BY1 | 100,0 | 0,0 |
| BY2 | 75,0 | 25,0 |
| BY3 | 50,0 | 50,0 |
| BY4 | 25,0 | 75,0 |
| BY5 | 12,5 | 87,5 |
| BY6 | 5,0 | 95,0 |
| BY7 | 2,5 | 97,5 |

Таблица 4 - Эталоны желтых оттенков (шкала Y)

| Эталон шкалы Y | Стандартный раствор Y, мл | 1 % раствор хлористо-водородной кислоты, мл |
|-----------------------|----------------------------------|--|
| Y1 | 100,0 | 0,0 |
| Y2 | 75,0 | 25,0 |
| Y3 | 50,0 | 50,0 |
| Y4 | 25,0 | 75,0 |
| Y5 | 12,5 | 87,5 |
| Y6 | 5,0 | 95,0 |
| Y7 | 2,5 | 97,5 |

Таблица 5 - Эталоны зеленоватого-желтых оттенков (шкала GY)

| Эталон шкалы GY | Стандартный раствор GY, мл | 1 % раствор хлористо-водородной кислоты, мл |
|------------------------|-----------------------------------|--|
| GY1 | 25,0 | 75,0 |
| GY2 | 15,0 | 85,0 |
| GY3 | 8,5 | 91,5 |
| GY4 | 5,0 | 95,0 |
| GY5 | 3,0 | 97,0 |
| GY6 | 1,5 | 98,5 |
| GY7 | 0,75 | 99,25 |

Таблица 6 - Эталоны красных оттенков (шкала R)

| Эталон шкалы R | Стандартный раствор R, мл | 1 % раствор хлористо- |
|-----------------------|----------------------------------|------------------------------|
|-----------------------|----------------------------------|------------------------------|

| | | водородной кислоты, мл |
|----|-------|-------------------------------|
| R1 | 100,0 | 0,0 |
| R2 | 75,0 | 25,0 |
| R3 | 50,0 | 50,0 |
| R4 | 37,5 | 62,5 |
| R5 | 25,0 | 75,0 |
| R6 | 12,5 | 87,5 |
| R7 | 5,0 | 95,00 |

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

При сравнении окраски испытуемого раствора с эталонами указывают номера эталона и букву шкалы. Например, окраска раствора не должна превышать эталон В₇.

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

Для оценки окраски жидкостей возможно использование спектрофотометрического метода, если это предусмотрено фармакопейной статьей, при этом должны быть указаны: длина волны, при которой наблюдается максимум поглощения в видимой области спектра, толщина кюветы и значение оптической плотности с допустимыми отклонениями.

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

Хлориды**ОФС.1.2.2.2.0009.15****Взамен ст. ГФ XI, вып.1**

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

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

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

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

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

Стандартные растворы хлорид-иона

Стандартный раствор 400 мкг/мл хлорид-иона. Около 0,659 г (точная навеска) натрия хлорида, доведенного до постоянной массы путем прокаливания при 500 □ 600 °С, помещают в мерную колбу вместимостью

1000 мл, растворяют в воде, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Стандартный раствор 2 мкг/мл хлорид-иона. 5 мл стандартного раствора (400 мкг/мл хлорид-иона) помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Раствор используют свежеприготовленным.

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

Сульфаты**ОФС.1.2.2.2.0007.15****Взамен ст. ГФ XI, вып.1**

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

Метод 1

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

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

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

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

Стандартные растворы сульфат-иона

Стандартный раствор 1000 мкг/мл сульфат-иона спиртовой. Около 0,1814 г (точная навеска) калия сульфата, высушенного при температуре от 100 до 150 °С до постоянной массы, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в спирте 30 %, доводят объем раствора спиртом 30 % до метки и перемешивают.

Стандартный раствор 10 мкг/мл сульфат-иона спиртовой. 1 мл стандартного раствора (1000 мкг/мл сульфат-иона) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора спиртом 30 % до метки и перемешивают. Раствор используют свежеприготовленным.

Стандартный раствор 1000 мкг/мл сульфат-иона. Около 0,1814 г (точная навеска) калия сульфата, высушенного при температуре от 100 до 150 °С до постоянной массы, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Стандартный раствор 10 мкг/мл сульфат-иона. 1 мл стандартного раствора (1000 мкг/мл сульфат-иона) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Раствор используют свежеприготовленным.

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

Аммоний

ОФС.1.2.2.2.0002.15

Взамен ст. ГФ XI, вып.1

Определение примеси ионов аммония в лекарственных средствах основано на образовании в зависимости от их концентрации желто-бурого

осадка или желтого окрашивания со щелочным раствором калия тетраидомеркурата (2) (реактивом Несслера). Предельная чувствительность реакции 0,3 мкг/мл аммоний-иона. При концентрации аммоний-иона 2 мкг/мл наблюдается выраженное желтое окрашивание.

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

Эталонный раствор. 10 мл стандартного раствора аммоний-иона (2 мкг/мл). К испытуемому и эталонному растворам прибавляют по 0,15 мл реактива Несслера и перемешивают. Через 5 мин сравнивают окраску растворов.

Окраска, появившаяся в испытуемом растворе, не должна превышать окраску эталонного раствора.

**Определение в лекарственных средствах, содержащих
щелочноземельные и тяжелые металлы**

Испытуемый раствор. Навеску испытуемого образца, указанную в фармакопейной статье, растворяют в возможно меньшем количестве воды, прибавляют при охлаждении 2 мл натрия гидроксида раствора 10 % и 2 мл натрия карбоната раствора 10 %. Раствор разбавляют водой до требуемой концентрации, взбалтывают и фильтруют. Отбирают 10 мл полученного фильтрата.

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

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

**Определение в лекарственных средствах,
содержащих более 0,03 % примеси железа**

Испытуемый раствор. К 10 мл раствора, приготовленного, как указано в фармакопейной статье, прибавляют две капли натрия гидроксида раствора 10 % и 3 мл калия-натрия тартрата раствора 20 %, перемешивают.

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

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

Стандартные растворы аммоний-иона

Стандартный раствор 200 мкг/мл аммоний-иона. Около 0,593 г (точная навеска) аммония хлорида, высушенного в эксикаторе над серной кислотой до постоянной массы, помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в воде, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Стандартный раствор 2 мкг/мл аммоний-иона. 1 мл стандартного раствора (200 мкг/мл аммоний-иона) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Раствор используют свежеприготовленным.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Общие реакции

ОФС.1.2.2.0001.15

на подлинность

Взамен ст. ГФ XI, вып.1

Алюминий. Около 15 мг лекарственного средства растворяют в 2 мл воды. К полученному раствору или к 2 мл раствора, приготовленного как указано в фармакопейной статье, прибавляют 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и 0,5 мл реактива тиоацетамида; осадок не образуется. Затем по каплям прибавляют натрия гидроксида раствор 8,5 %; образуется гелеобразный белый осадок, растворимый при последующем прибавлении натрия гидроксида раствора 8,5 %. Постепенно прибавляют аммония хлорида раствор 10 %; снова образуется гелеобразный белый осадок.

Амины ароматические первичные. Около 50 мг лекарственного средства растворяют в 1 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %, нагревают при необходимости, охлаждают во льду, прибавляют 2 мл натрия нитрита раствора 1 %; полученный раствор прибавляют к 1 мл щелочного раствора β -нафтола, содержащего 0,5 г натрия ацетата; образуется осадок от желто-оранжевого до оранжево-красного цвета.

Примечание. Приготовление щелочного раствора β -нафтола, содержащего 0,5 г натрия ацетата. 2 г β -нафтола растворяют в 40 мл натрия гидроксида раствора 10 % и прибавляют 0,5 г натрия ацетата. После растворения доводят объем раствора водой до 100 мл и перемешивают.

Раствор используют свежеприготовленным.

Аммоний. 1 мл раствора соли аммония (2 – 6 мг аммоний-иона) нагревают с 0,5 мл натрия гидроксида раствора 10 %; выделяется аммиак, обнаруживаемый по запаху и по посинению влажной красной лакмусовой бумаги.

Ацетаты

А. 2 мл раствора ацетата (20 – 60 мг ацетат-иона) нагревают с равным количеством серной кислоты концентрированной и 0,5 мл спирта 96 %; появляется характерный запах этилацетата.

Б. К 2 мл нейтрального раствора ацетата (20 – 60 мг ацетат-иона) прибавляют 0,2 мл железа(III) хлорида раствора 3 %; появляется красно-бурое окрашивание, исчезающее при прибавлении разведенных минеральных кислот.

Бензоаты. К 2 мл нейтрального раствора бензоата (10 – 20 мг бензоат-иона) прибавляют 0,2 мл железа(III) хлорида раствора 3 %; образуется розовато-желтый осадок, растворимый в эфире.

Бромиды

А. К 1 мл раствора бромида (2 – 30 мг бромид-иона) прибавляют 1 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %, 0,5 мл хлорамина раствора 5 %, 1 мл хлороформа и взбалтывают; хлороформный слой окрашивается в желто-бурый цвет.

Б. К 2 мл раствора бромида (2 – 10 мг бромид-иона) прибавляют 0,5 мл азотной кислоты разведенной 16 % и 0,5 мл серебра нитрата раствора 2 %; образуется желтоватый творожистый осадок, нерастворимый в азотной кислоте разведенной 16 % и трудно растворимый в аммиака растворе 10 %.

Висмут. **А.** Указанное в фармакопейной статье количество лекарственного средства (около 50 мг висмут-иона) взбалтывают с 3 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и фильтруют. К фильтрату прибавляют 1 мл натрия сульфида раствора 2 %; образуется коричневатый осадок, растворимый при прибавлении равного объема азотной кислоты концентрированной.

Б. Указанное в фармакопейной статье количество лекарственного средства (около 50 мг висмут-иона) взбалтывают с 5 мл серной кислоты

разведенной 16 % и фильтруют. К фильтрату прибавляют две капли калия йодида раствора 10 %; образуется черный осадок, растворимый в избытке реактива с образованием раствора желтовато-оранжевого цвета.

Железо(II). К 2 мл раствора соли железа(II) [около 20 мг железо(II)-иона] прибавляют 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и 1 мл калия феррицианида раствора 5 %; образуется синий осадок.

Железо(III)

А. К 2 мл раствора соли железа(III) [около 1 мг железо(III)-иона] прибавляют 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и 1 – 2 капли калия ферроцианида раствора 5 %; образуется синий осадок.

Б. К 2 мл раствора соли железа(III) [около 1 мг железо(III)-иона] прибавляют 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и 1 – 2 капли аммония тиоцианата раствора 5 %; появляется красное окрашивание.

Йодиды

А. К 2 мл раствора йодида (3 – 20 мг йодид-иона) прибавляют 0,2 мл серной кислоты разведенной 16 %, 0,2 мл натрия нитрита раствора 10 % или железа(III) хлорида раствора 3 % и 2 мл хлороформа; при взбалтывании хлороформный слой окрашивается в фиолетовый цвет.

Б. К 2 мл раствора йодида (2 – 10 мг йодид-иона) прибавляют 0,5 мл азотной кислоты разведенной 16 % и 0,5 мл серебра нитрата раствора 2 %; образуется желтый творожистый осадок, нерастворимый в азотной кислоте разведенной 16 % и аммиака растворе 10 %.

В. При нагревании 0,1 г лекарственного средства с 1 мл серной кислоты концентрированной выделяются пары фиолетового цвета.

Калий

А. К 2 мл раствора соли калия (10 – 20 мг калий-иона) прибавляют 1 мл винной кислоты раствора 20 %, 1 мл натрия ацетата раствора 10 %, 0,5 мл спирта 96 % и встряхивают; постепенно образуется белый кристаллический осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах и растворах гидроксидов щелочных металлов.

Б. К 2 мл раствора соли калия (5 – 10 мг калий-иона), предварительно прокаленной для удаления солей аммония, прибавляют 0,5 мл уксусной кислоты разведенной 30 % и 0,5 мл 10 % раствора натрия кобальтинитрита; образуется желтый кристаллический осадок.

В. Соль калия, внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в фиолетовый цвет или при рассматривании через синее стекло – в пурпурно-красный.

Кальций

А. К 1 мл раствора соли кальция (2 – 20 мг кальций-иона) прибавляют 1 мл аммония оксалата раствора 4 %; образуется белый осадок, нерастворимый в уксусной кислоте разведенной 30 % и аммиака растворе 10 %, растворимый в разведенных минеральных кислотах.

Б. Соль кальция, смоченная хлористоводородной кислотой 25 % и внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в кирпично-красный цвет.

Карбонаты (гидрокарбонаты)

А. К 0,2 г карбоната (гидрокарбоната) или к 2 мл раствора карбоната (гидрокарбоната) (1:10) прибавляют 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %; выделяется газ, при пропускании которого через раствор кальция гидроксида образуется белый осадок.

Б. К 2 мл раствора карбоната (1:10) прибавляют 5 капель насыщенного раствора магния сульфата; образуется белый осадок (гидрокарбонат образует осадок только при кипячении смеси).

В. Раствор карбоната (1:10) при прибавлении одной капли фенолфталеина раствора 1 % окрашивается в красный цвет (отличие от гидрокарбоната).

Магний. К 1 мл раствора соли магния (2 – 5 мг магний-иона) прибавляют 1 мл аммония хлорида раствора 10 %, 1 мл аммиака раствора 10 % и 0,5 мл натрия фосфата раствора 5 %; образуется белый кристаллический осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах и уксусной кислоте.

Мышьяк

1. Арсениты

А. К 0,3 мл раствора соли мышьяка(III) (около 30 мг арсенит-иона) прибавляют 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и две капли натрия сульфида раствора 2 %; образуется желтый осадок, нерастворимый в хлористоводородной кислоте концентрированной, растворимый в аммиака растворе 10 %.

Б. К 0,3 мл раствора соли мышьяка(III) (около 3 мг арсенит-иона) прибавляют 1 – 2 капли серебра нитрата раствора 2 %; образуется желтый осадок, растворимый в азотной кислоте разведенной 16 % и аммиака растворе 10 %.

2. Арсенаты

А. К 0,3 мл раствора соли мышьяка(V) (около 30 мг арсенат-иона) прибавляют 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %, две капли натрия сульфида раствора 2 % и нагревают; образуется желтый осадок, нерастворимый в хлористоводородной кислоте концентрированной, растворимый в аммиака растворе 10 %.

Б. К 0,3 мл раствора соли мышьяка(V) (около 1 мг арсенат-иона) прибавляют 1 – 2 капли серебра нитрата раствора 2 %; образуется коричневый осадок, растворимый в азотной кислоте разведенной 16 % и аммиака растворе 10 %.

В. К 0,3 мл раствора соли мышьяка(V) (около 1 мг арсенат-иона) прибавляют 1 мл аммония хлорида раствора 10 %, 1 мл аммиака раствора 10 % и 1 мл магния сульфата раствора 10 %; образуется белый кристаллический осадок, растворимый в хлористоводородной кислоте разведенной 8,3 % (отличие от арсенитов).

Натрий

А. К 2 мл раствора натриевой соли (7 – 10 мг натрий-иона) прибавляют 2 мл калия карбоната раствора 15 % и нагревают до кипения; осадок не образуется. К раствору прибавляют 4 мл раствора калия пироантимоната и нагревают до кипения. Охлаждают в ледяной воде и при необходимости протирают внутренние стенки пробирки стеклянной палочкой; образуется плотный осадок белого цвета.

Б. Соль натрия, смоченная хлористоводородной кислотой 25 % и внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в желтый цвет.

Нитраты

А. К лекарственному средству (около 1 мг нитрат-иона) прибавляют две капли раствора дифениламина; появляется синее окрашивание.

Б. К лекарственному средству (2 – 5 мг нитрат-иона) прибавляют по 2 – 3 капли воды и серной кислоты концентрированной, 0,05 – 0,10 г металлической меди и нагревают; выделяются пары бурого цвета.

В. Нитраты (около 2 мг нитрат-иона) не обесцвечивают раствор калия перманганата 0,1 %, подкисленный серной кислотой разведенной 16 % (отличие от нитритов).

Нитриты

А. К лекарственному средству (около 1 мг нитрит-иона) прибавляют две капли раствора дифениламина; появляется синее окрашивание.

Б. К лекарственному средству (около 30 мг нитрит-иона) прибавляют 1 мл серной кислоты разведенной 16 %; выделяются желто-бурые пары (отличие от нитратов).

В. Несколько кристаллов феназона растворяют в фарфоровой чашке в двух каплях хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %, прибавляют две капли раствора нитрита (около 1 мг нитрит-иона); появляется зеленое окрашивание (отличие от нитратов).

Ртуть(II)

А. К 2 мл раствора соли ртути(II) [около 50 мг ртуть(II)-иона] прибавляют 0,5 мл натрия гидроксида раствора 10 %; образуется желтый осадок.

Б. К 1 мл раствора соли ртути(II) [10 – 30 мг ртуть(II)-иона] прибавляют осторожно по каплям калия йодида раствор 10 %; образуется красный осадок, растворимый в избытке реактива.

Салицилаты. К 2 мл нейтрального раствора салицилата (2 – 10 мг салицилат-иона) прибавляют 2 капли железа(III) хлорида раствора 3 %; появляется сине-фиолетовое или красно-фиолетовое окрашивание, которое сохраняется при прибавлении небольшого количества уксусной кислоты разведенной 30 %, но исчезает при прибавлении хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %. При этом образуется белый кристаллический осадок.

Сульфаты. К 2 мл раствора сульфата (5 – 50 мг сульфат-иона) прибавляют 0,5 мл бария хлорида раствора 5 %; образуется белый осадок, нерастворимый в разведенных минеральных кислотах.

Сульфиты

А. К 2 мл раствора сульфита (10 – 30 мг сульфит-иона) прибавляют 2 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и встряхивают; постепенно выделяется сернистый газ, обнаруживаемый по характерному резкому запаху.

Б. К 2 мл раствора сульфита (2 – 20 мг сульфит-иона) прибавляют 0,5 мл бария хлорида раствора 5 %; образуется белый осадок, растворимый в хлористоводородной кислоте разведенной 8,3 % (отличие от сульфатов).

Тартраты

А. К 1 мл раствора тартрата (около 20 мг тартрат-иона) прибавляют кристаллик калия хлорида, 0,5 мл спирта 96 %; образуется белый кристаллический осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах и растворах гидроксидов щелочных металлов.

Б. 0,25 мл раствора тартрата (около 5 мг тартрат-иона) нагревают с 1 мл серной кислоты концентрированной и несколькими кристаллами резорцина; через 15 – 30 с появляется вишнево-красное окрашивание.

Фосфаты

А. К 1 мл раствора фосфата (10 – 30 мг фосфат-иона), нейтрализованного до pH около 7,0, прибавляют несколько капель серебра нитрата раствора 2 %; образуется желтый осадок, растворимый в азотной кислоте разведенной 16 % и аммиака растворе 10 %.

Б. К 1 мл раствора фосфата (10 – 30 мг фосфат-иона) прибавляют 1 мл аммония хлорида раствора 10 %, 1 мл аммиака раствора 10 % и 0,5 мл магния сульфата раствора 10 %; образуется белый кристаллический осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах.

В. К 1 мл раствора фосфата (10 – 30 мг фосфат-иона) в азотной кислоте разведенной 16 % прибавляют 2 мл аммония молибдата раствора 10 % и нагревают; образуется желтый кристаллический осадок, растворимый в аммиака растворе 10 %.

Хлориды. К 2 мл раствора хлорида (2 – 10 мг хлорид-иона) прибавляют 0,5 мл азотной кислоты разведенной 16 % и 0,5 мл серебра нитрата раствора 2 %; образуется белый творожистый осадок, нерастворимый в азотной кислоте разведенной 16 % и растворимый в аммиака растворе 10 %. Для солей органических оснований испытание растворимости образовавшегося осадка проводят после отфильтровывания и промывания осадка водой.

Цинк

А. К 2 мл нейтрального раствора соли цинка (5 – 20 мг цинк-иона) прибавляют 0,5 мл натрия сульфида раствора 2 %; образуется белый осадок, нерастворимый в уксусной кислоте разведенной 30 % и легко растворимый в хлористоводородной кислоте разведенной 8,3 %.

Б. К 2 мл раствора соли цинка (5 – 20 мг цинк-иона) прибавляют 0,5 мл калия ферроцианида раствора 5 %; образуется белый осадок, нерастворимый в хлористоводородной кислоте разведенной 8,3 %.

Цитраты

А. К 1 мл нейтрального раствора цитрата (2 – 10 мг цитрат-иона) прибавляют 1 мл кальция хлорида раствора 20 %; раствор остается прозрачным; при кипячении образуется белый осадок, растворимый в хлористоводородной кислоте разведенной 8,3 %.

Б. К лекарственному средству (1 – 2 мг цитрат-иона) прибавляют 0,5 мл уксусного ангидрида и нагревают; через 20 – 40 с появляется красное окрашивание.

8 ПЕРЕЧЕНЬ ВОПРОСОВ К ЗАЧЕТУ

1. Подлинность неорганических ЛВ (катионы, анионы).
2. Определение качества ЛВ по внешнему виду, окраски, прозрачности, степени мутности, растворимости, потери в массе.
3. Определение примесей неорганических ионов в ЛВ.
4. Буферные растворы, определение.
5. Титрованные растворы, титр, молярность.
6. Анализ воды очищенной.
7. Аргентометрия. Метод Мора, Фаянса, Фольгарда (прямое, обратное титрование), Кольтгоффа.
8. Перманганатометрия.
9. Кислотно-основное титрование. Алкалиметрия, ацидиметрия.
10. Комплексонометрия.
11. Йодометрия.
12. Кислота борная. Получение, подлинность, химические свойства, чистота, количественное определение, применение, хранение.
13. Натрия тетраборат. Получение, подлинность, химические свойства, чистота, количественное определение, применение, хранение.
14. Висмута нитрат основной. Получение, подлинность, химические свойства, чистота, количественное определение, применение, хранение.
15. Кальция хлорид. Получение, подлинность, химические свойства, чистота, количественное определение, применение, хранение.
16. Магния сульфат. Получение, подлинность, химические свойства, чистота, количественное определение, применение, хранение.
17. Цинк сульфат. Получение, подлинность, химические свойства, количественное определение, применение, хранение.
18. Бария сульфат для рентгеноскопии. Получение, подлинность, химические свойства, чистота, количественное определение, применение, хранение.
19. Натрия нитрит. Получение, подлинность, химические свойства, чистота, количественное определение, применение, хранение.
20. Раствор перекиси водорода. Получение, подлинность, химические свойства, чистота, количественное определение, применение, хранение.
21. Йод. Получение, подлинность, химические свойства, чистота, количественное определение, применение, хранение.
22. Натрий тиосульфат. Получение, подлинность, химические свойства, количественное определение, применение, хранение.
23. Калия йодид. Получение, подлинность, химические свойства, количественное определение, применение, хранение.
24. Натрия хлорид. Получение, подлинность, химические свойства, чистота, количественное определение, применение, хранение.
25. Калия бромид. Получение, подлинность, химические свойства, количественное определение, применение, хранение.
26. Калия хлорид. Получение, подлинность, химические свойства, количественное определение, применение, хранение.
27. Галогенводородные кислоты. Получение, подлинность, чистота, количественное определение, хранение, применение.
28. Соединения меди как ЛС (меди сульфат). Получение, подлинность, химические свойства, чистота, количественное определение, применение, хранение.
29. Соединения железа как ЛС (железа сульфат). Получение, подлинность, химические свойства, чистота, количественное определение, применение, хранение.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Вода очищенная
Вода очищенная
Aqua purificata
H₂O

ФС.2.2.0020.15
Взамен ГФ X, ст. 73;
взамен ФС 42-2619-97
М. м. 18,02

Настоящая фармакопейная статья распространяется на нефасованную воду очищенную, получаемую из воды питьевой методами дистилляции, ионного обмена, обратного осмоса, комбинацией этих методов или другим способом, и предназначенную для производства или изготовления лекарственных средств, получения воды для инъекций, а также для проведения испытаний лекарственных средств.

Для приготовления лекарственных средств, изготавливаемых в асептических условиях, воду очищенную необходимо подвергать стерилизации.

Вода очищенная не должна содержать antimicrobных консервантов или других добавок.

Описание. Бесцветная прозрачная жидкость без запаха.

pH. От 5,0 до 7,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3). К 100 мл воды очищенной прибавляют 0,3 мл насыщенного раствора калия хлорида.

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

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

Оборудование

Кондуктометрическая ячейка:

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

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

Калибровка системы (ячейки электропроводности и кондуктометра). Калибровка должна проводиться с использованием одного или более соответствующих стандартных растворов (ОФС «Электропроводность»). Допустимое отклонение должно составлять не более 3 % от измеренного значения электропроводности.

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

К случаю невозможности отсоединения ячейки электропроводности, вмонтированной в производственную линию, калибровка может быть проведена относительно предварительно калиброванной ячейки электропроводности, помещенной в поток воды рядом с калибруемой ячейкой.

Методика

Измеряют электропроводность без температурной компенсации с одновременной регистрацией температуры. Измерение электропроводности с помощью кондуктометров с температурной компенсацией возможно только после соответствующей валидации.

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

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

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

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

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

Сухой остаток. Не более 0,001 %. 100 мл воды очищенной выпаривают досуха и сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Тяжелые металлы. Не более 0,00001 %. Определение проводят одним из приведенных методов.

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

Метод 2. 120 мл воды очищенной упаривают до объема 20 мл. Оставшаяся после упаривания вода в объеме 10 мл должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (ОФС «Тяжелые металлы») с использованием эталонного раствора, содержащего 1 мл стандартного раствора свинец-иона (5мкг/мл) и 9 мл испытуемой воды очищенной.

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

Микробиологическая чистота

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

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

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

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

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

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

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

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

| | |
|--|------------------------------|
| Натрия хлорид | ФС.2.2.0014.15 |
| Натрия хлорид | Взамен ГФ X, ст. 426; |
| Natrii chloridum Хлорид натрия | взамен ФС 42-2572-95 |
| NaCl | М. м. 58,44 |

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Нитриты. К 10 мл раствора, приготовленного в испытании «Прозрачность раствора», прибавляют 10 мл воды и перемешивают. Оптическая плотность полученного раствора, измеренная в кювете с толщиной слоя 10 мм при длине волны 354 нм относительно воды, должна быть не более 0,01.

Бромиды. Не более 0,01 %.

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

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

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

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

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

Метод 1.

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

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

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

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

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

Метод 1.

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

Испытуемый раствор. 0,2 г субстанции растворяют в 10 мл воды. *Эталонный раствор.* К 5 мл стандартного раствора калий-иона

(20 мкг/мл) прибавляют 5 мл воды и перемешивают.

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

Метод 2. АЭС или ААС

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

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

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

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

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

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

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

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

Количественное определение. Около 0,1 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл (при определении конечной точки титрования потенциометрически) или 20 мл воды (при определении конечной точки титрования с помощью индикатора) и титруют 0,1 М раствором серебра

нитрата с потенциометрическим определением точки эквивалентности или до оранжево-желтого окрашивания (индикатор – 5 % раствор калия хромата).

Параллельно проводят контрольный опыт.

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

Хранение. В хорошо укупоренной упаковке.

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

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

| | |
|----------------------|------------------------------|
| Калия йодид | ФС.2.2.0008.15 |
| Калия йодид | Взамен ГФ X, ст. 364; |
| Kalii iodidum | взамен ФС 42-3805-99 |
| Йодид калия | |
| KI | М. м. 166,00 |

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Параллельно проводят контрольный опыт.

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

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

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Водорода пероксид

ФС.2.2.0005.15

Hydrogenii peroxidum

Взамен ГФ IX, ст. 495

Пероксид водорода

H₂O₂

М. м. 34,01

Субстанция содержит не менее 30,0 % и не более 40,0 % водорода пероксида H₂O₂.

Описание. Бесцветная прозрачная жидкость.

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

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

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

Нелетучие вещества. Не более 0,06 %.

В платиновую чашку, высушенную до постоянной массы, помещают 50 мл воды и 10,0 мл субстанции. После окончания интенсивного разложения водорода пероксида (по прекращению выделения пузырьков газа) чашку помещают на кипящую водяную баню, выпаривают досуха и высушивают в сушильном шкафу при температуре 105 – 110 °С до постоянной массы.

Тяжелые металлы. Не более 0,0005 % (ОФС «Тяжёлые металлы»). *Испытуемый раствор.* К 20 мл субстанции прибавляют 2 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и выпаривают на водяной бане почти досуха. Остаток разбавляют водой до 10 мл (раствор А). 1 мл раствора А разбавляют водой до 10 мл.

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

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,02 М раствора калия перманганата соответствует 1,701 мг H₂O₂.

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

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

| | |
|-----------------------------|--|
| Магния сульфат | ФС.2.2.0010.15 |
| Магния сульфат | Взамен ГФ X, ст. 383; |
| Magnesii sulfas | взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0253-07 |
| Сульфат магния, гептагидрат | |
| М.м. 246,48 | $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ |

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % магния сульфата $MgSO_4 \cdot 7H_2O$.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные призматические кристаллы.

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

Подлинность. Препарат дает характерные реакции на магний и сульфаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

***Прозрачность раствора.** 2 г субстанции растворяют в воде и разбавляют водой до 20 мл; полученный раствор должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

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

Кислотность или щелочность. К 5 мл раствора, полученного в испытании на «Прозрачность раствора», прибавляют 5 мл воды и 0,05 мл 1 % раствора фенолфталеина; раствор должен быть бесцветным. Розовое окрашивание должно появляться от прибавления не более 0,1 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида.

Хлориды. Не более 0,004 % (ОФС «Хлориды»). К 5 мл раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», прибавляют 5 мл воды.

Тяжелые металлы. Не более 0,0005 % (ОФС «Тяжелые металлы»). Для определения используют 10 мл раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора».

Железо. Не более 0,002 % (ОФС «Железо»). 1,5 г субстанции растворяют в воде и доводят водой до 10 мл.

Марганец. 1,25 г субстанции растворяют в 5 мл воды, прибавляют 0,5 мл серной кислоты концентрированной, 0,2 мл 0,1 М раствора серебра нитрата и нагревают до кипения. Прибавляют 2 мл 20 % раствора аммония персульфата и снова нагревают до кипения.

Проводят контрольный опыт с 5 мл воды и теми же реактивами.

Оба раствора охлаждают и переносят в одинаковые пробирки. В пробирку с контрольным опытом прибавляют из микробюретки 0,01 М раствор калия перманганата до тех пор, пока окраска не сравняется с окраской испытуемого раствора. Сравнение окрасок проводят на белом фоне по оси пробирок.

1 мл 0,01 М раствора калия перманганата соответствует 0,11 мг марганца, которого в субстанции должно быть не более 0,004 %.

Если субстанция предназначена для производства лекарственных препаратов для парентерального применения, используют раствор сравнения без добавления 0,01 М раствора калия перманганата; в такой субстанции марганца не должно быть.

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

Потеря в массе при прокаливании. От 48,0 до 52,0 %. Около 1,0 г (точная навеска) субстанции сушат в течение 2,5 ч при температуре от 100 до 105 °С, а затем прокаливают при температуре красного каления до постоянной массы.

***Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,07 ЕЭ на 1 мг магния сульфата (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции (концентрация 250 мг/мл), затем разводят его не менее чем в 100 раз.

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

Количественное определение. Около 0,15 г субстанции (точная навеска) растворяют в 50 мл воды, прибавляют 5 мл аммиачного буферного раствора и титруют при энергичном перемешивании 0,05 М раствором натрия эдетата до появления синего окрашивания (индикатор – кислотный хром черный специальный).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора натрия эдетата соответствует 12,32 мг магния сульфата $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$.

Хранение. В хорошо закупоренной упаковке.

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