

**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 4 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 4 курса специальности 33.05.01 «Фармация» / О.В. Фролова. - Ульяновск:
УлГУ. - 2019. - 135 с.

Методические указания составлены для студентов 4 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 экзамену.

© Фролова О.В.

©Ульяновский государственный университет,
2019 г

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,	Знать: основные требования к лекарственным формам и показатели их качества; декларирование лекарственных средств

эффективности и безопасности лекарственных средств и лекарственного растительного сырья	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](http://window.edu.ru). Режим доступа: <http://window.edu.ru>
Федеральный портал [Российское образование](http://www.edu.ru). 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 II. Специальная фармацевтическая химия.					
Органические лекарственные средства					
Тема 13. Подлинность органических лекарственных веществ.	6	2	4	-	Опрос, тест, отчет по лабораторной работе
Тема 14. Анализ лекарственных веществ спиртов и их производных	6	2	4	-	Опрос, тест, отчет по лабораторной работе
Тема 15. Анализ лекарственных веществ производных альдегидов	6	2	4	-	Опрос, тест, решение ситуационных задач
Тема 16. Анализ лекарственных веществ производных карбоновых кислот и аминокислот алифатического ряда	8	2	4	2	Опрос, тест, отчет по лабораторной работе
Тема 17. Анализ лекарственных веществ углеводов	8	2	4	2	Опрос, тест, отчет по лабораторной работе
Тема 17. Анализ лекарственных веществ производных лактонов	8	2	4	2	Опрос, тест, отчет по лабораторной работе
Тема 18. Лекарственные средства алифатического и алициклического строения. Терпены.	8	2	4	2	Опрос, тест, решение ситуационных задач
Тема 19. Производные циклопентанпергидрофенантрена.	8	2	4	2	Опрос, тест, решение ситуационных задач
Тема 20. Лекарственные средства ароматической структуры. ЛВ производные фенолов. Производные пара-аминофенола.	6	2	4	-	Опрос, тест, отчет по лабораторной работе
Тема 21. Производные ароматических карбоновых	12	4	8	-	Опрос,

кислот. Производные амида пара-аминобензойной кислоты.					тест, отчет по лабораторной работе
Тема 22. Бензолсульфонамиды и их производные. Замещённые сульфонилмочевины	8	2	4	2	Опрос, тест, отчет по лабораторной работе
Тема 23. Арилалкиламины, Гидроксифенилалкиламины и их производные	8	2	4	2	Опрос, тест
Тема 24. Бета-лактамы (природные и полусинтетические пенициллины и цефалоспорины).	8	2	4	2	Опрос, тест, отчет по лабораторной работе
Тема 25. Аминогликозиды.	8	2	4	2	Опрос, тест решение ситуационных задач
Тема 26. Антибиотики ароматического ряда.	8	2	4	2	Опрос, тест решение ситуационных задач
Тема 27. ЛВ производные 5-нитрофурана и бензопирана.	8	2	4	2	Опрос, тест, отчет по лабораторной работе
Тема 28. ЛВ производные пиразола и имидазола.	8	2	4	2	Опрос, тест, отчет по лабораторной работе
Тема 29. ЛВ производные индола	8	2	4	2	Опрос, тест
Тема 30. ЛВ производные пиридина	8	2	4	2	Опрос, тест, отчет по лабораторной работе
Тема 31. Производные хинолина.	8	2	4	2	Опрос, тест, отчет по лабораторной работе
Тема 32. Производные изохинолина	8	2	4	2	Опрос, тест, отчет по лабораторной работе
Тема 33. Производные пиримидина.	8	2	4	2	Опрос, тест, отчет по

					лабораторной работе
Тема 34. Производные пурина.	8	2	4	2	Опрос, тест, отчет по лабораторной работе
Тема 35. Производные пиримидилтиазола, птеридина, изоаллоксазина.	6	2	4	-	Опрос, тест решение ситуационных задач
Тема 36. Производные тропана	6	2	4	-	Опрос, тест решение ситуационных задач
Тема 37. Производные гистамина и близкие им по структуре соединения	6	2	4	-	Опрос, тест решение ситуационных задач
Тема 38. Производные фенотиазина. Алкиламинопроизводные					Опрос, тест решение ситуационных задач
Тема 39. Производные бензодиазепина					Опрос, тест решение ситуационных задач
Итого	198	54	108	36	

5. ТЕМАТИЧЕСКИЙ ПЛАН ДИСЦИПЛИНЫ

Раздел II. Органические лекарственные средства

Тема 12. Подлинность органических ЛС. Реакции на функциональные группы и их использование для качественного анализа лекарственных средств.

Тема 13. Анализ ЛВ спиртов и их производных: спирт этиловый, глицерин, нитроглицерин, диэтиловый эфир.

Тема 14. Анализ ЛВ производных альдегидов: раствор формальдегида, хлоралгидрат, гексаметилентетрамин.

Тема 15. Анализ ЛВ производных углеводов: глюкоза, сахароза, лактоза, кислота гиалуроновая, крахмал.

Тема 16. Анализ ЛВ карбоновых кислот и аминокислот алифатического ряда: калия ацетат, кальция лактат, кальция глюконат, кальция лактат, натрия цитрат, натрия вальпроат, кислота глутаминовая, кислота аминокaproновая, кислота гамма-аминомасляная, метионин, цистеин, ацетилцистеин, пеницилламин, каптоприл, эналаприл, лизиноприл, тетацин-кальций, мелфалан.

Тема 17. Лактоны ненасыщенных полигидроксикислот: кислота аскорбиновая.

Тема 18. Лекарственные средства алифатического и алициклического строения. Терпены.

Моноциклические терпены: ментол, валидол, терпингидрат.

Бициклические терпены: камфора, кислота сульфокамфорная, сульфокамфокаин.

Дитерпены: ретинол и его производные (витамины группы А).

Тема 19. Производные циклопентанпергидрофенантрена.

Циклогексанолэтиленгидриндановые соединения: эргокальциферол, дигидротахистерол.

Карденолиды: дигитоксин, дигоксин, строфантин К, коргликон.

Аминостероидные миорелаксанты: пипекурония бромид.

Кортикостероиды: дезоксикортон ацетат, кортизона ацетат, преднизолон, гидрокортизон, дексаметазон, флюоцинолона ацетонид.

Андрогены: тестостерона пропионат, метилтестостерон.

Анаболические стероиды: метандростенолон, метиландростендиол, нандролона фенилпропионат, нандролона деканоат.

Антиандрогены: ципротерона ацетат.

Эстрогены: эстрон, эстрадиол, этинилэстрадиол, эстрадиола дипропионат.

Антиэстрогены: тамоксифена цитрат.

Гестагены и их синтетические аналоги: прогестерон, норэтистерон, медроксипрогестерона ацетат.

Тема 20. Лекарственные средства ароматической структуры.

Фенолы и хиноны: фенол, тимол, резорцин, этамзилат, синэстрол, диэтилстильбэстрол, викасол.

Производные п-аминофенола: парацетамол.

Производные м-аминофенола: прозерин.

Тема 21. Производные ароматических карбоновых кислот: кислота бензойная, натрия бензоат, кислота салициловая, натрия салицилат.

Производные кислоты салициловой: кислота ацетилсалициловая

Производные кислоты фенилуксусной: диклофенак-натрий.

Производные кислоты фенилпропионовой: ибупрофен, кетопрофен.

Производные кислоты п-аминобензойной: анестезин, новокаин, дикаин, новокаионамид, метоклопрамида гидрохлорид.

Тема 22. Бензолсульфониламиды и их производные. Замещённые сульфаниламиды. Стрептоцид. Сульфаниламиды, замещённые по амидной группе:

сульфацил-натрий, сульфадиметоксин, сульфален, ко-тримоксазол, фталазол, салазопиридазин. Карбутамид, глипизид, глибенкламид, гликлазид, гликвидон. Бигуаниды: метформин.

Производные бензолсульфохлорамида: хлорамин Б, пантоцид

Тема 23. Арилалкиламины. Гидроксифенилалкиламины и их производные: допамин гидрохлорид, адреналин гидротартрат, адреналин гидрохлорид, норадреналин гидротартрат.

Алкалоиды, производные фенилалкиламинов: эфедрина гидрохлорид.

Синтетические аналоги катехоламинов: изадрин, фенотерол, сальбутамол, верапамил.

Тема 24. Бета-лактамы (природные и полусинтетические пенициллины и цефалоспорины).

Антибиотики как лекарственные средства (общее понятие, терминология). Классификация антибиотиков по механизму и направленности действия; химическая классификация.

Особенности стандартизации антибиотиков в зависимости от способов получения. Общие требования к качеству. Понятие о единице антибиотической активности. Биологические, химические и физико-химические методы оценки качества антибиотических лекарственных средств. Стандартные образцы антибиотиков.

Пенициллины. Общая химическая структура, ее особенности. Связь между строением и биологическим действием.

Бензилпенициллин, его натриевая, калиевая и новокаиновая соли, бензатин-бензилпенициллин; феноксиметилпенициллин.

Целенаправленный полусинтез на основе 6-аминопенициллановой кислоты (6-АПК). Полусинтетические пенициллины: оксациллина натриевая соль, ампицилин, карбенициллина динатриевая соль, амоксициллин.

Цефалоспорины. Химические превращения бензилпенициллина и получение 7-аминодезацетоксицефалоспороновой кислоты (7-АДЦК). Природный цефалоспорин С как источник получения 7-аминоцефалоспороновой кислоты (7-АЦК). Частичный направленный синтез на основе 7-АДЦК и 7-АЦК. Цефалексин, цефалотин и др.

Ингибиторы бета-лактамаз. Сульбактам, кислота клавулановая

Тема 25. Аминогликозиды. Стрептомицин сульфат, гентамицин сульфат, канамицин, амикацин

Тема 26. Антибиотики ароматического ряда. Тетрациклин, левомицетин

Тема 27. ЛВ, производные 5-нитрофурана и бензопирана: фурацилин, фурагин, нифурател, нифуроксазид (энтерофурил), фуразолидон, фурадонин.

Производные бензопирана. Кумарины и их производные: неодикумарин, варфарин, синкумар.

Производные индана: фенилин

Хромановые соединения: токоферолы (витамины группы Е), токоферола ацетат.

Фенилхромановые соединения: флавоноиды (витамины группы Р): рутин, кверцетин, дигидрокверцетин

Тема 28. Производные пиразола и имидазола: антипирин, анальгин, бутадиион, пропифеназон. Пилокарпина гидрохлорид, метранидазол, клонидин гидрохлорид (клофелин), нафтизин, ксилометазолин (галазолин), дибазол, клотримазол, омепразол, и его S-изомер эзомепразол (нексиум), домперидон (мотилиум).

Тема 29. Производные индола: триптофан, индометацин, арбидол, резерпин.

Производные карбазола: кавинтон

Производные эрголина (алкалоиды спорыньи и их производные): эргометрин малеат.

Тема 30. Производные пиридина.

Производные пиридинметанола: пиридоксин гидрохлорид.

Производные дигидропиридина: нифедипин, амлодипин, нитроглицерин.

Производные пиридин-3-карбоновой кислоты: кислота никотиновая, никотинамид, диэтиламид кислоты никотиновой (никетамид), пикамилон.

Производные пиридин-4-карбоновой кислоты: изониазид, фтивазид, протионамид, этионамид.

Тема 31. Производные хинолина.

Производные 4-замещенных хинолина: хинина гидрохлорид, хинидин и их соли, хлорохина фосфат (хингамин), гидроксихлорихина сульфат (плаквенил).

Производные 8-замещенных хинолина: нитроксолин (5-НОК).

Тема 32. Производные изохинолина.

Производные бензилизохинолина: папаверина гидрохлорид, дротаверина гидрохлорид (но-шпа).

Производные фенантренизохинолина: морфина гидрохлорид, этилморфина гидрохлорид, кодеин, кодеина фосфат. Синтетические аналоги морфина: тримеперидина гидрохлорид (промедол), трамадола гидрохлорид, фентанил.

Производные апорфина: апоморфина гидрохлорид, глауцина гидрохлорид.

Тема 33. Производные пиримидина. Производные пиримидин-4,6-диона: гексамидин.

Производные урацила. Метилурацил.

Производные пиримидин-2,4,6-триона: барбитал, фенобарбитал, гексенал, тиопентал-натрий, бензонал.

Производные гидантоина: фенитоин (дифенин).

Производные пиримидино-тиазола (витамины группы В₁): тиамин хлорид и бромид, кокарбоксилаза, фосфотиамин, бенфотиамин

Тема 34. Производные пурина как лекарственные средства различных фармакологических групп.

Производные ксантина: кофеин, теofilлин, теобромин и их соли(кофеин-бензоат натрия, эуфиллин), ксантинола никотинат, дипрофиллин, пентоксифиллин.

Производные гуанина: ацикловир (зовиракс), ганцикловир (цимевен).

Другие производные пурина: рибоксин, меркаптопурин, азатиоприн, аллопуринол.

Тема 35. Производные птеридина (группа производных фолиевой кислоты): кислота фолиевая, метотрексат.

Производные изоаллоксазина (витамин В₂): рибофлавин, рибофлавина мононуклеотид.

Тема 36. Производные тропана: атропина сульфат, скополамина гидробромид, синтетические аналоги: гоматропина гидробромид, тропацин.

Тема 37. Производные гистамина и близкие им по структуре соединения. Гистамина гидрохлорид, димедрол, супрастин, ранитидина гидрохлорид.

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.

В методических рекомендациях представлены указания к практическим занятиям студентов 4 курса, посвященные анализу органических лекарственных веществ. В ходе проведения занятий студенты осваивают методы качественного и количественного определения, установления доброкачественности принятые в соответствии с Государственной Фармакопеей, для оценки качества фармацевтических субстанций и их лекарственных форм.

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, pH 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.

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

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

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 12: Общие реакции на подлинность органических лекарственных веществ.

Цель занятия: освоить методики выполнения общих реакций на подлинность органических лекарственных веществ в соответствии с ГФ XIII.

Задачи занятия:

- идентификация органических соединений по функциональным группам.
- ответить на вопросы входного контроля;

Установление подлинности лекарственных средств, в том числе физическими и физико-химическими методами, является необходимой составной частью фармацевтического анализа. Определение физических и физико-химических свойств и констант ЛС, позволяет осуществить предварительную идентификацию и оценить доброкачественность ЛС.

1.1. Определение растворимости лекарственных препаратов

Таблица 1

Растворимость некоторых ЛС (в 1мл на 1,0 г препарата)

Препарат	Растворители и пределы растворимости						
	Вода	Кипящая вода	Этанол	Эфир	Хлороформ	Раствор NaOH	Развед. HCl
Кислота ацетилсалициловая	100-1000	-	1-10	10-30	10-30	10-30	-
Анестезин	1000-10000	-	1-10	1-10	1-10	-	30-100
Кислота бензойная	100-1000	10-30	1-10	1-10	1-10	-	-
Натрия бензоат	1-10	30-100	-	-	-	-	-

Таблица 2

Условные термины растворимости и их сокращённые обозначения

Условный термин	Минимальный объём растворителя на 1,0 г препарата, мл	Максимальный объём растворителя на 1,0 г препарата, мл
Очень легко растворим	-	1
Легко растворим	1	10
Растворим	10	30
Умеренно растворим	30	100
Мало растворим	100	1000
Очень мало растворим	1000	10000
Практически нерастворим	-	Более 10000

Методика определения растворимости (ОФС.1.2.1.0005.15, Приложение 5). Отвешенную массу предварительно растёртого в порошок препарата вносят в отмеренный объём растворителя, соответствующий минимальному его объёму. Затем добавляют растворитель до максимального его объёма, при котором в растворе невооружённым глазом не обнаруживаются частицы препарата. Процесс растворения осуществляют в растворителях, имеющих температуру 20 °С. Массу препарата отвешивают на аптечных весах с точностью 0.01 г с таким расчётом, чтобы на установление растворимости расходовалось воды не более 100 мл, а органических растворителей – не более 10-20 мл.

Полученные сведения о растворимости оформляют в виде таблицы № 3.

Таблица 3

Препарат	Растворители и пределы растворимости						
	Вода	Кипящая вода	Этанол	Эфир	Хлороформ	Раствор NaOH	Развед. HCl

Затем делают заключение о соответствии растворимости исследованных препаратов требованиям соответствующей статьи ГФ.

1.2. Определение температуры плавления лекарственных препаратов

Температура плавления имеет индивидуальное и постоянное значение у каждого вещества, поэтому определение этой константы используют для их идентификации.

Таблица 4

Препарат	Температура плавления, °С	Примечание
Кислота ацетилсалициловая	133-138	Скорость подъёма температуры 4-6 °С в мин.
Кислота глютаминовая	Не ниже 190	С разложением
Кислота аскорбиновая	190-193	С разложением, скорость подъёма температуры 5 °С в мин.

Методика определения температуры плавления (ГФ XIII ОФС.1.2.1.0011.15)

При определении температуры плавления вещество предварительно высушивают в эксикаторе над серной кислотой в течение 24 ч. Капиллярная трубка должна быть с одного конца запаяна. Её заполняют так. Чтобы после уплотнения вещество имело высоту слоя около 3 мм. Уплотняют слой вещества многократным пропусканием в вертикально поставленную стеклянную трубку высотой не менее 50 см. Капилляр закрепляют в приборе так, чтобы запаянный его конец находился на уровне середины ртутного шарика термометра. Нагревание проводят сначала быстро, а за 10°С до ожидаемого начала плавления медленно. Для каждого лекарственного препарата необходимо провести не менее двух параллельных определений. Расхождение между результатами не должны отличаться более чем на 1 °С.

Результаты определения оформляют в виде таблицы № 5.

Таблица 5

Препарат	Температура плавления, °С			Заключение о соответствии требованиям ГФ
	Определение 1	Определение 2	Среднее значение	

1.3. Идентификация лекарственных препаратов с помощью ИК-спектроскопии (ГФ XIII ОФС.1.2.1.1.0001.15)

Инфракрасный спектр химического соединения является одной из его важных характеристик.

Инфракрасная область спектра занимает диапазон длин волн от видимого света до микроволновой области. Это область от 2,5 до 16 мк. Но для ИК-излучений используют волновые числа, т.е. величины обратные длинам волн, измеренным в сантиметрах. Тогда интервал 2,5-16 мк соответствует интервалу 4000 – 625 см⁻¹.

Известно, что молекулы состоят из атомов, соединённых между собой химическими связями, которые находятся в непрерывном движении. Это движение напоминает непрерывное колебание системы шариков, связанных пружинами. Частоты колебаний зависят от природы связи (простая или кратная), от природы связанных атомов (С-Н, С-О, N-H), и от окружения. Если ударить по системе шариков, амплитуда

колебаний возрастёт. Аналогично на молекулы воздействует ИК-излучение. Т.е. если на химическое вещество направить ИК-лучи, происходит поглощение квантов с определённой длиной волны и колебания его атомов усиливаются. Луч, проходящий через вещество, ослабевает в области поглощения. При регистрации интенсивности прошедшего излучения получают кривую, на которой видны полосы поглощения. Это и есть ИК-спектр.

Различают два основных типа колебаний: *валентные* и *деформационные*.

Валентными колебаниями называют колебания атомов вдоль линии связи, они обозначаются буквой ν ($\nu_{C=C}$, $\nu_{C=O}$ и т. д.). Если растянуть или сжать пружину с шариками и отпустить, шары начнут колебаться около положения равновесия - это валентные колебания.

Деформационные колебания связаны с изменением валентного угла, образованного связями у общего атома, они обозначаются буквой δ .

Валентные колебания более интенсивные, чем деформационные и имеют большее значение в идентификации веществ.

С увеличением числа атомов в молекуле число возможных колебаний быстро растёт. В реальной молекуле колебания атомов тесно связаны друг с другом и взаимодействуют между собой. Спектры молекул представляют собой сложный набор различных колебаний, каждое из которых проявляется в узком интервале частот.

Полосы колебания в ИК-спектрах делят на два типа.

Характеристические (в основном валентные), их присутствие в спектре доказывает наличие в исследуемом веществе определённых структурных элементов (функциональных групп, определённых связей). Характеристическими являются колебания, которые существенно отличаются от основных колебаний C-C, это колебания C-H, O-H, N-H, колебания кратных связей. Характеристические колебания принадлежат определённой связи, поэтому имеют достаточно определённую частоту в различных веществах, которая изменяется лишь незначительно за счёт взаимодействия с остальной частью молекулы.

Нехарактеристические, занимающие область $1000-400 \text{ см}^{-1}$, где проявляются многочисленные неподдающиеся отнесению валентные колебания связей C-C, C-N, N-O и деформационные колебания. Это область колебаний углеродного скелета молекул. Нехарактеристические колебания составляют основную часть спектра и для каждого вещества образуют свой неповторимый набор полос. Иначе эту часть спектра называют область «отпечатков пальцев». Этим часто пользуются для установления тождественности веществ. Совпадение ИК-спектров в области «отпечатков пальцев» является убедительным доказательством идентичности веществ.

К настоящему времени собрано огромное количество данных, относящихся к характеристическим полосам, они сведены в таблицы, которые используют для интерпретации ИК-спектров.

Таблица 6

Наиболее важные частоты

Группа	Частота, см^{-1}
O-H	3650-3200 (п.)
N-H	3500-2900 (ср.)
C-H	3300- 2700 (ср.)
S-H	~ 2550 (ср. – сл.)
$C\equiv C$	~ 2200 (сл.)
$C\equiv N$	~ 2200 (ср. – сл.)
C=O	1850-1650 (с.)
C=C	~ 1650 (ср. – сл.)
NO ₂	~ 1650 (с.) –асимметричные валентные колебания ~ 1350 (с.) - симметричные валентные колебания

C-O-	1350 -1000 (с. – ср.)
C-F	1400 -1000 (с.)
C-Cl	800 -600 (с.)
C-Br	650-500 (с.)
C-I	600-500 (с.)
>S=O	1070-1030 (с.)
>SO_2	1330 (с.) –асимметричные валентные колебания 1150 (с.) –асимметричные валентные колебания

Обозначение интенсивности: с. – сильная; ср. – средняя; сл. – слабая, п-переменная.

1.3. Химические методы анализа органических лекарственных веществ (ГФ XIII ОФС.1.2.2.0001.15)

Большинство лекарственных средств, используемых в медицинской практике, представляют собой органические вещества.

Чтобы подтвердить принадлежность препарата к той или иной химической группе, необходимо использовать реакции идентификации, которые должны обнаруживать присутствие в его молекуле определённой функциональной группы (например, спиртовой или фенольный гидроксил, первичную ароматическую или алифатическую группу и т.д.). Такой анализ называется анализом по функциональным группам.

Анализ по функциональным группам основывается на знаниях, приобретённых студентами при изучении органической и аналитической химии.

Функциональные группы – это группы атомов, которые отличаются высокой реакционной способностью и легко взаимодействуют с различными реагентами с заметным специфическим аналитическим эффектом (изменение цвета, появление запаха, выделение газа или осадка и т.д.).

Возможна идентификация препаратов и по структурным фрагментам.

Структурный фрагмент – это часть молекулы лекарственного вещества, которая взаимодействует с реагентом с заметным аналитическим эффектом (например, анионы органических кислот, кратные связи и т.д.).

Химические методы анализа органических лекарственных веществ
(ГФ XIII ОФС.1.2.2.0001.15)

Амины ароматические первичные

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

Ацетаты

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

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

Бензоаты

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

Салицилаты

К 2 мл нейтрального 0,5%-ного раствора натрия салицилата прибавляют 2 капли раствора хлорида железа (III); появляется сине-фиолетовое или красно-фиолетовое окрашивание, которое сохраняется при прибавлении небольшого объема уксусной

кислоты, но исчезает при добавлении разведенной соляной кислоты. При этом выделяется белый кристаллический осадок салициловой кислоты.

Тартраты.

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

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

Цитраты.

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

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

Задание на занятие:

1. Каждый студент проводит подлинность органических лекарственных веществ.
2. Результаты оформить в таблицу.
3. Сдать отчёт по результатам лабораторной работы

Объекты исследования: стрептоцид, калия ацетат, натрия бензоат, натрия салицилат, натрия цитрат, кислота винная.

Результаты оформить в виде таблицы (на подлинность).

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

Тема 13. Анализ спиртов и их производных

Цель занятия:

- изучить свойства и особенности анализа лекарственных веществ, содержащих спирт;
- освоить и приобрести практические навыки по оценке качества лекарственных веществ, содержащих спирт;
- освоить и приобрести практические навыки по оценке качества лекарственных веществ по плотности.

Задачи занятия:

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

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

Вопросы входного контроля:

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

Задание на занятие:

Каждый студент проводит подлинность органических лекарственных веществ.

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

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

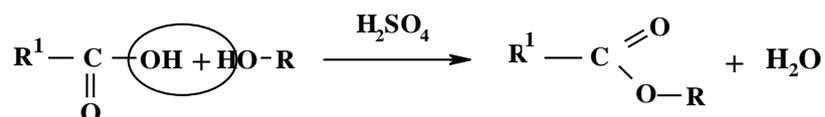
Лабораторная работа № _____	
Фармацевтический анализ лекарственных средств на основе спиртов	
«__» _____ 201.. г	
Русское название ЛС в соответствии с требованиями ИУРАС, синонимы	
Латинское название ЛС	
Химическая формула	
Физические свойства (агрегатное состояние, цвет, растворимость)	
Реакции подлинности (условия проведения, наблюдаемый эффект, уравнения)	
Определение примесей (условия проведения, наблюдаемый эффект, уравнения)	

Количественное определение (условия проведения, наблюдаемый эффект, уравнения)	
Выводы	

Анализ органических лекарственных веществ по ФГ
Спиртовый гидроксил
Качественный анализ

1. Реакция этерификации (ацилирования)

Спирты образуют сложные эфиры с органическими кислотами в присутствии концентрированной серной кислоты и с ангидридами кислот. Сложные эфиры, полученные на основе низкомолекулярных спиртов, характеризуются специфическим запахом, а сложные эфиры на основе высокомолекулярных спиртов являются кристаллическими веществами и характеризуются определенной температурой плавления.

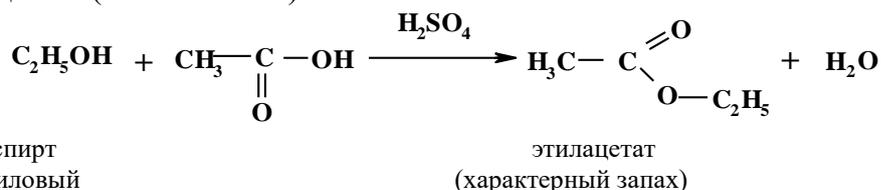


Механизм реакции этерификации

Реакция этерификации для спиртов протекает по механизму нуклеофильного замещения через стадии присоединения-отщепления. Скорость реакции ацилирования спирта кислотой очень мала, поэтому ее проводят в присутствии кислотного катализатора.

Присоединение спирта к кислоте протекает с образованием неустойчивого оксониевого соединения (I), отщепляющего молекулу H_2O , при этом образуется карбокатион (II), который стабилизируется за счет отщепления протона с образованием сложного эфира (III).

М е т о д и к а. К 1 мл этанола прибавляют 0,5 мл ледяной уксусной кислоты, 1 мл концентрированной серной кислоты и осторожно нагревают: ощущается характерный запах этилацетата (свежих яблок).



При анализе стероидных гормонов продукты этерификации затем идентифицируют по температуре плавления:

Реакция окисления

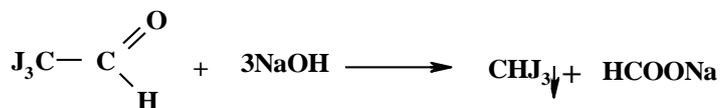
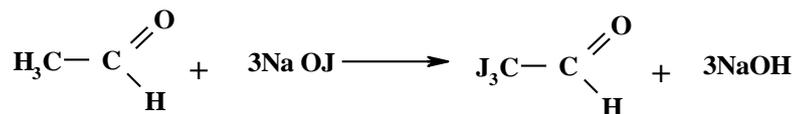
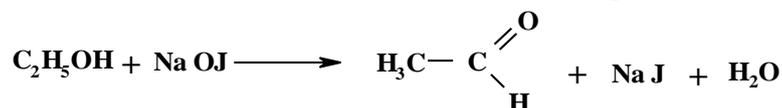
Окисление спиртов проводят сильными окислителями, такими как хромовая смесь, перманганат калия в присутствии серной кислоты и др. Далее проводят анализ по продуктам окисления.

2.1 Первичные спирты окисляются до альдегидов. Механизм сводится к следующему: окисляется атом водорода, связанный с тем же атомом углерода, что и гидроксил; образующееся при этом дигидратное производное непрочно, оно разлагается с выделением воды и образованием альдегида.

2.1.2. Методика. К 2 кап. этанола добавляют 1 кап. 10 % раствора серной кислоты, 2 кап. 10 % раствора дихромата калия и нагревают. Через несколько секунд раствор становится синевато-зеленым (сульфат хрома), одновременно ощущается запах ацетальдегида – запах зеленых яблок.

2.1.3. Йодоформная проба так же основана на способности этанола окисляться.

Этиловый спирт взаимодействует с йодом в щелочной среде, образуя йодоформ – осадок желтого цвета с характерным запахом. Эту реакцию дают также соединения, содержащие этоксильную и ацетильную группы.

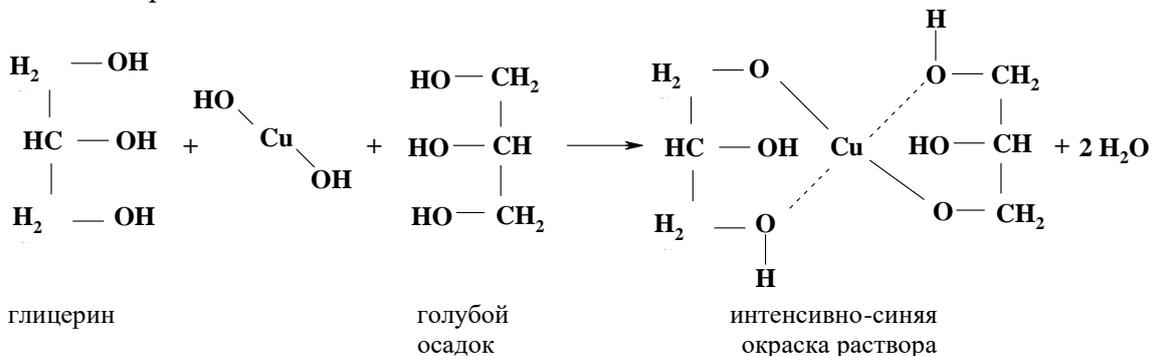


Суммарное уравнение реакции:



Методика: 0,5 мл спирта этилового 95% смешивают с 5 мл раствора натрия гидроксида, прибавляют 2 мл 0,1 М раствора иода – постепенно выпадает жёлтый осадок иодоформа, который имеет также характерный запах.

По сравнению с одноатомными спиртами многоатомные обладают большей кислотностью за счет отрицательного индуктивного эффекта одной гидроксильной группы по отношению к другой, поэтому образуют окрашенные внутрикомплексные соли с гидроксидами металлов.



Методика. К 0,5 мл глицерина прибавляют по 5 капель растворов гидроксида натрия и сульфата меди (II): появляется интенсивное синее окрашивание (глицерат меди).

Сахара вступают в реакцию комплексообразования с солями меди в циклической форме, образуя сахараты сине-фиолетового цвета.

Определение концентрации спирта в настойках.

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

Формула расчета концентрации этилового спирта в настойках следующая:

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

где 963 и 353 — эмпирические коэффициенты; n — показатель преломления настойки; n₀ — показатель преломления воды; ρ — плотность настойки; ρ₀ — плотность воды.

Определение концентрации спирта в спирто-водных растворах

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

крепости спирта в более концентрированных растворах следует их предварительно разбавить и при расчетах концентрации учитывать разведение.

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

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

Пример. Анализу подвергался 40% раствор спирта. Определение показателя преломления проводили при 23 °C. Показание рефрактометра— 1,3541. Согласно табл.1, поправка на 1°C для показателя преломления, близкого по величине к полученному (1,35500), равна $2,4 \cdot 10^{-4}$ (т.е. 0,00024). Поскольку исследование проводилось при 23°C, то поправка будет составлять $0,0024 \cdot 3 = 0,00072$.

Показатель преломления, приведенный к 20°C, равен:

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

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

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

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

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

Таким образом, истинное содержание спирта в исследуемом растворе

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

Таблица 1

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

Контрольные вопросы.

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

Анализ лекарственных веществ производных простых и сложных эфиров

Цель занятия:

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

Задачи занятия:

- ответить на вопросы входного контроля;
- изучить физические и химические свойства лекарственных веществ производных простых и сложных эфиров;
- выполнить реакции их идентификации в соответствии с требованиями НД;
- определить качество димедрола по показателям “Описание”, “Растворимость”, “Подлинность”, “Количественное определение”;
- провести количественный анализ лекарственной формы.

Объекты исследования: димедрол.

Вопросы входного контроля:

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

Задание на занятие:

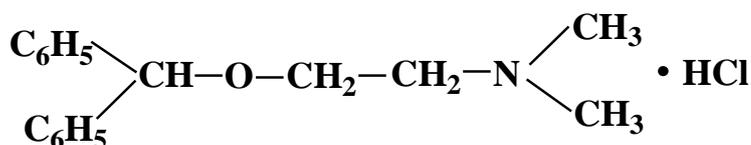
Группа студентов получает для фармакопейного анализа образец для оценки качества по отдельным показателям. Необходимо:

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

Лабораторная работа № _____	
Фармацевтический анализ лекарственных средств производных простых эфиров	
«__» _____ 201.. г	
Русское название ЛС в соответствии с требованиями IUPAC, синонимы	
Латинское название ЛС	
Химическая формула	
Физические свойства (агрегатное состояние, цвет, растворимость)	
Реакции подлинности (условия проведения, наблюдаемый эффект, уравнения)	
Определение примесей (условия проведения, наблюдаемый эффект, уравнения)	
Количественное определение (условия проведения, наблюдаемый эффект, уравнения)	
Выводы	

ФС 42-2802-97

Димедрол.
Dimedrolum.



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

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

М.м. 291,82

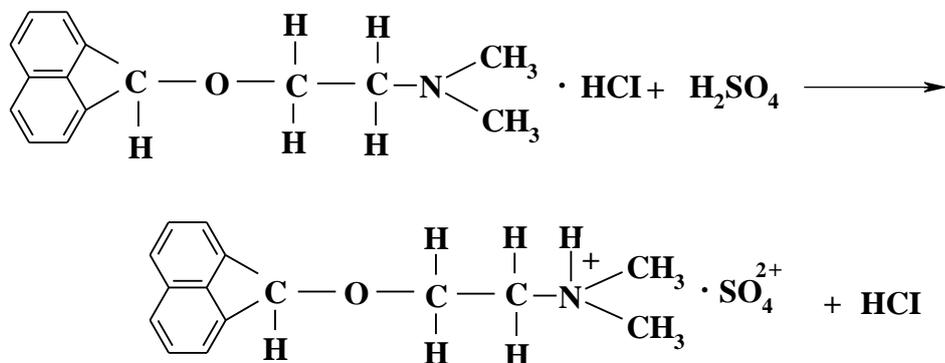
Описание. Белый мелкокристаллический порошок без запаха. При хранении способен слеживаться.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте 95 % и хлороформе, очень мало растворим в эфире

Подлинность. Простая эфирная группа

1. Реакция образования оксониевых солей

Простые эфиры обладают слабыми основными свойствами, поэтому они способны протонироваться с образованием оксониевых солей желтого цвета.



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

0,1 г препарата растворяют в 10 мл воды, полученный раствор дает характерную реакцию на хлориды).

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

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

Лекарственная форма

Димедрола	0,001
Кальция глюконата	0,01
Сахара	0,1

Димедрол

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

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

Кальция глюконат.

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

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

Сахар. Определяют рефрактометрическим методом.

Контрольные вопросы

1. Какие лекарственные препараты, производные простых и сложных эфиров, включены в ГФ? Напишите их формулы, латинские и рациональные химические названия.

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

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

Тема14: Анализ лекарственных веществ производных альдегидов

Цель занятия:

• изучить свойства и особенности анализа лекарственных веществ производных альдегидов;

Задачи занятия:

- ответить на вопросы входного контроля;
- изучить физические и химические свойства альдегидов;
- выполнить реакции идентификации (формальдегид, метенамин) в соответствии с требованиями нормативной документации;
- определить количественное содержание указанных веществ согласно методике соответствующей НД

Объекты исследования: формальдегид, (гексаметилентетрамин) метенамин, .

Вопросы входного контроля:

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

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

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

Лабораторная работа № ____	
Фармацевтический анализ лекарственных средств производных альдегидов	
«__»_____201.. г	
Русское название ЛС в соответствии с требованиями IUPAC, синонимы	
Латинское название ЛС	
Химическая формула	
Физические свойства (агрегатное состояние, цвет, растворимость)	
Реакции подлинности (условия проведения, наблюдаемый эффект, уравнения)	
Определение примесей (условия проведения, наблюдаемый эффект, уравнения)	
Количественное определение (условия проведения, наблюдаемый эффект, уравнения)	
Выводы	

Провести фармацевтический анализ ЛС «Раствор формальдегида» по показателям:

Подлинность

А. К 2 мл раствора нитрата серебра прибавьте 10-12 капель раствора аммиака и 2-3 капли препарата, нагрейте на водяной бане с температурой 50-60°: выделяется металлическое серебро в виде зеркала или серого осадка.

Б. К раствору 0,02-0,03 г салициловой кислоты в 5 мл концентрированной серной кислоты добавьте 2 капли препарата и нагрейте; появляется красное окрашивание.

В. В пробирку поместите 2 капли препарата, добавьте 1 мл раствора натриевой соли хромотроповой кислоты (15 г/л), 2 мл воды и 8 мл серной кислоты. В течение 5 мин появляется сине-фиолетовое или красно-фиолетовое окрашивание.

Г. К 2 каплям препарата добавляют 0,5 мл воды, 1 мл (10 г/л) свежеприготовленного раствора фенилгидразина гидрохлорида, 1 мл раствора ферроцианида калия и 1 мл хлористоводородной кислоты. Формируется интенсивная красная окраска.

Количественное определение. Около 1 г препарата (точная навеска) разбавляют водой в мерной колбе емкостью 100 мл до метки. К 5 мл этого раствора в колбе с притертой пробкой прибавляют 20 мл 0,1 н. раствора йода и 10 мл 1 н. раствора едкого натра, взбалтывают и оставляют в темном месте на 10 минут. Затем прибавляют 11 мл 1 н. раствора серной кислоты и выделившийся йод титруют 0,1 н. раствором тиосульфата натрия до обесцвечивания (индикатор - крахмал).

1 мл 0,1 н. раствора йода соответствует 0,001501 г формальдегида, которого в препарате должно быть не менее 36,0% и не более 40,0%

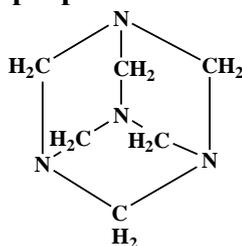
Примечание. Для приготовления водных растворов формалина можно применять формалин с содержанием формальдегида менее 36,0%, но с учетом фактического содержания формальдегида.

Хранение. В хорошо закупоренных склянках, в защищенном от света месте, при температуре не ниже 9⁰С.

Примечание. Если в рецепте прописан раствор формалина иной концентрации, то при расчетах исходный препарат формалин - принимается за единицу (10,0%). Если же прописан раствор формальдегида (а не раствор формалина) той или иной концентрации, то при расчетах исходят из фактического содержания формальдегида в исходном препарате - формалине.

Провести фармацевтический анализ ЛС «Гексаметиленetetрамин» по показателям:

Hexamethylentetraminum
Гексаметилентетрамин
Urotropinum. Уротропин. Methenaminum Ph. I.



C₆H₁₂N₄

М.в. 140,19

Подлинность. 2 мл раствора препарата (1:10) нагревают с 2 мл разведенной серной кислоты; появляется запах формальдегида. Затем прибавляют 2 мл 30 % раствора едкого натра и снова нагревают; появляется запах аммиака.

Соли аммония и параформ. К 10 мл свежеприготовленного раствора препарата (1:20) прибавляют 5 капель реактива Несслера и нагревают на водяной бане при 50⁰С в течение 5 минут. Не должно появляться желтого окрашивания (соли аммония) и помутнения раствора (параформ).

Примечание. Для приготовления раствора препарата (1:20) дистиллированную воду, отвечающую требованиям ГФ, дополнительно кипятят (примерно до 1/3 объема) до получения отрицательной реакции с реактивом Несслера. Испытание проводят следующим образом: 10 мл воды нагревают с 5 каплями реактива Несслера на водяной бане при 50⁰С в течение 10 минут. Не должно появляться желтого окрашивания и помутнения.

Реактив Несслера применяют со сроком хранения не более одного месяца.

Органические примеси. В пробирку, предварительно сполоснутую концентрированной серной кислотой, наливают 2 мл концентрированной серной

кислоты, постепенно всыпают 0,1 г препарата и встряхивают. Раствор не должен окрашиваться.

Хлориды. 1,5 г препарата растворяют в 30 мл воды. 10 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,004% в препарате).

Сульфаты. 10 мл того же раствора должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,02% в препарате).

Количественное определение. Около 0,12 г препарата (точная навеска) растворяют в конической колбе в 10 мл воды, приливают 50 мл 0,1 н. раствора серной кислоты, смесь кипятят на небольшом огне в течение 30 минут и охлаждают. К охлажденной жидкости прибавляют 2 капли раствора метилового красного и избыток серной кислоты титруют 0,1 н. раствором едкого натра до желтого окрашивания.

Параллельно в тех же условиях проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 н. раствора серной кислоты соответствует 0,003505 г гексаметилентетрамина, которого в препарате должно быть не менее 99,0%.

Хранение. В хорошо закупоренных банках.

Примечание. Гексаметилентетрамин для инъекций дополнительно должен выдерживать следующее испытание: при прибавлении к 5 мл раствора препарата (1:2,5) 0,5 мл ацетона и 10 капель 1% свежеприготовленного водного раствора нитропрусида натрия не должно появляться через 10 минут розово-фиолетового окрашивания (амины).

Контрольные вопросы и ситуационные задачи

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

2. С какой целью к раствору формальдегида добавляют метанол?

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

4. Каковы условия хранения лекарственных веществ производных альдегидов?

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

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

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

8. Какие вещества образуются при гидролизе гексаметилентетрамина?

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

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

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

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

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

Тема 15: Анализ лекарственных веществ производных карбоновых кислот алифатического ряда

Цель занятия:

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

Задачи занятия:

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

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

Вопросы входного контроля:

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

Задание на занятие:

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

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

Лабораторная работа № ____	
Фармацевтический анализ лекарственных средств производных карбоновых кислот	
«__» _____ 201.. г	
Русское название ЛС в соответствии с требованиями ИУРАС, синонимы	
Латинское название ЛС	
Химическая формула	
Физические свойства (агрегатное состояние, цвет, растворимость)	
Реакции подлинности (условия проведения, наблюдаемый эффект, уравнения)	
Определение примесей (условия проведения, наблюдаемый эффект, уравнения)	

Количественное определение (условия проведения, наблюдаемый эффект, уравнения)	
Выводы	

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ ПРЕПАРАТОВ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ СОЛЕЙ

Калия ацетат

1. Обнаружение ацетат-иона.

Реакция с этиловым спиртом: 2 мл раствора калия ацетата нагревают с равным количеством концентрированной серной кислоты и 0,5 мл спирта. Ощущается запах этилацетата (схему реакции записать).

Реакция с хлоридом железа (III) при pH=7: К 2 мл нейтрального раствора ацетата (0,02 – 0,06 г иона ацетата) прибавляют 0,5 мл раствора хлорида окисного железа (схему реакции записать).

2. Обнаружение иона калия.

Осаждение ионов калия винной кислотой: К 2 мл раствора соли калия (0,01 – 0,02 г иона калия) прибавляют 1 мл раствора виннокислотной кислоты, 1 мл раствора ацетата натрия, охлаждают и встряхивают. Постепенно выпадает белый кристаллический осадок (схему реакции записать).

Осаждение гексанитрокобальтатом (III) натрия: К 2 мл раствора соли калия (0,005 – 0,01 г иона калия), предварительно прокаленной для удаления солей аммония, прибавляют 0,5 мл уксусной кислоты и 0,5 мл раствора кобальтонитрита натрия. Образуется желтый кристаллический осадок (схему реакции записать).

Натрия цитрат

1. Идентификация цитрат-иона.

Реакция с хлоридом кальция: К 1 мл нейтрального раствора цитрата (0,002 – 0,01 г иона цитрата) прибавляют 1 мл раствора хлорида кальция. Раствор остается прозрачным, при кипячении появляется белый осадок (схему реакции записать).

Взаимодействие с ванилином: После нагревания в течение 3 минут на водяной бане с раствором ванилина в концентрированной серной кислоте и последующего добавления воды возникает зеленое окрашивание (схему реакции записать).

2. Обнаружение иона натрия.

Реакция с цинкуранилацетатом: 1 мл раствора соли натрия (0,01-0,03 г иона натрия) подкисляют разведенной уксусной кислотой. Если необходимо, фильтруют, затем прибавляют 0,5 мл раствора цинкуранилацетата. Образуется желтый кристаллический осадок (схему реакции записать).

Прокалённая на открытом пламени проволока, смоченная натрийсодержащей солью окрашивает пламя в жёлтый цвет.

Кальция лактат

1. Обнаружение лактат-иона.

Взаимодействие с перманганатом калия: 0,25 г препарата растворяют в 5 мл воды, подкисляют разведенной серной кислотой, прибавляют раствор перманганата калия до красно-фиолетового окрашивания и нагревают. Обнаруживается запах ацетальдегида, раствор обесцвечивается (схему реакции записать).

2. Идентификация иона кальция.

Взаимодействие с оксалатом аммония: К 1 мл раствора соли кальция (0,002-0,02 г иона кальция) прибавляют 1 мл раствора оксалата аммония. Образуется белый осадок, нерастворимый в уксусной кислоте и растворе аммиака, растворимый в разведенных минеральных кислотах (схему реакции записать).

Кальция глюконат

1. Идентификация глюконат-иона.

Реакция с хлоридом железа (III): 5 мл раствора препарата (1:50) с 2 каплями раствора хлорида окисного железа дают светло-зеленое окрашивание (схему реакции записать).

2. Идентификация ионов кальция.

Взаимодействие с оксалатом аммония: К 1 мл раствора соли кальция (0,002-0,02 г иона кальция) прибавляют 1 мл раствора оксалата аммония. Образуется белый осадок, нерастворимый в уксусной кислоте и растворе аммиака, растворимый в разведенных минеральных кислотах (схему реакции записать).

Контрольные вопросы и ситуационные задачи

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Тема 16: Фармакопейный анализ углеводов.

Цель занятия:

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

Задачи занятия:

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

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

Вопросы входного контроля:

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

Задание на занятие:

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

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

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

3. Результаты оформить в таблицу.

Лабораторная работа № _____	
Фармацевтический анализ лекарственных средств производных углеводов	
«__» _____ 201.. г	
Русское название ЛС в соответствии с требованиями IUPAC, синонимы	
Латинское название ЛС	
Химическая формула	
Физические свойства (агрегатное состояние, цвет, растворимость)	
Реакции подлинности (условия проведения, наблюдаемый эффект,	

уравнения)	
Определение примесей (условия проведения, наблюдаемый эффект, уравнения)	
Количественное определение (условия проведения, наблюдаемый эффект, уравнения)	
Выводы	

Глюкоза, раствор для инфузий 5% и 10 %
Декстроза

Состав.

Глюкозы безводной,	- 50 г или 100 г
Натрия хлорида	- 0,26 г
Раствора кислоты хлористоводородной 0,1 М	- до рН 3,0 - 4,1
Воды для инъекций	- до 1 л

Описание. Бесцветная прозрачная жидкость.

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

Реакция на натрий хлорид.

Хлориды. 0,5 мл препарата дают характерную реакцию на хлориды

Натрий. 5 мл препарата дают характерную реакцию на натрий

Прозрачность. Препарат должен быть прозрачным

Цветность. Препарат должен быть бесцветным

рН. От 3, 0 до 4,1 (потенциометрически).

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

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

Номинальный объем. Не менее номинального. Контролируют выборочно 5 бутылок из каждой серии путем измерения объема раствора бутылки мерным цилиндром.

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

Количественное определение.

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

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

где: α - угол вращения испытуемого раствора, в градусах;

V- объем исследуемого раствора, взятый для определения, в мл;

l - толщина слоя, в дм;

52,8 – удельное вращение глюкозы в градусах.

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

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

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

где 0,00142 - фактор показателя преломления безводной глюкозы.

Иодиметрическое определение

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

Параллельно проводят контрольный опыт.

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

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

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

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

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

Маркировка. На этикетке указывают предприятие-изготовитель и его товарный знак, адрес предприятия, телефон/факс, название препарата на русском языке, международное непатентованное название, концентрацию в процентах, состав, объем в миллилитрах, «При помутнении содержимого бутылку не использовать», «Стерильно», «Внутривенно», условия хранения, условия отпуска, регистрационный номер, номер серии, срок годности, штриховой код.

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

Маркировка транспортной тары в соответствии с ГОСТ 14192-96.

Контрольные вопросы и ситуационные задачи.

1. Приведите формулы, дайте химическое и латинское название глюкозы. Опишите физические свойства глюкозы.
2. Приведите графические формулы и латинское название сахарозы и крахмала. Укажите физические свойства.
3. Как получают глюкозу из крахмала и сахарозы?
4. Опишите физические свойства глюкозы, лактозы, галактозы.
5. Напишите уравнение реакции взаимодействия глюкозы с реактивом Фелинга. Можно ли этой реакцией подтвердить подлинность глюкозы?
6. Приведите уравнения реакций, подтверждающих наличие полуацетального гидроксила в молекулах глюкозы и лактозы.

7. Приведите пример реакции конденсации для углеводов.
8. Приведите уравнения реакций, подтверждающих наличие как гидроксильной, так и альдегидной групп в молекуле глюкозы.
9. Какие изомеры известны Вам для молекулы глюкозы?
10. Обоснуйте возможность применения рефрактометрии для анализа глюкозы. Приведите формулу расчета содержания глюкозы.
11. Объясните, на чем основано поляриметрическое определение глюкозы в растворе? Приведите формулу расчета.

Тема 17: Анализ лекарственных веществ производных лактонов ненасыщенных полиоксикарбоновых кислот.

Цель занятия:

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

Задачи занятия:

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

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

Вопросы входного контроля:

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

Задание на занятие:

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

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

Лабораторная работа №18	
Фармацевтический анализ лекарственных средств производных лактонов ненасыщенных полиоксикарбоновых кислот	
«__»_____201.. г	
Русское название ЛС в соответствии с требованиями IUPAC, синонимы	
Латинское название ЛС	
Химическая формула	
Физические свойства (агрегатное состояние, цвет, растворимость)	
Реакции подлинности (условия проведения, наблюдаемый эффект, уравнения)	
Определение примесей (условия проведения, наблюдаемый эффект, уравнения)	
Количественное определение (условия проведения, наблюдаемый эффект, уравнения)	
Выводы	

Раствор кислоты аскорбиновой 5% и 10% для инъекции

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

Описание. Прозрачная бесцветная или слегка окрашенная жидкость

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

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

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

Прозрачность. Раствор должен быть прозрачным.

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

рН От 5,7 до 7,0

Номинальный объем. Не менее номинального

Количественное определение.

К 5 мл препарата прибавляют 0,25 мл 1% раствора формальдегида, 4 мл 2% раствора соляной кислоты, 0,5 мл 1% раствора йодида калия, 2 мл раствора крахмала и титруют 0,1 н раствором йодата калия до появления стойкого слабо синего окрашивания. $T = 0,008806$ г/мл. В 1 мл 0,0475-0,0525 г.

К 0,5 мл 5% раствора прибавляют 2 мл воды (для 2% 1 мл), 6-7 капель фенолфталеина и титруют раствором натрия гидроксидом до розового окрашивания. Титр 0,017613 г/мл.

Контрольные вопросы и ситуационные задачи

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

Тема 20: Анализ лекарственных веществ производных фенолов.

Цель занятия:

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

Задачи занятия:

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

Объекты исследования: резорцин, тимол.

Вопросы входного контроля:

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

Задание на занятие:

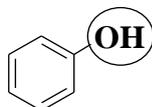
Группа студентов получает для фармакопейного анализа образец для оценки качества по отдельным показателям. Необходимо:

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

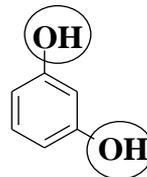
Лабораторная работа № ____	
Фармацевтический анализ лекарственных средств производных фенолов.	
«__»_____201.. г	
Русское название ЛС в соответствии с требованиями IUPAC, синонимы	
Латинское название ЛС	
Химическая формула	
Физические свойства (агрегатное состояние, цвет, растворимость)	
Реакции подлинности (условия проведения, наблюдаемый эффект, уравнения)	
Определение примесей (условия проведения, наблюдаемый эффект, уравнения)	
Количественное определение (условия проведения, наблюдаемый эффект, уравнения)	
Выводы	

Лекарственные препараты, содержащие фенольный гидроксил:

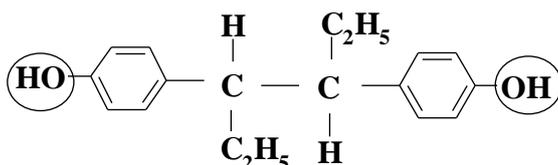
а) Фенол



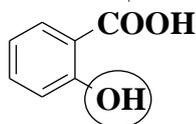
б) Резорцин



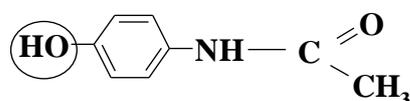
в) Синестрол



г) Кислота салициловая

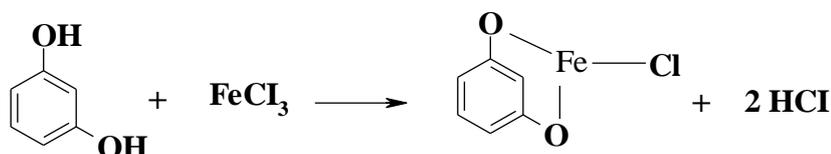
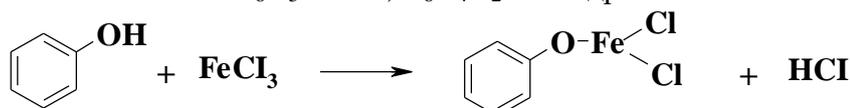


д) Парацетамол



1. Реакция с железа (III) хлоридом

Фенолы в нейтральной среде в водных или спиртовых растворах образуют соли с железа (III) хлоридом, окрашенные в сине-фиолетовый (одноатомные), синий (резорцин), зелёный (пирокатехин) и красный (флороглюцин). Это объясняется образованием катионов $C_6H_5OFe^{2+}$, $C_6H_4O_2Fe^+$ и др.



Методика: к 1 мл водного или спиртового раствора исследуемого вещества (фенол 0,1:10, резорцин 0,1:10, натрия салицилат 0,01:10) прибавляют от 1 до 5 капель раствора железа (III) хлорида. Наблюдается характерное окрашивание.

2. Реакции окисления (индофеноловая проба)

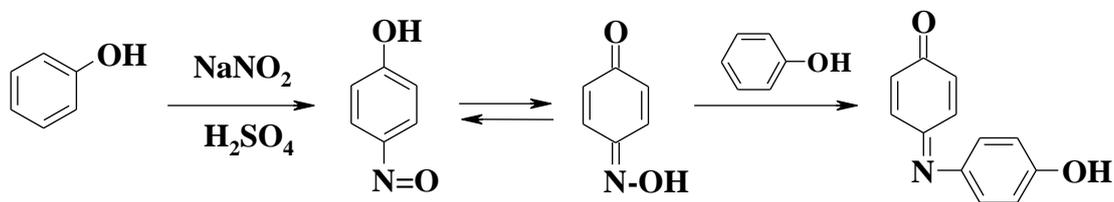
а) Реакция с хлорамином

При взаимодействии фенолов с хлорамином и аммиаком образуется индофенол, окрашенный в различные цвета: сине-зелёный (фенол), буровато-жёлтый (резорцин) и др.

Методика: 0,05 г исследуемого вещества (фенол, резорцин) растворяют в 0,5 мл раствора хлорамина, прибавляют 0,5 мл раствора аммиака. Смесь нагревают на кипящей водяной бане. Наблюдается окрашивание.

б) Нитрозореакция Либермана

Окрашенный продукт (красный, зелёный, красно-коричневый) образуют фенолы, у которых в *орто*- и *пара*-положениях нет заместителей.

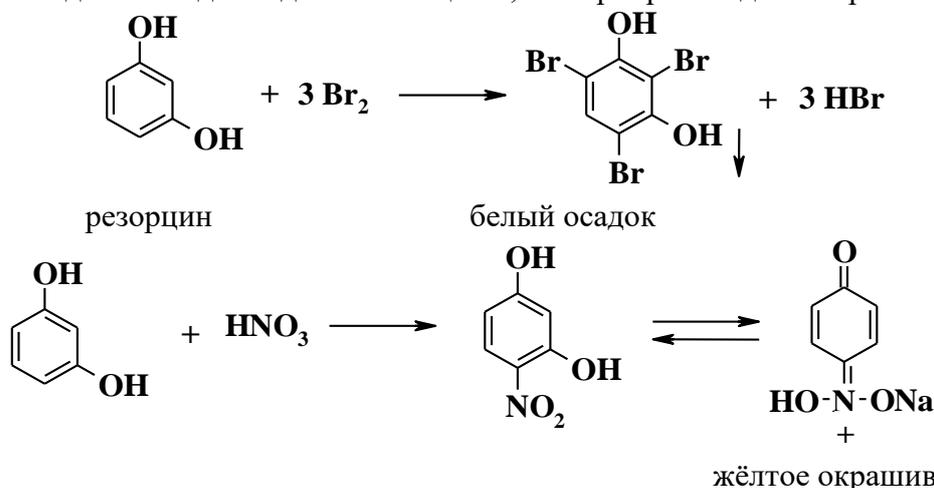


Методика: крупинку вещества (фенол, резорцин, тимол, кислота салициловая) помещают в фарфоровую чашку и смачивают 2-3 каплями 1 % раствора натрия нитрита в кислоте серной концентрированной. Наблюдается окрашивание, изменяющееся при добавлении натрия гидроксида.

Лекарственное вещество	Окраска при действии натрия нитрита	Окраска после добавления раствора NaOH
Фенол	Тёмно-зелёная	Вишнёво-красная
Резорцин	Фиолетово-чёрная	Фиолетовая
Тимол	Тёмно-зелёная	Фиолетовая
Кислота салициловая	Светло-коричневая, переходящая в фиолетовую	Жёлтая

в) Реакции замещения (с бромной водой и азотной кислотой)

Реакции основаны на способности фенолов бромироваться и нитроваться за счёт замещения подвижного атома водорода в *орто*- и *пара*-положениях. Бромпроизводные выпадают в виде осадка белого цвета, а нитропроизводные окрашены в жёлтый цвет.



Методика: к 1мл раствора вещества (фенол, резорцин, тимол) прибавляют по каплям бромную воду. Образуется белый осадок. При добавлении 1-2 мл кислоты азотной разведённой постепенно появляется жёлтое окрашивание.

Контрольные вопросы

1. Объяснить с электронной точки зрения кислые свойства фенолов.
2. Приведите уравнения реакций сочетания фенолов с солью диазония в щелочной среде на примере фенола и резорцина.
3. Из реакций замещения в фармацевтическом анализе используется способность фенолов бромироваться и нитроваться. Какие продукты при этом получаются? Как эти реакции можно использовать для подтверждения подлинности производных фенола? Привести уравнения реакций на примере синестрола (бромирование) и фенола (нитрование).

4. Продукт нитрования фенола используется в фармацевтической химии как реактив. Написать его формулу, привести химическое и тривиальное названия, а так же реакцию, в которой он выступает в качестве реагента.
5. Одной из общих реакций идентификации на фенольный гидроксил является реакция с хлорным железом. Назовите тип реакции. Какие из перечисленных веществ не дают этой реакции: фенол, ментол, резорцин, тимол.
6. ГФ Х для испытания подлинности резорцина рекомендует реакцию образования флюоресцина. Напишите уравнение реакции, назовите ее тип и стадии.
7. Обоснуйте йодо- и йодохлорметрические методы анализа резорцина, Чему будет равен фактор эквивалентности препарата.
8. Сделайте заключение о качестве тимола, если по методике ГФ на титрование навески 0,1501 г израсходовалось 13,0 мл раствора калия бромата (0,1 моль/л, УЧ 1/6 $KBrO_3$).
9. Рассчитайте массу порошка растертых таблеток викасола, чтобы на титрование по методике ГФ израсходовалось 22,5 мл раствора церия (IV) сульфата (0,1 моль/л, УЧ 1/2 $Ce(SO_4)_2$). Средняя масса таблетки 0,1014 г.

Тема21: Анализ лекарственных веществ ароматических карбоновых кислот, их солей и сложных эфиров.

Цель занятия:

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

Задачи занятия:

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

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

Вопросы входного контроля:

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

Задание на занятие:

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

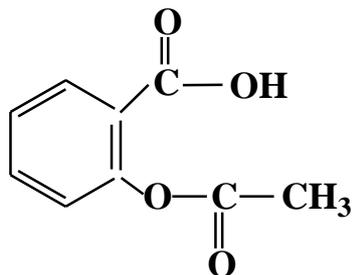
1. Выполнить анализ образца в соответствии с требованиями НД по показателям “Описание”, “Растворимость”, “Подлинность”, “Сульфаты”, “Хлориды”, “Количественное определение”.
2. Результаты оформить в таблицу.

Лабораторная работа № _____	
Фармацевтический анализ лекарственных средств ароматических карбоновых кислот, их солей и сложных эфиров	
«__» _____ 201.. г	
Русское название ЛС в соответствии с требованиями IUPAC, синонимы	
Латинское название ЛС	
Химическая формула	
Физические свойства (агрегатное состояние, цвет, растворимость)	
Реакции подлинности (условия проведения, наблюдаемый эффект, уравнения)	
Определение примесей (условия проведения, наблюдаемый эффект, уравнения)	
Количественное определение	

(условия проведения, наблюдаемый эффект, уравнения)	
Выводы	
	Оценка и подпись руководителя

Кислота ацетилсалициловая

Acidum acetylsalicylicum



Салициловый эфир уксусной кислоты

$C_9H_8O_4$

М.м. 180,16

Описание. Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха или со слабым запахом. Устойчив в сухом воздухе, во влажном постепенно гидролизуется с образованием уксусной и салициловой кислот.

Растворимость. Мало растворим в воде, легко растворим в спирте 95 %, растворим в хлороформе, в растворах едких и углекислых щелочей.

Подлинность. 0,5 г препарата кипятят в течение 3 минут с 5 мл раствора гидроксида натрия, затем охлаждают и подкисляют разведенной серной кислотой. Выделяется белый кристаллический осадок. К осадку добавляют 1-2 капли раствора хлорида железа (III). Появляется фиолетовое окрашивание.

Помещают в фарфоровую чашку 0,2 г вещества, добавляют 0,5 мл концентрированной серной кислоты, перемешивают и добавляют 1-2 капли воды; ощущается запах уксусной кислоты. Затем добавляют 1-2 капли формалина; появляется розовое окрашивание.

Прозрачность раствора. Раствор 1 г вещества в 10 мл спирта 95 % должен быть прозрачен или выдерживать сравнения с эталонным раствором 1.

Вещества, нерастворимые в растворе натрия карбоната. 0,5 г вещества растворяют в 10 мл теплого 10 % раствора натрия карбоната. Полученный раствор должен быть прозрачен или выдерживать сравнение с эталонным раствором 1.

Хлориды. 1,5 г препарата взбалтывают с 30 мл воды в течение 2 мин. и фильтруют через двойной бумажный фильтр, предварительно промытый водой, до получения прозрачного фильтрата. 10 мл фильтрата должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,004%).

Сульфаты. 10 мл фильтрата, полученного в испытании "Хлориды", должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,02%).

Количественное определение. Около 0,5 г препарата (точная навеска) растворяют в 10 мл нейтрализованного по фенолфталеину (0,1 мл) и охлажденного до 8 - 10°C спирта 95 %. Раствор титруют с тем же индикатором 0,1 М раствором гидроксида натрия до розового окрашивания.

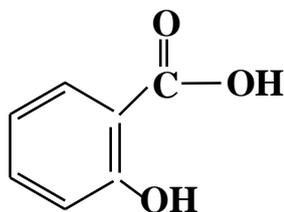
1 мл 0,1 М раствора гидроксида натрия соответствует 0,01802 г $C_9H_8O_4$, которой должно быть не менее 99,5% в пересчете на сухое вещество.

Хранение. В хорошо закупоренной таре.

Противоревматическое, противовоспалительное, болеутоляющее, жаропонижающее средство.

Кислота салициловая

Acidum salicylicum



о-Оксибензойная кислота

$C_7H_6O_3$

М.м. 138,12

Свойства. Белые мелкие игольчатые кристаллы или легкий кристаллический порошок без запаха. Летуч с водяным паром. При осторожном нагревании возгоняется.

Растворимость. Мало растворим в воде, растворим в кипящей воде, легко растворим в спирте, эфире, трудно растворим в хлороформе.

Подлинность. 0,01 г препарата растворяют в 10 мл воды. К полученному раствору прибавляют 1 каплю раствора хлорида окисного железа; появляется синефиолетовое окрашивание, исчезающее от прибавления нескольких капель разведенной соляной кислоты и не исчезающее от прибавления нескольких капель разведенной уксусной кислоты.

0,1 г препарата нагревают с 0,3 г цитрата натрия; ощущается запах фенола.

1 г препарата нагревают с 2 мл концентрированной серной кислоты и выделяющийся газ пропускают через известковую воду; появляется муть.

Водный раствор препарата имеет кислую реакцию.

Прозрачность и цветность раствора. Раствор 0,5 г препарата в 10 мл спирта должен быть бесцветным и прозрачным.

Хлориды. 1,5 г препарата взбалтывают с 30 мл воды в течение 1—2 минут и фильтруют. 10 мл фильтрата должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,004% в препарате).

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

Красящие вещества и фенол. 0,5 г препарата растворяют в 3 - 5 мл 95% спирта. Спирт испаряют при комнатной температуре. Остаток должен быть белого цвета.

Оксидифенил. 0,5 г препарата растворяют в 10 мл раствора карбоната натрия. Полученный раствор должен быть прозрачным. Этот раствор встряхивают с равным объемом эфира, водный слой отделяют, а эфирный промывают 10 мл воды. Эфир испаряют на водяной бане и остаток высушивают при 50 - 60°C. Остаток не должен превышать 0,1 %.

Количественное определение. Около 0,25 г препарата (точная навеска) растворяют в 15 мл нейтрализованного по фенолфталеину спирта и титруют с тем же индикатором 0,1 н. раствором едкого натра до розового окрашивания.

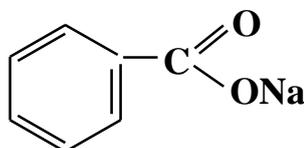
1 мл 0,1 н. раствора едкого натра соответствует 0,01381 г $C_7H_6O_3$, которой в препарате должно быть не менее 99,5%.

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

Антисептическое, кератолитическое средство.

Натрия бензоат

Natrii benzoas



$C_7H_5NaO_2$

М. м. 144,11

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

Растворимость. Легко растворим в воде, умеренно растворим в спирте 90 %, практически нерастворим в эфире и хлороформе

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

0,2 г препарата в 2 мл воды дают характерную реакцию на бензоаты

Прозрачность раствора. Раствор 1 г препарата в 10 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталонным раствором 1

Цветность раствора. Раствор 0,5 г препарата в 5 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды должен быть бесцветным

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

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

Сульфаты. 0,5 г препарата растворяют в 4,5 мл воды, прибавляют 5 мл спирта 95 % и 0,5 мл кислоты хлористоводородной разведенной. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,02% в препарате;).

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

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

Примечание. Приготовление индикатора.

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

Хранение. В сухом, защищенном от света месте, при температуре выше + 25⁰ С.

Отхаркивающее средство.

Контрольные вопросы

1. Химические свойства ароматических кислот и их солей; амидов и сложных эфиров салициловой кислоты.
2. Способы получения ароматических кислот и их производных.
3. Общие и частные методы идентификации препаратов данной группы.
4. Специфические примеси и их определение.
5. Общие и частные методы количественного определения.
6. Сравнительная оценка фармакологических свойств в зависимости от структуры.
7. Условия хранения препарата в зависимости от химического состава.
8. Формы выпуска. Применение.
9. Назовите наиболее характерные реакции для доказательства карбоксильной группы.
10. При щелочном гидролизе салициламида выделяется аммиак. С помощью, каких реакций его можно доказать?
11. Наличием каких функциональных групп объясняется растворимость салициловой кислоты в растворах щелочей.
12. Какими особенностями химического строения обусловлено хранение ацетилсалициловой кислоты в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия влаги, света? Что может произойти при неправильном хранении препарата?

13. Обоснуйте фармакопейный метод количественного определения натрия салицилата, натрия бензоата. С какой целью определение ведётся в присутствии эфира. Приведите уравнения, выведите фактор эквивалентности.

14. На каких свойствах ацетилсалициловой кислоты основан фармакопейный метод количественного определения? Приведите уравнение реакции, объясните фактор эквивалентности.

15. При количественном определении ацетилсалициловой кислоты по методике ГФ X (с. 42) на титрование израсходовалось 2,7 мл раствора натрия гидроксида (0,1 моль/л). Какая навеска препарата была взята на анализ?

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

Кислоты ацетилсалициловой 0,3

Кофеина 0,1

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

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

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

Анализ лекарственных веществ производных аминокислот ароматического ряда.

Цель занятия:

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

Задачи занятия:

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

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

Вопросы входного контроля:

- формулы, латинские, русские и химические названия лекарственных веществ из группы аминокислот ароматического ряда: парацетамол, анестезин, новокаин, п-аминсалицилат натрия;
- физические и химические свойства, методы идентификации и количественного анализа указанных веществ;
- фармакологическое действие, формы выпуска, применение, условия хранения;
- условия и техника проведения нитритометрии.

Задание на занятие:

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

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

Лабораторная работа № _____ Фармацевтический анализ лекарственных средств производных аминокислот ароматического ряда	
«__» _____ 201.. г	
Русское название ЛС в соответствии с требованиями IUPAC, синонимы	
Латинское название ЛС	
Химическая формула	
Физические свойства (агрегатное состояние, цвет, растворимость)	
Реакции подлинности (условия проведения, наблюдаемый эффект, уравнения)	
Определение примесей (условия проведения, наблюдаемый эффект, уравнения)	
Количественное определение (условия проведения, наблюдаемый эффект, уравнения)	
Выводы	
Оценка и подпись руководителя	



М.м. 151,17

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

Растворимость. Легко растворим в спирте 95 %, растворим в ацетоне и растворах едких щелочей, умеренно растворим в воде, практически нерастворим в эфире (ГФХ1, вып.1, с.175).

Подлинность.

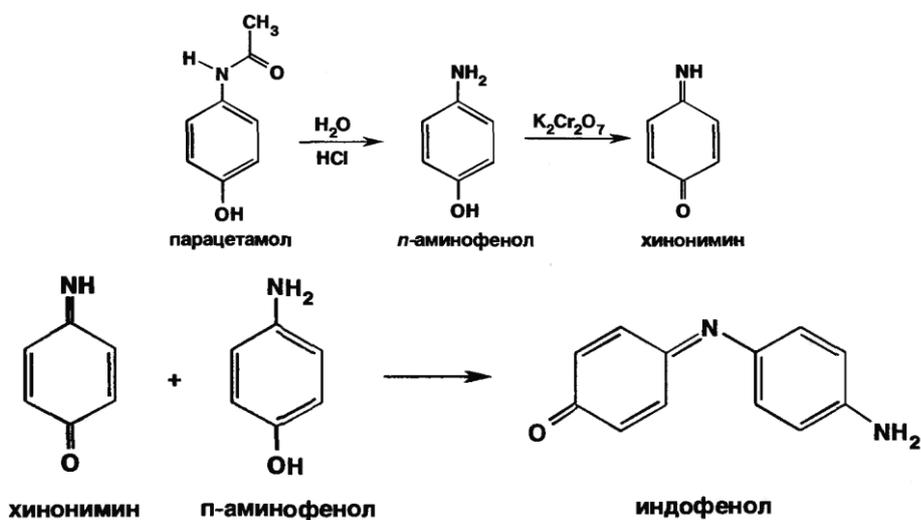
Частные реакции на парацетамол обусловлены наличием в молекуле фенольного гидроксила.

1. **Кислотные свойства.** Цветную реакцию на фенольный гидроксил с раствором хлорида железа (III) используют для испытания подлинности парацетамола, в присутствии которого возникает сине-фиолетовое окрашивание. Для этого, согласно ГФ, 0,1 г парацетамола взбалтывают с 10 мл воды и прибавляют несколько капель

раствора хлорида окисного железа; наблюдают появление сине-фиолетового окрашивания (фенацетин не дает окраски).

2. Реакция окисления дихроматом калия. При кипячении с разведенной хлороводородной кислотой парацетамол подвергается гидролитическому расщеплению с образованием кислоты уксусной и пара-аминофенола. Последний окисляется раствором дихромата калия в хиноним, а непрореагировавший п-аминофенол при взаимодействии с хинонимом образует индофенол фиолетового цвета

Фенацетин в этих условиях приобретает фиолетовое окрашивание, которое переходит в вишнево-красное. *Испытание основано на реакциях гидролиза, окисления и образования производных индофенола:*



Согласно методики, приведенной в ГФ, 0,1 г парацетамола кипятят с 2 мл разведенной соляной кислоты в течение 1 минуты, прибавляют 10 мл воды, охлаждают и прибавляют 1 каплю раствора бихромата калия, наблюдают появление фиолетового окрашивания, не переходящего в красное (в отличие от фенацетина).

3. Реакции окисления слабыми окислителями (без предварительного гидролиза).

Наличие свободного фенольного гидроксила в молекуле придает растворам парацетамола восстанавливающие свойства. Поэтому при его нагревании с аммиачным раствором нитрата серебра выпадает серый осадок серебра.

Методика: 0,1 г парацетамола взбалтывают с 1 мл 95% спирта, добавляют 1 каплю аммиачного раствора серебра нитрата (0,1 н раствор серебра нитрата смешивают с раствором аммиака 1:1), появляется осадок оксида серебра (в отличие от фенацетина).

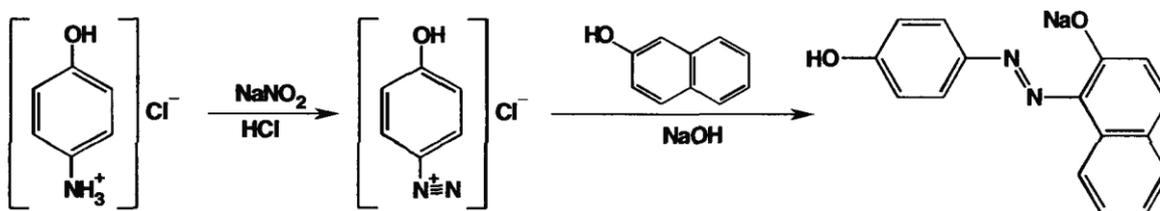
4. Реакции конденсации и окисления.

4.1. Под действием реактива Марки парацетамол приобретает буро-красное окрашивание. Методика: к 0,05 г препарата прибавляют 3-5 капель реактива Марки (1 капля формалина в 1 мл концентрированной кислоты серной).

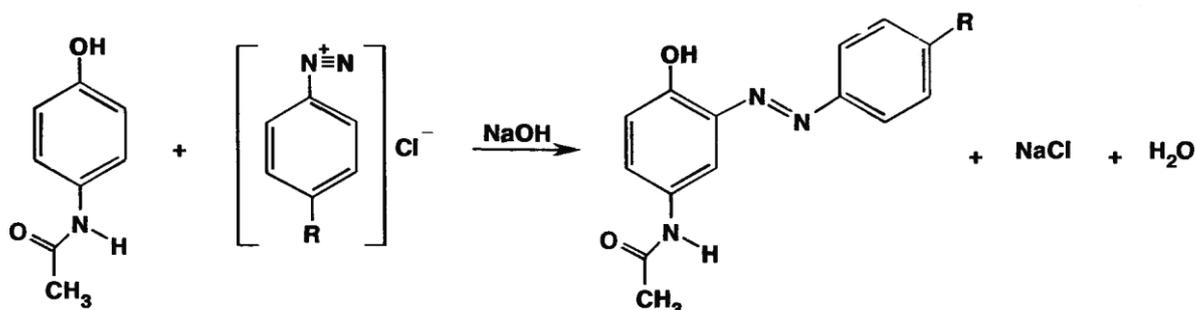
4.2. Реакция гидролитического расщепления. При гидролизе образуется кислота уксусная, которая может быть обнаружена по запаху, и пара-аминофенол, который можно обнаружить по реакции образования азокрасителя.

Методика: 0,1 г препарата кипятят осторожно с 2 мл разведенной серной кислоты (2 мин), ощущается запах кислоты уксусной. К раствору прибавляют 2-3 капли раствора натрия нитрита, полученный раствор по каплям приливают к 2 мл щелочного раствора β-нафтола до появления красного окрашивания.

Образовавшаяся в результате кислотного гидролиза парацетамола соль ароматического амина после добавления нитрита натрия и щелочного раствора β-нафтола образует красного цвета азосоединение за счет наличия в молекуле ароматической аминогруппы:



5. Реакция замещения (без предварительного гидролиза). Поскольку п-аминофенол в кислой среде окисляется азотистой кислотой до хинонов, диазотируют не сам п-аминофенол, а его гидрохлорид добавлением нитрита натрия и эквивалентного количества кислоты или в присутствии солей цинка. Парацетамол также образует красного цвета азосоединение с диазореактивом за счет наличия в молекуле фенольного гидроксила:



Методика: 0,1 г парацетамола взбалтывают с 2 мл воды и прибавляют 1 мл раствора натрия гидроксида. Затем прибавляют 3 мл свежеприготовленного диазореактива; появляется красное окрашивание.

Приготовление диазореактива. К 50 мл 0,5% раствора сульфаниловой кислоты в 1,5% растворе кислоты хлороводородной прибавляют 1 мл 0,5% раствора натрия нитрита.

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

Сульфаты. 10 мл фильтрата, полученного в испытании на Хлориды, должны

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

Конец титрования устанавливают по йодкрахмальной бумаге.

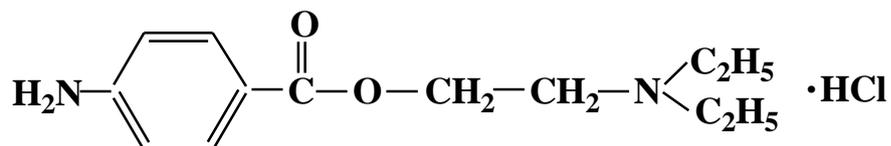
Титрование с йодкрахмальной бумагой ведут до тех пор, пока капля титруемого раствора, взятая через 5 мин после прибавления раствора натрия нитрита, будет немедленно вызывать синее окрашивание на бумаге.

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 0,01512 г C₈H₉NO₂. Препарат содержит не менее 99,0% C₈H₉NO₂ в пересчете на сухое вещество.

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

Анальгетическое, ненаркотизирующее средство

Новокаин
Novocainum



β-Диэтиламиноэтилового эфира p-аминобензойной кислоты гидрохлорид

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$

М.м. 272,78

Описание. Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха.

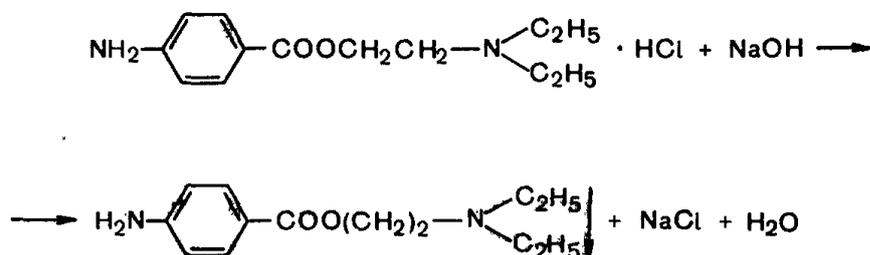
Растворимость. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте 90 %, мало растворим в хлороформе, практически нерастворим в эфире (ГФ XI, вып. 1, с. 175).

Подлинность.

Установление подлинности.

а) Выделение основания новокаина – маслообразной жидкости – при действии на раствор новокаина раствором едкого натра.

Реакция основана на том, что более сильное основание (NaOH) вытесняет более слабое органическое основание (новокаин), нерастворимое в воде (бесцветные маслянистые капли):

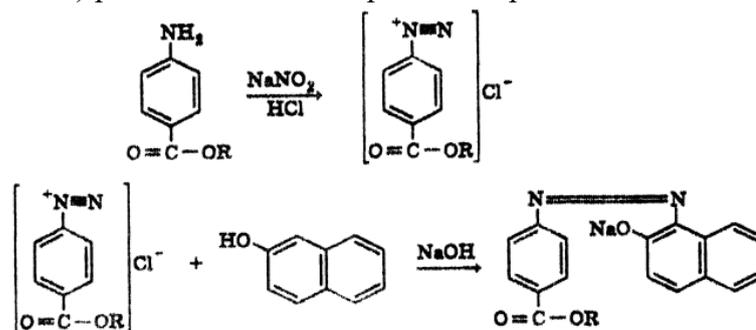


0,02 г препарата растворяют в 2 мл воды, прибавляют 0,5 мл раствора едкого натра; выделяется бесцветный маслянистый осадок.

б) реакция на первичную ароматическую аминогруппу – (H₂N-Ar) - образования азокрасителя по реакции *диазотирования с последующим азосочетанием*.

Реакция основана на том, что первичные ароматические амины при действии натрия нитрита в кислой среде легко образуют соли диазония (реакция диазотирования), которые далее при реакции азосочетания с β-нафтолом в щелочной среде образуют азокраситель. Появляется вишнево-красное окрашивание или образуется оранжево-красный осадок.

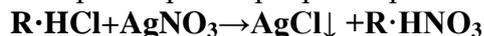
Это групповая (общая) реакция для всех первичных ароматических аминов.



0,5 мл препарата растворяют в 2 мл воды, подкисленной 3 каплями разведенной соляной кислоты, прибавляют 3 капли 0,1 М раствора нитрита натрия и взбалтывают; полученный раствор и прибавляют 3 мл щелочного раствора β-нафтола; появляется вишнево-красное окрашивание или образуется оранжево-красный осадок.

в) 0,5 мл препарата растворяют в 2 мл воды, прибавляют 3 капли разведённой серной кислоты и по каплям 0,1 н раствор перманганата калия, фиолетовая окраска исчезает (отличие от совкаина)

г) Хлорид-ион доказывают по реакции образования белого осадка хлорида серебра при действии на раствор новокаина раствором серебра нитрата в азотнокислой среде.



К 2 мл раствора прибавляют 0,5 мл разведённой азотной кислоты и 0,5 мл раствора нитрата серебра; образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

Количественное определение. Около 0,3 г препарата (точная навеска) растворяют в 10 мл воды и 10 мл кислоты хлористоводородной разведенной далее поступают, как указано в статье "Нитритометрия" (ГФ XIII, ОФС.1.2.3.0013.15). В случае применения внутренних индикаторов используют нейтральный красный или тропеолин 00 в смеси с метиленовым синим.

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

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

Местноанестезирующее средство.

Контрольные вопросы.

1. Напишите уравнения реакции образования азокрасителя на примере новокаина. Объясните, почему реакция азосочетания солей диазония с β-нафтолом проводится в щелочной среде.

2. Перечислите препараты, содержащие сложноэфирную связь. Какие реакции характерны для этой функциональной группы.

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

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

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

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

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

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

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

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

Тема 22: Анализ лекарственных веществ производных бензолсульфониламида.

Цель занятия:

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

Задачи занятия:

- ответить на вопросы входного контроля;
- изучить физические и химические свойства лекарственных веществ из группы бензолсульфониламида: стрептоцид, сульфацил натрия, фталазол, сульфадиметоксин;
- выполнить реакции их идентификации в соответствии с требованиями нормативной документации;
- определить количественное содержание указанных веществ согласно методике соответствующей НД.

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

Вопросы входного контроля:

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

Задание на занятие:

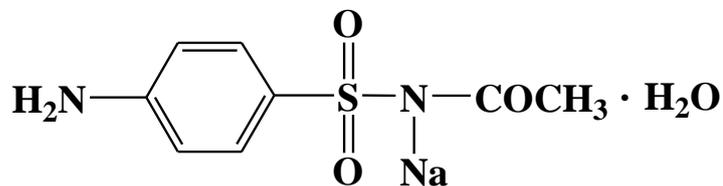
Группа студентов получает для фармакопейного анализа образец для оценки качества по отдельным показателям. Необходимо:

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

Лабораторная работа № _____	
Фармацевтический анализ лекарственных средств производных бензолсульфониламида	
«__» _____ 201.. г	
Русское название ЛС в соответствии с требованиями IUPAC, синонимы	
Латинское название ЛС	
Химическая формула	
Физические свойства (агрегатное состояние, цвет, растворимость)	
Реакции подлинности (условия проведения, наблюдаемый эффект, уравнения)	
Определение примесей (условия проведения, наблюдаемый	

эффект, уравнения)	
Количественное определение (условия проведения, наблюдаемый эффект, уравнения)	
Выводы	
Оценка и подпись руководителя	

Сульфацил-натрий
Sulfacylum – natrium



p-Аминобензолсульфонилацетамид натрий

$C_8H_9N_2NaO_3S \cdot H_2O$

М. м. 254,24

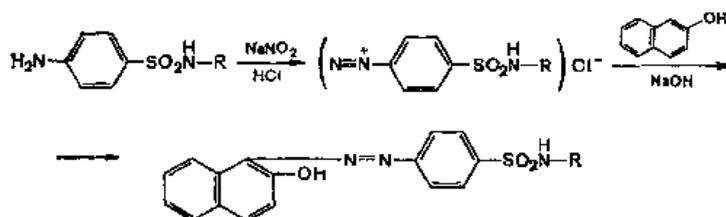
Описание. Белый кристаллический порошок без запаха.

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

а) реакция на первичную ароматическую аминогруппу – (H₂N-Ar) - образования азокрасителя по реакции *диазотирования с последующим азосочетанием*.

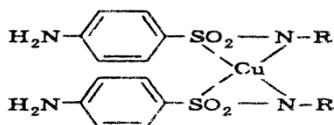
Реакция основана на том, что первичные ароматические амины при действии натрия нитрита в кислой среде легко образуют соли диазония (реакция диазотирования), которые далее при реакции азосочетания с β-нафтолом в щелочной среде образуют азокраситель. Появляется вишнево-красное окрашивание или образуется оранжево-красный осадок.

Методика: к 0,5 мл раствора добавить 0,5 мл раствора кислоты хлороводородной разведенной, 1 мл 1% раствора нитрита натрия, 0,5 мл щелочного раствора β-нафтола, содержащего 0,5 г натрия ацетата.



б) При действии на раствор сульфацила натрия раствором меди сульфата образуется осадок голубовато-зеленого цвета, который не изменяется при стоянии (отличие от других сульфаниламидных препаратов).

$2 + CuSO_4 \rightarrow$



↓ + 2Na₂SO₄

К 0,5 мл препарата прибавить 1 мл раствора сульфата меди.

в) На катионы натрия – пирохимическая реакция. Соли Na⁺ окрашивают бесцветную часть пламени спиртовки в желтый цвет.

Реакция с пироантимонатом калия. К 2 мл раствора натриевой соли прибавляют 2 мл 15 % раствора калия карбоната 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 потирают внутренние стенки пробирки стеклянной палочкой. Образуется плотный осадок белого цвета.



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

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

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

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

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

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

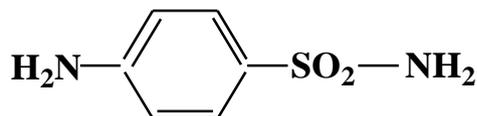
1 мл 0,1 М раствора нитрита натрия соответствует 0,02542 г сульфацила-натрия, которого должно быть не менее 99,0%.

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

Антибактериальное средство.

Стрептоцид

Streptocidum



4-Аминобензолсульфамид

$\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$

М.м. 172,20

Описание. Белый кристаллический порошок, без запаха.

Растворимость. Мало растворим в воде, умеренно растворим в спирте. 95 %, легко растворим в кислоте хлористоводородной разведенной, растворах щелочей едких и ацетоне

0,05 г препарата дают характерную реакцию на амины ароматические первичные с образованием оранжевого осадка.

Прозрачность раствора. Раствор 0,5 г препарата в 5 мл 1 М раствора натрия едкого должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталонным раствором 1

Хлориды. 1 г препарата встряхивают с 20 мл воды в течение 1 мин и фильтруют. 2 мл фильтрата, разведенные водой до 10 мл, должны выдерживать испытание на хлориды.

Сульфаты. 10 мл фильтрата, полученного в испытании на хлориды, должны выдерживать испытание на сульфаты

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

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

Количественное определение. Около 0,25 г (точная навеска) препарата, растворяют в смеси 10 мл воды и 10 мл кислоты хлористоводородной разведенной и

далее поступают, как. указано в статье "Нитритометрия". В случае применения внутренних индикаторов используют тропеолин 00 в смеси с метиленовым синим.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 0,01722 г $C_6H_8N_2O_2S$ (стрептоцида). Препарат содержит не менее 99,0 % $C_6H_8N_2O_2S$ в пересчете на сухое вещество.

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

Противомикробное средство (сульфаниламид).

Контрольные вопросы.

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

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

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

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

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

6. Какими методами определяют количественное содержание фталазола?

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

8. При каких заболеваниях применяют препараты производных бензолсульфониламида?

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

11. Какими методами можно количественно определить сульфацил-натрий? Какие химические свойства при этом используются и наличием каких функциональных групп они обусловлены?

Тема 24. Анализ β -лактамовых антибиотиков.

Цель работы. Освоить способы анализа лекарственных средств β -лактамовых антибиотиков (пенициллины и цефалоспорины).

Задачи занятия:

- ответить на вопросы входного контроля;
- выполнить реакции идентификации в соответствии с требованиями соответствующей нормативной документации;

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

Знать:

- формулы, международные, русские и химические названия, внешний вид, свойства и растворимость изучаемых веществ;
- реакции идентификации изучаемых веществ;
- условия хранения, применение в медицинской практике.

Уметь

- проводить оценку доброкачественности лекарственных веществ - β -лактамовых антибиотиков,
- определять, идентичность лекарственных веществ β -лактамовых антибиотиков;
- проводить оценку количественного содержания β -лактамовых антибиотиков.

Задание на занятие:

- провести анализ препаратов из группы β -лактамовых в соответствии с НД
- по результатам проведенных испытаний оформить отчетную документацию.

Самостоятельная работа студентов

Задание I. Выполнить качественные реакции на лекарственные вещества природных и полусинтетических пенициллинов.

1. Гидроксамовая реакция. Данная реакция является общегрупповой реакцией на β -лактамы. При ее выполнении следует тщательно выполнять условия методики (количество щелочи и кислоты), так как гидроксаматы тяжелых металлов образуются только в определенных интервалах значений pH.

Методика выполнения: А) В фарфоровую чашку помещают 0,01 г вещества, прибавляют 1 каплю раствора, состоящего из 1 мл 1 М раствора гидроксиламина гидрохлорида и 0,3 мл 1 М раствора гидроксида натрия. Через 2—3 мин к смеси добавляют 1 каплю раствора кислоты уксусной, тщательно перемешивают, затем добавляют 1 каплю раствора нитрата меди. Выпадает осадок зеленого цвета.

Б) В фарфоровой чашке растворяют 0,005 г вещества в 3 мл воды, прибавляют 0,1 г гидроксиламина гидрохлорида. Через 5 минут к полученному раствору прибавляют 1,1 мл 1н. раствора кислоты хлористоводородной и 3 капли раствора железа (III) хлорида. Появляется грязное красно-фиолетовое окрашивание.

2. Реакция с хлористоводородной кислотой. При взаимодействии растворимых солей пенициллина с 25% кислотой хлористоводородной выделяется белый осадок кислотной формы пенициллина, растворимый в избытке реактива.

Методика выполнения: К 0,02 г вещества, растворенного в пробирке в 1 мл воды, по каплям прибавляют 25% раствор кислоты хлористоводородной. Выпадает белый осадок, растворимый в избытке кислоты.

3. Реакция обнаружения серы.

К 0,01 г вещества в пробирке прибавляют 2-3 мл кислоты азотной концентрированной и кипятят в течение 2-3 минут. После охлаждения добавляют 0,5 мл раствора хлорида бария. Выпадает белый осадок.

4. Реакция с раствором нитрата серебра.

0,002 г вещества растворяют в 20 мл дистиллированной воды в пробирке емкостью 50 мл, добавляют 1 мл разведенной азотной кислоты и перемешивают. Затем

прибавляют 1 мл раствора нитрата серебра. Через 2 мин выпадает белый творожистый осадок, легко растворимый в 1 мл раствора аммиака.

5. Реакция с аммиачным раствором нитрата серебра.

0,01 г вещества растворяют в 20 мл дистиллированной воды в термостойкой пробирке и добавляют раствор, состоящий из 10 мл раствора нитрата серебра и 10 мл аммиака. Затем раствор нагревают почти до кипения. Появляется светло-коричневое окрашивание, переходящее в темно-коричневое, а через 5 мин выделяется темный осадок (металлическое серебро).

6. Реакция с резорцином в серной кислоте.

Растворяют 0,002 г вещества в 2 мл воды в термостойкой пробирке, осторожно прибавляют 2,5 мл раствора серной кислоты, перемешивают, добавляют 0,1 г резорцина и снова перемешивают. При нагревании на кипящей водяной бане в течение 5 мин появляется желто-зеленоватое окрашивание.

7. Реакция с аммиачным раствором соли меди.

Растворяют 0,003 г вещества в 4 мл воды в термостойкой пробирке, осторожно прибавляют раствор, состоящий из 5 мл раствора нитрата меди и 0,5 мл раствора аммиака, перемешивают. При нагревании на кипящей водяной бане в течение 2 мин появляется темно-желтое окрашивание.

8. Реакция с реактивом Марки. Реакция наиболее характерна для феноксиметилпенициллина (красное окрашивание при комнатной температуре и усиление окраски при нагревании). Остальные пенициллины образуют неокрашенные, а при нагревании желтые или желто-бурые продукты.

Методика выполнения: По 0,005 г вещества помещают в две пробирки и прибавляют по 1 капле воды. В первую пробирку добавляют 2 мл серной кислоты, а во вторую добавляют 2 мл свежеприготовленного реактива Марки, содержимое пробирок перемешивают и отмечают окраску. Затем содержимое пробирок нагревают на водяной бане в течение 1 мин и отмечают окраску.

9. Реакция с хромотроповой кислотой. Реакция наиболее характерна для феноксиметилпенициллина. Остальные пенициллины образуют продукты реакции желто-зеленого или желтого цвета.

Методика выполнения: К 0,002 г вещества прибавляют 0,002 г динатриевой соли хромотроповой кислоты, 2 мл концентрированной серной кислоты и нагревают на масляной или глицериновой бане при температуре 150⁰С и отмечают секундомером время погружения. Пробирку встряхивают каждые 30 с и отмечают окраску. Реакцию поводят в течение 5 минут.

Полученные результаты представить в виде таблицы.

Препарат	Время, мин											
	0	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	

10. Реакция на остаток аминокислоты в ампициллине. За счет остатка фениламиноуксусной кислоты ампициллин реагирует с нингидрином и вступает в реакцию комплексообразования с меди (II) сульфатом.

А) 0,02 г ампициллина растворяют в 2 мл воды, прибавляют 2 мл свежеприготовленного 0,25% раствора нингидрина и кипятят в течение 2-3 мин. Появляется вишневое окрашивание.

Б) 0,01 г вещества растворяют в 1 мл воды и прибавляют 2-3 капли реактива Фелинга. Появляется фиолетовое окрашивание.

Задание II. Выполнить качественные реакции на лекарственные вещества цефалоспоринов (цефалексин, цефалотина натриевая соль).

1. Гидроксамоновая реакция. Данная реакция выполняется по методике для

препаратов группы пенициллинов.

2. Реакция окисления. Обусловлена наличием атома серы в дигидроиазиновом кольце.

К 0,02 г вещества в пробирке прибавляют несколько капель 80% раствора кислоты серной, содержащей 1% кислоты азотной. Цефалотин дает желтое окрашивание, цефалексин - оливково-зеленое.

3. Реакция комплексообразования цефалексина.

К 0,02 г вещества в пробирке прибавляют 5 капель 1% раствора кислоты уксусной, 2 капли 1% раствора меди (II) сульфата и 1 каплю 2н. раствора натрия гидроксида. Появляется оливково-зеленое окрашивание.

4. Реакция с нингидрином.

0,02 г вещества растворяют в 2 мл воды, прибавляют 2 мл свежеприготовленного 0,25% раствора нингидрина и кипятят в течение 2-3 мин. Появляется вишневое окрашивание.

Задание III. Выполнить испытания на доброкачественность лекарственных препаратов природных и полусинтетических пенициллинов.

Ампициллина тригидрат

1. Ультрафиолетовый спектр 0,075% раствора вещества в воде в области от 210 до 360 нм имеет максимумы поглощения при длинах волн: 256 ± 1 нм, 261 ± 1 нм, 267 ± 1 нм и должен быть идентичен спектру Государственного стандартного образца ампициллина тригидрата, снятому в тех же условиях.

2. Удельное вращение. От $+260$ до $+305^\circ$ в пересчете на сухое вещество (0,25% водный раствор).

3. pH. От 3,5 до 6,0 (0,25 % водный раствор, потенциметрически).

4. Светопоглощающие примеси. Около 0,141 г вещества (точная масса) растворяют в воде в мерной колбе вместимостью 50 мл и доводят объем раствора водой до метки. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 322 нм в кювете с толщиной слоя 1 см. В качестве раствора сравнения используют воду. Оптическая плотность должна быть не более 0,2. Измерение оптической плотности проводят сразу после приготовления раствора.

Оксациллина натриевая соль

1. Удельное вращение. От $+190$ до $+215^\circ$ в пересчете на безводное вещество (1% раствор в свежeproкипяченной и охлажденной воде).

2. pH. От 5,0 до 7,0 (10 % водный раствор, потенциметрически; измерение проводят через 5 мин после погружения электродов в раствор).

3. Прозрачность. Содержимое флакона (0,25 или 0,50 г вещества) растворяют соответственно в 1,5 или 3 мл воды для инъекций. Полученный раствор должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталонным раствором №1.

4. Цветность. Содержимое флакона (0,25 или 0,50 г вещества) растворяют соответственно в 1,5 или 3 мл воды для инъекций. Раствор должен выдерживать сравнение с эталоном № 76.

Примечание. Испытание на прозрачность и цветность проводят не менее, чем из 5 флаконов.

5. Светопоглощающие примеси. Измеряют оптическую плотность 1% раствора вещества в воде при длине волны 335 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве раствора сравнения воду. Оптическая плотность раствора не должна превышать 0,3.

Бензилпенициллина натриевая соль

1. Удельное вращение. От $+280$ до $+310^\circ$ в пересчете на сухое вещество (2% раствор в свежeproкипяченной и охлажденной воде).

2. pH. От 5,0 до 7,5 (2 % водный раствор, потенциметрически).

3. Прозрачность. 30% свежеприготовленный раствор вещества должен выдерживать сравнение с эталонным раствором 1.

4. Цветность. Окраска 30% свежеприготовленного раствора вещества не должна быть интенсивнее окраски эталона №5б.

5. Светопоглощающие примеси. Оптическая плотность 0,18% свежеприготовленного раствора вещества в воде в кювете с толщиной слоя 10 мм в максимуме при 264 нм должна быть не менее 0,80 и не более 0,88.

Оптическая плотность 0,18% свежеприготовленного раствора вещества в воде в кювете с толщиной слоя 10 мм при длинах волн 280 нм и 325 нм должна быть не более 0,1.

Феноксиметилпенициллин

1. Удельное вращение. От +186 до +200° в пересчете на сухое вещество (1% раствор в н-бутаноле).

2. pH. От 2,4 до 4,0 (0,5 % водный раствор суспензии, потенциометрически).

3. Светопоглощающие примеси. Оптическая плотность 0,1% свежеприготовленного раствора вещества в 0,1 М растворе гидроксида натрия в кювете с толщиной слоя 10 мм при 306 нм должна быть не более 0,36.

Оптическая плотность раствора приготовленного разведением 20 мл 0,1% свежеприготовленного раствора вещества в 0,1М растворе гидроксида натрия, до 100 мл тем же растворителем в кювете с толщиной слоя 10 мм при длине волны 274 нм должна быть не менее 0,56 и не более 0,62.

Задание IV. Выполнить количественное определение одного из препаратов природных и полусинтетических пенициллинов и цефалоспоринов.

1. Количественное определение суммы пенициллинов.

Около 0,06 -0,08 г вещества (точная масса) растворяют в воде в мерной колбе вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Переносят 5 мл раствора, отобранного пипеткой Мора, в коническую колбу с притертой пробкой вместимостью 250 мл, прибавляют 2 мл 1 М раствора гидроксида натрия, перемешивают и оставляют на 20 мин. После этого к полученной смеси прибавляют 2 мл 1 М раствора кислоты хлористоводородной, 5 мл 0,3 М раствора ацетатного буфера (pH 4,5 ±0,05), и 20 мл 0,01 М раствора иода, отобранного пипеткой Мора, и оставляют на 20 мин в темном месте. Избыток раствора иода оттитровывают 0,01 М раствором натрия тиосульфата до слабо-желтого цвета, затем прибавляют от 0,1 до 0,2 мл 0,1% раствора крахмала и титруют до обесцвечивания (основное определение).

В контрольную колбу вносят 5 мл испытуемого раствора препарата, прибавляют 10 мл воды, 5 мл 0,3 М раствора ацетатного буфера, 20 мл 0,01 М раствора иода, отобранного пипеткой Мора, оставляют на 20 мин в темном месте. Избыток иода оттитровывают 0,01 М раствором натрия тиосульфата как описано выше.

Содержание (%) суммы пенициллинов в препарате вычисляют по формуле:

$$X = \frac{(V_k - V_o) \cdot K \cdot T \cdot C \cdot V_{\text{колбы}} \cdot 100}{m \cdot V_{\text{пипетки}}}$$

V_k – объем 0,01 н. раствора натрия тиосульфата в контрольном титровании; V_o – объем 0,01 н. раствора натрия тиосульфата в опытном титровании; K – коэффициент поправки 0,01 н. раствора тиосульфата натрия; C – коэффициент пересчета образца натриевой соли бензилпенициллина на исследуемый препарат; T – титр бензилпенициллина натриевой соли (с учетом температуры)

Таблица 2.

Зависимость коэффициента пересчета (Т) стандартных образцов пенициллинов от температуры.

Коэффициент пересчета		Температура, °С	Коэффициент пересчета		Температура, °С
Титр СО	Титр СО		Титр СО	Титр СО	

натриевой соли бензилпенициллина	феноксиметилпенициллина		натриевой соли бензилпенициллина	феноксиметилпенициллина	
0,0004753	0,0005118	10	0,0004177	0,0004367	18
0,0004673	0,0005015	11	0,0004119	0,0004281	19
0,0004587	0,0004912	12	0,0004055	0,0004209	20
0,0004521	0,0004831	13	0,0004000	0,0004146	21
0,0004445	0,0004726	14	0,0003965	0,0004100	22
0,0004374	0,0004630	15	0,0003934	0,0004052	23
0,0004310	0,0004533	16	0,0003906	0,0004010	24
0,0004241	0,0004445	17	0,0003876	0,0003962	25

2. Количественное определение оксациллина натриевой соли

Около 0,04 г вещества (точная масса) вносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в воде, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают (исходный раствор).

В мерную колбу вместимостью 50 мл вносят 5 мл исходного раствора, доводят объем раствора раствором В до метки и перемешивают.

В мерную колбу вместимостью 25 мл вносят 5 мл полученного раствора, колбу помещают на 20 мин в водяной термостат при температуре $70 \pm 2^\circ\text{C}$. Затем колбу вынимают, охлаждают в бане со льдом до комнатной температуры и доводят объем раствора спиртом 95% до метки.

Оптическую плотность полученного раствора измеряют на спектрофотометре при длине волны 335 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм против раствора сравнения.

Для приготовления раствора сравнения в мерную колбу вместимостью 50 мл вносят 1 мл исходного раствора и доводят объем раствора до метки смесью раствора В и спирта 95%, взятых в соотношении 1:4.

Параллельно проводят такое же определение с Государственным стандартным образцом.

Содержание оксациллина (x) в процентах вычисляют по формуле:

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

где: D_1 - величина оптической плотности испытуемого раствора вещества; D_0 - величина оптической плотности раствора Государственного стандартного образца; a_0 - масса Государственного стандартного образца в пересчете на сухое вещество, г; a_1 - масса испытуемого вещества в пересчете на сухое вещество, г; b - содержание оксациллина ($C_{19}H_{19}N_3O_5S$) в Государственном стандартном образце в пересчете на сухое вещество, %.

Препарат должен содержать не менее 90% оксациллина ($C_{19}H_{19}N_3O_5S$) в пересчете на сухое вещество и не менее 85,5% ($C_{19}H_{19}N_3O_5S$) (без пересчета на сухое вещество).

3. Количественное определение ампициллина

Около 0,05 г вещества (точная масса) растворяют в воде в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки. Отбирают пипеткой 5 мл полученного раствора в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора буферным раствором меди сульфата до метки. 25 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл, плотно закрывают её и нагревают на водяной бане при температуре $80 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 30 мин. Быстро охлаждают до комнатной температуры, если необходимо, доводят объем раствора водой до метки. Оптическую плотность полученного раствора измеряют на спектрофотометре при

длине волны 320 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, используя в качестве раствора сравнения непрогретый раствор вещества в буферном растворе меди сульфата.

Параллельно проводят аналогичное определение с раствором ГСО ампициллина. Содержание ампициллина тригидрата вычисляют по формуле:

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

где: D_1 - величина оптической плотности испытуемого раствора вещества; D_0 - величина оптической плотности раствора Государственного стандартного образца; a_0 - масса Государственного стандартного образца в пересчете на сухое вещество, г; a_1 - масса испытуемого вещества в пересчете на сухое вещество, г; b – содержание ампициллина тригидрата в Государственном стандартном образце в пересчете на сухое вещество, %.

Препарат должен содержать не менее 95% ампициллина тригидрата в пересчете на сухое вещество и не менее 85,5% ($C_{19}H_{19}N_3O_5S$) (без пересчета на сухое вещество).

Задание V. Выполнить учебно-исследовательскую работу (УИР)

Повести щелочной гидролиз в течение 5, 10, 15, 20, 25, 30 минут одного из препаратов пенициллинов и цефалоспоринов. Выявить оптимальное время продолжительности щелочного гидролиза на основании иодометрического определения. Результаты исследования оформить в виде табл. 3 и сделать заключение об оптимальном времени гидролиза.

Таблица 3.

Результаты исследования оптимальной продолжительности щелочного гидролиза.

Препарат	Продолжительность гидролиза	Результат количественного анализа

Тема 26. Анализ аминогликозидов и тетрациклинов

Цель занятия: Освоить способы анализа лекарственных средств антибиотиков алициклического строения и аминогликозидов.

Задачи занятия:

- ответить на вопросы входного контроля;
- выполнить реакции идентификации в соответствии с требованиями соответствующей нормативной документации;

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

Знать:

- формулы, международные, русские и химические названия, внешний вид, свойства и растворимость изучаемых веществ;
- реакции идентификации веществ;
- условия хранения, применение в медицинской практике.

Уметь

- проводить оценку подлинности лекарственных веществ аминогликозидов и тетрациклинов;
- проводить оценку количественного содержания аминогликозидов и тетрациклинов.

Задание на занятие:

- провести анализ тетрациклина, окситетрациклина, стрептомицина и канамицина в соответствии с НД.
- по результатам проведенных испытаний оформить отчетную документацию.

Самостоятельная работа студентов

Задание I. Выполнить качественные реакции на лекарственные вещества аминогликозидов и тетрациклинов

Стрептомицина сульфат

1. Реакция с растворами едкого натра и хлорида окисного железа («мальтольная» проба). Реакция образования мальтола является специфической реакцией для обнаружения стрептомицина.

Методика выполнения: К 0,01 г вещества прибавляют 2 мл раствора гидроксида натрия и нагревают на кипящей водяной бане в течение 3-4 мин. Раствор окрашивается в желтый цвет, и ощущается запах аммиака. После охлаждения к раствору прибавляют 4 мл разведенной кислоты хлористоводородной и 2-3 капли 3% раствора железа (III) хлорида. Появляется фиолетовое окрашивание.

2. Реакция с раствором хлорида бария.

Растворяют 0,02 г вещества в 2 мл дистиллированной воды. При добавлении раствора хлорида бария выпадает белый мелкокристаллический осадок.

3. Реакции на альдегидную группу в остатке L-стрептозы.

а) Реакция с аммиачным раствором соли меди. Растворяют 0,01 г вещества в 3 мл дистиллированной воды, прибавляют 2 мл аммиачного раствора нитрата меди. При нагревании полученного раствора в кипящей водяной бане в течение 2 минут появляется золотисто-желтое окрашивание.

б) Реакция с аммиачным раствором серебра нитрата. Растворяют 0,01 г вещества в 3 мл дистиллированной воды, прибавляют 1 мл аммиачного раствора серебра нитрата. При нагревании полученного раствора в кипящей водяной бане в течение 3 минут; на стенках пробирки появляется металлическое зеркало.

в) Реакция с реактивом Нesslera. Растворяют 0,01 г вещества в 3 мл дистиллированной воды, прибавляют 0,5 мл реактива Нesslera. Появляется черный осадок металлической ртути.

г) Конденсация с фенолами. Растворяют 0,01 г вещества в 2 мл дистиллированной воды, добавляют 2 мл концентрированной серной кислоты, 0,01 г резорцина и нагревают на кипящей водяной бане. Появляется вишнево-красное окрашивание.

4. Реакции на остатки гуанидина.

а) Реакция с α -нафтолом. Растворяют 0,005 г вещества в 5 мл дистиллированной воды, прибавляют 2 мл свежеприготовленного 0,05% раствора α -нафтола в 10% растворе натрия гидроксида и 5 капель бромной воды; появляется малиновое окрашивание. (Растворяют 0,005 г в 5 мл дистиллированной воды, прибавляют 1 мл свежеприготовленного 0,5% раствора α -нафтола в 40% спирте. Затем охлаждают до 15⁰С и прибавляют 3 капли 5% гипобромида натрия; появляется фиолетово-красное окрашивание).

б) Реакция с окисленным раствором нитропруссиды натрия. Растворяют 0,01 г вещества в 1 мл дистиллированной воды и прибавляют 1 мл раствора окисленного натрия нитропруссиды (смешивают равные объемы 10% раствора натрия нитропруссиды, 10% калия гексацианоферрата (III) и 10% раствора натрия гидроксида. Через 15-20 мин 1 мл полученного раствора доводят водой до объема 10 мл. Появляется красное окрашивание.

Канамицина моносульфат

1. Реакция с раствором хлорида бария.

Растворяют 0,02 г вещества в 2 мл дистиллированной воды. При добавлении раствора хлорида бария выпадает белый мелкокристаллический осадок.

2. Реакции на углеводы.

а) Реакция с реактивом Фелинга. Растворяют 0,01 г вещества в 3 мл дистиллированной воды, прибавляют 2 мл разбавленной кислоты хлористоводородной и 2-3 капли реактива Фелинга.

б) Реакция с аммиачным раствором серебра нитрата. Растворяют 0,01 г вещества в 3 мл дистиллированной воды, прибавляют 2 мл разбавленной кислоты хлористоводородной и 1 мл аммиачного раствора серебра нитрата. При нагревании полученного раствора в кипящей водяной бане в течение 3 минут; на стенках пробирки появляется металлическое зеркало.

в) Реакция с реактивом Нesslera. Растворяют 0,01 г вещества в 3 мл дистиллированной воды, прибавляют 2 мл кислоты хлористоводородной разбавленной и 0,5 мл реактива Нesslera. Появляется черный осадок металлической ртути.

3. Реакции на 5-аминофурфурол.

а) Реакция с орцином. 0,1 г вещества растворяют в 20 мл воды. К 2 мл раствора прибавляют 0,8 мл 20% спиртового раствора орцина, 10 мл концентрированной кислоты хлористоводородной, содержащей 0,06% железа (III) хлорида и помещают в кипящую водяную баню на 20 мин; появляется зеленое окрашивание.

б) Реакция с α -нафтолом. 0,1 г вещества растворяют в 20 мл воды. К 2 мл раствора прибавляют 0,8 – 1 мл 20% спиртового раствора α -нафтола, 10 мл концентрированной кислоты хлористоводородной, содержащей 0,06% железа (III) хлорида и помещают в кипящую водяную баню на 20 мин; появляется зеленое окрашивание.

Тетрациклин:

1. Реакция с концентрированной серной кислотой и раствором хлорида окисного железа.

Равномерно нанести 0,5 мл концентрированной серной кислоты на внутреннюю поверхность цилиндра емкостью 50 мл. На слой кислоты равномерно распределить 0,01 г вещества. Появляется ярко-малиновое окрашивание, переходящее в красно-

оранжевое. При добавлении примерно 10 мл дистиллированной воды окрашивание становится золотисто-желтым. Затем прибавляют по каплям 0,5 мл раствора хлорида окисного железа – появляется красно-коричневое окрашивание. Эффект реакции наблюдают на белом фоне.

2. Реакция с концентрированной серной кислотой.

К 0,001-0,002 г вещества прибавляют 2 мл концентрированной кислоты серной; появляется фиолетовая окраска.

3. Реакция образования ангидротетрациклина с концентрированной соляной кислотой.

Помещают 0,005-0,01 г вещества в термостойкую пробирку, приливают 2 мл воды и 2 мл концентрированной соляной кислоты, перемешивают. Пробирку помещают в кипящую водяную баню на 2-3 минуты. Появляется желтая окраска и зеленовато-желтое флюоресценция, наблюдаемая в УФ-свете.

4. Реакция изомеризации под действием натрия гидроксида.

0,01 г вещества растворяют в 2 мл 10% раствора натрия гидроксида; появляется коричнево-желтое окрашивание; нагревают в кипящей водяной бане в течение 1 – 2 мин – появляется синяя флюоресценция, наблюдаемая в УФ-свете.

5. Реакция со спиртовым раствором хлорида окисного железа.

Помещают 4 мл 0,25% раствора вещества в цилиндр емкостью 50 мл, разбавляют дистиллированной водой до 25 мл, перемешивают и прибавляют 0,2 мл спиртового раствора хлорида окисного железа. Появляется коричневое окрашивание. Эффект реакции наблюдают в проходящем свете.

6. Реакция с diazo-реактивом.

Помещают 5 мл 0,25% раствора вещества в пробирку и прибавляют 0,75 мл diazo-реактива. В течение 12-15 минут окрашивание раствора изменяется от желтого через ярко-оранжевое к красно-оранжевому.

Примечание: Приготовление diazo-реактива. 0,1 г стрептоцида растворяют при нагревании в 2 мл разведенной кислоты хлористоводородной и добавляют после охлаждения 2 мл 1% раствора нитрита натрия.

7. Реакция с аммиачным раствором нитрата меди.

Помещают 5 мл 25 % раствора вещества в термостойкую пробирку и прибавляют 0,1 мл аммиачного раствора нитрата меди. Появляется опалесцирующее оливково-зеленое окрашивание. Пробирку погружают в кипящую водяную баню на 3-4 минуты. Оливково-зеленое окрашивание переходит в светло-коричневое.

8. Удельный показатель поглощения (тетрациклин)

Около 0,05 г вещества (точная навеска) растворяют в 2 мл 0,1 моль/л раствора хлористоводородной кислоты в мерной колбе емкостью 250 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. 10 мл этого раствора вносят в мерную колбу емкостью 100 мл, прибавляют 75 мл воды, 5 мл 5 М раствора едкого натра, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Оптическую плотность определяют при длине волны 380 нм в кювете с толщиной слоя 1 см точно через 6 минут после добавления раствора едкого натра. Удельный показатель поглощения при длине волны 380 нм должен быть от 380 до 419 в пересчете на сухое вещество. Раствор сравнения 0,1 моль/л хлористоводородная кислота.

9. Оптическая плотность (тетрациклина гидрохлорид)

10 мл 0,01 % раствора вещества в 0,01 моль/л. растворе хлористоводородной кислоты вносят в мерную колбу емкостью 100 мл, прибавляют 75 мл воды и 5 мл 5М раствора гидроксида натрия, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Оптическую плотность определяют при длине волны 380 нм в кювете с толщиной слоя 1 см точно через 6 минут после добавления раствора гидроксида натрия. Оптическая плотность при длине волны 380 нм должна быть не менее 0,36 и не более 0,38.

Окситетрациклин:

1. Реакция с концентрированной серной кислотой.

Равномерно нанести 0,5 мл концентрированной серной кислоты на внутреннюю поверхность цилиндра емкостью 50 мл. На слой кислоты равномерно распределить 0,01 г вещества. Появляется огненно-красное окрашивание, переходящее постепенно в красно-оранжевое. При добавлении примерно 10 мл дистиллированной воды окрашивание становится золотисто-желтым. Эффект реакции наблюдают в проходящем свете.

2. Реакция с концентрированной серной кислотой.

К 0,001-0,002 г вещества прибавляют 2 мл концентрированной кислоты серной; появляется фиолетовая окраска.

3. Реакция образования ангидротетрациклина с концентрированной соляной кислотой.

Помещают 0,005-0,01 г вещества в термостойкую пробирку, приливают 2 мл воды и 2 мл концентрированной соляной кислоты, перемешивают. Пробирку помещают в кипящую водяную баню на 2-3 минуты. Появляется оранжево-красная окраска и зеленовато-желтая флюоресценция, наблюдаемая в УФ-свете.

4. Реакция изомеризации под действием натрия гидроксида.

0,01 г вещества растворяют в 2 мл 10% раствора гидроксида натрия; появляется коричнево-желтое окрашивание; нагревают в кипящей водяной бане в течение 1 – 2 мин – появляется синяя флюоресценция, наблюдаемая в УФ-свете.

5. Реакция со спиртовым раствором хлорида окисного железа.

Помещают 2 мл 0,25% раствора вещества в цилиндр емкостью 50 мл, разбавляют дистиллированной водой до 25 мл, перемешивают и прибавляют пипеткой 0,2 мл спиртового раствора хлорида окисного железа. Раствор окрашивается в коричневый цвет. Эффект реакции наблюдают в проходящем свете.

6. Реакция с диазореактивом.

Помещают 5 мл 0,25% раствора вещества в пробирку и прибавляют 0,5 мл диазореактива. Через 3-4 минуты появляется яркое желтое окрашивание с зеленоватым оттенком. Эффект реакции наблюдают на белом фоне и в проходящем свете.

7. Реакция с аммиачным раствором нитрата меди.

Помещают 5 мл 25 % раствора вещества гидрохлорида в термостойкую пробирку и прибавляют 0,1 мл аммиачного раствора нитрата меди. Появляется оливково-зеленое окрашивание. Пробирку погружают в кипящую водяную баню на 3-4 минуты. Оливково-зеленое окрашивание переходит в темно-коричневое.

Оптическая плотность (окситетрациклина гидрохлорид)

Величина оптической плотности 0,002% раствора вещества в 0,01 моль/л хлористоводородной кислоте должна быть не менее 0,54 и не более 0,58 (удельный показатель поглощения от 270 до 280) при длине волны 353 нм

Тема 26. Анализ антибиотиков ароматического ряда.

Цель занятия: Освоить способы анализа лекарственных средств антибиотиков ароматического строения.

Задачи занятия:

- ответить на вопросы входного контроля;
- выполнить реакции идентификации в соответствии с требованиями соответствующей нормативной документации;

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

Знать:

- формулы, международные, русские и химические названия, внешний вид, свойства и растворимость предложенных веществ;
- реакции идентификации перечисленных выше веществ;
- условия хранения, применение в медицинской практике лекарственных веществ.

Уметь

- проводить оценку подлинности лекарственных веществ производных хлорамфеникола;
- проводить оценку количественного содержания производных хлорамфеникола в субстанции и лекарственных формах.

Задание на занятие:

- провести анализ хлорамфеникола (его эфиров) в соответствии с НД.
- провести анализ лекарственных форм, содержащих хлорамфеникол.
- по результатам проведенных испытаний оформить отчетную документацию.

Самостоятельная работа студентов

Задание I. Выполнить качественный и количественный анализ хлорамфеникола.

1. Реакция с раствором нитрата серебра (обнаружение атома хлора после минерализации).

Помещают 0,1 г вещества в термостойкую пробирку, прибавляют 5 мл 10% раствора гидроксида натрия и нагревают в течение 3 минут. Раствор изменяет окрашивание от светло-желтого до красно-оранжевого, при закипании раствора происходит выделение осадка кирпичного цвета. Красная лакмусовая бумага, поднесенная к отверстию пробирки, окрашивается в синий цвет.

Полученный раствор с осадком охлаждают под струей холодной воды и фильтруют в цилиндр емкостью 100 мл. Фильтрат подкисляют 5 мл разведенной азотной кислоты - цвет его становится светло-желтым, затем разбавляют дистиллированной водой до 50 мл и перемешивают. При добавлении 3 мл 2% раствора нитрата серебра выпадает белый творожистый осадок. Половину раствора с осадком переносят в другой цилиндр емкостью 50 мл и прибавляют 10 мл 10% раствора аммиака. Осадок полностью растворяется, и раствор становится красновато-оранжевым.

2. Реакция диазотирования с последующим азосочетанием (обнаружение нитрогруппы в ароматическом кольце после восстановления ее в амино-группу).

К 0,01 г вещества прибавляют 2 мл разведенной хлористоводородной кислоты, 0,1 г цинковой пыли и нагревают на кипящей водяной бане 3 мин. После охлаждения раствор фильтруют. К фильтрату добавляют 1 мл 0,1 моль/л раствора нитрита натрия, хорошо перемешивают содержимое пробирки вливают в 1 мл щелочного раствора β-нафтола. Появляется красное окрашивание.

3. Реакция комплексообразования с сульфатом меди.

К 0,01 г вещества прибавляют 3 капли раствора сульфата меди и 0,5 мл раствора гидроксида натрия. Через 1 мин взбалтывают с 0,5 мл н-бутанола. Слой н-бутанола окрашивается в сине-фиолетовый цвет.

Количественное определение.

1. Нитритометрический метод.

Около 0,25 г (точная навеска) вещества помещают в коническую колбу вместимостью 200—250 мл, прибавляют 10 мл концентрированной соляной кислоты и осторожно, небольшими порциями, 2,5 г цинковой пыли. Затем прибавляют еще 5 мл концентрированной хлористоводородной кислоты, обмывая стенки колбы. После полного растворения цинковой пыли (для увеличения скорости реакции колбу можно слегка подогреть, а затем охладить), прибавляют 60 мл дистиллированной воды, 1,5 г бромид калия, 1 каплю тропеолина 00 и 2 капли метиленового синего и медленно титруют 0,1 моль/л раствором нитрита натрия.

Параллельно проводят контрольный опыт.

2. Аргентометрический метод

Около 0,1 г (точная навеска) вещества помещают в коническую колбу вместимостью 500 мл, прибавляют 50 мл 30% раствора гидроксида натрия, 20 мл пергидроля, колбу прикрывают воронкой и кипятят около 10 мин. После охлаждения воронку промывают 30 мл воды, спуская промывные воды в колбу с реакционной жидкостью. Добавляют кислоту азотную разведенную до кислой реакции среды (по лакмусу). К полученному раствору добавляют 20 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата, 2-3 капли раствора железоаммонийных квасцов, взбалтывают и титруют 0,1 моль/л раствором роданида аммония до появления красноватого окрашивания жидкости.

3. Спектрофотометрический метод

0,10 г вещества (точная навеска) растворяют 300 мл дистиллированной воды в мерной колбе вместимостью 500 мл и доводят до метки тем же растворителем. 10,0 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят водой до метки. Измеряют оптическую плотность полученного раствора при длине волны 278 нм. Удельный показатель поглощения хлорамфеникола равен 297.

Задание II. Выполнить анализ таблеток левомецетина.

1. Таблетки Левомецетина 0,1; 0,25 или 0,5 г.

Описание: Таблетки белого цвета или белого со слабым желтоватым оттенком.

Подлинность: К 0,1 г порошка растертых таблеток прибавляют 5 мл раствора едкого натра и нагревают; появляется желтое окрашивание, переходящее при дальнейшем нагревании в красно-оранжевое. При кипячении раствора окраска усиливается, выделяется кирпично-красный осадок, выделяется аммиак, обнаруживаемый по посинению красной лакмусовой бумаги.

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

Количественное определение: Около 0,12 г (точная навеска) порошка растертых таблеток помещают в мерную колбу емкостью 1 л, прибавляют при перемешивании 500 мл воды, слегка нагревают, доводят объем раствора водой до метки, хорошо перемешивают и дают раствору отстояться. 10 мл раствора (прозрачного) переносят в мерную колбу емкостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и измеряют оптическую плотность полученного раствора в кювете с толщиной слоя 1 см на спектрофотометре при 278 нм.

Содержание левомецетина в одной таблетке в граммах вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A \cdot V_1 \cdot V_2 \cdot P}{E_{1\text{см}}^{1\%} \cdot l \cdot a \cdot V_a \cdot 100},$$

где: A – оптическая плотность испытуемого раствора; a – навеска в граммах; V_1 и V_2 – объемы колб, используемых для приготовления растворов, в мл; V_a – объем аликвоты, отбираемой для приготовления раствора, в мл; P – средняя масса таблетки, в граммах; $E_{1\text{см}}^{1\%}$ – удельный показатель поглощения Левомецетина при длине волны 278 нм; l – толщина слоя кюветы, в см;

Содержание левомецетина в одной таблетке должно быть 0,095 – 0,0105 г; 0,238 – 0,262 г или 0,475 – 0,525 г, считая на средний вес одной таблетки.

Контрольные вопросы и задачи к занятиям 1-3.

1. Как можно классифицировать антибиотики? Какие Вам известны способы получения антибиотиков? Поясните на примерах.

2. Дайте общую характеристику биологическим методам определения активности антибиотиков. Что означает единица действия (ЕД)?

3. Напишите структурные формулы природных и полусинтетических пенициллинов. Укажите функциональные группы. Напишите латинские названия этих лекарственных веществ. На основании химической структуры объясните их различную растворимость.

4. Напишите структурные формулы цефалоспоринов. Укажите функциональные группы. Напишите латинские названия этих лекарственных веществ.

5. Охарактеризуйте кислотно-основные свойства ампициллина, феноксиметилпенициллина, цефалексина. Подтвердите свои выводы химическими реакциями.

6. На примере феноксиметилпенициллина приведите уравнение химической реакции образования гидроксамата меди. Какой из препаратов пенициллинов эту реакцию не дает и почему?

7. Назовите частные реакции на соли бензилпенициллина, феноксиметилпенициллина, ампициллина, амоксициллина. Объясните, чем они обусловлены и как используются в анализе? Какие из продуктов окрашены? Напишите уравнения химических реакций.

8. Напишите общую реакцию на лекарственные средства группы β -лактамидов. Чем она обусловлена? Приведите условия ее выполнения и использования в анализе.

9. На основании химической структуры цефалексина и цефалотина приведите химические испытания для определения их подлинности. Чем они обусловлены? Напишите уравнения реакций.

10. Охарактеризуйте сущность гравиметрического метода определения бензилпенициллина в его солях. Напишите уравнения реакций.

11. Перечислите все реакции на остаток стрептозы в молекуле стрептомицина. В каких условиях можно открыть остаток стрептозы и остаток N-метил-L-глюкозамина с реактивами, характерными для альдегидной группы? Напишите уравнения реакций.

12. На чем основано использование ФЭК и спектрофотометрии в количественном определении аминогликозидов. Напишите уравнения на примере стрептомицина сульфата и канамицина моносульфата.

13. Напишите структурные формулы хлорамфеникола и его эфиров. Укажите основные функциональные группы. Приведите реакции подлинности хлорамфеникола и его эфиров.

14. Приведите возможные методы количественного определения хлорамфеникола и его эфиров. Напишите химические реакции процессов, происходящих при этом. Укажите титр и молярную массу эквивалента.

15. Методы синтеза левомецетина. Как происходит разделение изомеров левомецетина при его синтезе?

16. 0,1086 г феноксиметилпенициллина растворили в 4 мл 5% раствора натрия гидрокарбоната в мерной колбе вместимостью 500 мл и довели объем раствора до

метки водой. Оптическая плотность полученного раствора составляет 0,740 при длине волны 286 нм и толщине слоя 10 мм. Рассчитайте удельный показатель поглощения феноксиметилпенициллина.

17. В бензилпенициллине натриевой соли сумма пенициллинов составляет 94,5%. Рассчитайте объем раствора йода (0,01 моль/л УЧ(1/2 J₂) с К 1,0000, который свяжется с навеской лекарственного вещества 0,0602 г. Навеску растворили в воде в мерной колбе вместимостью 100 мл, довели объем раствора водой до метки и на анализ взяли 5 мл полученного разведения. Величина эквивалента в г стандартного образца бензилпенициллина при 20⁰С составляет 0,0004055г.

18. При количественном определении бензилпенициллина калиевой соли по ФС на контрольный опыт израсходовано 19,8 мл 0,01 М раствора тиосульфата натрия, на титрование испытуемого препарата - 14,3 мл того же титранта (К=0,99). каково содержание (%) препарата, если Т = 0,0004055 г/мл, а = 0,0503г, С = 1,045?

19. При количественном определении по ФС бензилпенициллина калиевой соли с массой 0,0600 г затрачено 6 мл 0,01 М раствора йода (К=1,0, Т=0,0004055 г/мл, С=1,045). Каково содержание (%) препарата?

20. Приведите уравнения реакций количественного определения суммы пенициллинов в бензилпенициллине натриевой соли и бензилпенициллине калиевой соли методом йодометрии. Рассчитайте коэффициенты для пересчета величины эквивалента стандартного образца натриевой соли (М = 356,38 г/моль) на бензилпенициллина калиевую соль (М = 372, 49 г/моль) и бензилпенициллина новокаиновую соль (М = 588,7 г/моль) с точностью до третьей значащей цифры после запятой.

21. Рассчитайте содержание калиевой соли бензилпенициллина во флаконе в % и ЕД (масса препарата во флаконе 0,6021), если навеску массой 0,06024 г поместили в мерную колбу вместимостью 100,0 мл, довели водой до метки. К аликвоте объемом 5,0 мл добавили наряду с другими необходимыми реактивами 20,0 мл 0,01 моль/л (УЧ ½ J₂) раствора йода (К=0,98). На титрование избытка указанного титрованного раствора пошло 12,5 мл 0,01 моль/л раствора натрия тиосульфата (К=1,02) На титрование контрольного опыта пошло 19,2 мл того же титранта. Анализ проводили при температуре 20⁰С. 1ЕД соответствует 0,0005988 мг химически чистой натриевой соли бензилпенициллина.

22. Рассчитайте содержание левомецетина в субстанции, если при его количественном определении на навеску массой 0,4987 г затрачено 15,3 мл 0,1 М раствора натрия нитрита, К = 1,01.

23. Рассчитайте объем титрантов, который израсходуется при количественном определении навески левомецетина массой 0,2510 г методами нитритометрии, куприметрии и аргентометрии.

24. Рассчитайте содержание левомецетина в водном растворе (в %), если при спектрофотометрическом измерении оптическая плотность раствора составила 0,56, а измерение проводили в кювете с толщиной слоя 10 мм. Удельный показатель поглощения левомецетина равен 295.

Тема 27. Анализ лекарственных препаратов, производных 5-нитрофурана и бензопирана

Цель занятия:

—изучить свойства, реакции идентификации и методы количественного определения лекарственных веществ, производных 5-нитрофурана и бензопирана;

Задачи занятия:

—ответить на вопросы входного контроля;

—изучить свойства лекарственных веществ групп 5-нитрофурана и бензопирана;

—выполнить реакции их идентификации в соответствии с требованиями НД;

—определить количественное содержание веществ в субстанции и лекарственных формах;

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

Знать:

—химическую номенклатуру лекарственных веществ, производных 5-нитрофурана и бензопирана;

— формулы, русские, международные непатентованные, названия лекарственных веществ, применяемых в медицинской практике;

— реакции идентификации;

- методы количественного определения;

- условия хранения и применения в медицинской практике.

Уметь

- проводить оценку доброкачественности лекарственных веществ, производных фурана по внешнему виду и растворимости;

- определять, идентичность производных 5-нитрофурана и бензопирана;

- проводить оценку количественного содержания в субстанции и лекарственных формах.

Задание на занятие:

- провести анализ доброкачественности лекарственных веществ 5-нитрофурана и бензопирана.

- определить количественное содержание нитрофурана в субстанции и лекарственной форме методом обратной йодометрии и фотоколориметрии;

- по результатам проведенных испытаний оформить отчетную документацию.

Самостоятельная работа студентов

Задание I. Провести фармакопейный анализ субстанции фурацилина.

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

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

К 0,0

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

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

Количественное определение

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

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

Спектрофотометрическое определение: Около 0,075 г (точная навеска) вещества помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в 30 мл диметилформамида, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. 5 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 375 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Параллельно измеряют оптическую плотность раствора ГСО фурацилина, приготовленного из массы навески 0,075 г ГСО фурацилина аналогично испытуемому раствору. В качестве раствора сравнения используют воду. Содержание фурацилина в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 100 \cdot 100}{A_0 \cdot a \cdot (100 - B)},$$

где: A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора; A_0 – оптическая плотность раствора ГСО фурацилина; a_0 – масса ГСО фурацилина, г; a – масса вещества, г; B – содержание воды в веществе, %

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

Задание II. Провести фармакопейный анализ таблеток фурацилина.

2.1 Таблетки фурацилина 0,1 г

Состав на одну таблетку:

Фурацилина 0,1 г
Вспомогательных веществ до получения таблетки весом 0,3 г

Описание. Таблетки желтого или зеленовато-желтого цвета.

Подлинность. 0,03 г порошка растертых таблеток дают реакции подлинности, характерные для фурацилина.

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

Количественное определение. Около 0,06 г (точная навеска) порошка растертых таблеток помещают в стакан емкостью 20-25 мл, прибавляют 1,5 мл воды, насыщенного фурацилином, перемешивают стеклянной палочкой и фильтруют. Остаток в стаканчике промывают 1 мл воды, насыщенного фурацилином. Фильтр с осадком помещают в мерную колбу емкостью 100 мл, туда же смывают теплой водой осадок, оставшийся в стаканчике, прибавляют 0,8 г хлорида натрия, 70 мл воды и растворяют при подогревании до 70-80°C на водяной бане. Охлажденный раствор доводят водой до метки, перемешивают.

К 5 мл 0,01 М раствора йода, помещенного в колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 0,1 мл раствора гидроксида натрия и 5 мл испытуемого раствора. Через 1-

2 минуты к раствору прибавляют 2 мл кислоты серной разведенной и выделившийся йод титруют из микробюретки 0,01 М раствором тиосульфата натрия (индикатор – крахмал).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,01 М раствора йода соответствует 0,0004954 г фурацилина, которого должно быть 0,095 – 0,105 г, считая на средний вес одной таблетки.

Примечание. Для насыщения воды фурацилином к 0,1 г фурацилина прибавляют 500 мл воды, хорошо взбалтывают и через 30 минут фильтруют через сухой фильтр.

2.2 Таблетки фурацилина 0,02 г для наружного употребления

Состав на одну таблетку:

Фурацилина	0,02 г
Натрия хлорида	0,8 г

Описание. Таблетки желтого или зеленовато-желтого цвета.

Подлинность. 0,2 г порошка растертых таблеток дают реакции подлинности, характерные для фурацилина.

0,1 г порошка растертых таблеток растворяют в 10 мл воды, прибавляют 0,5 мл разведенной азотистой кислоты и 0,5 мл раствора нитрата серебра; образуется белый творожистый осадок.

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

Количественное определение. Около 0,8 г (точная навеска) порошка растертых таблеток помещают в мерную колбу емкостью 100 мл, прибавляют 70 мл воды, растворяют при 70-80⁰С на водяной бане до получения прозрачного раствора. Охлажденный раствор доводят водой до метки, перемешивают.

К 5 мл 0,01 М раствора йода, помещенного в колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 0,1 мл раствора гидроксида натрия и 5 мл испытуемого раствора. Через 1-2 минуты к раствору прибавляют 2 мл кислоты серной разведенной и выделившийся йод титруют из микробюретки 0,01 М раствором тиосульфата натрия (индикатор – крахмал).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,01 М раствора йода соответствует 0,0004954 г фурацилина, которого должно быть 0,018 – 0,022 г, считая на средний вес одной таблетки.

Одну таблетку (точная навеска) растворяют в воде в мерной колбе емкостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки. 10 мл полученного раствора титруют при сильном взбалтывании 0,1 н. раствором нитрата серебра до оранжево-желтого окрашивания (индикатор хромат калия)

1 мл 0,01 М раствора нитрата серебра соответствует 0,005845 г натрия хлорида, которого должно быть 0,76 – 0,84 г, считая на средний вес одной таблетки.

Задание III. Провести качественный анализ субстанции рутина.

1. Образование халкона (взаимодействие с раствором гидроксида натрия): 0,005 г вещества растворяют в 5 мл 1 моль/л растворе гидроксида натрия. Образуется желто-оранжевое окрашивание.

2. Цианидиновая реакция: 0,02 г вещества растворяют в 5 мл 95% этаноле при нагревании на кипящей водяной бане. К полученному раствору добавляют несколько капель кислоты хлористоводородной концентрированной и 0,05 г порошка цинковой пыли. Раствор постепенно окрашивается в красный цвет.

3. Реакция с реактивом Фелинга: К 0,05 г вещества прибавляют 1 – 2 мл раствора кислоты хлористоводородной и кипятят на спиртовке 6-7 минут. К прокипяченному раствору по каплям прибавляют раствор гидроксида натрия до растворения образовавшегося осадка и образования желтой окраски раствора и 3 мл

реактива Фелинга. Полученную смесь нагревают. Образуется кирпично-красный осадок.

4. Комплексообразование с ионами тяжелых металлов: 0,01 г вещества растворяют в 5 мл горячей воды, прибавляют по каплям раствор ацетата свинца. Образуется оранжевый осадок.

5. Взаимодействие с солями диазония: 0,01 г вещества растворяют в 1 мл 10% раствора гидроксида натрия и прибавляют 2 – 3 капли соли диазония. Образуется темно-красное окрашивание раствора.

Примечание: приготовление соли диазония: 0,5 г стрептоцида растворяют в 2 мл разведенной кислоты хлористоводородной и прибавляют 1 мл 0,1 моль/л раствора нитрита натрия.

6. Взаимодействие с концентрированными кислотами: 0,05 мг вещества помещают в сухую пробирку и добавляют 1 – 2 мл кислоты серной концентрированной. В УФ-свете наблюдается зеленая флюоресценция.

Задание IV. Провести качественный и количественный анализ лекарственной формы состава:

Рутин 0,005

Кислоты аскорбиновой 0,1

Глюкозы 0,2

Определение подлинности:

1. К 0,01 г порошка прибавляют 2 – 3 капли раствора гидроксида натрия. Образуется устойчивое желто-оранжевое окрашивание (*рутин*).

2. К 0,01 г порошка прибавляют 1 – 2 капли воды и 8 – 10 капель раствора хлорида окисного железа. Постепенно образуется темно-зеленое окрашивание (*рутин*).

3. К 0,01 г порошка прибавляют 3 – 5 капель воды и 2 – 3 капли раствора серебра нитрата. Постепенно на стенках выделяется металлическое серебро (*кислота аскорбиновая*).

4. К 0,01 г порошка прибавляют 3 – 5 капель воды и 1 – 2 капли 0,1 моль/л раствора йода. Раствор обесцвечивается (*кислота аскорбиновая*).

Количественное определение:

Рутин: Около 0,05 г порошка (точная навеска) растворяют в 15 мл 95% этанола в мерной колбе вместимостью 25 мл при нагревании на водяной бане. После охлаждения объем раствора доводят 95% этанолом о метки. К 3,1 мл полученного раствора прибавляют 1,9 мл 95% этанола, 4,5 мл воды, 0,5 мл 0,1 моль/л раствора гидроксида натрия и перемешивают. Через 15 минут измеряют оптическую плотность (A_1) окрашенного раствора при длине волны 415 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Раствор сравнения: смесь 95% этанола и воды (1:1).

Параллельно через 15 минут после приготовления измеряют оптическую плотность раствора (A_2) состоящего из: 0,5 мл 0,02% стандартного раствора рутина, 2 мл 0,1% свежеприготовленного раствора аскорбиновой кислоты, 0,5 мл 0,1 моль/л раствора гидроксида натрия, 4,5 мл 95% этанола и 2,5 мл воды.

Содержание рутина в граммах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot 0,0001 \cdot 25 \cdot M_{\text{лф}}}{A_2 \cdot a \cdot 3,1}$$

Примечание: Приготовление 0,02% стандартного раствора рутина. 0,01 г (точная навеска) рутина растворяют в 15 мл 95% этанола в мерной колбе вместимостью 50 мл при нагревании на водяной бане. После охлаждения объем раствора доводят 95%

этанолом до метки. 1 мл стандартного раствора содержит 0,0002 г рутина. Раствор устойчив в течении 1 мес. При хранении в защищенном от света месте.

Аскорбиновая кислота: Растворяют 0,05 г порошка в 1 – 2 мл воды и титруют 0,1 моль/л раствором йода до буро-синего окрашивания (индикатор – крахмал).

Глюкоза: К 0,15 г порошка прибавляют 1 – 1,5 мл воды, встряхивают 1 мин, объем доводят водой до 2 мл и определяют показатель преломления раствора и воды.

Фактор показателя преломления аскорбиновой кислоты – 0,00160, глюкозы безводной – 0,00140. Коэффициент пересчета на глюкозу водную при содержании в ней влаги 10% - 1,11.

Отчет предоставляется в виде аналитического паспорта (приложение), необходимо указать химизм реакции и подробные расчеты.

Контрольные вопросы и задачи.

1. Напишите латинское название и химические формулы лекарственных веществ – производных 5-нитрофурана.

2. Какова общая схема получения лекарственных веществ – производных 5-нитрофурана? Чего общего в их химической структуре и физических свойствах?

3. Какова общая химическая структура производных 5-нитрофурана?

4. Напишите структурные формулы фурацилина, фурадонина, фуразолидона и укажите общие функциональные группы в их структуре.

5. С какими аминопроизводными конденсируют 5-нитрофурафузол при синтезе фурацилина, фурадонина, фуразолидона? Напишите уравнения реакций.

6. Какими качественными реакциями устанавливают подлинность фурацилина, фурадонина, фуразолидона, фурагина?

7. Какими качественными реакциями можно отличить фурацилин, фурадонин, фуразолидон, фурагин друг от друга?

8. В трех штангласах находятся лекарственные вещества фурацилин, фуразолидон, фурагин. Можно ли по физическим свойствам отличить их друг от друга? Ответ обосновать.

9. На каких химических реакциях основано йодометрическое определение фурацилина?

10. С какой целью при количественном определении фурацилина йодометрическим способом параллельно проводят контрольный опыт?

11. Как количественно определяют фурагин и фуразолидон?

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

13. Решить задачи:

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

13.2 При количественном определении фуразолидона оптическая плотность раствора, полученного путем растворения навески массой 0,1092 г в 50 мл растворителя с последующим разведением раствора 1:200, оказалась равна 0,465 ($E_{1cm}^{1\%} = 750$). Соответствует ли содержание фурадонина (%) требованиям ФС?

13.3 При количественном определении фурацилина получен результат, равный 98,1%. Какой объем 0,01 М раствора йода израсходован на титрование 5 мл раствора, полученного путем растворения вещества массой 0,0981 г в 500 мл воды? $M.м. = 198,14$ г/моль.

13.4 Рассчитайте объем 0,01 моль/л раствора йода с $K=0,99$, который свяжется, если 0,1005 г фурацилина растворили в воде в мерной колбе вместимостью 500 мл и на анализ взяли 5 мл полученного раствора. М.м. = 198,14 г/моль.

13.5 Какой объем 0,01 моль/л раствора натрия тиосульфата с $K 1,01$ должен израсходоваться при количественном определении 0,0986 г фурацилина, если в реакцию взято 5,00 мл 0,1 моль/л раствора йода с $K 1,00$?

13.6 Сделайте заключение о качестве фуразолидона, если 0,1025 г лекарственного вещества растворили в диметилформамиде в мерной колбе вместимостью 50 мл; 0,6 мл этого раствора поместили в мерную колбу вместимостью 100 мл. Оптическая плотность полученного раствора составляет 0,300, толщина слоя – 0,5 см, а удельный показатель поглощения равен 500. Согласно ФС содержание фуразолидона в пересчете на сухое вещество должно быть от 98,0% до 102,0%.

13.7 Таблетки фурацилина 0,02 г для наружного применения

Сделайте заключение о качестве по содержанию действующего вещества, если при проведении анализа 0,8252 г порошка растертых таблеток растворяют в воде в мерной колбе вместимостью 100 мл, берут 5 мл полученного раствора и 5,00 мл 0,01 моль/л раствора йода с $K 1,02$. При титровании израсходовалось 3,10 мл 0,01 моль/л раствора натрия тиосульфата с $K 1,01$; на контрольный опыт – 4,95 мл. Средняя масса таблеток составляет 0,831 г. Согласно ФС содержание фурацилина в одной таблетке должно быть от 0,018 до 0,022 г. М.м. = 198,14 г/моль.

Тема 28. Анализ лекарственных препаратов, производных пиразола и имидазола.

Цель занятия:

—изучить свойства, реакции идентификации и методы количественного определения лекарственных веществ, производных пиразола, имидазола, 1,2,4-триазола;

—приобрести практические навыки по оценке качества лекарственных веществ, по внешнему виду, подлинности, испытаниям на чистоту и количественному содержанию;

Задачи занятия:

—ответить на вопросы входного контроля;

—изучить физические и химические свойства лекарственных веществ, производных пиразола: метамизола-натрия, фенилбутазона, бендазола гидрохлорида, метронидазола, нафазолина нитрата, дифенгидрамина гидрохлорида;

—выполнить реакции их идентификации в соответствии с требованиями нормативной документации;

—провести анализ лекарственных препаратов согласно методикам соответствующей НД.

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

Знать:

—формулы, латинские, международные, русские и химические названия лекарственных веществ, производных пиразола, имидазола, 1,2,4-триазола применяемых в медицинской практике;

—физико-химические свойства и реакции идентификации соединений;

—методы испытания на чистоту лекарственных веществ (общие примеси, специфические примеси);

—методы количественного определения лекарственных веществ;

—условия хранения и применение в медицинской практике лекарственных веществ.

Уметь:

— проводить оценку доброкачественности лекарственных веществ, производных пиразола, имидазола, 1,2,4-триазола;

— определять, идентичность производных пиразола, имидазола;

— проводить оценку количественного содержания производных пиразола, имидазола, 1,2,4-триазола в субстанции и лекарственных формах.

Задание на занятие:

- провести общие реакции подлинности на лекарственные вещества производные пиразола и специфические реакции подлинности на метамизол-натрия, бендазола гидрохлорида, метронидазола, нафазолина нитрата;

- определить количественное содержание лекарственного вещества в субстанции метамизол-натрия, бендазола гидрохлорида,;

- выполнить фармакопейный анализ лекарственной формы в соответствии с требованиями НД.

- по результатам проведенных испытаний оформить отчетную документацию.

Самостоятельная работа студентов

Задание I. Провести качественный и количественный анализ производных пиразола и имидазола.

Общие реакции подлинности на производные пиразола

Около 0,05 г вещества растворяют в 5 мл воды, фильтруют и доводят водой объем раствора до метки в мерной колбе на 50 мл.

1. К раствору вещества прибавляют 2-3 капли раствора хлорида окисного железа, перемешивают после возникновения окрашивания добавляют 3 капли кислоты хлористоводородной разведенной и перемешивают. Наблюдают эффект реакции.
2. К раствору вещества прибавляют 5 капель раствора серебра нитрата и перемешивают. Наблюдают эффект реакции.
3. К раствору вещества прибавляют 5 капель раствора гексациано(III)феррата калия, 2 капли кислоты хлористоводородной разведенной. Наблюдают эффект реакции.
4. К раствору вещества прибавляют 1 каплю раствора натрия нитрита и 10 капель кислоты серной разведенной. Наблюдают эффект реакции.

Специфические реакции подлинности метамизола-натрия.

1. 0,2 г вещества растворяют в 2 мл воды, прибавляют 0,5 мл кислоты хлористоводородной разведенной и 0,5 мл раствора хлорамина Б; появляется голубое окрашивание, переходящее в зеленое, а затем – в желтое.
2. 0,1 г вещества нагревают на кипящей водяной бане с 2 мл кислоты хлористоводородной разведенной; сначала ощущается запах сернистого ангидрида, а затем формальдегида. После охлаждения прибавляют 1 мл 30% раствора железа окисного хлорида. Через 2 мин появляется темно-красное окрашивание.
3. 0,1 г вещества смачивают 2 каплями воды, прибавляют 1 мл 95% спирта и 0,5 мл кислоты хлористоводородной разведенной. После растворения препарата прибавляют 5 мл 0,1 М раствора калия йодата. Раствор окрашивается в малиновый цвет, при дальнейшем добавлении реактива окраска усиливается и выделяется бурый цвет.
4. 0,05 г вещества растворяют в 5 мл воды, прибавляют 1 мл раствора железа окисного хлорида. Появляется темно-синее окрашивание, переходящее в темно-зеленое, а затем в желтое.
5. 0,02 г вещества растворяют в 2 мл воды, прибавляют 1 каплю раствора натрия нитрита и 10 капель кислоты серной разведенной. Появляется постепенно исчезающее темно-синее окрашивание.
6. 0,05 г вещества нагревают с несколькими кристаллами кислоты салициловой и 5 каплями кислоты серной концентрированной. Появляется красное окрашивание.

Специфические реакции подлинности на производные имидазола

Бендазола гидрохлорид (дибазол).

- 1.0,01 г вещества растворяют в 2 мл воды, прибавляют 3 капли кислоты хлороводородной разведенной, 3 капли 0,1 моль/л раствора йода и взбалтывают; образуется красновато-серебристый осадок.
- 2.0,02 г вещества растворяют в 3 мл воды, прибавляют 1 мл раствора аммиака и образующийся осадок отфильтровывают. Фильтрат, подкисленный 2,5 мл кислоты азотной разведенной, дает характерную реакцию на хлориды (ГФ XI, вып. 1, с. 159).
- 3.0,01 г вещества растворяют в 1 мл этанола, прибавляют 1 мл концентрированного раствора аммиака и 2-3 капли раствора серебра нитрата, образуется белый осадок серебряной соли. Осадок отфильтровывают, к фильтрату прибавляют 2,5 мл кислоты азотной разведенной, образуется белый, творожистый осадок.
- 4.К 0,01 г вещества прибавляют 3 капли 3% спиртового раствора кобальта нитрата; образуется голубое окрашивание.

Дифенгидрамина гидрохлорид (димедрол).

1. На фарфоровую чашку помещают несколько крупинок вещества, прибавляют 3-4 капли кислоты серной концентрированной; появляется ярко-желтое окрашивание, постепенно переходящее в кирпично-красное. От прибавления нескольких капель воды окраска исчезает.

2.К 0,01 г вещества прибавляют 2 мл смеси, состоящей из 1 мл концентрированной азотной кислоты и 9 мл концентрированной серной кислоты; появляется красное окрашивание. Прибавляют по каплям при постоянном перемешивании и охлаждении 5 мл вод; окраска переходит в коричневую, желтую, а затем в оранжевую. При взбалтывании полученного раствора с 3 мл хлороформа хлороформный слой окрашивается в фиолетовый цвет.

3. 1% раствор вещества дает характерную реакцию на хлориды

Метронидазол.

Около 0,01 г вещества нагревают на водяной бане в течении 5 мин. с 0,01 г цинковой пыли, прибавляют 1 мл воды и 0,25 мл 2 моль/л раствора кислоты хлороводородной. Охлаждают раствор на льду, прибавляют 0,5 мл раствора натрия нитрита и удаляют избыток натрия нитрита добавлением 1 мл 1% раствора кислоты сульфаминовой. 0,5 мл полученного раствора прибавляют к смеси 0,5 мл щелочного раствора β-нафтола и 2 мл раствора натрия гидроксида; появляется оранжево-красное окрашивание

Раствор нафазолина нитрата 0,05 %.

2 мл раствора вещества выпаривают до объема 0,5 мл. Остаток дает характерную реакцию на нитраты.

Раствор пилокарпина гидрохлорида 1%.

К 5 мл вещества прибавляют 1 каплю кислоты серной разведенной, 1 мл раствора пероксида водорода, 1 каплю раствора калия дихромата, 1 мл хлороформа и смесь энергично встряхивают. После разделения слоев хлороформный слой окрашивается в сине-фиолетовый цвет.

Количественное определение

Метамизол натрия (анальгин)

Около 0,2 г вещества (точная навеска) помещают в сухую колбу, прибавляют 20 мл спирта, 5 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты, перемешивают до растворения и титруют 0,1 н раствором йода до появления желтой окраски раствора, исчезающей в течение 30 секунд.

Метамизола-натрия в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 99,0%.

Бендазола гидрохлорид (дибазол).

1. Около 0,15 г вещества (точная навеска) растворяют в 2 мл кислоты муравьиной, прибавляют 40 мл ангидрида уксусного и титруют 0,1 моль/л раствором кислоты хлорной до зеленого окрашивания (индикатор - 0,3 мл раствора кристаллического фиолетового). Параллельно проводят контрольный опыт.

2. Около 0,1 г вещества (точная навеска) растворяют в 10 мл этанола, предварительно нейтрализованного по фенолфталеину, и титруют 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида до розового окрашивания, устойчивого в течение 30 секунд (индикатор - фенолфталеин).

3. Около 0,1 г вещества (точная навеска) растворяют в 5 мл спирта, прибавляют 1 мл 1% раствора амидопирин (индикатор) и титруют по каплям 0,05 моль/л раствором серебра нитрата до появления синего окрашивания жидкости над осадком.

Бендазола гидрохлорида в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 99,0%.

Дифенгидрамина гидрохлорид (димедрол).

1. Около 0,05 г вещества (точная навеска) растворяют в 10 мл воды, прибавляют 10 мл эфира, 2-3 капли фенолфталеина и титруют 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида до розового окрашивания водного слоя.

2. Около 0,05 г вещества (точная навеска) растворяют в 10 мл воды, прибавляют 2-3 капли раствора бромфенолового синего, по каплям разведенную уксусную кислоту до зеленовато-желтого окрашивания и титруют 0,1 моль/л раствором серебра нитрата

до сине-фиолетового окрашивания осадка.

Дифенгидрамина гидрохлорида в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 99,0%

Задание II. Провести анализ готовых лекарственных форм содержащих производные пиразола и имидазола.

Задание 2.1. Провести анализ таблеток анальгина 0,5 г

Таблетки анальгина 0,5 г

Tabulettae Analgini 0,5

Состав на одну таблетку: Анальгина (ФС 42-....-.) - 0,5 г

Вспомогательных веществ (сахар-рафинад, крахмал картофельный, кальция стеарат, тальк) — до получения таблетки массой 0,55 г

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

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

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

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

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

1 мл 0,1 М раствора йода соответствует 0,01757 г анальгина, которого должно быть от 0,475 до 0,525 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

Упаковка и маркировка. В соответствии с ФС (ФСII) (по требованию преподавателя).

Задание 2.2. Провести анализ суппозиторий ректальных с Анальгином 0,1 г и 0,25 г для детей

Суппозитории ректальные с анальгином 0,1 г и 0,25 г для детей

Suppositoria rectalia cum Analgini 0,1 et 0,25 pro infantibus

Состав на один суппозиторий: Анальгина (ФС 42-....-.) – 0,1 г и 0,25 г

Основы для суппозиторий:

витепсола или твердого жира - достаточное количество для получения суппозиторий массой от 1,19 до 1,31 г

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

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

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

перемешивают в течение 2 мин, охлаждают на льду и фильтруют через плотный комок ваты. К фильтрату прибавляют 5 мл спирта 95%, 3 мл 0,1 М раствора калия йодата и взбалтывают; появляется малиновое окрашивание. При дальнейшем прибавлении 0,1М раствора калия йодата выпадает бурый осадок.

Средняя масса суппозитория. В соответствии с требованиями ГФ XIII. Средняя масса суппозитория должна быть $1,25 \pm 5\%$

Количественное определение. 1 суппозиторий по 0,25 г или 2 суппозитория по 0,1 г анальгина помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной и нагревают на кипящей водяной бане до расплавления основы, перемешивают в течение 5 минут и охлаждают на льду до застывания основы. Содержимое колбы фильтруют через бумажный фильтр «синяя лента» в мерную колбу вместимостью 100 мл. Затем колбу и фильтр промывают 0,1 М раствором кислоты хлористоводородной 2 раза по 10 мл и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

10 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до метки и перемешивают. 5 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора 0,1 М раствором кислоты хлористоводородной до метки и перемешивают (испытуемый раствор). Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 257 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Параллельно измеряют оптическую плотность раствора рабочего стандартного вещества (PCO) анальгина. В качестве раствора сравнения используют 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной.

Содержание анальгина в одном суппозитории в граммах рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 100 \cdot 100 \cdot 50 \cdot 10 \cdot 5}{A_0 \cdot n \cdot 10 \cdot 5 \cdot 100 \cdot 100 \cdot 50} = \frac{A_1 \cdot a_0}{A_0 \cdot n}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора; A_0 – оптическая плотность раствора PCO анальгина; a_0 – масса PCO анальгина, г; n – количество суппозитория, взятых для анализа

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

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

Упаковка и маркировка. В соответствии с ФС (ФСП) (по требованию преподавателя)

Задание 2.3. Провести анализ раствора анальгина 25% и 50% для инъекций по показателям в соответствии с требованиями НД

Описание: Прозрачная бесцветная или слегка окрашенная жидкость.

Механические включения: Препарат должен выдерживать требования, указанные в инструкции по контролю на механические включения инъекционных средств (РД-42-501-98) (см. Приложение 1)

Номинальный объем: Определение проводят по ГФ XI,

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

Прозрачность: Раствор должен быть прозрачным. (Определение проводят по ГФ XIII).

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

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

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

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

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

Содержание аналгина в 1 мл препарата должно быть соответственно от 0,237 до 0,257 г и от 0,475 до 0,515 г.

Упаковка, маркировка: В соответствии с ФС (ФСП) (по требованию преподавателя)

Задание 2.4. Провести анализ таблеток бутадиона 0,15 г

Таблетки бутадиона 0,15 г Tabulettae Butadioni 0,15

Состав на одну таблетку: Бутадиона (ФС 42-....-..) - 0,15 г

Вспомогательных веществ — до получения таблетки массой 0,25 г

Описание. Таблетки белого цвета. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ XI, вып. 2, с. 154.

Подлинность. К 0,2 г порошка растертых таблеток прибавляют 3 мл серной кислоты концентрированной, перемешивают, прибавляют 0,02 г нитрита натрия и слегка нагревают; появляется оранжевое окрашивание, переходящее в стойкое вишнево-красное, одновременно наблюдается выделение пузырьков газа.

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

Ультрафиолетовые спектры поглощения растворов препарата и рабочего стандартного образца (РСО) бутадиона, приготовленные для количественного определения, в области от 220 до 320 нм должны иметь максимум при одной и той же длине волны. Спектры измеряют относительно 0,1 М раствора гидроксида натрия.

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

Количественное определение.

Алкалиметрия: Около 0,25 г (точная навеска) порошка растертых таблеток помещают в коническую колбу емкостью 100 мл, прибавляют 20 мл ацетона, предварительно нейтрализованного по фенолфталеину (10 капель), нагревают на водяной бане до кипения, взбалтывают в течение 5 минут и фильтруют. Операцию повторяют еще 3 раза, прибавляя по 10 мл ацетона. Собранные и охлажденные извлечения титруют 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида до устойчивого в течение 30 секунд розового окрашивания

1 мл 0,1 М раствора гидроксида натрия соответствует 0,03084 г бутадиона, которого должно быть от 0,142 до 0,158 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

Спектрофотометрия: Около 0,08 г (точная масса) порошка тщательно растертых таблеток помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 100 мл 0,1 М раствора гидроксида натрия, встряхивают в течение 15 мин. Доводят объем раствора 0,1 М раствором гидроксида натрия до метки, перемешивают и фильтруют. 2 мл фильтрата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора 0,1 М раствором гидроксида натрия до метки и перемешивают. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 264 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно растворителя.

Параллельно аналогичным образом измеряют оптическую плотность раствора рабочего стандартного образца (РСО) бутадиона.

Измерения проводят относительно 0,1 М раствора гидроксида натрия.

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

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 200 \cdot 100 \cdot 1 \cdot P}{A_0 \cdot a_1 \cdot 2 \cdot 100 \cdot 100}$$

где: A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора; A_0 – оптическая плотность раствора РСО бутадиона, a_1 – навеска препарата, г, a_0 – навеска РСО бутадиона, г, P – средняя масса таблетки, г.

Содержание $C_{19}H_{20}N_2O_2$ (бутадиона) в одной таблетке должно быть от 0,142 до 0,158 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

Примечание. Приготовление раствора РСО бутадиона.

Около 0,05 г (точная масса) бутадиона помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 50 мл 0,1 М раствора гидроксида натрия, доводят этим же растворителем до метки, перемешивают. 1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем до метки 0,1 раствором гидроксида натрия, перемешивают.

Упаковка и маркировка. В соответствии с ФС (ФСП) (по требованию преподавателя).

Задание 2.5. Провести анализ раствора дибазола 1% для инъекций по показателям в соответствии с требованиями НД.

Описание: Прозрачная бесцветная, прозрачная жидкость.

Подлинность: - К 1 мл препарата прибавляют 1 мл раствора аммиака и образующийся осадок отфильтровывают. Фильтрат, подкисленный 2,5 мл кислоты азотной разведенной, дает характерную реакцию на хлориды;

- К 1 мл препарата прибавляют 3 капли кислоты хлористоводородной разведенной, 3 капли 0,1 моль/л раствора йода и взбалтывают; образуется красновато-серебристый осадок.;

Механические включения: Препарат должен выдерживать требования, указанные в инструкции по контролю на механические включения инъекционных средств (РД-42-501-98) (см. Приложение 1)

Номинальный объем: Определение проводят по ГФ XIII

Прозрачность: Раствор должен быть прозрачным. (Определение проводят по ГФ XII).

Количественное определение: 5 мл препарата помещают в колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 10 мл этанола, предварительно нейтрализованного по фенолфталеину, и титруют 0,1 моль/л раствором гидроксида натрия до розового окрашивания, устойчивого в течение 30 секунд (индикатор - фенолфталеин).

Содержание бендазола гидрохлорида в 1 мл препарата должно быть соответственно от 0,0097 до 0,0103 г.

Упаковка, маркировка: В соответствии с ФС (ФСП) (по требованию преподавателя)

Контрольные вопросы и задачи.

1. Напишите формулы, латинские и химические названия лекарственных веществ производных пиразола, имидазола и 1,2,4-триазола. Укажите функциональные группы.

2. Биологическая активность и связь строения с действием веществ производных пиразола, имидазола и 1,2,4-триазола.

3. Какова общая схема получения лекарственных веществ?

4. Какими качественными реакциями устанавливают подлинность лекарственных веществ? С помощью каких качественных реакций можно отличить друг от друга лекарственные вещества? Напишите уравнения химических реакций.

5. Методы количественного определения веществ производных пиразола, имидазола и 1,2,4-триазола. Какие физико-химические и химические методы анализа используются для анализа субстанции и лекарственных препаратов на основе веществ производных пиразола, имидазола и 1,2,4-триазола?

6. Какие химические реакции лежат в основе йодометрического определения антипирина и анальгина?

7. В чем заключаются особенности количественного определения бутадiona методом нейтрализации?

8. Какие химические процессы происходят при взаимодействии лекарственных веществ производных пиразола с хлоридом железа (III)? Напишите уравнения химических реакций и укажите условия их выполнения. Можно ли использовать реакцию с хлоридом железа (III) для отличия антипирина, анальгина, бутадiona?

9. При определенных условиях антипирин и бутадion реагируют с нитритом натрия. Каковы эти условия? Напишите уравнения реакций. Какие окрашенные продукты при этом образуются? Напишите их химические названия.

10. При испытании доброкачественности анальгина определяют примесь аминоантипирина, бутадiona – примесь гидразобензола. Объясните причины их возможного присутствия в лекарственных веществах. Напишите химические реакции, позволяющие определить их наличие. Если указано, что этих примесей не должно быть, как поступают в таких случаях?

11. Что произойдет с лекарственными веществами производными веществ производных пиразола, имидазола и 1,2,4-триазола, если их хранить в таре, не предохраняющей от действия света? Укажите на происходящие при этом процессы. Напишите уравнения химических реакций.

12. Решить задачи.

12.1. Какой объем 0,1 М раствора йода должен быть израсходован на титрование анальгина массой 0,1963 г? М.м. = 351,36 г/моль.

12.2. К массе антипирина, равной 0,1974 г, было добавлено 50 мл 0,1 М раствора йода, а 0,1 М раствора тиосульфата натрия на титрование израсходовано 28,8 мл. Рассчитайте содержание (%) антипирина. М.м. = 188,23 г/моль..

12.3. На массу бутадiona 0,3028 г затрачено 10,1 мл 0,1 М раствора гидроксида натрия. Каково содержание (%) бутадiona в препарате? М.м. = 308,38 г/моль.

12.4. Рассчитайте содержание бутадiona в одной таблетке, если оптическая плотность испытуемого раствора равна 0,321, а стандартного раствора – 0,338, масса препарата – 0,0802 г, масса РСО бутадiona – 0,0506 г, средняя масса таблетки равна 0,2521 г. Для анализа массу препарата взбалтывали с 200 мл 0,1 М раствора гидроксида натрия и далее использовали разведение 1:50.

12.5. Рассчитайте, какой объем 0,1 М раствора йода будет израсходован на массу порошка растертых таблеток анальгина, равную 0,4978 г, если средняя масса таблетки равна 0,544 г? М.м.=351,36 г/моль.

12.6. При определении потери в массе при высушивании взвесили 0,5051 г анальгина, высушили при температуре 100°C. Постоянная масса анальгина стала равной 0,4798 г. Сосчитайте потерю в массе при высушивании.

12.7. При количественном определении анальгина на титрование 0,2011 г было затрачено 16,6 мл 0,1 М раствора йода $K = 1,01$. Потеря в массе при высушивании составила 5%. Сделайте заключение о соответствии лекарственного вещества требованиям ФС. М.м.=351,36г/моль.

12.8. Раствор метамизола-натрия (анальгина) 25% - 10,0 мл.

Рассчитайте содержание анальгина в препарате в %, если на анализ взято 0,5 мл препарата, на титрование израсходовалось 7,00 мл 0,1 моль/л раствора йода с $K = 1,02$. М.м. = 351,36 г/моль.

12.9. Таблетки фенилбутазона (бутадиона) 0,15.

Рассчитайте навеску порошка растертых таблеток, которую необходимо взять для анализа, чтобы на ее титрование израсходовалось 10,0 мл раствора натрия гидроксида (0,1 моль/л) с $K = 1,0000$. Средняя масса таблетки 0,260 г. М.м. = 308,38 г/моль.

12.10. Рассчитайте интервал объемов 0,1 моль/л раствора йода с $K = 1,00$, который обеспечит качество анальгина, если навеска лекарственного препарата 0,2052 г. Согласно ФС, в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 99,0% анальгина, потеря в массе при высушивании составляет 3,0%. М.м. анальгина водного 351,36 г/моль; анальгина безводного – 333,36 г/моль.

12.11. Дайте заключение о качестве дибазола по количественному определению с учетом требований ГФ Х (должно быть дибазола в высушенном лекарственном средстве не менее 99,0%), если при навеске 0,1482 г предварительно высушенного лекарственного средства на титрование израсходовалось 6,15 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлорной с $K=0,99$. На контрольный опыт пошло 0,12 мл титранта.

12.12. Рассчитайте навеску пилокарпина гидрохлорида, чтобы при его количественном определении израсходовалось 8 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлорной.

12.13. При количественном определении метронидазола на титрование 0,3506 г было затрачено 19,4 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной $K = 1,02$. Потеря в массе при высушивании составила 0,5 %. Сделайте заключение о соответствии лекарственного вещества требованиям МФ (содержание сухого вещества должно быть не менее 99,0 и не более 101,0%). М.м.=171,2 г/моль.

12.14. Рассчитайте навеску порошка растертых таблеток метронидазола (средняя масса таблетки составляет 0,3052 г), чтобы при его количественном определении израсходовалось 10 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлорной с $K=0,99$.

12.15. Рассчитайте объем 0,1 моль/л кислоты хлорной $K=1,01$, который израсходуется при количественном определении Раствора для инфузий Метронидазола 0,5%, если на анализ взяли 5 мл раствора.

Тема 29. Анализ лекарственных веществ, производных пиридина (группа никотиновой и изоникотиновой кислот).

Цель занятия:

-изучить свойства, реакции идентификации и методы количественного определения лекарственных веществ, производных никотиновой и изоникотиновой кислоты;

- освоить метод количественного определения с использованием УФ-спектрофотометрии на примере анализа кислоты никотиновой, никотинамида, кордиамина, изониазида;

- освоить анализ готовых инъекционных лекарственных форм по показателям: прозрачность, цветность, рН, механические включения, номинальный объем;

- освоить методы анализа таблетированной лекарственной формы на примере анализа таблеток «Изониазид».

Задачи занятия:

- ответить на вопросы входного контроля;

- изучить свойства лекарственных веществ производных никотиновой и изоникотиновой кислот на примере никотиновой кислоты, никетамида (кордиамина), никотинамида, изониазида, фтивазида, метазида, пикамилона.

- выполнить реакции идентификации в соответствии с требованиями соответствующей нормативной документации;

- выполнить анализ предложенных лекарственных форм по показателям нормативной документации, предложенным преподавателем.

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

Знать:

- формулы, международные, русские и химические названия, внешний вид, свойства и растворимость предложенных веществ;

- реакции идентификации перечисленных выше веществ;

- методы количественного определения лекарственных веществ группы никотиновой и изоникотиновой кислот;

- условия хранения, применение в медицинской практике лекарственных веществ, производных никотиновой и изоникотиновой кислот.

Уметь:

- проводить оценку доброкачественности готовых лекарственных форм;

- проводить реакции идентификации кислоты никотиновой, никотинамида, никетамида, пикамилона, изониазида по соответствующей НД;

- проводить оценку инъекционных лекарственных форм по показателям: прозрачность, цветность, рН, механические включения, номинальный объем.

Задание на занятие:

- на примере готовых лекарственных форм и субстанций ознакомиться со свойствами лекарственных веществ производных никотиновой и изоникотиновой кислот;

- провести анализ лекарственных форм в соответствии с НД по предложенным показателям.

- по результатам проведенных испытаний оформить отчетную документацию.

Самостоятельная работа студентов

Задание I. Провести анализ фармацевтических субстанций, производных пиридина.

Общие реакции подлинности

1. С 2,4-динитрохлорбензолом. К 0,01-0,05 г вещества (кислоты никотиновой, изониазида) или к 2 - 3 каплям кордиамина прибавляют 0,05 г 2,4-динитрохлорбензола,

3 мл 95% этанола и кипятят в течение 2-3 минут. После охлаждения прибавляют 2 капли раствора гидроксида натрия и наблюдают эффект реакции.

2. *С раствором меди (II) сульфата и аммония роданидом.* 0,02-0,03 г вещества растворяют в 0,5-1 мл воды (или берут 0,5 мл кордиамина), прибавляют 2-3 капли раствора меди (II) сульфата, перемешивают и наблюдают эффект реакции. Затем прибавляют 2-3 капли раствора аммония роданида и вновь наблюдают эффект.

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

4. *Реакция с реактивом Драгендорфа.* 0,05 г вещества растворяют в 0,5 мл воды (или берут 0,5 мл кордиамина), прибавляют 1-2 капли реактива Драгендорфа, фосфорновольфрамовой и фосфорномолибденовой кислот.

Специфические реакции подлинности

Никотиновая кислота

1. 0,05 г вещества растворяют при нагревании в 3 мл воды. К теплому раствору прибавляют 1 мл раствора меди ацетата. Наблюдается выпадение осадка синего цвета.

2. 0,03 г вещества растворяют в 2-3 мл горячей воды, прибавляют 0,5 мл раствора натрия ацетата, 0,5 мл раствора меди (II) сульфата; образуется осадок голубого цвета (альтернативная реакция).

3. 0,1 г вещества нагревают с 0,1 г безводного карбоната натрия; развивается запах пиридина.

Изониазид

1. 0,02 г вещества растворяют в 1 мл воды и прибавляют 2-3 капли раствора меди (II) сульфата, образуется голубой осадок, при встряхивании раствор окрашивается в голубой цвет. При нагревании раствор и осадок становятся светло-зеленого, а затем желто-зеленого цвета и выделяются пузырьки газа.

2. 0,01 г вещества растворяют в 2 мл воды, прибавляют 1 мл аммиачного раствора серебра нитрата; образуется желтоватый осадок, который при нагревании на водяной бане темнеет и на стенках пробирки образуется серебряное зеркало.

Пиридоксина гидрохлорид

0,005 г вещества растворяют в 5 мл воды.

1. При добавлении к 1 мл раствора 2 капель раствора хлорида окисного железа наблюдается красное окрашивание, исчезающее при добавлении кислоты хлористоводородной разведенной (или серной)

2. 0,1 г стрептоцида (или норсульфазола) растворяют в 2 мл воды и 0,5 мл кислоты хлористоводородной разведенной и прибавляют 0,5 мл 0,1 М раствора нитрита натрия. Через 2 минуты 1 мл полученного раствора приливают к раствору 0,02 г вещества в 1 мл воды, а затем прибавляют 5 капель 10% раствора гидроксида натрия. Наблюдается появление красного окрашивания.

3. К 0,1 мл полученного раствора прибавляют 1 мл воды, 2 мл аммиачного буферного раствора, 1 мл раствора 2,6-дихлорхинонхлоримида. 2 мл бутилового спирта и встряхивают в течение 1 минуты. В слое бутилового спирта появляется голубое окрашивание.

4. К 1 мл того же раствора прибавляют по 5 капель кислоты азотной разведенной и раствора серебра нитрата; образуется белый творожистый осадок.

5. 0,01 г вещества помещают в фарфоровую чашку, прибавляют 1-2 капли 1% раствора аммония ванадата в кислоте серной концентрированной; появляется сине-фиолетовое окрашивание (реакция восстановления ванадия (V) до ванадия (IV) (синего цвета) и ванадия (II) (фиолетового цвета).

Количественное определение

Никотиновая кислота

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

Кордиамин

Рефрактометрический метод.

Испытуемый препарат и стакан с водой очищенной помещают возле рефрактометра в сосуд с водой температуры 20⁰С на 1 час. На призму рефрактометра наносят несколько капель воды и по шкале находят показатель преломления. Призму вытирают досуха и наносят несколько капель испытуемого раствора, находят показатель преломления. Измерение повторяют 3-4 раза, каждый раз беря новую порцию препарата. Для расчета берут среднее из всех определений. Содержание диэтиламида кислоты никотиновой (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{n - n_0}{0,002 \cdot 100},$$

где n – показатель преломления препарата;

n_0 – показатель преломления препарата;

0,002 – величина прироста показателя преломления при увеличении концентрации диэтиламида кислоты никотиновой на 1%.

Изониазид

Перманганатометрия. Около 0,05 г вещества растертых таблеток (точная навеска) помещают в колбу для титрования, приливают 5 мл кислоты серной 5 моль/л и титруют 0,1 моль/л раствором калия перманганата до устойчивой розовой окраски. (письмо ГАПУ от 1975 г.).

Нитритометрия. Около 0,2-0,25 г вещества (точная навеска) растворяют в 7 мл воды, прибавляют 10 мл кислоты уксусной концентрированной и 1,5 мл кислоты хлористоводородной концентрированной, 2 капли тропеолина 00 и титруют при температуре 0-3 °С 0,1 моль/л раствором натрия нитрита, прибавляя его сначала по 1-2 мл через 1 минуту, а в конце титрования по 0,05-1 мл через 1 минуту. Переход окраски от красной - к желтой, устойчивой в течение 5-7 минут.

Пиридоксина гидрохлорид

Алкалиметрия: Около 0,1 г вещества (точная навеска) растворяют в воде в мерной колбе вместимостью 50 мл и доводят объем раствора водой до метки. К 20 мл полученного раствора прибавляют 2-3 капли раствора бромтимолового синего и титруют 0,1 моль/л раствором гидроксида натрия до первого появления голубой окраски.

Ацидиметрия в неводной среде: Около 0,15 г вещества (точная навеска) растворяют в 5 мл муравьиной кислоты безводной, прибавляют 50 мл уксусного ангидрида и титруют при интенсивном перемешивании 0,1 моль/л раствором хлорной кислоты до изумрудно-зеленого окрашивания (индикатор – 0,05 мл 0,1% раствора кристаллического фиолетового). Параллельно проводят контрольный опыт.

Результаты работы оформить в виде таблицы

№ п/ п	Формула, МНН, химическое, латинское, русское названия ЛВ	Описание	Растворимость в воде	Общие реакции подлинности					Специфические реакции	Метод количественного определения, Методика, химизм, расчеты

Задание II. Провести анализ готовых лекарственных форм, содержащих производные пиридина.

Задание 2.1. Провести анализ раствора кислоты никотиновой 1% для инъекций по показателям в соответствии с требованиями НД.

Описание: Прозрачная бесцветная жидкость.

Механические включения: Препарат должен выдерживать требования, указанные в инструкции по контролю на механические включения инъекционных средств (РД-42-501-98) (см. Приложение 1)

Номинальный объем: Номинальный объем 1 мл. Объем заполнения 1,10 мл.

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

Прозрачность и Цветность: Раствор должен быть прозрачным и бесцветным

Посторонние примеси (по требованию преподавателя).

Определение 2,5-пиридиндикарбоновой кислоты. К 5 мл раствора прибавляют 0,25 мл свежеприготовленного 5% раствора железа (II) сульфата; окраска раствора не должна быть интенсивнее эталона № 66

Подлинность Ультрафиолетовый спектр поглощения испытуемого раствора, приготовленного для количественного определения, в области от 230 нм до 300 нм должен иметь максимум при длине волны 261 ± 2 нм.

К 3 мл препарата, подогретого до 40°C - 50°C , прибавляют 1 мл раствора меди сульфата; выпадает осадок синего цвета.

Количественное определение: 20 мл препарата помещают в мерную колбу емкостью 100 мл, прибавляют 2 капли раствора фенолфталеина, 0,1 моль/л раствора гидроксида натрия до розового окрашивания, 20 мл 5% раствора меди сульфата и оставляют на 10 минут, после чего доводят объем раствора водой до метки. Раствор фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата.

Метод косвенной йодометрии: 25 мл фильтрата помещают в коническую колбу с притертой пробкой емкостью 100-150 мл, прибавляют 5 мл кислоты хлористоводородной разведенной, 1 г калия йодида, колбу закрывают пробкой и оставляют в темном месте на 10 минут. Выделившийся йод титруют 0,1 моль/л раствором натрия тиосульфата (индикатор – крахмал). Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия тиосульфата соответствует 0,02462 г кислоты никотиновой, которой в 1 мл препарата должно быть от 0,0097 до 0,0103 г.

Метод комплексонометрии: 25 мл фильтрата помещают в колбу емкостью 250 мл, прибавляют 50 мл воды, по каплям раствор аммиака 25 % до растворения выпадающего осадка, индикаторную смесь мурексида (20-50 мг) и титруют 0,05 моль/л раствором трилона Б до фиолетового окрашивания. Параллельно проводят контрольный опыт.

Спектрофотометрический метод: 1 мл препарата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора 0,1 М раствором кислоты хлористоводородной до метки и перемешивают. 10 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем до метки тем же растворителем и перемешивают. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на

спектрофотометре при длине волны 261 нм в кювете с толщиной слоя 1 см. Параллельно измеряют оптическую плотность раствора РСО кислоты никотиновой. В качестве раствора сравнения используют 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной. Содержание кислоты никотиновой в 1 мл препарата в граммах вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot 100 \cdot 100 \cdot a_0 \cdot 1}{A_0 \cdot 1 \cdot 100 \cdot 100 \cdot 10} = \frac{A_1 \cdot a_0}{A_0 \cdot 10}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора; A_0 – оптическая плотность раствора РСО кислоты никотиновой; a_0 – масса РСО кислоты никотиновой, г.

Содержание кислоты никотиновой в 1 мл препарата должно быть от 0,0097 до 0,0103 г.

Примечание: Приготовление РСО кислоты никотиновой. Около 0,05 г (точная масса) кислоты никотиновой помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и растворяют в 80 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной, доводят до метки тем же растворителем и перемешивают. 1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят тем же растворителем до метки и перемешивают.

Упаковка, маркировка (по требованию преподавателя)

Задание 2.2. Провести анализ раствора Кордиамина 250 мг/мл для инъекций по показателям в соответствии с требованиями НД

Описание: Прозрачная, бесцветная или слегка окрашенная жидкость со своеобразным запахом.

Подлинность: УФ-спектры поглощения растворов препарата и РСО диэтиламида кислоты никотиновой, приготовленные для количественного определения, в области 220-350 нм имеют максимум и минимум при одних и тех же длинах волн.

К 2 мл препарата прибавляют 3 мл раствора гидроксида натрия и доводят до кипения; выделяется диэтиламин, обнаруживаемый по характерному запаху.

К 2 мл препарата прибавляют 5 мл раствора сульфата меди; появляется синее окрашивание. При добавлении 3 мл раствора аммония тиоцианата образуется ярко-зеленый осадок.

Механические включения: Препарат должен выдерживать требования, указанные в инструкции по контролю на механические включения инъекционных средств (РД-42-501-98) (см. Приложение 1)

Прозрачность и Цветность: раствор должен быть прозрачным и бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном №7б

Номинальный объем: Препарат должен выдерживать требования ГФ Х

pH: Значение pH должно быть в пределах от 6,0 до 8,0 (потенциметрически)

Количественное определение:

Спектрофотометрический метод: 1 мл препарата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной, перемешивают и доводят объем до метки тем же растворителем. 1 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 200 мл и доводят до метки 0,01 м раствором кислоты хлористоводородной, перемешивают. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 264 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, используя в качестве раствора сравнения 0,01 М раствор кислоты хлористоводородной.

Параллельно в тех же условиях измеряют оптическую плотность раствора РСО диэтиламида кислоты никотиновой.

Содержание диэтиламида кислоты никотиновой в г в 1 мл вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot 100 \cdot 200 \cdot a_0 \cdot 1}{A_0 \cdot 1 \cdot 200 \cdot 200 \cdot 1} = \frac{A_1 \cdot a_0}{A_0 \cdot 2}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора; A_0 – оптическая плотность раствора РСО диэтиламида кислоты никотиновой; a_0 – масса РСО диэтиламида кислоты никотиновой, г.

Содержание диэтиламида кислоты никотиновой в 1 мл препарата должно быть от 0,240 до 0,260

Примечание: Приготовление раствора РСО диэтиламида кислоты никотиновой. Около 0,5 г (точная масса) диэтиламида кислоты никотиновой помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 100 мл 0,01М раствора кислоты хлористоводородной, перемешивают и доводят объем до метки тем же растворителем. 1мл полученного раствора разводят тем же растворителем в мерной колбе вместимостью 200 мл.

Упаковка, маркировка (по требованию преподавателя)

Задание 2.3. Провести анализ раствора изониазида 10% для инъекций по показателям в соответствии с требованиями НД (ВФС 42-3418-97)

Описание: Прозрачная бесцветная или слабоокрашенная жидкость.

Подлинность: Ультрафиолетовый спектр поглощения раствора препарата, приготовленного для количественного определения, в области от 200 до 300 нм имеет максимум и минимум при тех же длинах волн, что и спектр раствора РСО изониазида. Спектры снимаются относительно воды;

К 1 мл препарата прибавляют 4 мл воды и 0,25 мл раствора меди сульфата, выделяется осадок голубого цвета; при встряхивании раствор окрашивается также в голубой цвет. При нагревании до температуры $(55 \pm 2)^\circ\text{C}$ раствор и осадок становятся светло-зеленого, а затем желто-зеленого цвета и выделяются пузырьки газа (гидразин);

К 0,1 мл препарата прибавляют 2 мл воды и 1 мл аммиачного раствора серебра нитрата; появляется осадок серого цвета, а при нагревании на водяной бане на стенках пробирки образуется серебряное зеркало (гидразин).

Прозрачность и Цветность: Препарат должен быть прозрачным. Окраска препарата должна быть не интенсивнее эталона цветности № 5б или 5г.

pH: от 6,3 до 7,3 (потенциометрически)

Номинальный объем: Препарат должен выдерживать требования, указанные в ГФ XIII (см. Приложение 2)

Механические включения: Препарат должен выдерживать требования, указанные в инструкции по контролю на механические включения инъекционных средств (РД-42-501-98) (см. Приложение 1)

Количественное определение:

Перманганатометрия: 1 мл препарата помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают. 3 мл полученного раствора помещают в мерную колбу для титрования, приливают 2 мл воды, 1 мл кислоты серной концентрированной и титруют 0,1 моль/л раствором калия перманганата до устойчивой розовой окраски.

1 мл 0,1 моль/л раствора KMnO_4 соответствует 0,003428 г изониазида

Иодометрия: 1 мл препарата помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают. 10 мл раствора помещают в колбу для титрования вместимостью 200 мл, прибавляют 50 мл воды, 1 г гидрокарбоната натрия, 25 мл 0,1 моль/л раствора йода, закрывают пробкой и оставляют на 30 минут при температуре $38-40^\circ\text{C}$ в темном месте. После этого ставят на 10 мин в баню со льдом и затем прибавляют небольшими порциями 10 мл смеси концентрированной хлористоводородной кислоты с водой (1:2 по объему). Титруют 0,1 моль/л раствором тиосульфата натрия (индикатор – крахмал). Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 моль/л раствора йода соответствует 0,003428 г изониазида

Спектрофотометрия: 1 мл препарата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают, 2 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки. Тщательно перемешивают и измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 263 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения применяют воду.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора РСО изониазида.

Содержание изониазида в 1 мл препарата в граммах вычисляют по формуле.

$$X = \frac{A_1 \cdot 100 \cdot 100 \cdot a_0 \cdot 2}{A_0 \cdot 1 \cdot 100 \cdot 100 \cdot 2} = \frac{A_1 \cdot a_0}{A_0}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора; A_0 – оптическая плотность раствора РСО изониазида; a_0 – масса РСО изониазида, г.

Содержание изониазида в 1 мл препарата должно быть от 0,095 до 0,105 г.

Примечание: Приготовление раствора РСО изониазида. Около 0,100 г (точная масса) изониазида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем до метки водой и перемешивают. 2 мл полученного раствора разводят тем же растворителем в мерной колбе вместимостью 100 мл. 1 мл раствора РСО содержит около 0,00002г изониазида. Раствор применяют свежеприготовленным.

Упаковка, маркировка (по требованию преподавателя)

Задание 2.4. Провести анализ таблеток Изониазида 0,1г, 0,2 г и 0,3 г по показателям в соответствии с требованиями НД

Описание: Таблетки белого или белого с кремоватым оттенком цвета, плоскоцилиндрической формы. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ XIII

Подлинность: 0,033 г (точная навеска) порошка 10 растертых таблеток встряхивают с 70 мл воды в мерной колбе вместимостью 100 мл в течение 3 мин; доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. 5 мл фильтрата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора 0,1 М раствором кислоты хлористоводородной до метки и перемешивают.

УФ- спектры поглощения полученного раствора и раствора РСО изониазида, в области от 220 до 350 нм должны иметь максимум и минимум поглощения при одних и тех же длинах волн.

Примечание: Приготовление раствора РСО изониазида. Около 0,05 г (точная масса) изониазида помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в 150 мл воды, доводят объем до метки и перемешивают. 15 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, доводят объем раствора 0,1М раствором кислоты хлористоводородной до метки и перемешивают. Срок годности раствор 1 месяц.

0,3 г порошка растертых таблеток встряхивают с 15 мл воды в течение 3 мин и фильтруют. К 1 мл фильтрата прибавляют 1 мл аммиачного раствора серебра нитрата; появляется темный осадок. При нагревании на водяной бане на стенках пробирки образуется серебряное зеркало.

0,05 г порошка растертых таблеток растворяют в 1 мл воды и прибавляют 2-3 капли раствора меди (II) сульфата, образуется голубой осадок, при встряхивании раствор окрашивается в голубой цвет. При нагревании раствор и осадок становятся светло-зеленого, а затем желто-зеленого цвета и выделяются пузырьки газа.

Средняя масса таблеток: В соответствии с требованиями ГФ XIII

Распадаемость: Не более 15 мин (см. Приложение 2)

Количественное определение:

Ацидиметрия в неводной среде: Около 0,1 г (точная навеска) порошка растертых таблеток помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, встряхивают с 20 мл

кислоты уксусной ледяной в течение 3 мин, прибавляют 5 мл уксусного ангидрида, перемешивают и титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной до появления зеленого окрашивания (индикатор 0,3 мл раствора кристаллического фиолетового). Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной соответствует 0,01371 г изониазида, которого в препарате должно быть соответственно от 0,095 до 0,105 г, от 0,190 до 0,210 г или от 0,285 до 0,315 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

Перманганатометрия: Около 0,05 г порошка растертых таблеток (точная навеска) помещают в колбу для титрования, приливают 5 мл 5 моль/л раствора серной кислоты и титруют 0,1 моль/л раствором калия перманганата до устойчивой розовой окраски (письмо ГАПУ от 1975 г.).

Нитритометрия: Около 0,2-0,25 г порошка растертых таблеток (точная навеска) растворяют в 7 мл воды, прибавляют 10 мл кислоты уксусной концентрированной и 1,5 мл кислоты хлороводородной концентрированной, 2 капли тропеолина 00 и титруют при температуре 0-3 °С 0,1 моль/л раствором натрия нитрита, прибавляя его сначала по 1-2 мл через 1 минуту, а в конце титрования по 0,05-1 мл через 1 минуту. Переход окраски от красной - к желтой, устойчивой в течение 5-7 минут.

Упаковка, маркировка (по требованию преподавателя)

Результаты анализа лекарственных форм оформляются в виде аналитического паспорта (см. Приложение 3)

Контрольные вопросы и задачи.

1. Привести структурные формулы, международные и химические названия кислоты никотиновой, никотинамида, диэтиламида кислоты никотиновой. Описать внешний вид, запах, цвет, растворимость указанных веществ в воде, спирте, органических растворителях, охарактеризовать отношение к растворам кислот и щелочей на холоду и при нагревании;
2. Привести реакции подлинности перечисленных препаратов;
3. Привести уравнения реакции доказательства пиридинового цикла;
4. Привести уравнения реакций количественного определения указанных препаратов в субстанции и в лекарственных формах, факторы эквивалентности, формулы расчета количественного содержания;
5. Как доказать наличие атома азота в никотиновой кислоте;
6. Почему никотиновая кислота является амфотерным соединением;
7. Какая реакция используется для отличия кислоты никотиновой от никотинамида?
8. Напишите уравнения реакций взаимодействия кислоты никотиновой с 2,4 – динитрохлорбензолом;
9. На какую функциональную группу пиридоксина гидрохлорида проводят реакцию с раствором железа окисного хлорида?
10. Какая реакция является наиболее специфичной для пиридоксина гидрохлорида?
11. Как получают лекарственные вещества производные пиридин-3-карбоновой кислот: кислоту никотиновую, никетамид, никотинамид, пикамилон?
12. Привести структурные формулы, международные и химические названия изониазид, фтивазид, метазад. Описать внешний вид, запах, цвет, растворимость указанных веществ в воде, спирте, органических растворителях, охарактеризовать отношение к растворам кислот и щелочей на холоду и при нагревании;
13. Приведите уравнения реакции взаимодействия изониазида с аммиачным раствором серебра нитрата, реактивом Фелинга, раствором калия перманганата, раствором калия дихромата;
14. Опишите методы количественного определения изониазида (йодометрия, броматометрия, йодатометрия, цериметрия, нитритометрия, нейтрализация в неводных средах);
15. Приведите уравнения реакций доказательства амфотерности фтивазида;

16. Определение примеси гидразида изоникотиновой кислоты и ванилина в фтивазиде;

17. Опишите методы количественного определения фтивазида (нейтрализация в неводных средах, йодометрия, йодатометрия);

18. Приведите уравнения реакции идентификации метазида;

19. Определение примеси гидразида изоникотиновой кислоты и формальдегида в препарате метазад;

20. Приведите уравнения реакции количественного определения метазида методом йодометрии;

21. Укажите применение в медицине и условия хранения препаратов производных никотиновой и изоникотиновой кислоты;

22. Какова общая схема получения лекарственных веществ, производных изоникотиновой кислоты?

23. Решить задачи.

23.1. Рассчитайте содержание фтивазида по 0,1 г в пересчете на среднюю массу одной таблетки, если массу порошка растертых таблеток 0,1502 оттитровали 0,1 М раствором хлорной кислоты, которой было израсходовано 5,1 мл. Масса двадцати таблеток 2,105 г. М.м. = 289,3.

23.2. Приведите схему реакций количественного определения кислоты никотиновой методом нейтрализации. Рассчитайте массу никотиновой кислоты, чтобы на ее титрование пошло 15 мл 0,1 М раствора гидроксида натрия. М.м. = 123,11

23.3. Раствор изониазида 10 % - 100,0 мл
Рассчитайте навеску препарата, которую необходимо взять для анализа, чтобы на титрование израсходовалось 7,35 мл раствора натрия нитрита 0,1 М с $K=1,0040$. М.м. = 137,14

23.4. Таблетки фтивазида 0,5 г
Рассчитайте объем раствора кислоты хлорной 0,1М с $K=1,0000$, который израсходуется на титрование 0,1500 г порошка растертых таблеток. Средняя масса таблеток 0,523 г. М.м. водного фтивазида =289,3

23.5. Рассчитайте интервал объемов 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной с $K=0,9984$, который будет обеспечивать качество диэтиламида никотиновой кислоты (М.м. = 178,24 г/моль) по количественному определению видоизмененным методом Кьельдаля при навеске 0,2985 г с учетом требований ГФ X (должно быть диэтиламида кислоты никотиновой в лекарственном средстве не менее 98,0%). На контрольный опыт пошло 0,05 мл титранта.

Тема 31. Анализ лекарственных веществ, производных хинолина

Цель занятия: изучить свойства, реакции идентификации и методы количественного определения лекарственных веществ, производных хинолина;

Задачи занятия:

- ответить на вопросы входного контроля;
- изучить свойства лекарственных веществ производных хинолина на примере хинозола и нитроксолина;
- выполнить реакции идентификации в соответствии с требованиями соответствующей нормативной документации;
- выполнить анализ предложенных лекарственных форм по показателям нормативной документации, предложенным преподавателем.

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

Знать:

- формулы, международные, русские и химические названия, внешний вид, свойства и растворимость предложенных веществ;
- реакции идентификации перечисленных выше веществ;
- методы количественного определения лекарственных веществ группы хинолина;
- условия хранения, применение в медицинской практике лекарственных веществ, производных хинолина.

Уметь:

- проводить оценку доброкачественности готовых лекарственных форм;
- проводить реакции идентификации по соответствующей НД;

Задание на занятие:

- на примере готовых лекарственных форм и субстанций ознакомиться со свойствами лекарственных веществ производных хинолина;
- провести анализ лекарственных форм в соответствии с НД по предложенным показателям;
- по результатам проведенных испытаний оформить отчетную документацию.

Самостоятельная работа студентов.

Задание I. Выполнить реакции хинозола с осадительными (общеалкалоидными) реактивами.

К 1-2 каплям 1% водного раствора хинозола на стеклянной пластинке прибавляют 1 каплю реактива. Наблюдают образование осадка и его окраску. Следует избегать избытка реактива, так как возможно растворение образовавшегося осадка.

Таблица 1. Результаты осадительных реакций с общеалкалоидными реактивами.

	Осадительные (общеалкалоидные) реактивы				
	Вагнера - Бушарда	Драгендорфа	Майера	Раствор пикриновой кислоты	Раствор дихромата калия
Наблюдаемый эффект					

Задание II. Провести анализ субстанции хинозола

Описание: Мелкокристаллический порошок лимонно-желтого цвета, своеобразного запаха.

Реакции подлинности: К 5 мл 0,2% раствора добавляют 2-3 капли раствора хлорида окисного железа. Появляется сине-зеленое окрашивание;

К 1 мл этого же раствора прибавляют по каплям раствор карбоната натрия; образуется осадок, растворимый в избытке реактива;

К 3 мл раствора хинозола добавляют раствор хлорида бария. Выпадает белый кристаллический осадок;

При нагревании 0,001 г хинозола с 2 мл хлороформа и 1 мл 1% раствора гидроксида натрия появляется быстро исчезающая зеленая окраска.

рН. От 2,4 до 3,4 (5% водный раствор, потенциометрически; ГФ XIII)

Количественное определение

Алкалиметрическое определение: Около 0,05 г вещества (точная навеска) растворяют в 50 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды, прибавляют 2 мл хлороформа и титруют при энергичном встряхивании 0,1 моль/л раствором гидроксида натрия до розового окрашивания водного слоя (индикатор фенолфталеин).

Броматометрическое определение: Около 0,05 г вещества (точная навеска) помещают в мерную колбу емкостью 100 мл, растворяют в 20 мл воды и доводят водой до метки. 20 мл этого раствора переносят в колбу для титрования вместимостью 250 мл, прибавляют 40 мл 0,1 н раствора бромата калия, 10 мл раствора бромида калия, 10 мл 50% раствора серной кислоты, хорошо перемешивают и оставляют на 15 минут. После этого к смеси добавляют 20 мл раствора йодида калия, смесь сильно взбалтывают и оставляют на 10 мин в темном месте. После этого добавляют 2-3 мл хлороформа и титруют выделившийся йод 0,1 н раствором тиосульфата натрия (индикатор-крахмал). Параллельно проводят контрольный опыт.

Препарата должно быть не менее 98,0%

Задание III. Провести анализ таблеток нитроксилина по 0,05.

Описание. Таблетки, покрытые оболочкой, оранжевого цвета. На поперечном разрезе видны 3 слоя.

Реакции подлинности: К 0,1 г растертых таблеток прибавляют 3 мл 25% хлористоводородной кислоты и 0,01 г цинковой пыли, кипятят в течение 2-3 минут. После охлаждения фильтруют. К фильтрату добавляют 2-3 капли раствора нитрита натрия и 1-2 мл щелочного раствора β-нафтола. Появляется оранжево-красное окрашивание.

К 0,1 г растертых таблеток прибавляют 3 мл 25% хлористоводородной кислоты и 0,01 г цинковой пыли, кипятят в течение 2-3 минут. После охлаждения фильтруют. К фильтрату добавляют несколько капель пергидроля, появляется красно-фиолетовое окрашивание.

К 0,1 г растертых таблеток прибавляют 3 мл 10% раствора натрия гидроксида, появляется красно-оранжевое окрашивание.

Определение средней массы таблетки (В соответствии с ГФ XIII).

Количественное определение: Около 1,0 г (точная навеска) порошка растертых таблеток растворяют в 25 мл диметилформамида, предварительно нейтрализованному по индикатору тимоловому синему в диметилформамиде, и титруют 0,1 М раствором метилата натрия до изменения окраски (индикатор- раствор тимолового синего в диметилформамиде, 0,15 мл), не исчезающей в течение 30 секунд. Расчет проводят по среднему результату трех параллельных определений.

Упаковка, маркировка (в соответствии с НД)

Контрольные вопросы и задачи

1. Напишите структурную формулу хинина. Охарактеризуйте химические свойства соединения как азотистого основания. Назовите лекарственные препараты хинина.

2. Приведите общие испытания, подтверждающие подлинность солей хинина. Укажите способы различия препаратов хинина между собой.

3. Напишите структурную формулу и рациональное название хинозола. Охарактеризуйте его химические и физико-химические свойства. Приведите реакции, связанные с наличием в его молекуле фенольного гидроксила.

4. Напишите структурные формулы нитроксолина и хлорхинальдола. Укажите связь между химическим строением и фармакологическим действием препаратов. Напишите уравнения реакций, подтверждающих наличие нитрогруппы в молекуле нитроксолина.

5. Напишите структурную формулу хлорхинальдола. Укажите связь между химическим строением и фармакологическим действием препарата. Перечислите особенности анализа органически связанных атомов хлора. Приведите методы количественного определения.

6. Приведите историю развития антибактериальных средств группы хинолона и фторхинолона. Охарактеризуйте препараты 1-го поколения — кислота налидиксовая и кислота оксолиниевая. Напишите структурные формулы препаратов и выделите фармакофорную группу.

7. Напишите структурные формулы лекарственных веществ группы фторхинолонов: ципрофлоксацина, офлоксацина, ломефлоксацина. Укажите связь между химическим строением и фармакологическим действием препаратов.

8. Решить задачи.

8.1. На титрование 1 мл 50% раствора хинина дигидрохлорида израсходовалось 25,0 мл раствора 0,1 М натрия гидроксида с $K=1,00$. Сделайте заключение о качестве раствора, если, согласно ФС, в 1 мл должно быть от 0,485 до 0,515 г хинина дигидрохлорида. М.м. хинина дигидрохлорида = 397,35

8.2. *Таблетки хинина сульфата 0,25 г.*

Рассчитайте объем 0,1 М раствора натрия гидроксида с $K=1,00$, который израсходуется на титрование 0,6001 г порошка растертых таблеток. Средняя масса таблеток 0,300 г. М.м. хинина сульфата = 783,00.

8.3. *Хинина гидрохлорида 0,1*

Натрия хлорида 0,076

Воды 10,0 мл

При количественном определении на 1 мл препарата израсходовалось 1,2 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида с $K=1,02$. При втором определении на такую же навеску 7,7 мл 0,02 М раствора серебра нитрата с $K=1,00$. Сделайте заключение о качестве. М.м. натрия хлорида = 58,44; М.м. хинина гидрохлорида = 396,92.

8.4. Рассчитайте объем титрованного 0,1 М раствора с $K=1,00$, который израсходуется при количественном определении 0,25 г нитроксолина по методу ФС. М.м. нитроксолина = 190,16

8.5. *Раствор хинозола 1% - 100,0 мл*

Предложите способы доказательства подлинности и количественного определения хинозола в препарате. Рассчитайте объем 0,1 М раствора натрия гидроксида с $K=1,01$, который израсходуется на титрование 2 мл препарата. М.м. хинозола = 388,40

8.6. Угол вращения 3% раствора хинина гидрохлорида составляет -13° . Длина трубки поляриметра 20 см. Рассчитайте величину удельного вращения.

Тема 32. Анализ лекарственных веществ, производных бензилизохинолина

Цель занятия:

- изучить свойства, реакции идентификации и методы количественного определения лекарственных веществ, производных бензилизохинолина;
- освоить метод количественного определения с использованием УФ-спектрофотометрии ;
- освоить анализ готовых инъекционных лекарственных форм;
- освоить методы анализа таблетированной лекарственной формы ;
- освоить методы анализа суппозиторий.

Задачи занятия:

- ответить на вопросы входного контроля;
- изучить свойства лекарственных веществ производных бензилизохинолина на примере папаверина гидрохлорида и дротаверина гидрохлорида;
- выполнить реакции идентификации в соответствии с требованиями соответствующей нормативной документации;
- выполнить анализ предложенных лекарственных форм по показателям нормативной документации, предложенным преподавателем.

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

Знать:

- формулы, международные, русские и химические названия, внешний вид, свойства и растворимость предложенных веществ;
- реакции идентификации перечисленных выше веществ;
- методы количественного определения лекарственных веществ группы бензилизохинолина;
- условия хранения, применение в медицинской практике лекарственных веществ, производных бензилизохинолина.

Уметь:

- проводить оценку доброкачественности готовых лекарственных форм;
- проводить реакции идентификации папаверина гидрохлорида и дротаверина гидрохлорида по соответствующей НД;
- проводить оценку лекарственных форм

Задание на занятие:

- на примере готовых лекарственных форм и субстанций ознакомиться со свойствами лекарственных веществ производных бензилизохинолина;
- провести анализ лекарственных форм в соответствии с НД по предложенным показателям,
- по результатам проведенных испытаний оформить отчетную документацию.

Самостоятельная работа студентов.

Задание I. Выполнить реакции изучаемых веществ с осадительными (общееалкалоидными) и специальными реактивами

Реакции с общеалкалоидными реактивами

Реактив Драгендорфа ($\text{BiI}_3 + \text{KI}$): 5 мл 0,01 % раствора вещества разбавляют водой до 20 мл, подкисляют 1 мл разведенной серной кислоты, прибавляют 1 мл реактива.

Реактив Бушарда ($\text{I}_2 + \text{KI}$): 4 мл 0,01 % раствора вещества разбавляют водой до 20 мл, подкисляют 1 мл разведенной серной кислоты, прибавляют 1 мл реактива.

Реактив Майера ($\text{HgCl}_2 + \text{KI}$): 4 мл 0,01 % раствора вещества разводят до 20 мл водой и прибавляют 1 мл реактива.

Реактив Шейблера: Фосфорно-вольфрамовая кислота ($\text{P}_2\text{O}_5 \cdot 12\text{WO}_3 \cdot 42 \cdot \text{H}_2\text{O}$): 3,5 мл 0,01 % раствора вещества разбавляют водой до 20 мл и прибавляют 1,5 мл реактива

Реактив Бертрана: Кремневольфрамовая кислота ($\text{SiO}_2 \cdot 12\text{WO}_3 \cdot n \text{H}_2\text{O}$): 5,0 мл 0,01 % раствора вещества разбавляют водой до 20 мл и прибавляют 1,5 мл реактива

Пикриновая кислота (насыщенный раствор) ($\text{C}_6\text{H}_2(\text{OH})(\text{NO}_2)_3$): 2,0 мл 0,01 % раствора вещества разбавляют водой до 10 мл и прибавляют 5 мл реактива

Раствор танина: К 20 мл 0,01 % раствора вещества прибавляют 5 мл реактива.

Реактив Зонненштейна ($\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{MoO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$): 2,0 мл 0,01 % раствора вещества разбавляют водой до 10 мл и прибавляют 5 мл реактива.

Результаты работы представить в виде таблицы 1.

Таблица 1. Результаты осадительных реакций с общеалкалоидными реактивами.

	Осадительные (общеалкалоидные) реактивы							
	Бушарда	Драгендорфа	Майера	Шейблера	Бертрана	Раствор пикриновой кислоты	Раствор танина	$\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{MoO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
Наблюдаемый эффект								

Рекомендации к выполнению реакций со специальными (цветными) реактивами.

Цветные реакции идентификации проводят используя 0,001-0,002 г субстанции. Реакцию выполняют капельно в сухой посуде, добавляя 1-2 капли реактива. Необходимо отметить, что цветные реакции выполняются, как правило, в среде концентрированной серной кислоты. Принимая во внимание гигроскопичность кислоты, для выполнения цветных капельных реакций применяются свежеприготовленные реактивы. Эффект реакции наблюдается при комнатной температуре, а также при нагревании на кипящей водяной бане.

Таблица 2. Результаты реакций с цветными реактивами.

	Реактивы							
	Кислота серная конц.	Кислота азотная конц.	Реактив Фреде	Реактив Эрдмана	Реактив Марки	Реактив Манделлина	1% р-р мурексида в кислоте серной конц.	Нитропруссид натрия
Наблюдаемый эффект								

Задание II. Провести анализ готовых лекарственных форм, содержащих производные бензилизохинолина.

Задание №2.1. Провести анализ субстанции папаверина гидрохлорида

Описание: Белый кристаллический порошок без запаха, слегка горьковатого вкуса.

Реакции подлинности: 0,01г вещества смачивают 1 каплей концентрированной азотной кислоты, наблюдается желтое окрашивание, переходящее в оранжевое при нагревании на водяной бане;

0,02 г вещества нагревают с 2-3 каплями концентрированной серной кислоты, наблюдается фиолетовое окрашивание;

0,05 г вещества растворяют в 2-3 мл воды при нагревании до 60⁰С, прибавляют 1 мл раствора натрия ацетата, при стоянии образуются кристаллы основания папаверина;

Фильтрат дает реакцию на хлориды с раствором серебра в азотной кислоте;

рН. От 3,0 до 4,5 (2% водный раствор, потенциометрически; ГФ XIII)

Потеря в массе при высушивании. Около 0,5 г препарата (точная навеска) сушат при температуре от 100 до 105⁰С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5%

Количественное определение

Фармакопейный метод (ГФ XII, ОФС.1.2.3.0014.15) Около 0,3 г вещества (точная навеска) растворяют в 1мл кислоты муравьиной, прибавляют 10 мл ангидрида уксусного и титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной до ярко-желтого окрашивания (индикатор – раствор кристаллического фиолетового 0,15 мл). Параллельно проводят контрольный опыт.

Фармакопейный метод (ГФ X, с 356) Около 0,5 г вещества (точная навеска) растворяют в 50 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды, прибавляют 25 нейтрализованного по фенолфталеину спирта и титруют 0,1 моль/л раствором гидроксида натрия до розового окрашивания (индикатор фенолфталеин).

Препарата должно быть не менее 99,0%

Задание 2.2. Провести фармакопейный анализ свечей с папаверина гидрохлоридом 0,02

Описание. Свечи от белого с желтоватым или кремоватым оттенком цвета. Торпедообразной формы. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ XIII

Реакции подлинности: Одну свечу помещают в колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 10 мл воды, нагревают на водяной бане до расплавления, тщательно взбалтывают, охлаждают до застывания основы и водный слой фильтруют. 2 мл фильтрата помещают в фарфоровую чашку и выпаривают на водяной бане досуха. К остатку прибавляют 8 капель кислоты азотной концентрированной; появляется желтое окрашивание, которое при нагревании переходит в оранжево-красное (папаверин).

2 мл фильтрата дают характерную реакцию на хлориды (ГФ XI, вып. 1, с 159)

Температура плавления не выше 37⁰С (ГФ XI, вып. 1, с 16, метод 26; при этом пробирку, в которую погружают капилляры, заполняют водой)

Определение средней массы свечи (В соответствии с ГФ XI, вып. 2, с. 151). Средняя масса свечи должна быть от 1,15 г до 1,35 г.

Количественное определение (альтернативный метод) Одну свечу помещают в колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 10 мл воды, нагревают на водяной бане до расплавления, тщательно взбалтывают, охлаждают до застывания основы и водный слой фильтруют в колбу для титрования. Промывают колбу и фильтр 5 мл воды, операцию повторяют еще раз. К фильтрату добавляют 2-3 капли индикатора фенолфталеина и титруют раствором гидроксида натрия 0,02 моль/л до розового окрашивания.

Содержание папаверина гидрохлорида в одной свече должно быть от 0,018 г до 0,022 г (по среднему результату трех параллельных определений).

Упаковка, маркировка (в соответствии с НД)

Задание 2.3. Провести фармакопейный анализ 2% раствора для инъекций папаверина гидрохлорида ФС

Описание Прозрачная слабо окрашенная жидкость.

Реакции подлинности: 1 мл препарата помещают в фарфоровую чашку, прибавляют 8 капель кислоты азотной концентрированной, появляется желтое окрашивание, которое при нагревании переходит в оранжево-красное (папаверин).

4 мл препарата помещают в фарфоровую чашку, прибавляют 0,05 г нингидрина, перемешивают и нагревают на кипящей водяной бане в течение 5 минут; появляется сине-фиолетовое окрашивание (метионин).

К 1 мл 0,01% раствора железа закисного сульфата прибавляют 3 капли раствора кислого оранжевого и 2 мл препарата; красно-фиолетовая окраска раствора переходит в желтую (динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты).

pH От 3,0 до 4,0

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

Количественное определение (альтернативный метод) К 5 мл препарата прибавляют 10 мл дистиллированной воды, 2-3 капли индикатора фенолфталеина и титруют 0,1 М гидроксидом натрия до появления розового окрашивания.

Содержание папаверина гидрохлорида в 1 мл препарата должно быть от 0,019 до 0,021 г.

Маркировка, упаковка (в соответствии с НД).

Задание 2.4. Провести фармакопейный анализ таблеток дротаверина гидрохлорида по 0,04 г

Описание Таблетки светло-желтого или желтого с зеленоватым оттенком цвета плоскоцилиндрической формы. По внешнему виду должны соответствовать требованиям.

Реакции подлинности: К 0,01 г порошка растертых таблеток прибавляют 3-5 капель концентрированной азотной кислоты и 4-5 капель концентрированной серной кислоты. Появляется желтое окрашивание, переходящее в оранжевое.

К 0,01 г порошка растертых таблеток прибавляют 2-3 капли раствора аммония ванадата в концентрированной серной кислоте и 2-3 капли воды, появляется фиолетовое окрашивание.

1 г порошка растертых таблеток взбалтывают в течение 5 минут с 10 мл воды и фильтруют. Фильтрат дает характерную реакцию на хлориды.

Средняя масса таблеток. В соответствии с требованиями ГФ XIII.

Количественное определение. Одну таблетку (точная навеска) помещают в колбу для титрования, прибавляют 15-20 мл воды, взбалтывают до распадаемости, добавляют 5 мл бутанола и титруют 0,02 моль/л раствором гидроксида натрия до появления розового окрашивания (индикатор фенолфталеин)

Содержание дротаверина гидрохлорида должно быть от 0,038 до 0,042 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

Маркировка, упаковка. (в соответствии с НД).

Задание 2.5. Провести фармакопейный анализ раствора для инъекций дротаверина гидрохлорида 20 мг/мл

Описание: Прозрачная или слабо опалесцирующая жидкость от светло-желтого до интенсивно желтого или от зеленовато-желтого до интенсивно желтого с зеленым оттенком цвета.

Реакции подлинности: К 1 мл раствора прибавляют 3-5 капель концентрированной азотной кислоты и 4-5 капель концентрированной серной кислоты. Появляется желтое окрашивание, переходящее в оранжевое.

К 1 мл раствора прибавляют 2-3 капли раствора аммония ванадата в концентрированной серной кислоте и 2-3 капли воды, появляется фиолетовое окрашивание.

К 2 мл препарата прибавляют 8 мл воды и 2 мл раствора натра едкого. Осадок отфильтровывают через двойной бумажный фильтр, отбрасывают первые порции фильтрата, 5 мл фильтрата дает характерную реакцию на хлориды

К 2 мл препарата прибавляют 0,5 мл раствора натра едкого и 0,2 мл раствора бромфенолового синего, появляется фиолетовое окрашивание. Прибавляют 5 мл хлороформа и интенсивно встряхивают; хлороформный слой окрашивается в синий цвет (бензэтония хлорид).

К 2 мл препарата прибавляют 3 мл воды, 1 мл 2М раствора кислоты азотной и 1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата: выпадает белый осадок, который после промывания водой растворяется в избытке раствора аммиака концентрированного (метабисульфит натрия).

pH. От 3,0 до 5,5 (потенциометрически).

Номинальный объем. Препарат должен выдерживать требования, указанные в ГФ XIII

Количественное определение.

5 мл препарата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора 0,1 М раствором кислоты хлористоводородной до метки и перемешивают. 2 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора 0,1 М раствором кислоты хлористоводородной до метки и перемешивают.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 353 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора РСО дромаверина гидрохлорида.

В качестве раствора сравнения используют 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной.

Содержание дромаверина гидрохлорида в 1 мл препарата в граммах (X) числят по формуле

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 2 \cdot 100 \cdot 100 \cdot (100 - W)}{A_0 \cdot 100 \cdot 100 \cdot 5 \cdot 2 \cdot 100} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot (100 - W)}{A_0 \cdot 5 \cdot 100}$$

где A_1 - оптическая плотность испытуемого раствора; A_0 - оптическая плотность раствора РСО дромаверина гидрохлорида; a_0 - навеска РСО дромаверина гидрохлорида в граммах; W - содержание воды в РСО дромаверина гидрохлорида в процентах.

Примечание. Приготовление раствора РСО дромаверина гидрохлорида. Около 0,1 г (точная навеска) дромаверина гидрохлорида (ФС 42-3937-00, НД 42-12273-02) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной при нагревании на водяной бане, охлаждают, доводят объем раствора 0,1 М раствором кислоты хлористоводородной до метки и перемешивают.

2 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора 0,1 М раствором кислоты хлористоводородной до метки и перемешивают.

Раствор используют свежеприготовленным

Содержание дромаверина гидрохлорида в 1 мл препарата должно быть от 0,019 до 0,021.

Маркировка, упаковка. (в соответствии с НД).

Контрольные вопросы и задачи

1. Напишите структурную формулу и латинское название папаверина гидрохлорида и дромаверина гидрохлорида.
2. Перечислите методы получения производных бензилизохинолина.
3. Охарактеризуйте свойства препаратов как азотистых оснований и приведите пример реакции, подтверждающих эти свойства.
4. Укажите испытания, основанные на восстановительных свойствах

препарата.

5. Приведите пример количественного определения производных бензилизохинолина в субстанции и лекарственных формах.

6. Решить задачи.

6.1. Папаверина гидрохлорида 0,015

Натрия гидрокарбоната 0,25

Сделайте заключение о качестве, если на титрование 0,20 г препарата израсходовалось 1,60 мл раствора натрия гидроксида (0,02 моль/л) с $K = 0,9997$. М.м. папаверина гидрохлорида = 375,86 г/моль. М.м. натрия гидрокарбоната = 84,01 г/моль.

6.2. Таблетки дротаверина гидрохлорида 0,04 г

Рассчитайте навеску порошка растертых таблеток, которую нужно взять, чтобы на титрование израсходовалось 6,70 мл 0,02 моль/л раствора натрия гидроксида с $K = 1,01$. Средняя масса таблеток 0,138 г. М.м. дротаверина гидрохлорида = 433,85 г/моль.

6.3. Сделайте заключение о качестве лекарственной формы состава:

Папаверина гидрохлорид 0,02

Глюкоза 0,2

если показатель преломления анализируемого раствора, содержащего 0,1 г порошка в 2,0 мл раствора – 1,3408; воды – 1,333. На титрование папаверина гидрохлорида в навеске порошка массой 0,05 г израсходовано 0,7 мл 0,02 моль/л раствора натрия гидроксида $K=0,98$. Факторы показателей преломления папаверина гидрохлорида 0,00244, глюкозы безводной - 0,00142. М.м. (папаверина гидрохлорида) = 375,86 г/моль.

Тема 33. Анализ лекарственных препаратов, производных пириимидина.

Цель занятия:

- освоить методы фармакопейного анализа препаратов группы пириимидина,

Задачи занятия:

- ответить на вопросы входного контроля;

- выполнить анализ предложенных субстанций и лекарственных форм

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

Знать:

- фармакопейные методики проведения анализа препаратов группы пириимидина

Уметь:

- рассчитывать допустимый интервал в массе ингредиентов для определения качества лекарственного препарата;

- рассчитывать интервал титрованного раствора для правильного выбора мерной пипетки.

- оформлять отчетную документацию.

Задание на занятие:

- на примере субстанции фенобарбитала, барбитала и барбитала-натрия провести количественный и качественный анализ субстанций и лекарственных форм.

- по результатам проведенных испытаний оформить отчетную документацию.

Самостоятельная работа студентов

При подготовке к занятию студент обобщает данные по анализу лекарственных средств изучаемой группы в виде таблицы. В таблицу вносятся препараты: барбитал, барбитал-натрия, фенобарбитал.

Формула, русское, латинское и химическое названия	Описание	Растворимость			Отношение к реагентам				Специфические реакции	Метод количественного определения по ГФ X. f. см.
		H ₂ O	NaOH	C ₂ H ₅ OH	Co(NO ₃) ₂	CuSO ₄	AgNO ₃	Сплавление со щелочами		

Примечание: в таблицу внести наблюдаемый эффект. После таблицы привести химизм и обоснование представленных реакций.

Задание I. Провести реакции на подлинность фенобарбитала, барбитала, барбитал-натрия (по выбору преподавателя)

Общие реакции подлинности

Реакция с кобальта нитратом. 0,05 г вещества растворяют в 2 мл этилового спирта, прибавляют 1 каплю раствора кальция хлорида, 2 капли раствора кобальта нитрата (для кислотных форм барбитуратов добавляют ещё 2 капли 10% раствора гидроксида натрия). Наблюдают эффект реакции.

Реакция с меди (II) сульфатом.

2.1. Методика ГФ X: 0,1г вещества взбалтывают с 1 мл 1% раствора гидроксида натрия в течение 1-2 мин. (кислотные формы барбитуратов) или 0,1 г вещества растворяют в 1мл воды (солевые формы барбитуратов), прибавляют 4 капли раствора калия гидрокарбоната и кадия карбоната и 2 капли раствора меди (II) сульфата. Наблюдают эффект реакции.

2.2. Модифицированная методика. Предварительно готовят раствор А: к 1 мл раствора меди (II) сульфата прибавляют примерно двойной объём раствора калия гидрокарбоната и калия карбоната до растворения образующегося сначала осадка.

0,1 г вещества взбалтывают с 1 мл 0,1 моль/л раствора гидроксида натрия в течение 1-2 мин. (кислотные формы барбитуратов) или 0,1 г вещества растворяют в 1 мл воды (солевые формы барбитуратов) и прибавляют 5-10 капель раствора А. Наблюдают эффект реакции.

Реакция с серебра нитратом. К 1 мл раствора натриевой соли барбитурата (1:10) прибавляют 1-2 капли 2% раствора серебра нитрата. Наблюдают эффект реакции.

Специфические реакции подлинности

Фенобарбитал

0,03-0,05 г вещества нагревают с равным количеством натрия нитрата и 5-6 каплями конц. серной кислоты; появляется жёлтое окрашивание.

Задание №2. Провести количественное определение фенобарбитала, барбитала, барбитал-натрия

Кислотные формы барбитуратов (барбитал, бензонал, фенобарбитал), в две одинаковые формы емкостью 100 мл вливает по 10 мл спирта, нейтрализованного по тимолфталеину 0,1 моль/л раствором гидроксида натрия до устойчивого голубого окрашивания. В одну из колб вносят около 0,2 г вещества (точная навеска), в другую - 10 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды (контрольный опыт). Раствор вещества титруют 0,1 моль/л раствором гидроксида натрия до получения окраски, одинаковой с окраской контрольного опыта.

Солевые формы барбитуратов (гексенал, этаминал-натрий), Около 0,15 г вещества (точная навеска) растворяют в 30 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды и титруют 0,1 моль/л раствором хлористоводородной кислоты до появления розового окрашивания (индикатор - метиловый оранжевый).

Задание III. Провести анализ лекарственных форм

Задание 3.1. Провести анализ лекарственной формы состава:

Раствора натрия бромида 1% 200 мл

Барбитал-натрия 3,0

Описание. Бесцветная прозрачная жидкость.

Подлинность. К 1 мл лекарственной формы прибавляют 2-3 капли 5% раствора кобальта хлорида, образуется осадок сине-фиолетового цвета, быстро переходящий в синий (барбитал-натрий).

К 1 мл лекарственной формы прибавляют 5-7 капель разведенной хлороводородной кислоты, 10 капель 5% раствора хлорамина, 1 мл хлороформа. При встряхивании хлороформный слой окрашивается в жёлто-бурый цвет (бромид-ион).

Ион натрия доказывают микрокристаллоскопической реакцией с пикриновой кислотой.

Количественное определение.

Натрия бромид. К 1 мл лекарственной формы прибавляют 5-10 мл воды, 2-3 капли раствора бромфенолового синего, по каплям разведенную уксусную кислоту до зеленовато-желтого окрашивания и титруют 0,1 моль/л раствором серебра нитрата до фиолетового окрашивания.

Барбитал-натрий: К 1 мл лекарственной формы прибавляют 5-10 мл воды, 2 капли раствора метилового оранжевого, 1 каплю раствора метиленового синего и титруют 0,02 моль/л раствором хлористоводородной кислоты до сиреневого окрашивания.

Задание 3.2. Провести анализ лекарственной формы состава:

Фенобарбитала 0,02

Глюкозы 0,25

Описание. Белый порошок без запаха.

Определение подлинности. 0,2 г лекарственной формы встряхивают с 2 мл этилового спирта и фильтруют. К фильтрату прибавляют 1 каплю 5% раствора кальция хлорида, 1-2 капли 10% раствора кобальта хлорида, 1 каплю 10% раствора гидроксида натрия; появляется фиолетовое окрашивание (*фенобарбитал*).

Остаток на фильтре растворяют в 3-4 мл воды, к раствору прибавляют 2-3 капли реактива Фелинга, нагревают до кипения, образуется кирпично-красный осадок (*глюкоза*).

Количественное определение.

Фенобарбитал. 0,25 г лекарственной формы перемешивают с 2 мл этилового спирта, нейтрализованного по тимолфталейну, и титруют 0,02 моль/л раствором гидроксида натрия до красно-фиолетового окрашивания (индикатор - фенолфталейн).

Глюкоза. 0,1 г лекарственной формы перемешивают с 5 мл воды в склянке с притертой пробкой, прибавляют 15 мл 0,1 моль/л раствора йода, 10 мл 1% раствора натрия гидроксида и оставляют на 10 минут. Затем прибавляют 5 мл разведенной серной кислоты и титруют избыток йода 0,1 моль/л раствором натрия тиосульфата (индикатор – крахмал). Параллельно проводят контрольный опыт.

0,1 г лекарственной формы перемешивают с 2 мл воды (точный объём) в течение 1-2 минут, фильтруют через сухой фильтр и определяют показатель преломления фильтрата. Содержание глюкозы в граммах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{(n - n_0) \cdot A \cdot P}{F_{\text{глюк(водн)}} \cdot a \cdot 100}$$

где, n - показатель преломления фильтрата; n_0 - показатель преломления воды; P - средняя масса порошка, г; F глюкозы (водной) рассчитывается с учетом влаги по формуле:

$$\frac{0,00142 \cdot (100 - \% \text{ влаги})}{100}$$

Примечание. При влажности 9% F глюкозы (водной)=0,00129

Задание IV. Провести анализ таблеток метилурацила 500 мг

Описание. Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской и риской. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ XI, вып 2, с. 154.

Подлинность. К 0,15 г порошка растертых таблеток прибавляют 10 мл бромной воды; бромная вода обесцвечивается в течение 5 минут (урацил).

Распадаемость. Не более 15 мин (ГФ XI, вып 2, с. 154.)

Средняя масса таблетки. Отклонение в массе отдельных таблеток в соответствии с ГФ XI, вып 2, с. 154. (должна быть от 0,665 до 0,735г).

Количественное определение. Около 0,14 г (точная навеска) порошка растертых таблеток растворяют в 25 мл диметилформамида, предварительно нейтрализованному по индикатору тимоловому синему в диметилформамиде, и титруют 0,1 моль/л раствором гидроксида натрия в смеси спирта метилового и бензола до появления яркого сине-голубого окрашивания (индикатор - 0,15 мл раствора тимолового синего в диметилформамиде), не исчезающего в течение 30 секунд.

1 мл 0,1 М раствора гидроксида натрия соответствует 0,01261 г метилурацила.

Упаковка, маркировка. В соответствии с НД.

Контрольные вопросы и задачи

1. Дайте обоснование различной растворимости в воде барбитала, фенобарбитала, бензонала, барбитала-натрия, гексенала.

2. Обоснуйте необходимость щелочной среды для водных растворов натриевых солей барбитуратов.

3. Чем объясняется хорошая растворимость кислотных форм барбитуратов, производных урацила и гексамидина в диметилформамиде и щелочах?

4. Приведите уравнения химических реакций, подтверждающих принадлежность лекарственных веществ группы барбитуратов к циклическим уреидам.

5. Исходя из химической структуры, объясните превращения производных пиримидина под действием щелочи в различных условиях на примере фенобарбитала и гексамидина. Напишите уравнения соответствующих реакций.

6. Объясните реакции взаимодействия производных пиримидина с ионами Ag^+ , Co^{2+} , Cu^{2+} (с указанием условий проведения реакций). Можно ли дифференцировать лекарственные вещества данной группы с помощью этих реактивов?

7. Объясните возможность взаимодействия натриевых солей барбитуратов с раствором кислоты хлороводородной. Приведите примеры использования этой реакции в анализе лекарственных веществ.

8. Какие из лекарственных веществ данной группы могут вступить в реакцию образования азокрасителя? Укажите условия проведения данной реакции и напишите ее химизм.

9. Приведите возможные методики обнаружения органически связанного фтора во фторурациле и фторафуре. Напишите уравнения реакций.

10. Напишите структурные формулы фторурацила, фторафура, цитарабина и азидотимидина. Укажите связь между их строением и фармакологическим действием.

11. Исходя из химического строения лекарственных веществ группы пиримидина, обоснуйте возможные методики их количественного определения.

12. Объясните возможность применения физико-химических методов (УФ- и ИК-спектроскопия, различные виды хроматографии) в фармацевтическом анализе барбитуратов, производных урацила и гексамидина.

13. Содержание каких примесей, обусловленных синтезом, регламентируется в кислотных и солевых формах барбитуратов? Приведите методики их обнаружения и напишите (где возможно) уравнения соответствующих реакций.

14. Укажите условия хранения барбитуратов в соответствии с их физико-химическими свойствами и медицинским применением.

15. Решить задачи.

15.1. При количественном определении 0,1795 г барбитала установлено его содержание в препарате, равное 99,3%. Каков объем 0,1 моль/л раствора хлорной кислоты при этом затрачен?

15.2. **Таблетки фенобарбитала 0,05 г.** Рассчитайте количество лекарственной формы, которое следует взять, чтобы при титровании израсходовалось 5 мл 0,1 моль/л титранта. Средняя масса таблетки 0,250. М.м. = 232,24 г/моль

15.3. Какой объем 0,1 моль/л раствора метилата натрия затрачен на титрование навески фенобарбитала массой 0,2288г.

15.4. **Раствор этаминал-натрия 5% для инъекций.** Рассчитайте количество лекарственной формы, которую следует взять, чтобы при титровании израсходовалось 5 мл 0,1 моль/л титранта. М.м.=248,26 г/моль.

15.5. На навеску барбитал-натрия массой 0,2010г затрачено 9,8мл 0,1 моль/л раствора соляной кислоты. Соответствует ли препарат по количественному содержанию требованию ГФ X? (содержание препарата должно быть не менее 98,5%).

15.6. **Таблетки гексамидина 0,15 г.** Рассчитайте объем титранта (0,1 моль/л), который израсходуется при количественном определении лекарственной формы. Средняя масса таблеток 0,400 г. Навеска - 0,15 г порошка растертых таблеток. М = 218,26 г/моль

15.7. Рассчитайте молярную массу эквивалента, титр по определяемому веществу, содержание в анализируемом образце, если на титрование навески метилурацила массой 0,1532 г пошло 12,1 мл 0,1 моль/л раствора метилата натрия $K=1,00$.

15.8. Приведите уравнение реакции количественного определения фторурацила методом заместительной нейтрализации. Рассчитайте молярную массу эквивалента, титр по определяемому веществу, навеску фторурацила, чтобы на титрование пошло 25 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида. М.м. =130,0г/моль.

Тема 34. Анализ лекарственных препаратов, производных пурина.

Цель занятия:

- изучить свойства, реакции идентификации и методы количественного определения лекарственных веществ группы пурина

Задачи занятия:

- ответить на вопросы входного контроля;
- изучить свойства лекарственных веществ, группы пурина;
- выполнить исследовательскую работу по идентификации веществ группы пурина, провести фармакопейный анализ идентифицируемого вещества;

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

Знать:

- реакции идентификации ЛВ группы пурина;
- реакции количественного определения ЛВ, группы пурина;
- фармакопейные методики проведения анализа препаратов группы пурина

Уметь:

- идентифицировать лекарственные вещества, группы пурина и проводить их фармакопейный анализ;
- проводить анализ ЛФ, содержащих вещества двойного и непостоянного состава;
- оформлять отчетную документацию.

Задание на занятие:

- провести общие и специфические реакции подлинности производных пурина;
- провести идентификацию предложенной субстанции и провести ее фармакопейный анализ;
- по результатам проведенных испытаний оформить отчетную документацию.

Самостоятельная работа студентов

Задание I. Провести общие и специфические реакции подлинности на производные пурина.

Общие реакции подлинности

Мурексидная проба. В фарфоровую чашку помещают 0,01-0,1 г вещества, прибавляют 5 капель разведенной хлористоводородной кислоты, 5 капель пергидроля и выпаривают на водяной бане досуха. Остаток охлаждают, смачивают 1-2 каплями раствора аммиака; наблюдают эффект реакции.

Реакция с реактивом Вагнера. 0,01 г вещества растворяют при нагревании в 0,5-1,0 мл воды, прибавляют 1-2 капли раствора йода 0,1 моль/л, 1-2 капли разведенной хлористоводородной кислоты и наблюдают эффект реакции.

Реакция с танином. 0,03 г вещества растворяют в 2 мл воды, прибавляют по каплям 0,1% раствор танина и наблюдают эффект реакции.

Реакция с кобальта хлоридом. 0,1 г вещества взбалтывают в течение 2-3 минут с мл раствора натрия гидроксида 0,1 моль/л и фильтруют. К фильтрату прибавляют 2 капли 2% раствора кобальта хлорида и наблюдают эффект реакции.

Реакция с серебра нитратом. 0,05 г вещества растворяют в смеси 1 мл воды и 0,5 мл раствора аммиака, прибавляют 0,5 мл раствора серебра нитрата, перемешивают и наблюдают эффект реакции.

Полученные данные оформить в виде таблицы.

Формула, русское, латинское и химическое название препарата	Отношение к реагентам					Специфические реакции
	$H_2O_2 (HCl) + NH_4OH$	$I_2 + KI$	танин	$CoCl_2$	$AgNO_3$	

Специфические реакции подлинности

Кофеин-бензоат натрия. 0,01 – 0,02 г вещества растворяют в 1 мл воды, прибавляют 1-2 капли раствора хлорида окисного железа. Образуется осадок розовато-желтого цвета (обнаружение связанной бензойной кислоты).

Катион натрия доказывается микрокристаллоскопической реакцией с пикриновой кислотой.

Эуфиллин. 0,02 г вещества растворяют в 10 каплях воды, прибавляют 1 каплю раствора меди (II) сульфата, появляется фиолетовое окрашивание (обнаружение этилендиамина).

Задание II. Идентифицировать и провести фармакопейный анализ неизвестного лекарственного препарата производных пурина.

Студент получая у преподавателя субстанцию, должен провести ее идентификацию и фармакопейный анализ.

Анализ субстанции кофеина

Описание. Белые шелковистые игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, горьковатого вкуса.

Растворимость. Медленно растворим в воде (1:60), легко растворим в горячей воде и хлороформе, трудно растворим в спирте, очень мало растворим в эфире.

Подлинность. 0,01 г вещества помещают в фарфоровую чашку, прибавляют 10 капель разведенной соляной кислоты, 10 капель пергидроля и выпаривают на водяной бане досуха. Остаток смачивают 1-2 каплями раствора аммиака; появляется пурпурно-красное окрашивание.

0,01 г вещества растворяют в 10 мл воды. К 5 мл полученного раствора прибавляют по каплям 0,1% раствор танина; образуется белый, осадок растворимый в избытке реактива.

0,05 г вещества растворяют в 5 мл горячей воды, охлаждают, добавляют 10 капель 0,1 н. раствора йода; не должно появиться ни осадка, ни помутнения. При прибавлении нескольких капель разведенной соляной кислоты образуется бурый осадок, растворимый в избытке щелочи.

Кислотность и щелочность. 0,2 г вещества растворяют в 10 мл свежепрокипяченной воды. При добавлении к охлажденному раствору 5 капель тимолфталеина не должно появляться голубое окрашивание. Последнее должно появляться при добавлении не более 0,1 мл 0,05 н. раствора гидроксида натрия.

Посторонние алкалоиды. 10 мл раствора вещества (1:100) не должны давать помутнения от прибавления нескольких капель реактива Майера.

Органические примеси. 0,3 г вещества должны растворяться в 3 мл концентрированной серной кислоты, а так же в 3 мл концентрированной азотной кислоты с образованием прозрачных, бесцветных растворов.

Потеря в массе при высушивании. Около 0,5 г вещества (точная навеска) сушат при 80°C до постоянного веса. Потеря в массе при высушивании не должна превышать 8,5% для кофеина моногидрата, и 0,5 % для безводного кофеина.

Количественное определение. Около 0,15 г вещества (точная навеска) предварительно высушенного при 80°C до постоянной массы растворяют в 10 мл уксусного анагидрида при нагревании на водяной бане, прибавляют 20 мл бензола, 5 капель раствора индикатора кристаллического фиолетового и титруют 0,1 н раствором хлорной кислоты до получения желтого окрашивания. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 н раствора хлорной кислоты соответствует 0,01942 г кофеина, которого в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 99%.

Альтернативный метод: Около 0,05 г препарата (точная навеска) помещают в мерную колбу емкостью 50 мл, растворяют в 10 мл горячей воды, охлаждают, прибавляют 5 мл разведенной серной кислоты, 25 мл 0,1 моль/л раствора йода, доводят водой до метки, перемешивают. Через 15 минут фильтруют, отбрасывая первые 5-10 мл фильтрата. 25 мл фильтрата (берут пипеткой) титруют раствором натрия тиосульфата 0,1 моль/л. Параллельно проводят контрольный опыт.

Анализ субстанции кофеин бензоата-натрия

Описание. Белый кристаллический порошок без запаха, слабо горького вкуса.

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

Подлинность. 0,5 г вещества растворяют в 3 мл воды, добавляя 1 мл раствора едкого натра, 10 мл хлороформа и взбалтывают в течение 1-2 минут. Хлороформный раствор фильтруют через фильтр с безводным сульфатом натрия и выпаривают хлороформ на водяной бане. Остаток дает реакции подлинности характерные для кофеина.

Раствор вещества дает реакцию на бензоаты

Кислотность и щелочность: К раствору 0,25 г вещества в 5 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды прибавляют несколько капель раствора фенолфталеина. Раствор не должен окрашиваться в розовый цвет. Розовая окраска должна появляться от прибавления не более 0,15 мл 0,05 н. раствора гидроксида натрия.

Потеря в массе при высушивании. Около 0,5 г вещества (точная навеска) сушат при 80°C до постоянного веса. Потеря в массе при высушивании не должна превышать 5 %

Количественное определение.

Кофеин: Около 0,3 г вещества (точная навеска) растворяют в 30 мл воды в мерной колбе емкостью 100 мл. К раствору прибавляют 10 мл разведенной серной кислоты, 50 мл 0,1 моль/л раствора йода, объем раствора доводят водой до метки и перемешивают. После отстаивания в течение 15 минут раствор быстро фильтруют через слой ваты в сухую колбу, прикрывая воронку часовым стеклом. Первые 10-15 мл фильтрата отбрасывают. Переносят 50 мл фильтрата в колбу и избыток йода оттитровывают 0,1 моль/л раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания (индикатор – крахмал). Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 моль/л раствора йода соответствует 0,004855 г кофеина, которого в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 38, 0% и не более 40,0 %

Бензоат натрия: Около 0,15 г вещества (точная масса) растворяют в 10 мл воды в колбе с притертой пробкой вместимостью 50 мл, прибавляют 10 мл эфира, 2-3 капли смешанного индикатора (2 капли раствора метилового оранжевого и 1 капля раствора метиленового синего) и титруют 0,1 моль/л раствором хлористоводородной кислоты до появления сиреневой окраски водного слоя. В конце титрования содержимое колбы хорошо встряхивают.

При использовании в качестве индикатора метилового оранжевого, титрование проводят до розовой окраски водного слоя.

1 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты соответствует 0,01441 г бензоата натрия, которого в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 58,0% и не более 62,0%

Анализ субстанции теофиллина

Описание. Белые кристаллический порошок без запаха.

Растворимость. Мало растворим в воде и 95% спирте, эфире и хлороформе, легко растворим в горячей воде и горячем 95% спирте, растворим в кислотах и растворах щелочей.

Подлинность. 0,05 г вещества помещают в фарфоровую чашку, прибавляют 10 капель разведенной соляной кислоты, 10 капель пергидроля и выпаривают на водяной бане досуха. Остаток смачивают 1-2 каплями раствора аммиака; появляется пурпурно-красное окрашивание.

К 0,5 г препарата прибавляют 2 мл 0,1 моль/л раствора едкого натра, встряхивают в течение 2 минут и фильтруют. К фильтрату прибавляют 3 капли 2% раствора хлорида кобальта и перемешивают; образуется белый с розоватым оттенком осадок (отличие от теобромина и кофеина).

Кислотность и щелочность. 0,5 г вещества растворяют в 75 мл свежeproкипяченной воды и прибавляют 1 каплю раствора метилового красного; появившееся красное окрашивание должно переходить в желтое от прибавления не более 0,4 мл 0,05 моль/л раствора едкого натра.

Другие пуриновые основания. Раствор 0,2 г вещества в 5 мл раствора аммиака должен быть прозрачным и бесцветным.

Органические примеси. Раствор 0,1 г вещества в 2 мл концентрированной серной кислоты должен быть прозрачным и бесцветным.

Потеря в массе при высушивании. Около 0,5 г вещества (точная навеска) сушат при 100-105⁰С до постоянного веса. Потеря в массе при высушивании не должна превышать 9,5%.

Количественное определение. Около 0,4 г (точная навеска) предварительно высушенного вещества растворяют в 100 мл кипящей воды (предварительно прокипяченной в течение 5 минут). К охлажденному раствору прибавляют 25 мл 0,1 моль/л раствора нитрата серебра, 1-1,5 мл раствора фенолового красного и титруют 0,1 моль/л раствором гидроксида натрия до появления фиолетово-красного окрашивания.

1 мл 0,1 моль/л раствора едкого натра соответствует 0,01802 г теофиллина, которого в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 99%

Анализ субстанции эуфиллина

Описание. Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок со слабым аммиачным запахом. На воздухе поглощает углекислый газ, при этом растворимость уменьшается.

Растворимость. Растворим в воде. Водные растворы препарата имеют щелочную реакцию.

Подлинность. 0,1 г вещества растворяют в 4 мл воды. 1 мл этого раствора помещают в фарфоровую чашку, прибавляют 5 капель разведенной соляной кислоты, 10 капель пергидроля и выпаривают на водяной бане досуха. При смачивании остатка 1-2 каплями раствора аммиака появляется пурпурно-красное окрашивание.

К 3 мл того же раствора прибавляют 5 капель раствора сульфата меди; появляется яркое фиолетовое окрашивание.

Количественное определение.

Этилендиамин: Около 0,3 г вещества (точная навеска) растворяют в 25 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды и титруют 0,1 моль/л раствором хлористоводородной кислоты до оранжево-розовой окраски (индикатор – метиловый оранжевый)

1 мл 0,1 моль/л раствора хлористоводородной кислоты соответствует 0,003005 г этилендиамина, которого в препарате должно быть 14,0 – 18,0%

Теофиллин: Около 0,4 г вещества (точная навеска) помещают в широкую коническую колбу вместимостью 250 мл и сушат в сушильном шкафу при 125-130⁰С до исчезновения запаха аминов (около 2,5 ч). Высушенную массу растворяют в 100 мл кипящей воды (предварительно прокипяченной в течение 5 минут). К охлажденному раствору прибавляют 25 мл 0,1 моль/л раствора нитрата серебра, 1-1,5 мл раствора фенолового красного и титруют 0,1 моль/л раствором едкого натра до появления фиолетово-красного окрашивания.

1 мл 0,1 моль/л раствора едкого натра соответствует 0,01802 г теофиллина, которого в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 99%

Контрольные вопросы и задачи

1. Химическое строение и номенклатура лекарственных веществ, группы пурина.

2. Взаимосвязь химического строения лекарственных веществ данной группы с их физико-химическими свойствами (растворимость в воде, отношение к кислотам и щелочам) и биологической активностью. Приведите формулы синтетических препаратов, являющихся антиметаболитами природных производных пурина.

3. Кислотно-основные свойства в зависимости от электронного строения молекул препаратов группы пурина. Возможные таутомерные переходы, преимущественное состояние в зависимости от условий.

4. Растворимость алкилированных производных ксантина. Изменение растворимости в воде при образовании ассоциатов производных пурина с солями органических кислот и основаниями. Комплексообразование по типу создания ионных пар (эфиллин) и переноса заряда (кофеин-бензоат натрия).

5. Общегрупповые методы анализа лекарственных веществ, производных пурина. Особенности проведения реакций с общеалкалоидными осадительными реактивами.

6. Кислотно-основные свойства производных пурина и реакции комплексообразования с солями тяжелых металлов (серебра, кобальта, меди). Вероятные центры связывания катиона металла с пуриновым фрагментом в зависимости от природы металла. Условия проведения реакций, их значение в анализе качества препаратов группы пурина.

7. Мурексидная проба — общегрупповая реакция на препараты группы пурина. Механизм реакции, специфичность.

8. Использование реакций типа S_E в анализе препаратов группы пурина. Азосочетание теофиллидина с солями диазония, реакция теофиллина с 2,6-дихлорхинонхлоримидом.

9. Деструкция системы пурина в кислой и щелочной среде.

10. Методы количественного анализа препаратов группы пурина (химические, физико-химические, физические).

11. Основные лекарственные формы, созданные на основе изучаемых лекарственных веществ. Методы анализа их качества.

12. В трех штангласах находятся препараты производных пурина. Два из них дают положительную реакцию с раствором хлорида кобальта и нитратом серебра, но не дают положительной реакции с танином, с которым взаимодействует третий препарат. Написать их структурные формулы, химизм реакций.

13. В чем особенность способов количественного определения препаратов пуринового ряда. Написать уравнение происходящих при этом химических реакций.

14. Способы получения из растительного сырья (кофеин, теобромин); синтез кофеина, теофиллина, теобромина из мочевиной кислоты (на основе 8-метилмочевиной

кислоты).

15. Специфические реакции подлинности на эуфиллин, дипрофиллин, ксантинола никотинат.

16. Решить задачи

16.1. Приведите уравнение реакции количественного определения кофеина методом неводного титрования согласно методике ГФ X. Рассчитайте молярную массу эквивалента кофеина в пересчете на сухое вещество, титр по определяемому веществу, навеску анализируемого образца кофеина, чтобы на титрование пошло 8,0 мл 0,1 моль/л раствора хлорной кислоты $K=1,00$. Потеря в массе при высушивании – 8,5 %.

Соответствует ли содержание безводного кофеина в анализируемом образце требованиям ГФ X (должно быть в пересчете на сухое вещество не менее 99,0 %), если на титрование навески массой 0,1515 г пошло 7,3 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлорной $K=0,98$?

16.2. При количественном определении по ГФ X теобромина на титрование навески массой 0,2962 г было затрачено 7,8 мл 0,1 н раствора гидроксида натрия $K=0,99$. $M=180,17$ г/моль. Сделайте заключение о соответствии препарата требованиям ГФ X.

16.3. При количественном определении теофиллина по ГФ X на титрование навески массой 0,1906 г затрачено 10,6 мл 0,1 моль/л раствора гидроксида натрия $K=1,01$. $M.м.=180,2$ г/моль. Соответствует ли препарат требованиям ГФ?

16.4. Приведите уравнения реакции количественного определения в эуфиллине теофилина ($M.м.=180,2$ г/моль) методом заместительной алкалометрии и этилендиамина ($M.м.=60,1$ г/моль) методом ацидиметрии. Рассчитайте молярную массу эквивалента этилендиамина, титр по определяемому веществу и навеску эуфиллина, чтобы на титрование в ней этилендиамина пошло 15 мл 0,1 моль/л раствора хлороводородной кислоты $K=1,00$ (содержание этилендиамина в анализируемом образце эуфиллина 18,0%).

Соответствует ли содержание теофиллина в анализируемом образце эуфиллина требованиям ГФ (должно быть от 80,0 – 85,0%), если на титрование навески массой 0,4025 г методом заместительной алкалометрии затрачено 17,5 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида $K=1,02$?

16.5. Приведите уравнения реакции количественного определения в эуфиллине теофилина ($M.м.=180,2$ г/моль) методом заместительной алкалометрии и этилендиамина ($M.м.=60,1$ г/моль) методом ацидиметрии. Рассчитайте молярную массу эквивалента теофиллина, титр по определяемому веществу и навеску эуфиллина, чтобы на титрование в ней теофиллина пошло 25 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида $K=1,00$. (содержание теофиллина в анализируемом образце эуфиллина 84,5 %).

Соответствует ли содержание этилендиамина в анализируемом образце эуфиллина требованиям ГФ (должно быть 14,0-18,0%), если на титрование навески массой 0,2979 г пошло 17,7 мо 01 моль/л раствора хлористоводородной кислоты $K=0,98$.

Тема 35. Анализ лекарственных препаратов производных пиридилтиазола, птеридина и изоаллоксазина

Цель занятия:

- Изучить физико-химические свойства и изучить качественные и количественные реакции на производные пиридилтиазола, птеридина и изоаллоксазина на примере тиамин хлорида, фолиевой кислоты и рибофлавина, приобрести практические навыки и умения по выполнению их фармакопейного анализа и анализа ЛФ на их основе.

Задачи занятия:

- ответить на вопросы входного контроля;
- изучить физические и химические свойства лекарственных веществ, производных пиридилтиазола, птеридина и изоаллоксазина;
- выполнить реакции их идентификации в соответствии с требованиями нормативной документации;
- провести анализ лекарственных препаратов согласно методикам соответствующей НД.

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

Знать:

- формулы, латинские, международные, русские и химические названия лекарственных веществ, производных пиридилтиазола, птеридина и изоаллоксазина применяемых в медицинской практике;
- физико-химические свойства и реакции идентификации соединений;
- методы испытания на чистоту лекарственных веществ (общие примеси, специфические примеси);
- методы количественного определения лекарственных веществ;
- условия хранения и применение в медицинской практике лекарственных веществ.

Уметь:

- проводить оценку доброкачественности лекарственных веществ, производных пиридилтиазола, птеридина и изоаллоксазина;
- определять, идентичность производных пиридилтиазола, птеридина и изоаллоксазина;
- проводить оценку количественного содержания производных пиридилтиазола, птеридина и изоаллоксазина в субстанции и лекарственных формах.

Задание на занятие:

- провести общие реакции подлинности на лекарственные вещества производных пиридилтиазола, птеридина и изоаллоксазина (тиамин хлорид, фолиевая кислота, рибофлавин);
- выполнить фармакопейный анализ лекарственной формы в соответствии с требованиями НД.
- по результатам проведенных испытаний оформить отчетную документацию.

Самостоятельная работа студентов

Задание I. Провести фармакопейные и нефармакопейные реакции подлинности.

Тиамин хлорид

1. 0,01 г препарата растворяют в 0,5 мл воды, добавляют 1 мл раствора калия феррицианида, 1 мл раствора гидроксида натрия, 5 мл н-бутилового или изоамилового спирта. Смесь хорошо встряхивают и дают отстояться. В верхнем (органическом слое) возникает наблюдаемая в УФ-свете синяя флюоресценция, исчезающая при подкислении и вновь возникающая при подщелачивании раствора (*реакция образования тиохрома*).

2. 0,03 г препарата растворяют в 3 мл воды. Раствор делят на две части. К одной из них прибавляют по 5 капель разведенной азотной кислоты и раствора серебра нитрата, образуется желтоватый творожистый осадок. К другой – 5 капель разведенной хлороводородной кислоты, 10 капель раствора хлорамина и 1 мл хлороформа, взбалтывают; хлороформный слой не должен иметь желтого окрашивания. 5 мл этого же раствора должны давать характерную реакцию на хлориды;

3. На два часовых или предметных стекла помещают по 5 мг препарата, 1-2 капли реактива Драгендорфа и раствора кислоты фосфорномолибденовой. Должно наблюдаться появление окрашенного осадка соответственно оранжевого и желтого цвета.

Фолиевая кислота.

1. 0,01 г препарата растворяют в 5 мл 0,1 моль/л раствора гидроксида натрия, приливают 5 мл 0,1 моль/л раствора хлористоводородной кислоты и 1 мл раствора калия перманганат, реакционную смесь помещают на 3 минуты на водяную баню с температурой 80 - 85⁰С. После охлаждения приливают по каплям 0,2 мл раствора пероксида водорода и фильтруют. Фильтрат имеет голубую флюоресценцию в УФ-свете. (*реакция образования 6-птеридилкарбоновой кислоты*)

2. 0,01 г препарата взбалтывают в течение 2-3 минут с 1-1,5 мл 0,1 моль/л раствора гидроксида натрия и фильтруют; 1-2 капли фильтрата помещают на часовое стекло, прибавляют по 2 капли раствора солей металлов. Образуются осадки:

со свинца ацетатом – лимонно-желтый;

с кобальта нитратом – темно-желтый;

с серебра нитратом – желто-оранжевого;

с меди (II) сульфатом – зеленый;

с железа (III) хлоридом – красно-желтый.

3. К 0,005-0,01г препарата прибавляют 2-3 мл разведенной хлористоводородной кислоты и 0,1-0,2 г цинковой пыли. Через 2-3 минуты раствор фильтруют. К фильтрату добавляют 2-3 капли раствора натрия нитрита и 0,2-0,3 мл полученной смеси вливают в 1-2 мл щелочного раствора β-нафтола; появляется оранжево-красное окрашивание.

Рибофлавин.

1. 0,001 г препарата растворяют в 100 мл воды, раствор имеет яркую зеленовато-желтую окраску. При просматривании в УФ-свете обнаруживается интенсивная зеленая флюоресценция, исчезающая при добавлении разведенной хлористоводородной кислоты или раствора натрия гидроксида; при добавлении к раствору натрия гидросульфита исчезает и флуоресценция и окраска.

2. При добавлении к крупинке препарата 2-3 капель концентрированной серной кислоты появляется красное окрашивание, от прибавления нескольких капель воды окраска переходит в желтую.

3. При добавлении к крупинке препарата 3-4 капель раствора серебра нитрата образуется комплексное соединение оранжево-красного цвета.

4. К нескольким каплям 0,02% раствора рибофлавина прибавляют 1 каплю 0,1 моль/л раствора гидроксида натрия, 3-4 капли 0,25% раствора нингидрина и нагревают смесь до кипения; появляется зеленое окрашивание.

5. К 2-3 мл 0,02% раствора рибофлавина добавляют 0,1 г цинковой пыли и по каплям кислоту хлористоводородную до выделения пузырьков газа. Для ускорения реакции пробирку подогревают на кипящей водяной бане. Наблюдается обесцвечивание раствора препарата (*реакция образования лейкофлавина*).

Задание II. Провести анализ лекарственных форм.

Задание 2.1. Провести анализ лекарственной формы состава:

Тиамин хлорида – 0,005

Кислоты аскорбиновой – 0,1

Глюкозы – 0,2

Определение подлинности.

1. 0,2 г лекарственной формы растворяют в 0,5 мл воды, добавляют 1 мл раствора калия феррицианида, 1 мл раствора натра едкого, 0,5 мл хлороформа. Смесь хорошо встряхивают и дают отстояться. В верхнем (органическом слое) возникает наблюдаемая в УФ-свете синяя флюоресценция (*рибофлавин*)

2. 0,05 г лекарственной формы растворяют в 3 мл воды. К раствору прибавляют 1-2 капли раствора феррицианида и железа (III) хлорида; появляется синее окрашивание (*аскорбиновая кислота*)

3. К 0,01 г лекарственной формы прибавляют 0,01 г тимола, 5-6 капель концентрированной серной кислоты, 1-2 капли воды; появляется фиолетово-красное окрашивание (*глюкоза*).

Количественное определение.

Тиамин хлорид. 0,2 г лекарственной формы растворяют в 2 мл воды, прибавляют раствор железоммониевых квасцов до полного исчезновения появляющегося синего окрашивания (около 3,5 мл), 0,2 мл (точно пипеткой) раствора аммония роданида (0,02 моль/л) и титруют раствором нитрата серебра (0,02 моль/л) до обесцвечивания. Из объема раствора нитрата серебра, пошедшего на титрование вычитают 0,2 мл раствора аммония роданида.

Аскорбиновая кислота. 0,1 г лекарственной формы растворяют в 3-5 мл воды и титруют раствором йода (0,1 моль/л) до синего окрашивания (индикатор крахмал)

Глюкоза. 0,1 г лекарственной формы растворяют в 2 мл воды (точно пипеткой) и определяют показатель преломления раствора. Содержание глюкозы вычисляют по формуле:

$$X = \frac{[n - (n_0 + 0,00160 \cdot C_{аск})] \cdot 2 \cdot P}{F_{глюк(водн)} \cdot a \cdot 100}$$

Задание 2.2. Провести анализ таблеток фолиевой кислоты 0,001 г:

Фолиевой кислоты 0,001 г

*Вспомогательных веществ до получения таблетки
массой 0,1 г*

Определение подлинности.

1. УФ-спектры испытуемого раствора препарата и РСО фолиевой кислоты, приготовленных для количественного определения, в области от 240 до 300 нм имеют максимум поглощения при одних и тех же длинах волн.

2. 0,4 г порошка растертых таблеток растворяют в 5 мл 0,1 моль/л раствора гидроксида натрия, приливают 5 мл 0,1 моль/л раствора хлористоводородной кислоты и 1 мл раствора калия перманганат, реакционную смесь помещают на 3 минуты на водяную баню с температурой 80 - 85⁰С. После охлаждения приливают по каплям 0,2 мл раствора пероксида водорода и фильтруют. Фильтрат имеет голубую флюоресценцию в УФ-свете.

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

Количественное определение.

Около 0,5 г (точная навеска) порошка растертых таблеток помещают а мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 25 мл воды, 1 мл концентрированного раствора аммиака, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. 10 мл полученного фильтрата переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем до метки раствором однозамещенного фосфата калия и перемешивают. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 277 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно раствора сравнения.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора РСО фолиевой кислоты.

Содержание фолиевой кислоты в 1 таблетке рассчитывают по формуле.

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 100 \cdot 50 \cdot P}{A_0 \cdot a_1 \cdot 100 \cdot 100} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P}{A_0 \cdot a_1 \cdot 2}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора; A_0 – оптическая плотность раствора РСО фолиевой кислоты; a_0 – масса РСО фолиевой кислоты, г; a_1 – навеска порошка растертых таблеток, г; P – средняя масса таблетки, г.

Содержание фолиевой кислоты в одной таблетке должно быть от 0,0009 до 0,0011 г

Приготовление РСО фолиевой кислоты. Около 0,01 г (точная навеска) фолиевой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл воды, 2 мл концентрированного раствора аммиака, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. 10 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора до метки раствором однозамещенного фосфата калия и перемешивают.

Приготовление раствора сравнения. В мерную колбу вместимостью 100 мл вносят 2 мл концентрированного раствора аммиака, доводят объем раствора до метки и перемешивают. 10 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора до метки раствором однозамещенного фосфата калия и перемешивают.

Задание №2.3. Провести анализ лекарственной формы состава:

Рибофлавина – 0,002

Кислоты аскорбиновой – 0,1

Глюкозы – 0,25

Определение подлинности.

1. К 0,01 г лекарственной формы прибавляют 2-3 капли концентрированной серной кислоты; появляется красное окрашивание, переходящее в желтое при добавлении 1 капли воды (*рибофлавин*).

2. 0,01 г лекарственной формы растворяют в 3 мл воды. К раствору прибавляют 1-2 капли раствора феррицианида и железа (III) хлорида; появляется синее окрашивание (*аскорбиновая кислота*).

3. К 0,01 г лекарственной формы прибавляют 0,01 г тимола, 5-6 капель концентрированной серной кислоты, 1-2 капли воды; появляется фиолетово-красное окрашивание (*глюкоза*).

Количественное определение.

Рибофлавин. 0,05 г лекарственной формы растворяют в воде в мерной колбе емкостью 25 мл при нагревании на водяной бане. После охлаждения доводят объем раствора водой до метки и измеряют оптическую плотность полученного раствора при длине волны 445 нм в кювете с толщиной слоя 1 см. Раствор сравнения – вода. Параллельно измеряют оптическую плотность раствора, содержащего 2,5 мл 0,004% раствора рибофлавина и 7,5 мл воды. Содержание рибофлавина в граммах (X) в лекарственной форме вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot 0,0001 \cdot P \cdot 25}{A \cdot a \cdot 10}$$

Приготовление стандартного раствора рибофлавина

0,0100 г рибофлавина (точная навеска) растворяют в 150 мл воды в мерной колбе на 250 мл при нагревании на водяной бане. После охлаждения объем раствора доводят водой до метки. В 1 мл стандартного раствора содержится 0,00004 г рибофлавина (0,004%). Раствор устойчив в течение месяца при хранении в защищенном от света месте.

Аскорбиновая кислота. 0,1 г лекарственной формы растворяют в 2 мл воды и титруют раствором йода (0,1 моль/л) до бурого-синего окрашивания (индикатор крахмал).

Глюкоза. 0,3 г лекарственной формы растворяют в 2 мл воды (точно пипеткой) и определяют показатель преломления раствора. Содержание глюкозы вычисляют по формуле:

$$X = \frac{[n - (n_0 + 0,00160 \cdot C_{аск})] \cdot 2 \cdot P}{F_{глюк(водн)} \cdot a \cdot 100}$$

Контрольные вопросы и задачи.

1. История открытия витамина В₁. Распространение в природе. Биологическая роль в организме, биотрансформация, связь строения с действием.
2. Химические свойства тиамин.
3. Строение, латинские и химические названия препаратов (тиамин бромид, тиамин хлорид, фосфотиамин, кокарбоксилаза).
4. Источники и способы получения.
5. Методы идентификации.
6. Химическая структура и номенклатура фолиевой кислоты, составные части молекулы.
7. Биологическая роль, связь структуры с биологическим действием.
8. Физико-химические свойства. Определение подлинности фолиевой кислоты.
9. Количественное определение фолиевой кислоты и ее лекарственных форм.
10. Химическая структура и номенклатура рибофлавина, рибофлавина мононуклеотид, флавинон, бензафлавин.
11. Биологическая роль рибофлавина в биохимических процессах организма человека. Биотрансформация при этих процессах.
12. Методы получения рибофлавина и рибофлавина мононуклеотида.
13. Физико-химические свойства рибофлавина и рибофлавина мононуклеотида. Определение подлинности на основе химических свойств.
14. Определение чистоты и методы количественного определения рибофлавина и рибофлавина мононуклеотида.
15. Обоснуйте методики ГФ:
 1. Реакции подлинности рибофлавина
 2. Определение примеси люмифлавина, количественное определение рибофлавина
 3. Первая реакция подлинности и количественное определение фолиевой кислоты
16. Решите задачи:
 - 16.1. Какой объем 0,1 моль/л раствора хлористоводородной кислоты израсходуется при количественном определении рибофлавина по методу Кьельдаля, если навеска для определения 0,1205 г. М.м. рибофлавина = 376,37 г/моль.
 - 16.2. Какую навеску 1% раствора рибофлавина мононуклеотида следует взять, чтобы на титрование ее израсходовалось 5 мл 0,1 моль/л раствора хлористоводородной кислоты. М.м. рибофлавина мононуклеотида (безводн.) = 487,3 г/моль.
 - 16.3. Рассчитайте удельное вращение рибофлавина, если для определения взят 0,5% раствор, длина поляриметрической трубки 20 см, угол вращения -1,2°
 - 16.4. Рассчитайте потерю в массе при высушивании рибофлавина, если взята навеска 0,5002 г, навеска после высушивания - 0,4952 г.
 - 16.5. Рассчитайте содержание рибофлавина в препарате, если при определении по методике ГФ оптическая плотность раствора составила 0,51. Сделайте заключение о качестве препарата.

Тема 36: Анализ производных тропана

Цель занятия:

- Изучить физико-химические свойства и изучить качественные и количественные реакции на производные тропана, приобрести практические навыки и умения по выполнению их фармакопейного анализа и анализа ЛФ на их основе.

Задачи занятия:

- ответить на вопросы входного контроля;
- изучить физические и химические свойства лекарственных веществ, производных тропана;
- выполнить реакции их идентификации в соответствии с требованиями нормативной документации;
- провести анализ лекарственных препаратов согласно методикам соответствующей НД.

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

Знать:

- формулы, латинские, международные, русские и химические названия лекарственных веществ, производных тропана, применяемых в медицинской практике;
- физико-химические свойства и реакции идентификации соединений;
- методы испытания на чистоту лекарственных веществ (общие примеси, специфические примеси);
- методы количественного определения лекарственных веществ;
- условия хранения и применение в медицинской практике лекарственных веществ.

Уметь:

- проводить оценку доброкачественности лекарственных веществ, производных тропана;
- определять, идентичность производных тропана;
- проводить оценку количественного содержания производных тропана в субстанции и лекарственных формах.

Задание на занятие:

- провести общие реакции подлинности на лекарственные вещества производных тропана (атропина сульфат, скополамин);
- выполнить фармакопейный анализ лекарственной формы в соответствии с требованиями НД.
- по результатам проведенных испытаний оформить отчетную документацию.

I. ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: лекарственная форма

*Раствор атропина сульфата 0,1 %
для инъекций*

*Solutio Atropini sulphatis 0,1% - pro
injectionibus*

Состав:

Атропина сульфата 1,0;

Раствора кислоты хлороводородной (0,1 моль/л) 10 мл;

Воды для инъекций до 1 л

Задание 1. Установление подлинности

1. 1. 5 мл препарата на фарфоровой чашке выпаривают на водяной бане досуха. К сухому остатку прибавляют 8 капель концентрированной азотной кислоты и вновь выпаривают на водяной бане досуха, охлаждают. К остатку прибавляют 5–6 капель спиртового раствора калия гидроксида (0,5 моль/л) и 1–2 мл ацетона. Появляется фиолетовое окрашивание, исчезающее при стоянии (атропина сульфат).

1.2. К 1 мл препарата прибавляют 2–3 капли раствора бария хлорида, образуется белый осадок (сульфат-ион).

Задание 2. *Количественное определение*

0,2 мл препарата помещают в делительную воронку, прибавляют (пипеткой) 0,5 мл воды, 0,5 мл буферного раствора (рН 4,5), 1 мл 1 % раствора пикриновой кислоты, 10 мл хлороформа и экстрагируют в течение 30 сек. После разделения слоев хлороформный экстракт (нижний слой) сливают через небольшой ватный тампон, вставленный в воронку, отбрасывая первые 1,5–2 мл.

У экстракта измеряют оптическую плотность при длине волны 364 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения применяют хлороформ.

Параллельно в тех же условиях проводят определение оптической плотности хлороформного экстракта, полученного по этой же методике из 0,2 мл стандартного раствора атропина сульфата.

Содержание атропина сульфата в 1 мл препарата (X, г) вычисляют по формуле

$$X = D_1 \cdot 0,001/D_0,$$

где D_1 – оптическая плотность исследуемого раствора;

D_0 – оптическая плотность стандартного раствора.

Согласно ФС содержание атропина сульфата в 1 мл препарата должно быть 0,0009–0,0011 г.

Приготовление стандартного раствора атропина сульфата.

0,1000 г (т.н.) атропина сульфата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 25–30 мл воды, прибавляют 1 мл кислоты хлороводородной (0,1 моль/л) и доводят объем раствора водой до метки. 1 мл стандартного раствора содержит 0,001 г атропина сульфата.

II. ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: *лекарственная форма*

Атропина сульфата 0,01 г

Atropini sulphatis 0,01 g

Натрия хлорида 0,08 г

Natrii chloridi 0,08 g

Воды очищенной до 10 мл

Aqua purificata ad 10 ml

Задание 3. *Установление подлинности*

3.1. Атропина сульфат (см. реакции № 1 и 2 для лекарственной формы 1).

3.2. К 1 капле препарата прибавляют по 1 капле кислоты азотной разведенной и раствора серебра нитрата; образуется белый творожистый осадок (хлорид-ион).

3.3. К 2 каплям препарата прибавляют 1 каплю раствора пикриновой кислоты; через несколько минут по краю капли образуются желтые игольчатые кристаллы, собранные в пучки (натрия пикрат); в центре капли образуются сrostки из тонких пластинок бледно-желтого цвета (атропина пикрат).

Задание 4. *Количественное определение*

4.1. Атропина сульфат. 5 мл препарата помещают в колбу для титрования, прибавляют 2–3 мл хлороформа, 5–7 капель раствора фенолфталеина и титруют раствором натрия гидроксида (0,01 моль/л), хорошо перемешивая содержимое колбы, до розового окрашивания водного слоя. М.м. атропина сульфата водного 694,80.

4.2. Натрия хлорид. 1 мл препарата помещают в колбу для титрования, прибавляют 5 мл воды, 1 каплю раствора калия хромата и титруют раствором серебра нитрата (0,05 моль/л) до появления красноватого осадка. М.м. натрия хлорида 58,44.

III. ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ: *лекарственная форма*

Скополамина гидробромида 0,01 г

Scopolamini hydrobromidi 0,01 g

Натрия хлорида 0,09 г

Natrii chloridi 0,08 g

Воды очищенной до 10 мл

Aqua purificata ad 10 ml

Задание 5. *Установление подлинности*

5.1. Выпаривают 4–5 капель препарата на фарфоровой чашке досуха.

К сухому остатку прибавляют 15–20 капель кислоты азотной концентрированной и вновь выпаривают. После охлаждения к сухому остатку прибавляют 1 мл ацетона и 2–3 капли спиртового раствора калия гидроксида (0,5 моль/л). Появляется фиолетовое окрашивание (скополамина гидробромид).

5.2. К 5–10 каплям препарата прибавляют 2–3 капли кислоты хлороводородной разведенной, 2 капли раствора хлорамина и 0,5 мл хлороформа, взбалтывают. Хлороформный слой окрашивается в желто-бурый цвет (бро-мид-ион).

5.3. К нескольким каплям препарата прибавляют 3 капли кислоты азотной разведенной и 2–3 капли раствора серебра нитрата; образуется бледно-желтый осадок (хлорид-ион и бромид-ион).

5.4. На предметное стекло помещают 1 каплю препарата и рядом 1 каплю пикриновой кислоты, капли соединяют. Под микроскопом наблюдают характерную форму кристаллов (ион натрия и скополамин).

Задание 6. *Количественное определение*

6.1. Скополамина гидробромид. К 5 мл препарата прибавляют 2 мл хлороформа, 3–5 капель раствора фенолфталеина и титруют раствором натрия гидроксида (0,01 моль/л) при взбалтывании до розового окрашивания водного слоя. М.м. скополамина гидробромида 438,30.

6.2. Скополамина гидробромид и натрия хлорид. К 1 мл препарата прибавляют 1–2 капли раствора бромфенолового синего, по каплям кислоту уксусную разведенную до зеленовато-желтого окрашивания и титруют раствором серебра нитрата (0,05 моль/л) до фиолетового окрашивания. М.м. на-трия хлорида 58,44.

Содержание скополамина гидробромида и натрия хлорида в граммах рассчитывают по формулам

$$X_{\text{скоп}} = T_{\text{скоп}} / \text{NaOH} \cdot V_{\text{NaOH}} \cdot K \cdot P/a \quad (5 \text{ мл})$$

$$X_{\text{NaCl}} = T_{\text{NaCl}} / \text{AgNO}_3 \cdot (V_{\text{AgNO}_3} - V_{\text{NaOH}} / (5 \cdot 5)) \cdot P/a \quad (1 \text{ мл})$$

Проведение испытание на механические включения в инъекционных лекарственных формах

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

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

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

Контроль и подсчет количества частиц может проводиться 3 методами: визуальным, счетно-фотометрическим, микроскопическим.

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

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

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

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

Количество образцов, отбираемых от каждой серии инъекционного лекарственного средства, зависит от его агрегатного состояния (раствор или сухое вещество), объема инъекционного лекарственного средства (малого - 100 мл и менее, и большого - более 100 мл), объема серии и метода контроля (разрушающий или неразрушающий).

Для проведения визуального контроля инъекционных препаратов большого и малого объема, не требующих вскрытия и растворения (неразрушающий контроль), поверхность ампул, флаконов, бутылок шприц-тюбиков и других емкостей из прозрачных полимерных материалов должна быть чистой и сухой.

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

Емкости с инъекционными препаратами, в которых обнаружены видимые механические включения, считают забракованными и укладывают в отдельную тару с отметкой «Брак». Проверить на наличие механических включений не менее 10 ампул.

Определение номинального объема и средней массы таблеток (суппозиториев)

I. Объем инъекционных растворов в сосудах должен быть больше номинального (табл 1). Объем заполнения инъекционного раствора в сосудах зависит от вязкости (невязкие и вязкие растворы) и номинального объема. Количество сосудов для контроля заполнения зависит от номинального объема

В сосудах вместимостью до 50 мл наполнение проверяют калиброванным шприцем, в сосудах вместимостью 50 мл и более – калиброванным цилиндром при температуре $(20 \pm 2)^\circ\text{C}$.

Таблица 1. Объем инъекционных растворов в сосудах.

Номинальный объем, мл	Объем заполнения, мл		Количество сосудов для контроля заполнения, шт
	невязкие растворы	вязкие растворы	
1,0	1,10	1,15	20
2,0	2,15	2,25	20
5,0	5,30	5,50	20
10,0	10,5	10,70	10
20,0	20,6	20,90	10
50,0	51,0	51,5	5
Более 50,0	На 2% более номинального	На 3% более номинального	

II. Для определения средней массы таблеток и однородности по массе используют стеклянный или полимерный бюкс известной массы. Среднюю массу таблеток устанавливают взвешиванием вместе 20 таблеток с точностью до 0,001г и рассчитывают по формуле:

$$\bar{m} = \frac{\sum_{i=1}^{20} m - m_{\text{бюкса}}}{20}, \text{ где } \sum_{i=1}^{20} m - \text{суммарная масса 20 таблеток, г.}$$

Для определения отклонения отдельных таблеток от средней массы взвешивают порознь каждую из 20 таблеток с точностью до 0,001 г. Отклонения отдельной таблетки от средней массы рассчитывают в % по формуле:

$$\Delta m_i, \% = \frac{(m_i - \bar{m}) \times 100}{\bar{m}}$$

где: Δm_i - отклонение отдельной испытуемой таблетки от средней массы, %; m_i - масса таблетки, г; \bar{m} - средняя масса таблеток.

Результаты оформить в виде таблицы:

№ п/п	m_i	$m_i - \bar{m}$	$\Delta m_i, \%$
1			
...			
20			

Полученное значение средней массы таблетки оценивают в соответствии с нормативами, приведенными в фармакопейной статье на соответствующую лекарственную форму в разделе «Средняя масса таблетки». Отклонения отдельных таблеток от средней массы (за исключением таблеток, по крытых оболочкой методом наращивания) оценивают, исходя из следующих допустимых пределов:

- для таблеток массой 0,1 г и менее $\pm 10\%$,
- для таблеток массой более 0,1 г и менее 0,3 г $\pm 7,5\%$;
- для таблеток массой 0,3 г и более $\pm 5\%$.

Для таблеток, покрытых оболочкой методом наращивания, масса отдельных таблеток не должна отличаться от средней массы более чем на $\pm 15\%$.

Отклонение отдельных таблеток считается соответствующим требованиям нормативной документации, если все значения отклонения от средней массы укладываются в допустимые пределы или только для двух таблеток превышают соответствующие допустимые пределы, но не более чем в 2 раза.

III. Среднюю массу (или однородность по массе) суппозитория определяют взвешиванием 20 суппозитория с точностью до 0,01г. Расчеты проводят по аналогии с определением средней массы (отклонения в массе) таблеток. Отклонение в массе не должно превышать $\pm 5\%$ и только для суппозитория могут иметь отклонения $\pm 7,5\%$

Распадаемость таблеток и капсул

ОФС.1.4.2.0013.15

Взамен ст. ГФ XI

Испытание предназначено для определения способности таблеток и капсул распадаться в жидкой среде за определенный промежуток времени в условиях, указанных в фармакопейной статье или нормативной документации.

Оборудование. Прибор для определения распадаемости состоит из сборной корзинки, стеклянного сосуда для жидкости вместимостью 1 л, тер-мостатического устройства, поддерживающего температуру жидкости в пре-делах (37 ± 2) °С, и электромеханического устройства, сообщающего корзин-ке возвратно-поступательное движение на расстоянии не менее 50 и не более 60 мм в вертикальной плоскости при частоте 28-32 цикла в 1 мин.

Основную часть прибора составляет сборная корзинка с 6 цилиндрическими стеклянными трубками длиной $77,5 \pm 2,5$ мм с внутренним диаметром $21,85 \pm 1,15$ мм и толщиной стенки $1,9 \pm 0,9$ мм. Трубки поддерживаются в вертикальном положении сверху и снизу двумя накладными пластмассовыми пластинами диаметром 90 ± 2 мм, толщиной $6,75 \pm 1,75$ мм с 6 отверстиями, каждое диаметром 24 ± 2 мм. Отверстия равноудалены от центра пластины и находятся на равном расстоянии друг от друга. К нижней поверхности ниж-ней пластины прикреплена сетка с отверстиями размером $2,0 \pm 0,2$ мм из не-ржавеющей стальной проволоки диаметром $0,615 \pm 0,045$ мм. Пластины удерживаются жестко относительно друг друга вертикальными металличе-скими стержнями по окружности. Еще один металлический стержень при-креплен к центру верхней пластины, что позволяет прикрепить корзинку к механическому устройству, которое может поднимать и опускать ее. Время, требующееся для движения вверх, равно времени движения вниз; изменение направления движения происходит плавно.

Корзинка движется вертикально вдоль оси. Не должно быть заметного смещения оси в горизонтальной плоскости.

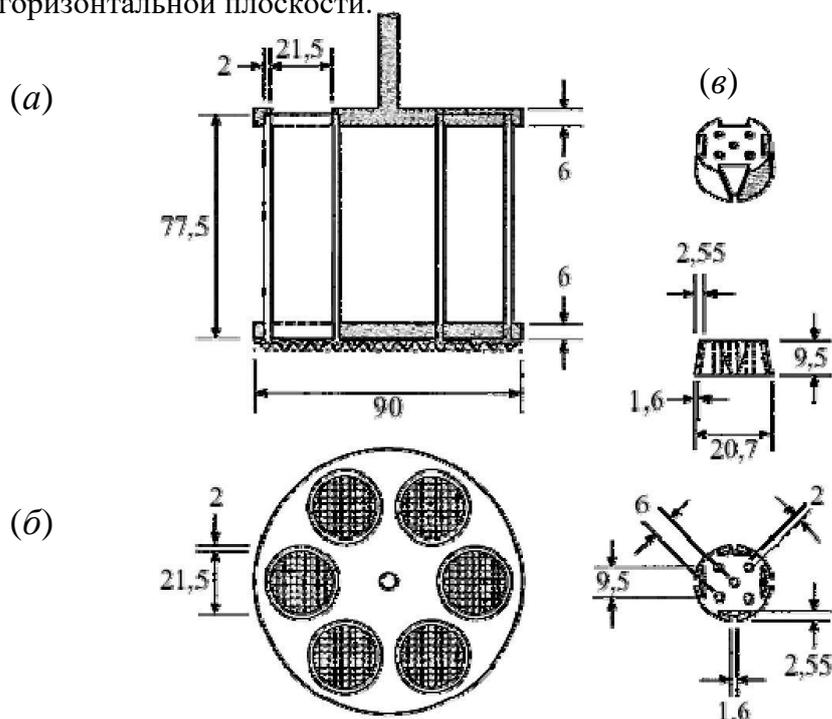


Рисунок – Устройство и размеры составных частей для таблеток и капсул

Размеры указаны в миллиметрах

а – корзинка; б – сетчатое дно-подставка корзинки; в – диск

В конструкции прибора предусмотрено использование дисков. При этом каждая стеклянная трубка снабжается диском цилиндрической формы диаметром $20,7 \pm 0,15$ мм и высотой $9,5 \pm 0,15$ мм (рисунок, в), изготовленным из прозрачной пластмассы с плотностью от 1,18 до 1,20 г/см³. В диске просверлены 5 параллельных отверстий диаметром $2,0 \pm 0,1$ мм; одно из них расположено в центре диска, остальные 4 – равномерно по кругу радиусом $6,0 \pm 0,2$ мм от центра диска. На боковой поверхности диска вырезаны 4 выемки трапециевидной симметричной формы, практически перпендикулярные верхней и нижней поверхностям диска. Параллельные стороны выемки совпадают с краями диска и параллельны воображаемой линии, соединяющей два соседних отверстия, расположенных по кругу. Длина параллельной стороны трапеции на нижней поверхности диска составляет $1,6 \pm 0,1$ мм, выемка имеет форму квадрата. Длина параллельной стороны трапеции на верхней поверхности диска составляет $9,4 \pm 0,2$ мм и ее середина находится на расстоянии $2,6 \pm 0,1$ мм от окружности диска. Все поверхности диска гладкие.

Применение дисков оговаривается в фармакопейной статье или нормативной документации.

Корзинку помещают в стакан, высота которого составляет 149 ± 11 мм, внутренний диаметр – 106 ± 9 мм. Объем жидкости должен быть таким, чтобы при подъеме корзинки в крайнее верхнее положение сетка находилась ниже поверхности жидкости не менее чем на 15 мм, а при опускании корзинки в крайнее нижнее положение – на 25 мм выше дна сосуда, и верхние открытые концы стеклянных трубок – над поверхностью жидкости.

Конструкция корзинки может изменяться при условии соблюдения указанных выше требований для стеклянных трубок и проволоочной сетки.

Методика. Для проведения испытания отбирают 18 образцов таблеток (или капсул), если нет других указаний в фармакопейной статье или нормативной документации. В каждую из 6 трубок помещают по одному образцу и, если предписано, диск. Опускают корзинку в сосуд с жидкостью, указанной в фармакопейной статье или нормативной документации, и включают прибор. По истечении установленного времени корзинку вынимают и исследуют состояние таблеток и капсул. Все образцы должны полностью распасться. Если 1 или 2 образца не распались, повторяют испытание на оставшихся 12 образцах. Не менее 16 из 18 образцов должны полностью распасться.

Интерпретация результатов. Образец считается полностью распавшимся, когда кроме фрагментов нерастворимой оболочки таблетки (капсулы), находящихся на сетке или прилипших к нижней поверхности диска, если использовались диски, нет никакого остатка или остаток представляет собой мягкую массу, которая разрушается при легком прикосновении стеклянной палочки. Наличие такого остатка должно быть оговорено в фармакопейной статье или нормативной документации.

ПРОТОКОЛ ИСПЫТАНИЙ №__

от «__» __ г.

Лекарственное средство:
 Серия: _____
 Предприятие-изготовитель, страна:
 Заказчик:
 Нормативный документ:
 Код образца:

Наименование показателей качества по НД	Требования к качеству по нормативному документу	Результаты анализа
Описание		
Подлинность		
Количественное определение:		
Упаковка		
Маркировка		
Хранение		
Срок годности		

ПРЕДСТАВЛЕННЫЙ ОБРАЗЕЦ ПРЕПАРАТА СООТВЕТСТВУЕТ (НЕ СООТВЕТСТВУЕТ) ТРЕБОВАНИЯМ НОРМАТИВНОГО ДОКУМЕНТА ПО ПРОВЕРЕННЫМ ПОКАЗАТЕЛЯМ КАЧЕСТВА

Провизор-аналитик _____

Руководитель лаборатории _____

Журнал

регистрации результатов органолептического, физического и химического контроля внутриаптечной заготовки лекарственных форм, изготовленных по индивидуальным рецептам (требованиям лечебных учреждений), концентратов, полуфабрикатов, тритураций, спирта этилового и фасовки

Дата контроля	№ п/п он же № анализа	№ рецепта или № лечебного учреждения с названием отделения	№ серии ²	Состав лекарственного средства или определяемое вещество (ион). Условное обозначение для лекарственных форм индивидуального приготовления ³	Результаты контроля			Фамилия изготовившего, расфасовавшего	Подпись проверившего	Заключение (удовлетворяет или не удовлетворяет)
					физического и органолептического ⁴	качественного (+) или (-)	полного химического (определение подлинности, формулы расчета, плотность, показатель преломления и пр.)			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Растворимость

ОФС.1.2.1.0005.15

Взамен ГФ XII, ч.1, ОФС 42-0049-07

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

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

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

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

Таблица 1 Обозначения растворимости фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ

Термин	Примерное количество растворителя (мл), необходимое для растворения 1 г вещества
Очень легко растворим	до 1 включительно
Легко растворим	от 1 до 10 включительно
Растворим	от 10 до 30 включительно
Умеренно растворим	от 30 до 100 включительно
Мало растворим	от 100 до 1000 включительно
Очень мало растворим	от 1000 до 10 000 включительно
Практически нерастворим	более 10 000

Вещество считают растворившимся, если в растворе при наблюдении в проходящем свете не обнаруживаются частицы вещества. В растворе могут присутствовать следовые количества физических примесей, например, таких как волокна фильтровальной бумаги.

Для веществ, образующих при растворении опалесцирующие растворы, соответствующее указание должно быть приведено в фармакопейной статье.

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

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

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

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

Условия растворения медленно растворимых веществ указывают в фармакопейных статьях.

Для веществ с неизвестной растворимостью испытание проводят по следующей методике.

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

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

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

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

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

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

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

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

Приложение 6

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Температура плавления

ОФС.1.2.1.0011.15

Взамен ГФ XII, ч.1, ОФС 42-0034-07

Температурой плавления называют температуру, при которой происходит переход вещества из твердого состояния в жидкое.

Для определения температуры плавления в зависимости от физических свойств вещества применяют капиллярный метод (метод 1), открытый капиллярный метод (метод 2), метод мгновенного плавления (метод 3) и метод каплепадения (метод 4). Для твердых веществ, легко превращаемых в порошок, применяют методы 1 и 3, для аморфных веществ, не растирающихся в порошок и плавящихся ниже температуры кипения воды (таких как жиры, воск, парафин, вазелин, смолы), – методы 2 и 4.

Для веществ, не устойчивых при нагревании, определяют температуру разложения. Температурой разложения называют температуру, при которой происходит резкое изменение физического состояния или окраски вещества (вспенивание, побурение).

Для определения температуры плавления используют описанные ниже приборы и методы. Для калибровки приборов используют подходящие для этих целей стандартные вещества, имеющие температуру плавления, близкую к температуре плавления испытуемого вещества.

Капиллярный метод Температура плавления, определенная капиллярным методом, представляет собой температуру, при которой последняя твердая частичка уплотненного столбика вещества в капилляре переходит в жидкую фазу.

Прибор 1. Составными частями прибора являются:

стеклянный сосуд, содержащий жидкость (например, воду, вазелиновое или силиконовое масло), используемый в качестве бани и оснащенный подходящим устройством для нагрева. Жидкость в бане следует выбирать в зависимости от требуемой температуры;

устройство для перемешивания, обеспечивающее однородность температуры внутри бани;

подходящий термометр с ценой деления не более 0,5 °С. Разность между верхним и нижним делениями термометра в области измеряемой температуры – не более 100 °С;

запаянные с одного конца капилляры из нейтрального прочного стекла диаметром от 0,9 до 1,1 мм, толщиной стенок от 0,10 до 0,15 мм и длиной 10 см.

Прибор 2. Составными частями прибора являются:

круглодонная колба из термостойкого стекла вместимостью от 100 до 150 мл; длина горла колбы 20 см; диаметр горла – от 3 до 4 см;

пробирка из термостойкого стекла, вставленная в колбу и отстоящая от дна колбы на расстоянии 1,0 см; диаметр пробирки от 2,0 до 2,5 см;

термометр ртутный стеклянный укороченный с ценой деления 0,5 °С, вставленный во внутреннюю пробирку так, чтобы конец его отстоял от дна пробирки на 1,0 см;

источник нагрева (газовая горелка, электрический обогрев);

запаянные с одного конца капилляры из нейтрального прочного стекла диаметром от 0,9 до 1,1 мм, толщиной стенок от 0,10 до 0,15 мм и длиной от 6 до 8 см.

Колбу наполняют на $\frac{3}{4}$ объема соответствующей жидкостью:

- вазелиновое масло или жидкие силиконы; серная кислота концентрированная – для веществ с температурой плавления от 80 до 260 °С;
- раствор калия сульфата в серной кислоте концентрированной (3:7 по массе) – для веществ с температурой плавления выше 260 °С;
- вода очищенная – для веществ с температурой плавления ниже 80 °С.

Примечания.

1. Стекланные трубки, из которых вытягивают капилляры, должны быть вымыты и высушены.
2. При приготовлении раствора калия сульфата в серной кислоте концентрированной смесь кипятят в течение 5 мин при энергичном перемешивании. При недостаточном перемешивании могут образоваться 2 слоя, в результате чего может произойти закипание смеси, приводящее к взрыву.

Прибор 3. Прибор для определения температуры плавления с диапазоном измерений в пределах от 20 до 360 °С с электрическим обогревом типа ПТП или типа ПТП-М (рис. 1) с диапазоном измерений в пределах от 20 до 340 °С.

Составными частями прибора являются:

- основание со щитком управления и номограммой;
- стеклянный блок-нагреватель, обогрев которого осуществляется константановой проволокой, навитой бифилярно;
- оптическое приспособление;
- приспособление для установки термометра;
- приспособление для установки капилляров;
- термометр укороченный с ценой деления 0,5 °С;
- источник нагрева (электрический обогрев);
- капилляры длиной 20 см для прибора типа ПТП; капилляры длиной 8 см для прибора типа ПТП-М.

Принцип действия прибора основан на температурном воздействии на исследуемые вещества в вертикально установленных капиллярах, запаянных с нижнего конца.

Допускается применение других приборов, использующих капиллярный метод, если точность и правильность измерений будут не хуже, чем в случае применения приборов, описанных выше.

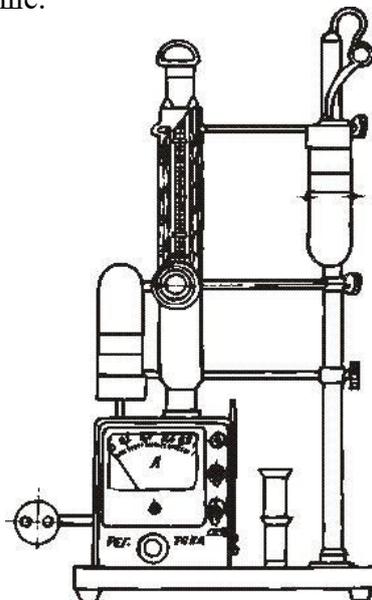


Рисунок 1– Прибор ПТП-М для определения температуры плавления

Методика. Если нет других указаний в фармакопейной статье, тонкоизмельченное в порошок вещество сушат или при температуре от 100 до 105 °С в течение 2 ч или в эксикаторе над серной кислотой в течение 24 ч, или в вакууме над безводным силикагелем в течение 24 ч.

Достаточное количество вещества помещают в капилляр до получения уплотненного столбика высотой около 5 мм. Необходимое уплотнение вещества при заполнении капилляра можно получить, если его несколько раз бросить запаянным концом вниз в стеклянную трубку длиной 0,5 - 1,0 м, поставленную вертикально на стекло. Капилляр с веществом сохраняют до начала определения в эксикаторе.

Повышают температуру в бане (приборе). При температуре приблизительно на 10 °С ниже предполагаемой температуры плавления регулируют нагрев прибора так, чтобы скорость подъема температуры на протяжении всего испытания составляла около 1 °С в мин. Когда температура достигнет значения на 5 □ 10 °С ниже предполагаемой температуры плавления, капилляр с веществом прикрепляют к термометру так, чтобы его запаянный конец находился на уровне центра шарика термометра, и помещают в прибор.

Продолжают нагревание со скоростью:

- для устойчивых при нагревании веществ при определении температуры плавления ниже 100 °С – со скоростью от 0,5 до 1,0 °С в 1 мин;
- при определении температуры плавления от 100 до 150 °С – от 1,0 до 1,5 °С в 1 мин;
- при определении температуры плавления выше 150 °С – от 1,5 до 2,0 °С в 1 мин;
- для неустойчивых при нагревании веществ от 2,5 до 3,5 °С в 1 мин.

Отмечают температуру, при которой последняя твердая частичка перейдет в жидкую фазу.

Проводят не менее двух определений. За температуру плавления принимают среднее арифметическое значение нескольких определений, проведенных в одинаковых условиях и отличающихся друг от друга не более чем на 1 °С.

Примечание. Во время определения температуры плавления колба и пробирка должны быть открыты.

2. Открытый капиллярный метод

Используют стеклянный капилляр, открытый с обоих концов, длиной около 80 мм, наружным диаметром от 1,4 до 1,5 мм и внутренним диаметром от 1,0 до 1,2 мм.

Вещество, предварительно подготовленное, как указано в фармакопейной статье, помещают в каждый из 5 капилляров в количестве, достаточном для формирования в каждом капилляре столбика высотой около 10 мм. Капилляры оставляют на определенное время при температуре, указанной в фармакопейной статье.

Прикрепляют один из капилляров к термометру с ценой деления 0,2 °С таким образом, чтобы вещество находилось около шарика термометра. Термометр с прикрепленным капилляром помещают в стакан таким образом, чтобы расстояние между дном стакана и нижней частью шарика термометра составляло 1 см. Стакан наполняют водой до высоты слоя 5 см.

Повышают температуру воды со скоростью 1 °С в мин.

За температуру плавления принимают температуру, при которой вещество начинает подниматься по капилляру. В тех случаях, когда столбик вещества не поднимается в капилляре, за температуру плавления принимают температуру, при которой столбик вещества в капилляре становится прозрачным.

Повторяют эту операцию с 4 другими капиллярами и рассчитывают результат как среднее арифметическое из 5 значений. Расхождение между всеми значениями не должно превышать 1 °С.

3. Метод мгновенного плавления

Прибор. Прибор состоит из металлического блока, изготовленного из материала, обладающего высокой теплопроводностью и не взаимодействующего с испытуемым веществом, например, из латуни. Верхняя поверхность блока должна быть плоской и тщательно отполированной. Блок равномерно нагревают по всей массе газовой горелкой с микрорегулировкой или электрическим нагревателем с тонкой регулировкой. Блок имеет

достаточно широкую цилиндрическую полость для размещения термометра, столбик ртути которого должен находиться в одном и том же положении, как при калибровке, так и при определении температуры плавления испытуемого вещества. Цилиндрическая полость размещена параллельно отполированной верхней поверхности блока на расстоянии около 3 мм от нее.

Методика. Блок быстро нагревают до температуры, которая на 10 °С ниже предполагаемой температуры плавления, и затем устанавливают скорость нагрева около 1 °С в минуту. Несколько частичек тонкоизмельченного в порошок вещества, высушенного в вакууме над безводным силикагелем в течение 24 ч, бросают через равные промежутки времени на поверхность блока в непосредственной близости от шарика термометра, очищая поверхность после каждого испытания. Записывают температуру t_1 , при которой вещество плавится мгновенно при соприкосновении с металлом. Останавливают нагрев. Во время охлаждения через равные промежутки времени бросают несколько частичек вещества на поверхность блока, очищая ее после каждого испытания. Записывают температуру t_2 , при которой вещество прекращает мгновенно плавиться при соприкосновении с металлом.

Температуру плавления ($T_{пл.}$) рассчитывают по формуле:

$$T_{пл.} = \frac{t_1 + t_2}{2},$$

где t_1 – первое значение температуры; t_2 – второе значение температуры.

4. Метод каплепадения

В данном методе определяют температуру, при которой в условиях, приведенных ниже, первая капля расплавленного испытуемого вещества падает из чашечки.

Прибор. Прибор состоит из двух металлических гильз (A и B), соединенных посредством резьбы. Гильза (A) прикреплена к ртутному термометру. В нижней части гильзы (B) с помощью двух уплотнителей (G) свободно закреплена металлическая чашечка (D). Точное положение чашечки определяется фиксаторами (E) длиной 2 мм, которые используются также для центровки термометра. Отверстие (B) в стенке гильзы (B) предназначено для выравнивания давления. Отводящая поверхность чашечки должна быть плоской, а края выходного отверстия расположены под прямым углом к поверхности. Нижняя часть ртутного термометра имеет форму и размер, как показано на рис.2. Термометр градуирован от 0 до 110 °С и расстояние на шкале в 1 мм соответствует разности температур в 1 °С. Ртутный шарик термометра имеет диаметр $(3,5 \pm 0,2)$ мм и высоту $(6,0 \pm 0,3)$ мм. Прибор устанавливают по оси пробирки длиной около 200 мм и наружным диаметром около 40 мм.

Прибор прикрепляют к пробирке с помощью пробки, в которую вставлен термометр и которая имеет боковую прорезь. Отверстие чашечки должно находиться на расстоянии около 15 мм от дна пробирки. Все устройство погружают в стакан вместимостью около 1 л, заполненный водой. Дно пробирки должно находиться на расстоянии около 25 мм от дна стакана. Уровень воды должен достигать верхней части гильзы (A). Для равномерного распределения температуры в стакане используют мешалку.

Методика. Заполняют чашечку до краев нерасплавленным испытуемым веществом, если нет других указаний в фармакопейной статье. Избыток вещества удаляют с обеих сторон шпателем. После соединения

гильз (A) и (B) проталкивают чашечку внутрь на ее место в гильзе (B) до упора. Удаляют шпателем вещество, выдавленное термометром. Прибор помещают на водяную баню, как описано выше. Водяную баню нагревают до температуры примерно на 10 °С ниже предполагаемой температуры плавления и устанавливают скорость нагрева около 1 °С в минуту. Отмечают температуру падения первой капли. Проводят не менее трех определений, каждый раз с новым образцом вещества. Разность между показаниями не должна превышать 3 °С. Рассчитывают среднее арифметическое из полученных значений.

Рисунок 2 □ Прибор для определения температуры каплепадения. Размеры приведены в мм

