

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
**«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»**
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



1920

Кафедра фармации

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОГО РЯДА**

**Учебно-методическое пособие для студентов среднего профессионального
образования, обучающихся по специальности 33.02.01 «Фармация» по контролю
качества лекарственных препаратов**

КРАСНОДАР - 2025 г

УДК 615.3:378.16
ББК 52.82
Ф24

Составитель – сотрудник кафедры фармации ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России:

Давитавян Н.А. – доцент кафедры фармации ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, кандидат фармацевтических наук, доцент;

Учебно-методическое пособие для студентов среднего профессионального образования, обучающихся по специальности 33.02.01 «Фармация» по контролю качества лекарственных препаратов. – Краснодар: ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, 2024. – 85с.

Рецензенты:

Литвинова Т.Н. - доктор педагогических наук, профессор кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России;

Якуба Ю.Ф. – доктор химических наук, доцент, ведущий научный сотрудник, заведующий информационно-аналитической лабораторией, ФГБНУ СКФНЦСВВ.

Учебно-методическое пособие составлено в соответствии с ФГОС СПО, учебным планом по специальности 33.02.01 – фармация и рабочей программой по дисциплине «Контроль качества лекарственных препаратов» (Краснодар, 2023 г.) и предназначено для студентов среднего профессионального образования, обучающихся по специальности «Фармация».

Рекомендовано к изданию кафедрой фармации ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, протокол № 13 от «27» июня 2025 г.

УДК 615.3:378.16
ББК 52.82
Ф24
Давитавян Н.А.

Оглавление

1. Предисловие	5
2. Введение	7
3. Модуль . «Фармацевтический анализ лекарственных средств класса арилалкиламинов, циклопентанпергидрофенантрена, терпенов и статинов»	8
3.1. Тема занятия «Фармацевтический анализ лекарственных средств класса арилалкиламинов»	8
3.2. Тема занятия «Стероидные гормоны и их синтетические аналоги. Сердечные гликозиды (карденолиды)»	10
3.3. Тема занятия «Фармацевтический анализ терпенов. Циклогексенизопреноидные и циклогексанолэтиленгидриндановые витамины. Статины»	20
3.4. Защита модуля «Защита модуля «Фармацевтический анализ лекарственных средств класса арилалкиламинов, циклопентанпергидрофенантрена, терпенов и статинов»	26
3.5. Тестовые задания к модулю «Фармацевтический анализ лекарственных средств класса арилалкиламинов, циклопентанпергидрофенантрена, терпенов и статинов»	27
3.6. Ответы к тестовым заданиям для самоподготовки	34
3.7. Тема занятия «Кислородсодержащие гетероциклы. Фармацевтический анализ лекарственных средств, производных фурана и бензофурана»	35
3.8. Тема занятия «Кислородсодержащие гетероциклы. Фармацевтический анализ лекарственных средств, производных бензопирана»	40
3.9. Тема занятия «Азотсодержащие и серосодержащие гетероциклы. Фармацевтический анализ лекарственных средств, производных пиррола, тетрагидропиррола, пирролизидина, тиофена»	48
3.10. Тема занятия «Азотсодержащие и серосодержащие гетероциклы. Азотсодержащие гетероциклы. Фармацевтический анализ лекарственных средств, производных индола»	50
3.11. Тема занятия «Азотсодержащие гетероциклы. Фармацевтический анализ лекарственных средств, производных пиразола»	53

3.12. Тема занятия «Азотсодержащие гетероциклы. Фармацевтический анализ лекарственных средств, производных имидазола. Производные 1,2,4-триазола»	60
3.13. Тема занятия «Анализ лекарственных средств, производных пиперидина, пиперазина, пиридина, дигидропиридина»	66
3.14. Тема занятия «Азотсодержащие гетероциклы. Фармацевтический анализ лекарственных средств, производных тропана»	74
3.15. Тема занятия «Азотсодержащие гетероциклы. Фармацевтический анализ лекарственных средств, производных хинолина и хинуклидина»	76
3.16. Тема занятия «Азотсодержащие гетероциклы. Фармацевтический анализ лекарственных средств, производных изохинолина и хиназолина»	83
5. Список рекомендуемой литературы	89
6. Приложение	91

ПРЕДИСЛОВИЕ

Учебно-методическое пособие «Фармацевтический анализ лекарственных средств карбоциклического и гетероциклического ряда» составлено для оказания помощи студентам среднего профессионального образования, обучающимся по специальности «Фармация» при подготовке к практическим занятиям и выполнению самостоятельной работы по контролю качества лекарственных препаратов.

Каждый модуль, посвященный фармацевтическому анализу определенной группы лекарственных средств, включает общую схему исследования:

- ✓ изучение физических свойств лекарственных средств;
- ✓ изучение общих и специфических реакций подлинности рассматриваемой группы лекарственных средств;
- ✓ проведение анализа готовых лекарственных средств;
- ✓ составление заключения по результатам проделанного анализа.

Изучение обучающимися перечисленных выше модулей контроля качества лекарственных препаратов специализирует их как будущих фармацевтов, развивает у них профессиональное химическое мышление, обеспечивает знание и понимание основных методов анализа, используемых в контроле качества лекарственных средств.

Для самоподготовки обучающихся в учебно-методическом пособии представлены общие вопросы, касающиеся изучения теоретических основ подтверждения подлинности, доброкачественности и количественного определения лекарственных средств карбоциклической и гетероциклической природы; взаимосвязи между химической структурой, свойствами и фармакологическим действием лекарственных средств; способов получения; хранения и применения их в медицинской практике. Наряду с теоретическими вопросами в учебно-методическом пособии приведены ситуационные задачи, типовые тестовые задания и список литературы.

Сведения, изложенные в учебно-методическом пособии, способствуют формированию у обучающихся общепрофессиональных компетенций,

направленных на использование основных биологических, физико-химических, химических, математических методов для разработки, исследований и экспертизы лекарственных средств.

ВВЕДЕНИЕ

Фармацевтический анализ лекарственных средств карбоциклической и гетероциклической природы – важнейший раздел специальной фармацевтической химии, основной задачей которого является формирование общепрофессиональных и профессиональных компетенций, необходимых для деятельности провизора в области организации и осуществления контроля качества лекарственных средств с учетом современных достижений физико-химических и медико-биологических наук. В основу практических занятий, посвященных фармацевтическому анализу лекарственных средств карбоциклического и гетероциклического ряда положен принцип самостоятельной аудиторной работы обучающихся, требующий предварительной теоретической подготовки. В этой связи, в данном учебно-методическом пособии приведен перечень вопросов к текущим занятиям, к контрольной работе, а также ситуационные задачи и тестовые задания по соответствующим модулям.

Данное пособие способствует закреплению у студентов теоретических знаний и развитию практических навыков по фармацевтическому анализу карбоциклических и гетероциклических лекарственных средств, исходя из их структурных особенностей, посредством современных химических, физических и физико-химических методов в условиях фармацевтических организаций. Учебно-методическое пособие «Фармацевтический анализ лекарственных средств карбоциклического и гетероциклического ряда» позволит совершенствовать у обучающихся профессиональные и общепрофессиональные компетенции в области контроля качества лекарственных средств. Наряду с этим, уровень освоения практических знаний студентами осуществляется также посредством решения ситуационных задач и тестовых заданий.

Таким образом, выполнение вышеперечисленных практических работ способствует закреплению у студентов теоретических знаний, практических навыков, а также развивает компетенции в области экспертизы и фармацевтического анализа лекарственных средств карбоциклической и гетероциклической природы.

Модуль «Фармацевтический анализ лекарственных средств, производных гетероциклических соединений»

Тема 1 «Фармацевтический анализ лекарственных средств класса арилалкиламинов»

Цель занятия: изучить теоретические основы и получить практические навыки определения подлинности, доброкачественности и количественного определения арилалкиламинов, оксифенилалкиламинов и их производных, йодированных производных ароматических и арилалифатических аминокислот, используемых в медицинской и фармацевтической практике.

Знать теоретические основы проведения фармацевтического анализа арилалкиламинов, оксифенилалкиламинов и их производных, йодированных производных ароматических и арилалифатических аминокислот, включающего детерминацию подлинности, чистоты и количественного определения; их химические формулы и свойства, области применения в современной медицине и фармации; правила хранения.

Уметь проводить общие реакции на подлинность, испытания на чистоту и допустимые пределы примесей, количественный анализ арилалкиламинов, оксифенилалкиламинов и их производных, йодированных производных ароматических и арилалифатических аминокислот, расчеты количественного содержания и формулировать заключение о соответствии лекарственных средств требованиям НД по результатам фармацевтического анализа.

Владеть навыками работы на приборах, используемых в фармацевтическом анализе арилалкиламинов, оксифенилалкиламинов и их производных, йодированных производных ароматических и арилалифатических аминокислот.

Объекты анализа: пропранолола гидрохлорид, адреналина гидрохлорид.

Контрольные вопросы и ситуационные задачи по изучаемой теме:

1. Иодсодержащие органические соединения. Тиреоидин - препарат гормона щитовидной железы. Синтетические аналоги (трийодтиронина гидрохлорид, тироксин), стимулирующие функцию щитовидной железы. Способы получения. Методы фармацевтического анализа. Хранение и применение в медицинской практике.
2. Фенилалкиламины и их производные. Допамин (дофамин). Эфедрина гидрохлорид, адреналин и норадреналин, их соли. Изадрин, фенотерол,

сальбутамол, верапамил. Способы получения. Методы фармацевтического анализа. Хранение и применение в медицинской практике.

3. Производные замещенных гидроксипропаноламинов (бета-адреноблокаторы): пропранолола гидрохлорид (Анаприлин), атенолол, тимолол, флуоксетин (Прозак). Способы получения. Методы фармацевтического анализа. Хранение и применение в медицинской практике.

4. Гидроксифенилалкилатические аминокислоты: леводопа и метилдопа. Способы получения. Методы фармацевтического анализа. Хранение и применение в медицинской практике.

5. Аминодибромфенилалкиламины: бромгексина гидрохлорид, амброксола гидрохлорид. Способы получения. Методы фармацевтического анализа. Хранение и применение в медицинской практике.

6. Метод сжигания в колбе с кислородом. Характеристика метода.

7. Кислотно-основное титрование в неводной среде. Характеристика метода.

8. Рассчитайте содержание адреналина гидротартрата в растворе для инъекций, если 5,0 мл препарата довели до метки водой в мерной колбе вместимостью 100,0 мл. Оптическая плотность 10,0 мл полученного раствора, подвергнутого соответствующей обработке, составила при 530 нм 0,420. Оптическая плотность 10,0 мл стандартного образца, содержащего 0,000091 г/мл, в аналогичных условиях равна 0,432.

9. Точную массу адреналина 0,0394 г растворили в 0,01 М растворе кислоты хлористоводородной и довели объем раствора до метки в мерной колбе вместимостью 100 мл. Соответствует ли препарат требованиям НД на чистоту (примесь адреналона), если его оптическая плотность при длине волны 310 нм составила 0,112? НД допускает для 0,05% раствора величину оптической плотности 0,1.

10. Рассчитайте удельный показатель поглощения норадреналина гидротартрата, если оптическая плотность 0,005 % водного раствора при длине волны 279 нм в кювете с толщиной слоя 1 см равна 0,450. Сравните полученное значение с требованием ГФ и сделайте заключение о качестве лекарственного средства (удельный показатель поглощения при длине волны 279 нм от 76 до 84).

11. Соответствует ли адреналина гидротартрат требованиям ФС по значению удельного показателя поглощения (должен иметь значения от 78 до 82), если оптическая плотность 0,005% раствора адреналина гидротартрата в 0,01 моль/л растворе хлористоводородной кислоты при 279 нм и толщине кюветы 9,9 мм равна 0,389.

ЗАНЯТИЕ 1

Задание 1. Провести сравнительный анализ количественного содержания пропранолола гидрохлорида в таблетированной форме методами спектрофотометрии и нейтрализации. Результаты проведенного анализа оформить в виде протокола.

Методика спектрофотометрического определения: Точную навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 20 мг пропранолола гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл этанола 96 %, перемешивают до полного растворения и доводят объем тем же растворителем до метки, раствор фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. 10,0 мл фильтрата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора этанолом 96 % до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора пропранолола гидрохлорида относительно растворителя на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 290 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Удельный показатель поглощения СО пропранолола гидрохлорида при длине волны 290 нм равен 206.

Методика количественного определения пропранолола гидрохлорида методом нейтрализации: 0,1 г порошка растертых таблеток пропранолола гидрохлорида взбалтывают с 10 мл предварительно нейтрализованного этанола 96 % и осуществляют титрование 0,1М раствором натрия гидроксида.

Тема 2 «Стероидные гормоны и их синтетические аналоги. Сердечные гликозиды (карденолиды)»

Цель занятия: изучить теоретические основы и получить практические навыки определения подлинности, доброкачественности и количественного определения стероидных гормонов и сердечных гликозидов, используемых в медицинской и фармацевтической практике.

Знать теоретические основы проведения фармацевтического анализа стероидных гормонов и сердечных гликозидов, включающего детерминацию подлинности, чистоты и количественного определения; их химические формулы и свойства, области применения в современной медицине и фармации; правила хранения.

Уметь проводить общие реакции на подлинность, испытания на чистоту и допустимые пределы примесей, количественный анализ стероидных гормонов и сердечных гликозидов, расчеты количественного содержания и формулировать заключение о соответствии лекарственных средств требованиям НД по результатам фармацевтического анализа.

Владеть навыками работы на приборах, используемых в фармацевтическом анализе стероидных гормонов и сердечных гликозидов.

Объекты анализа: преднизолон, этинилэстрадиол, прогестерон, прегнин, коргликон.

Контрольные вопросы и ситуационные задачи по изучаемой теме:

1. Кортикостероиды. Современное состояние и развитие химии кортикостероидов как лекарственных веществ. Дезокискортикостерона ацетат, гидрокортизон, преднизолон, дексаметазон, флюоцинолона ацетонид. Способы получения кортикостероидов. Методы фармацевтического анализа. Хранение и применение в медицинской практике.
2. Гестагены и их синтетические аналоги. Прогестерон, норкулот, депо-провера. Способы получения гестагенов. Методы фармацевтического анализа. Хранение и применение в медицинской практике.
3. Андрогены, анаболические стероиды, антиандрогены, миорелаксанты. Андрогенные гормоны как лекарственные средства: тестостерона пропионат, метилтестостерон. Связь между строением и биологическим действием. Биологические предпосылки получения полусинтетических лекарственных веществ с анаболическим действием: метандростенолон, метиландростендиол, феноболлин, ретаболил. Ципротерона ацетат. Пипекурония бромид. Методы фармацевтического анализа. Хранение и применение в медицинской практике.
4. Эстрогены. Эстрон и эстрадиол как лекарственные вещества. Зависимость между строением и биологическим действием. Предпосылки для получения производных эстрадиола: этинилэстрадиол, эфиры эстрадиола. Синтетические аналоги эстрогенов нестероидной структуры: синэстрол, диэтилстильбэстрол. Способы получения эстрогенов. Методы фармацевтического анализа. Хранение и применение в медицинской практике.
5. Современное представление о строении сердечных гликозидов. Классификация карденолидов. Вещества ряда дигитоксигенина (дигитоксин, ацетилдигитоксин, дигоксин) и строфантинина (строфантин К), гликозиды ландыша (коргликон). Способы получения. Стандартизация сердечных гликозидов. Биологические и физико-химические методы количественной оценки активности сердечных гликозидов. Факторы, влияющие на стабильность.
6. Рассчитайте содержание кортизона ацетата в таблетках, если навеску порошка растертых таблеток массой 0,1157 г растворили в этаноле в мерной колбе вместимостью 100 мл, отфильтровали от таблеточной массы. 5 мл полученного раствора довели этанолом до метки в мерной колбе вместимостью 100 мл. Оптическая плотность полученного раствора при 238 нм в кювете с толщиной слоя 1 см равна 0,520. Удельный показатель поглощения стандартного образца кортизона ацетата в тех же условиях равен 390. Средняя масса одной таблетки – 0,2140 г.

7. Рассчитайте содержание метилтестостерона в таблетках, если 0,0512 г порошка растертых таблеток растворили в мерной колбе вместимостью 50 мл (раствор А). Оптическая плотность раствора, полученная доведением 10 мл раствора А до метки в мерной колбе вместимостью 50 мл, при 241 нм в кювете с толщиной слоя 1 см составила 0,525. Удельный показатель поглощения стандартного образца метилтестостерона в тех же условиях равен 535. Масса 20 таблеток 2,0800 г.

8. Дайте заключение о качестве синэстрола ($M=270,37$ г/моль) по количественному определению с учетом требований ГФ (должно быть синэстрола в препарате не менее 98,5%), если на навеску 0,4988 г для ацетилирования взято 5 мл раствора уксусного ангидрида в пиридине, а на титрование избытка ангидрида и выделившийся уксусной кислоты израсходовалось 17,60 мл 0,5 моль/л раствора натрия гидроксида с $K=1,0013$. На контрольный опыт пошло 24,88 мл титранта.

9. Рассчитайте содержание тестостерона пропионата в растворе для инъекций, если 0,5 мл препарата довели до метки спиртом этиловым в мерной колбе вместимостью 50,0 мл. Оптическая плотность 1,0 мл полученного раствора, подвергнутого соответствующей обработке, составила 0,44. Измеренная в аналогичных условиях оптическая плотность 0,2 мл стандартного образца тестостерона пропионата, содержащего 0,0005 г/мл препарата, составила 0,46.

10. Рассчитайте интервал возможных значений угла вращения 0,5 % раствора кортизона ацетата в ацетоне, если удельное вращение должно быть согласно ГФ от $+178^{\circ}$ до $+194^{\circ}$. Длина кюветы 20 см.

11. Рассчитайте удельный показатель поглощения и оцените качество дигитоксина, если навеску дигитоксина массой 0,0201 г растворили в 50 мл этанола, 5 мл этого раствора перенесли в мерную колбу на 50 мл и довели спиртом до метки. К 5 мл полученного раствора прибавляли 5 мл пикрата натрия. Средняя оптическая плотность полученного раствора при 495 нм равна 0,440, толщина кюветы 10 мм. Удельный показатель поглощения должен быть 215-235. Содержание дигитоксина в препарате должно быть не менее 99,8%.

12. Рассчитайте количественное содержание и оцените качество целанида, если навеску целанида массой 0,0099 г растворили в 50 мл этанола, к 0,5 мл полученного раствора прибавили 4,5 мл воды и измерили оптическую плотность при 222 нм в кювете с толщиной 10 мм. Средняя оптическая плотность раствора равна 0,286, удельный показатель поглощения при 222 нм равен 140. Содержание целанида в препарате должно быть не менее 99,0%.

13. Рассчитайте содержание целанида (%) в субстанции. Методика определения: около 0,025 г препарата (точная навеска) растворяют в 95% спирте в мерной колбе вместимостью 50 мл, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают. 5 мл этого раствора помещают в

мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят раствор тем же спиртом до метки. 10 мл полученного раствора перемешивают в колбе вместимостью 50 мл, прибавляют 15 мл щелочного раствора пикриновой кислоты, перемешивают и оставляют на 20 мин в темном месте. Измеряют оптическую плотность этого раствора на спектрофотометре при длине волны 495 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве контрольного раствора используют смесь 15 мл щелочного раствора пикриновой кислоты и 10 мл 95% спирта. Параллельно измеряют оптическую плотность приготовленного аналогичным образом раствора рабочего стандартного образца целанида. Точная навеска субстанции – 0,0255 г. Точная навеска стандартного образца – 0,0265 г. Оптическая плотность испытуемого раствора – 0,450. Оптическая плотность раствора рабочего стандартного образца – 0,465.

ЗАНЯТИЕ 1

Задание 1. Изучить подлинность стероидных гормонов и сердечных гликозидов.

1.1. Общие реакции карденолидов и стероидных гормонов, обусловленные наличием стероидного ядра (коргликон, кортизона ацетат, гидрокортизон, преднизон, преднизолон, метилтестостерон, тестостерона пропионат, этинилэстрадиол).

1.1.1. 2 мг препарата растворяют в 2 мл концентрированной кислоты серной. Наблюдают окраску, а через 20 минут флюоресценцию в УФ – свете. Прибавляют 5 мл очищенной воды, встряхивают. Определяют окраску и флюоресценцию.

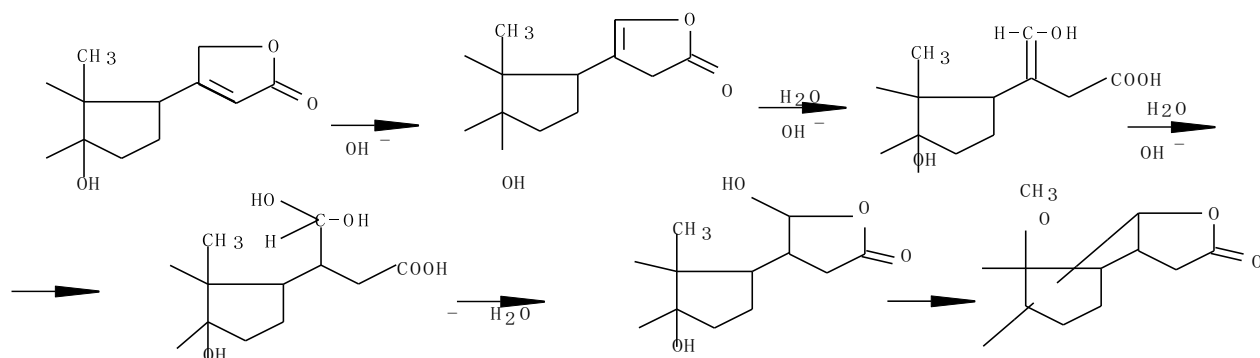
1.1.2. 2 мг препарата растворяют в 2 мл концентрированной кислоты серной. Прибавляют 3 мл воды, встряхивают. Наблюдают окраску и флюоресценцию. После охлаждения раствора прибавляют 3 мл хлороформа, встряхивают. Определяют окраску верхнего и нижнего слоев.

1.1.3. 2 мг препарата растворяют в 1 мл уксусного ангидрида. Раствор осторожно вливают в пробирку с 1 мл концентрированной кислоты серной. Слой уксусного ангидрида приобретает желтовато-зеленое окрашивание (реакция Либермана - Бурхардта).

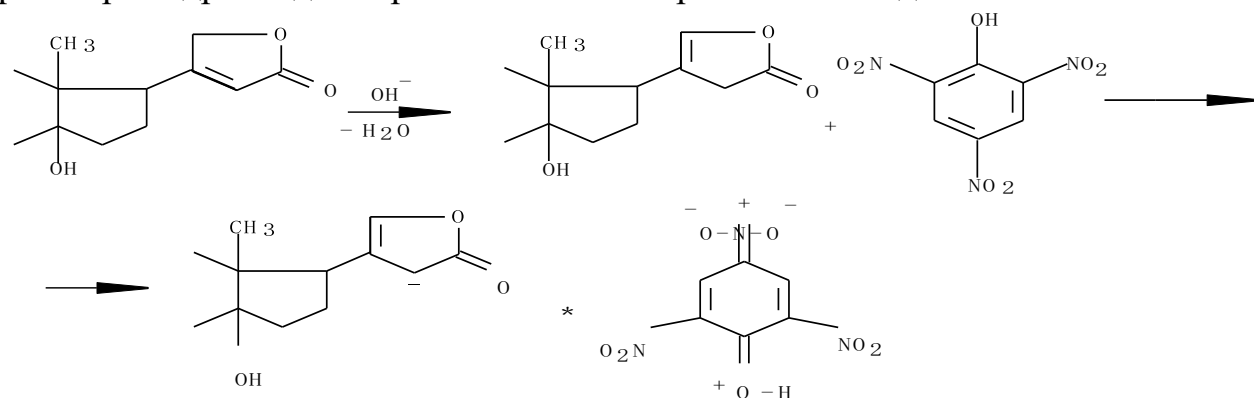
1.2. Определение подлинности карденолидов.

1.2.1. Реакции, обусловленные наличием пятичленного лактонного кольца.

Реакция Легаля. К 1-2 мг препарата в 1 мл 95 % спирта прибавляют 1 мл нитропруссид натрия и 1-2 капли раствора натрия гидроксида. Появляется красное окрашивание, которое затем исчезает.



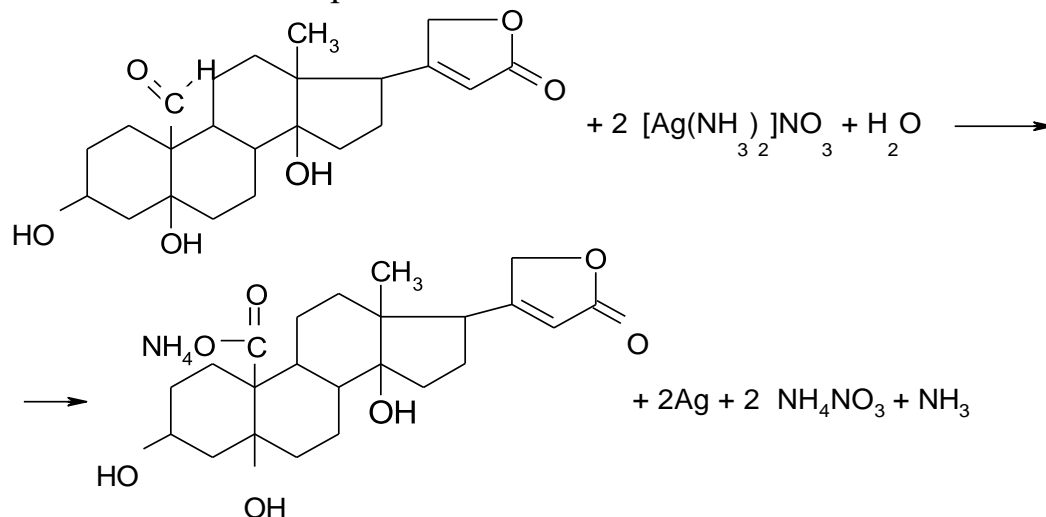
Реакция Бальета. К нескольким каплям раствора препарата прибавляют по 1 капле насыщенного раствора пикриновой кислоты и 30% раствора гидроксида натрия. Появляется оранжевый осадок.



Реакция Раймонда. К раствору 2 мг препарата в 1 мл 2% раствора метадинитробензола в 50% спирте и 2 капли раствора натрия гидроксида. Появляется фиолетовое окрашивание, которое со временем исчезает.

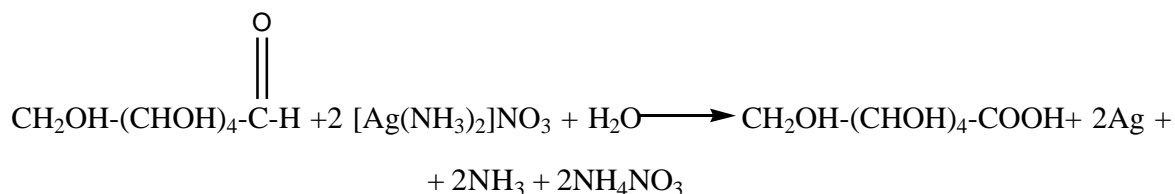
1.2.2. Реакция, обусловленные наличием альдегидной группы (гликозиды группы строфанта).

К нескольким каплям раствора препарата прибавляют 2-3 капли раствора гидроксида аммония и 1-2 капли раствора нитрата серебра. Нагревают. Появляется черный осадок.



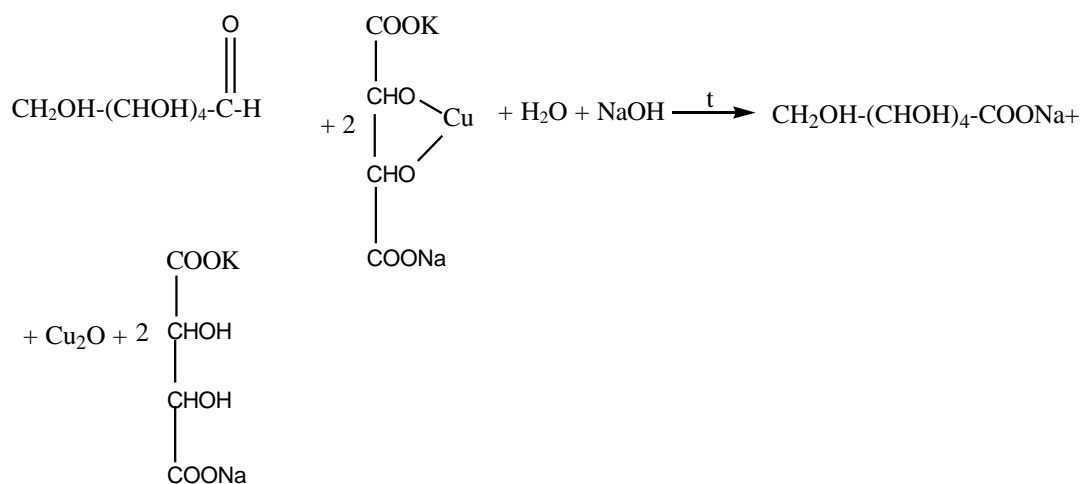
1.3. Реакции, обусловленные наличием сахарного компонента в сердечных гликозидах.

Реакция серебряного зеркала. К нескольким каплям раствора препарата прибавляют 2-3 капли раствора гидроксида аммония и 1-2 капли раствора нитрата серебра. Нагревают. Появляется черный осадок.

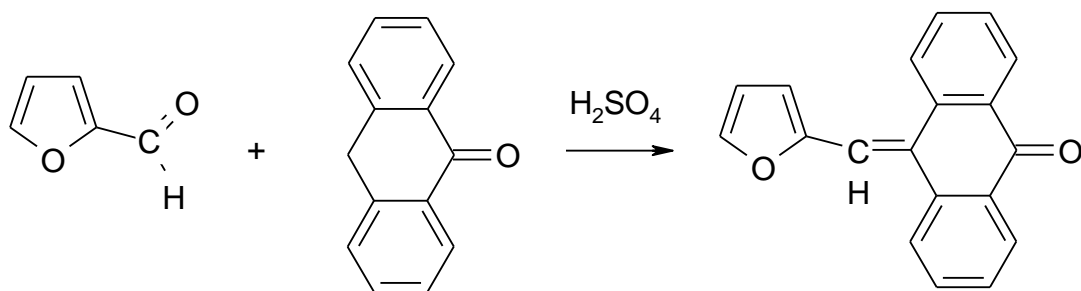


Реакция Келлера - Килиани. 5% водный раствор сульфата окисного железа смешивают с равным объемом ледяной уксусной кислоты (раствор I). 5% водный раствор сульфата окисного железа смешивают с раствором I и осторожно по стенке приливают раствор II. На границе двух слоев появляется бурое окрашивание. Верхний слой постепенно окрашивается в желто-зеленый или синий цвет.

Реакция с реактивом Фелинга. 0,05 г препарата растворяют в 1 мл 95% спирта, добавляют 0,1 мл 8% кислоты хлороводородной, нагревают на пламени горелки в течение 30 с. Добавляют 0,2 мл 10% раствора натрия гидроксида и 0,5 мл реактива Фелинга. Нагревают 30 с, через 2 мин образуется оранжевый осадок.



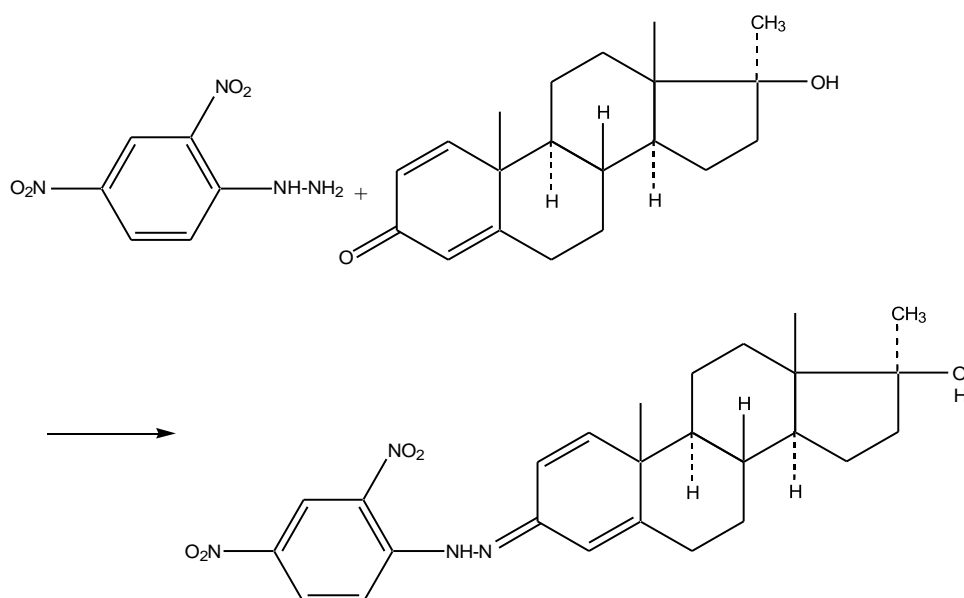
Реакция Пезеца. К раствору испытуемого препарата добавляют раствор ксантгидрола в присутствии ледяной уксусной кислоты при нагревании и добавлении небольшого количества серной или фосфорной кислоты, дает красное окрашивание раствора. В тех же условиях можно использовать антроновый реактив.



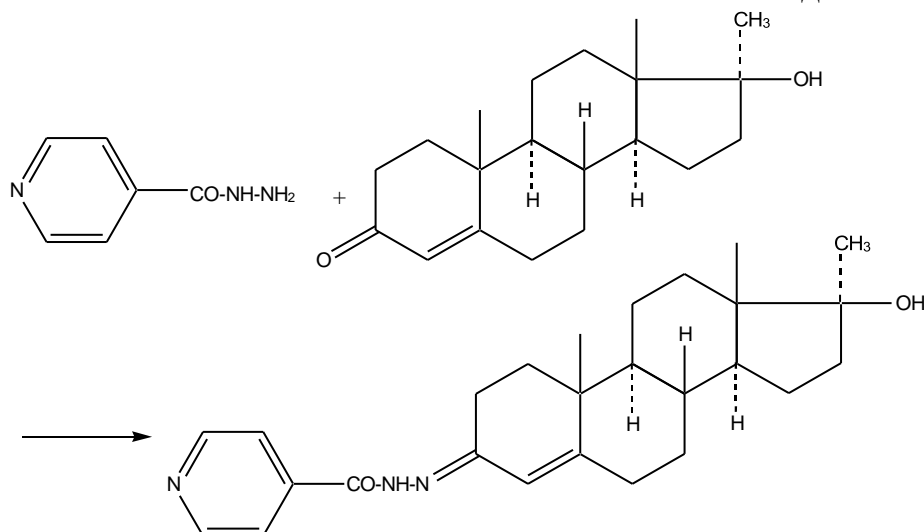
1.4. Определение подлинности стероидных гормонов.

1.4.1. Реакции на кетогруппу.

0,01 г препарата растворяют в 1 мл этанола, добавляют 5 капель раствора 2,4-динитрофенилгидразина. Появляется желтый осадок.

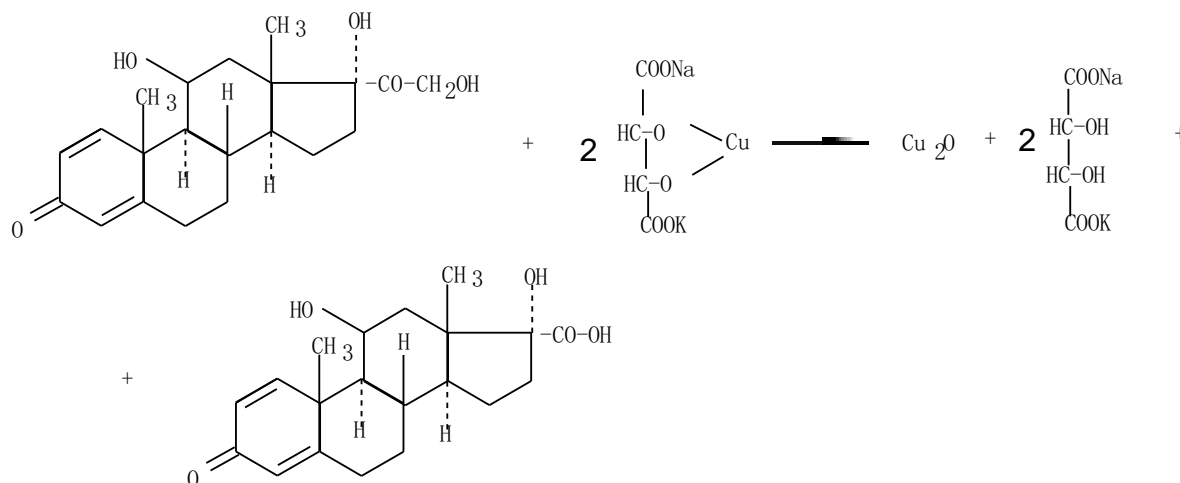


0,01 г препарата обрабатывают 3 мл 0,5% раствора гидразида изоникотиновой кислоты в этаноле. Появляется желтый осадок.

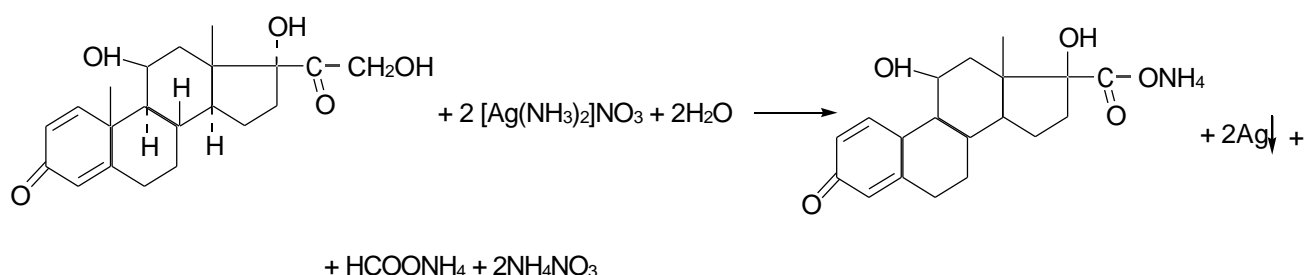


1.4.2. Реакции, основанные на восстановительной способности альфа-кетольной группировки при взаимодействии с окислителями.

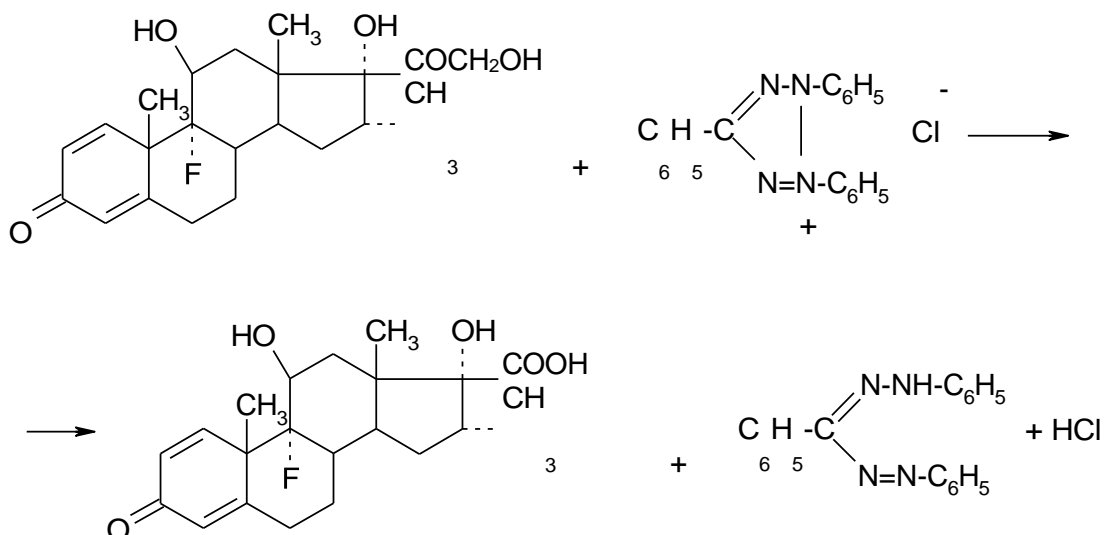
Реакция с реактивом Фелинга. К 1 мл 1% спиртового раствора лекарственного вещества прибавляют 2 мл реактива Фелинга и нагревают на кипящей водяной бане в течение 4-5 мин. Образуется осадок красного цвета.



Реакция с аммиачным раствором нитрата серебра. К 1 мл 1 % спиртового раствора препарата прибавляют 2 мл аммиачного раствора серебра нитрата. Нагревают на кипящей водяной бане в течение 4-5 минут. Образуется «серебряное зеркало».

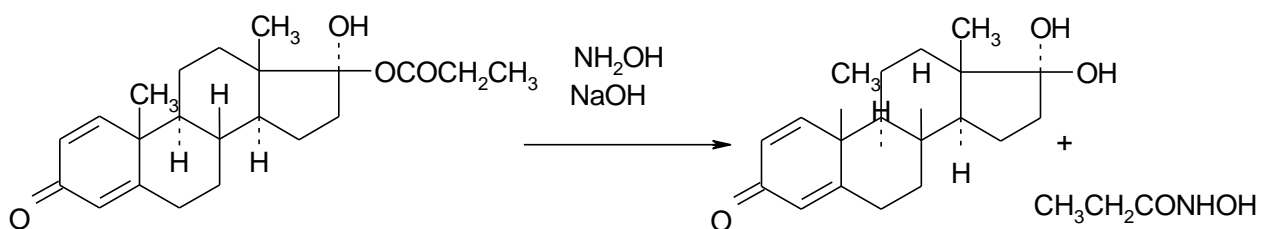


Реакция с 2,3,5-трифенилтетразолия хлоридом. К 5 мл 0,05 % спиртового раствора препарата прибавляют 2 мл свежеприготовленного 0,5 % спиртового раствора, 2,3,5-трифенилтетразолия хлорида и по 0,5 мл 0,5 н. спиртового раствора натрия гидроксида. Появляется красное окрашивание (красный формазан).



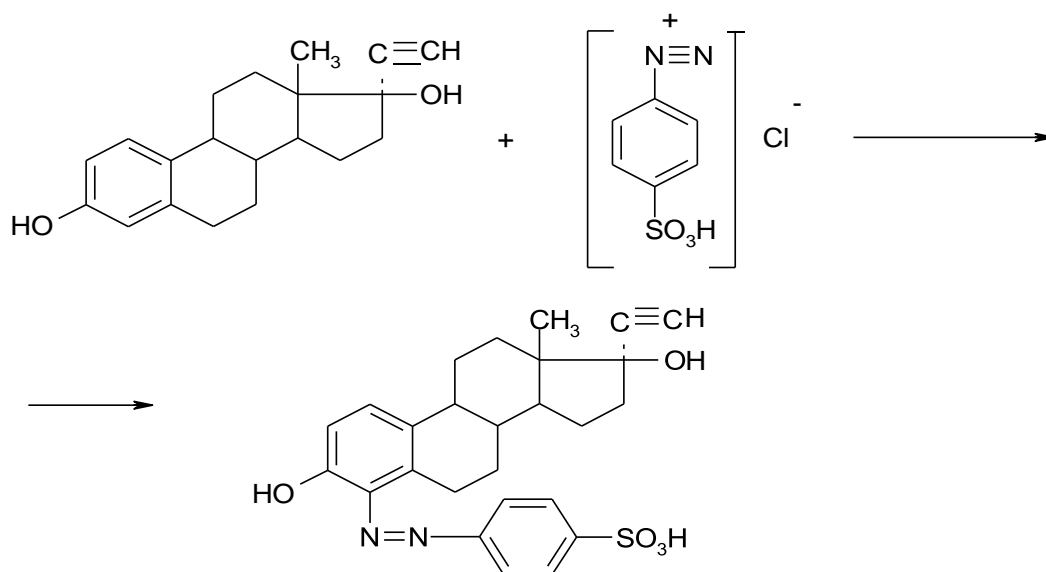
1.4.3. Реакция, обусловленная сложноэфирной группой (гидроксамовая проба).

К 2 мл 0,5% спиртового раствора тестостерона пропионата прибавляют 2 мл щелочного раствора гидроксилamina и встряхивают в течение 5 мин. Затем прибавляют 2 мл разведенной хлороводородной кислоты и 0,5 мл 10% раствора хлорида железа (III) в 0,1 н. растворе хлороводородной кислоты. Появляется темно-вишневое окрашивание.



1.4.4. Реакции, обусловленные фенольным гидроксидом эстрогенов и их аналогов.

Реакция образования азокрасителя. 5 мг этинилэстрадила растворяют в смеси 3 мл 10 % раствора натрия гидроксида и 2 мл воды, добавляют 2-3 мл свежеприготовленного диазореактива. Образуется красное окрашивание.



Приготовление диазореактива. 0,1 г стрептоцида растворяют при нагревании в 2 мл разведенной кислоты хлороводородной и добавляют после охлаждения 2 мл 1 % раствора натрия нитрита.

Результаты испытания на подлинность стероидных гормонов и сердечных гликозидов оформить в виде таблицы № 1.

Таблица № 1

Результаты испытаний на подлинность лекарственных средств

Наименование ЛС	Уравнения химических реакций	Результат качественной реакции	
		полученный	указанный в ГФ

ЗАНЯТИЕ 2

Задание 2. Провести фармакопейный анализ преднизолона в таблетированной форме (приложение). Результаты проведенного анализа оформить в виде протокола.

Тема 3 «Фармацевтический анализ терпенов. Циклогексенилизопреноидные и циклогексанолэтиленгидриндановые витамины. Статины

Цель занятия: изучить теоретические основы и получить практические навыки определения подлинности, доброкачественности и количественного определения терпенов, циклогексенилизопреноидных и циклогексанолэтиленгидриндановых витаминов, а также статинов, используемых в медицинской и фармацевтической практике.

Знать теоретические основы проведения фармацевтического анализа терпенов, циклогексенилизопреноидных и циклогексанолэтиленгидриндановых витаминов, а также статинов, включающего детерминацию подлинности, чистоты и количественного определения; их химические формулы и свойства, области применения в современной медицине и фармации; правила хранения.

Уметь проводить общие реакции на подлинность, испытания на чистоту и допустимые пределы примесей, количественный анализ терпенов, циклогексенилизопреноидных и циклогексанолэтиленгидриндановых витаминов, а также статинов, расчеты количественного содержания и формулировать заключение о соответствии лекарственных средств требованиям НД по результатам фармацевтического анализа.

Владеть навыками работы на приборах, используемых в фармацевтическом анализе терпенов, циклогексенилизопреноидных и циклогексанолэтиленгидриндановых витаминов, а также статинов.

Объекты анализа: ментол, валидол, камфора, бромкамфора, ретинола ацетат, бета-каротин.

Контрольные вопросы и ситуационные задачи по изучаемой теме:

1. Моноциклические монотерпены: ментол, валидол, терпингидрат. Способы получения. Методы фармацевтического анализа. Хранение и применение.
2. Бициклические монотерпены: камфора, бромкамфора, сульфокамфорная кислота и ее новокаиновая соль. Способы получения. Методы фармацевтического анализа. Хранение и применение.
2. Циклогексенилизопреноидные витамины: ретинола ацетат и пальмитат, α -, β -, γ -каротины. Физические свойства. Способы получения. Методы качественного и количественного анализа. Хранение и применение в медицинской практике.
3. Циклогексанолэтиленгидриндановые витамины и их синтетические аналоги: эргокальциферол, холекальциферол, дигидротахистерол, альфакальцидол. Физические свойства. Способы получения. Методы

качественного и количественного анализа. Хранение и применение в медицинской практике.

4. Статины: ловастатин (Мевакор), симвастатин (Зокор). Физические свойства. Способы получения. Фармацевтический анализ. Хранение и применение в медицинской практике.

5. Соответствует ли масляный раствор ретинола ацетата (3,44 %) требованиям ФС по содержанию поглощающих примесей, если отношение значений оптических плотностей при длинах волн 311,5 нм и 337 нм к оптической плотности при длине волны 326 нм должно быть равно $0,857 \pm 0,03$, а оптические плотности приготовленного по методике ГФ раствора соответственно равны при длинах волн 311,5; 326; 337 нм - 0,395; 0,465; 0,401.

6. Соответствует ли содержание ретинола ацетата требованиям ФС (не менее 97,0 и не более 100,0%), если навеску массой 0,02936 г растворили и довели до метки этанолом в мерной колбе вместимостью 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора довели до метки этанолом в мерной колбе вместимостью - 100,0 мл. Оптическая плотность указанного раствора при длине волны 326 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм равна 0,448. Удельный показатель поглощения стандартного образца ретинола ацетата в тех же условиях равен 1550,0.

7. Приведите уравнения реакций количественного определения бромкамфоры ($M=231,14$ г/моль) в таблетках согласно ФС. Рассчитайте содержание бромкамфоры, если к навеске порошка растертых таблеток массой 0,2018 г после предварительной минерализации добавлено 15 мл азотной кислоты, 5 капель раствора железо - аммониевых квасцов, 0,1 мл 0,1 моль/л раствора аммония роданида ($K=0,98$). На титрование полученного раствора пошло 5,95 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата ($K=1,02$). Масса 20 таблеток - 7,6683 г. Соответствует ли содержание бромкамфоры в таблетках по 0,25 г требованиям ФС (должно быть 0,238-0,262 г в пересчете на среднюю массу одной таблетки).

8. Дайте заключение о качестве ментола ($M=156,27$ г/моль) по количественному определению с учетом требований ГФ (должно быть ментола в препарате не менее 99,0%), если на навеску 0,7008 г для ацетилирования взято 10 мл раствора уксусного ангидрида в безводном пиридине, а на титрование избытка ангидрида и выделившийся уксусной кислоты израсходовалось 40,81 мл 0,5 моль/л раствора натрия гидроксида с $K=0,9978$. На контрольный опыт пошло 49,75 мл титранта.

9. Дайте заключение о качестве валидола по количественному содержанию ментилового эфира изовалериановой кислоты ($M=240,39$ г/моль) с учетом требований ГФ (должно быть ментилового эфира изовалериановой кислоты в препарате не менее 68,5% и не более 75,0%), если на навеску 2,0025 г препарата взято 20 мл 1 моль/л спиртового раствора калия гидроксида, а на титрование израсходовалось 28,18 мл 0,5 моль/л раствора кислоты

хлороводородной с $K=1,0028$. На контрольный опыт пошло 39,84 мл титранта.

10. Рассчитайте удельное вращение камфоры, если угол вращения раствора 5,0 г испытуемого образца камфоры в 50 мл 95% этанола в кювете длиной 10 см равен $+13,2^\circ$.

11. Оптическая плотность раствора эргокальциферола (витамина D2) в гексане с концентрацией 14,0 мкг/мл, находящегося в кювете с толщиной слоя 1,00 см, при 265 нм равна 0,685. Рассчитайте волновое число, частоту и энергию, соответствующие λ_{\max} поглощения эргокальциферола, а также значения его удельного и молярного коэффициентов поглощения при данной длине волны. Молярная масса эргокальциферола равна 396,7 г/моль.

ЗАНЯТИЕ 1

Задание 1. Изучить физические свойства терпенов, циклогексенилизопреноидных и циклогексанолэтиленгидриндановых витаминов.

1.1. Описать свойства лекарственных средств и результаты оформить в виде таблицы № 1 и сопоставить с данными ГФ РФ, приведенными в таблице № 2.

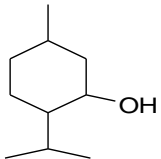
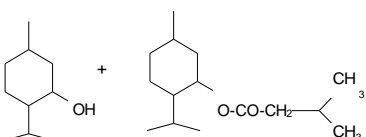
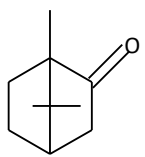
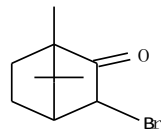
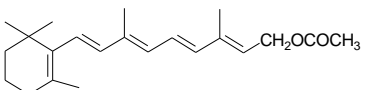
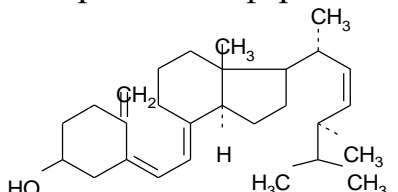
Таблица № 1

Результаты определения физических свойств лекарственных средств

Наименование (латинское и русское название)	Формула и химическое название	Описание

Таблица № 2

Физические свойства терпенов, циклогексенилизопреноидных и
циклогексанолэтиленгидриндановых витаминов

№	Лекарственное средство	Физические свойства
1.	<p>Ментол</p> 	Бесцветные кристаллы с сильным запахом перечной мяты и охлаждающим вкусом. Летуч при обыкновенной температуре и перегоняется с водяным паром. При растирании препарата с равным количеством камфоры, фенола, резорцина или тимола образуются жидкости. Очень мало растворим в воде, очень легко растворим в 95 % спирте, эфире, уксусной кислоте, легко растворим в жидком парафине.
2.	<p>Валидол</p> 	Прозрачная маслянистая бесцветная жидкость с запахом ментола. Практически не растворим в воде, очень легко растворим в спирте.
3.	<p>Камфора</p> 	Белые кристаллические куски, или бесцветный кристаллический порошок. Обладает сильным характерным запахом и пряным горьковатым, затем охлаждающим вкусом. При растирании с фенолом, ментолом, тимолом или хлоралгидратом образует густые прозрачные жидкости. Мало растворим в воде, легко растворима в 95 % спирте, очень легко растворима в эфире и хлороформе, легко растворима в петролейном эфире.
4.	<p>Бромкамфора</p> 	Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок камфорного запаха и вкуса. Очень мало растворим в воде, легко растворим в спирте, эфире, хлороформе.
5.	<p>Ретинола ацетат</p> 	Белые или бледно-желтые кристаллы со слабым запахом. Чрезвычайно неустойчивы к кислороду и свету. Практически не растворим в воде, растворим в 95 % спирте, хлороформе, эфире и жирных маслах.
6.	<p>Эргокальциферол</p> 	Белый кристаллический порошок без запаха. Неустойчив по отношению к кислороду воздуха и свету. Практически нерастворим в воде, умеренно растворим в растительных маслах.

1.2. Установить растворимость одного из лекарственных средств данной группы. Полученные результаты оформить в виде таблицы № 3, пользуясь сокращенными обозначениями условных терминов растворимости (ГФ РФ,

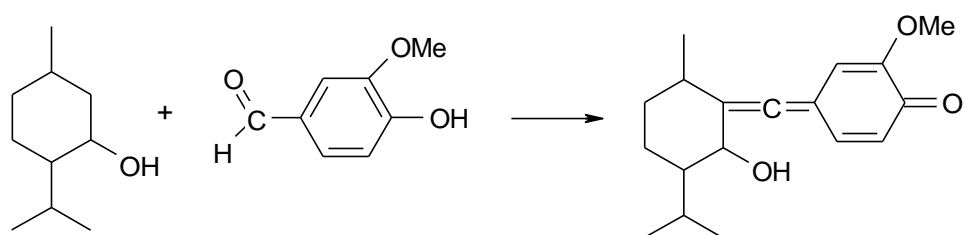
ОФС «Растворимость»).

Таблица № 3
Результаты определения растворимости лекарственных средств

№ п/ п	Наименование ЛС	Растворители			
		Вода	Этанол	Хлороформ	Эфир

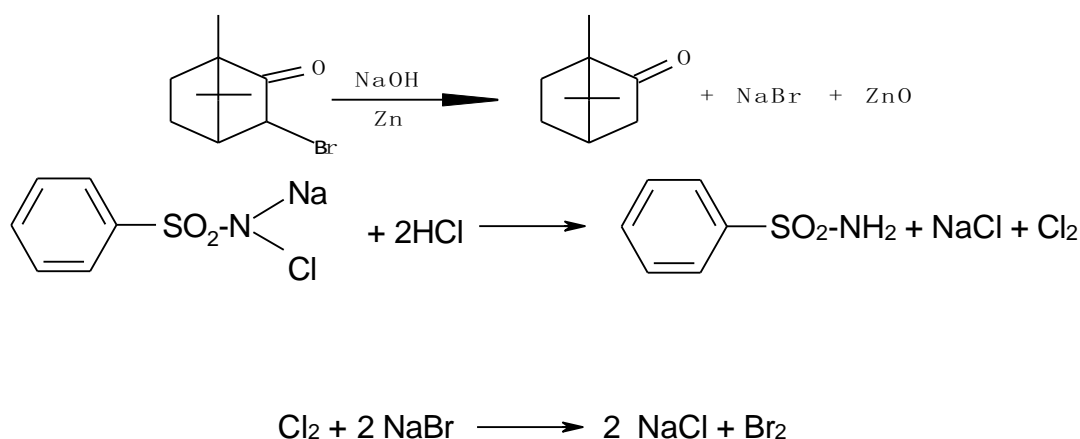
Задание 2. Изучить реакции подлинности моноциклических и бициклических монотерпенов, циклогексенизопреноидных и циклогексанолэтиленгидринданных витаминов.

2.1. Ментол: 0,01 г препарата растворяют в 1 мл концентрированной серной кислоты и прибавляют 1 мл свежеприготовленного 1 % раствора ванилина в концентрированной серной кислоте; появляется желтое окрашивание, которое при добавлении 1 мл воды переходит в малиново-красное.

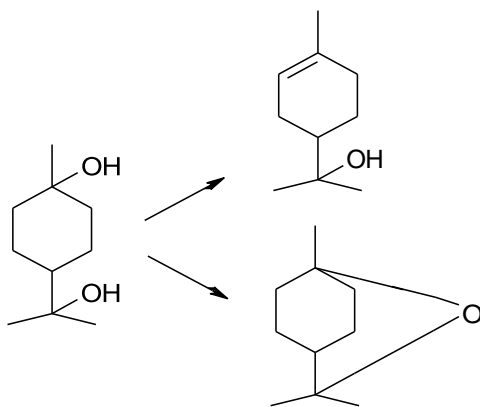


2.2. Валидол: 1 г препарата растворяют в 1 мл концентрированной серной кислоты, прибавляют 1 мл раствора ванилина в серной кислоте, перемешивают и разбавляют 1 мл воды; появляется малиново-красное окрашивание.

2.3. Бромкамфора: 0,1 г препарата растворяют в 3 мл спирта, прибавляют 1 мл раствора гидроксида натрия и 0,3 г цинковой пыли. Смесь кипятят в течение 1-2 минут и после охлаждения фильтруют; фильтрат дает характерную реакцию на бромиды (химизм см. ГФ XI, стр.159).



2.4. Терпингидрат: от прибавления к 5 мл горячего раствора препарата (1:50) нескольких капель концентрированной серной кислоты жидкость мутнеет и приобретает ароматный запах терпинеола.



К 0,01 г препарата прибавляют 5 капель 3% спиртового раствора хлорида окисного железа и осторожно выпаривают в фарфоровой чашке досуха; появляется одновременно в различных местах чашки карминно - красное, фиолетовое и зеленое окрашивание. От прибавления к охлажденному остатку бензола последний окрашивается в синий цвет.

Результаты испытаний на подлинность лекарственных средств оформить в виде таблицы № 4.

Таблица № 4

Результаты испытаний на подлинность лекарственных средств

Наименование ЛС	Уравнения химических реакций	Результат качественной реакции	
		полученный	указанный в ГФ

Задание 3. Провести количественное определение суммы каротиноидов в облепиховом масле.

0,05 г облепихового масла (точная навеска) растворяют в 50 мл гексана и измеряют оптическую плотность (D_x) при $\lambda=450$ нм в кювете с толщиной поглощающего слоя 10 мм. Параллельно измеряют оптическую плотность стандартного раствора.

Приготовление стандартного раствора. 0,36 г дихромата калия растворяют в мерной колбе емкостью 1 л, доводят объем до метки. Полученный раствор по окраске соответствует раствору, содержащему 0,00208 мг β - каротина в 1 мл.

Коэффициент светопоглощения ($E_{1\%}^{1\text{см}}=2500$).

По окончании работы делают заключение о содержании суммы каротиноидов в исследуемом образце облепихового масла.

ЗАНЯТИЕ 2

Задание 1. Провести фармакопейный анализ ретинола ацетата в капсулированной форме (приложение). Результаты анализа оформить в виде протокола.

Тема 4 «Кислородсодержащие гетероциклы. Фармацевтический анализ лекарственных средств, производных фурана и бензофурана»

Цель занятия: изучить теоретические основы и получить практические навыки определения подлинности, доброкачественности и количественного определения лекарственных средств, производных фурана и бензофурана, используемых в медицинской и фармацевтической практике.

Знать теоретические основы проведения фармацевтического анализа лекарственных средств, производных фурана и бензофурана, включающего детерминацию подлинности, чистоты и количественного определения; их химические формулы и свойства, области применения в современной медицине и фармации; правила хранения.

Уметь проводить общие реакции на подлинность, испытания на чистоту и допустимые пределы примесей, количественный анализ лекарственных средств, производных фурана и бензофурана, расчеты количественного содержания и формулировать заключение о соответствии лекарственных средств требованиям НД по результатам фармацевтического анализа.

Владеть навыками работы на приборах, используемых в фармацевтическом анализе лекарственных средств, производных фурана и бензофурана.

Объекты анализа: фурацилин, фурадонин, фуразолидон.

Контрольные вопросы и ситуационные задачи по изучаемой теме:

1. Напишите латинские названия и химические формулы лекарственных средств, производных фурана: фурацилина, фурадонина, фурагина, фурагина растворимого, фуразолидона, амиодарона, гризеофульвина.
2. Общая схема получения препаратов, производных 5-нитрофурана. Работы института органического синтеза Латвийской АН (С.А. Гиллер и сотрудники).
3. Физические свойства (внешний вид, запах, растворимость, температура плавления и другие).
4. Общие и частные реакции подлинности:
 - 4.1. Реакции с водным раствором щелочи при комнатной температуре и при нагревании;
 - 4.2. Образование комплексных соединений с солями меди (II) и с солями кобальта (II);
 - 4.3. Реакции со спиртовым раствором щелочи в диметилформамиде;

- 4.4. Реакции со спиртовым раствором щелочи в ацетоне.
5. Доброкачественность.
6. Методы количественного анализа:
- 6.1. Йодометрия (для фурацилина);
- 6.2. Кислотно-основное титрование в водной и неводной средах (фурагин растворимый, фурадонин);
- 6.3. Спектрофотометрия в УФ- и видимой областях спектра, фотоколориметрия.
7. Хранение и применение.
8. Лекарственные средства, производные 5-нитрофурана, продолжительное время хранили в склянках белого стекла и в месте, не защищенном от света. Какие изменения в лекарственных средствах при этом произойдут? Ответ обоснуйте.
9. В каких дозах и при каких заболеваниях применяют лекарственные средства, производные фурана: фурацилина, фурадонина, фуразолидона, амиодарона, гризеофульвина, фурагина.
10. С какими аминопроизводными конденсирует 5-нитрофурфурол при синтезе фурагина, фурацилина, фурадонина, фуразолидона? Напишите уравнения реакций.
11. Мазь фурацилиновая 0,2% - 25,0. Предложите способы доказательства подлинности фурацилина (нитрофурала) в препарате. Сделайте заключение о качестве мази, если к 0,5 г препарата добавили 5 мл раствора йода с концентрацией 0,01 моль/л ($УЧ=1/2 I_2$) с $K=1,000$. На титрование израсходовалось 3,00 мл раствора натрия тиосульфата с концентрацией 0,01 моль/л ($K=1,000$), на контрольный опыт – 5,05 мл этого же титранта. М.м. фурацилина (нитрофурала) = 198,14 г/моль.
12. Оцените качество фурацилина по количественному содержанию (должно быть не менее 98% и не более 102,0% в пересчете на сухое вещество), если 0,07532 г анализируемого образца растворили в 30 мл ДМФА и довели водой очищенной до метки в мерной колбе вместимостью 250 мл (раствор А). 5,0 мл раствора А довели водой очищенной до метки в мерной колбе вместимостью 250 мл. Оптическая плотность полученного раствора, измеренная на фотоколориметре при длине волны 375 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, равна 0,527. Оптическая плотность СО фурацилина, приготовленного по той же схеме из навески массой 0,07496 г, в тех же условиях равна 0,519. Потеря в массе при высушивании равна 0,35%.
13. Таблетки фурацилина (нитрофурала) 0,02 г для наружного употребления. Сделайте заключение о качестве по содержанию действующего вещества, если при проведении анализа 0,8252 г порошка растертых таблеток растворяют в горячей воде в мерной колбе вместимостью 100 мл, берут 5 мл полученного раствора и 5,00 мл раствора йода с концентрацией 0,01 моль/л ($УЧ=1/2 I_2$) с $K=1,000$. При титровании израсходовалось 3,10 мл раствора натрия тиосульфата с концентрацией 0,01

моль/л ($K=1,000$); 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. нитрофураля (фурацилина) = 194,14 г/моль.

14. Рассчитайте содержание фурадонины в % в субстанции, если в мерную колбу вместимостью 100 мл поместили 0,0986 г исследуемого образца, добавили 2,5 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида. После растворения довели объем раствора водой очищенной до метки (раствор А). В мерную колбу вместимостью 100 мл поместили 0,6 мл раствора А и довели объем водой очищенной до метки (раствор Б). Оптическая плотность раствора Б, измеренная на фотоколориметре при фиолетовом светофильтре (360 нм) в кювете с толщиной слоя 1 см относительно воды очищенной, составила 0,274. Удельный показатель поглощения раствора фурадонины рабочего стандартного образца (РСО) в тех же условиях равен 466,7 (100 мл/г*см).

15. Рассчитайте содержание фуразолидона в таблетках, если навеску порошка растертых таблеток массой 0,1012 г растворили в мерной колбе вместимостью 25,0 мл. 0,6 мл полученного раствора довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 100 мл. Оптическая плотность этого раствора при длине волны 360 нм в кювете с толщиной поглощающего слоя 1 см составила 0,490. Удельный показатель поглощения фуразолидона в тех же условиях равен 985 (100 мл/г*см). Средняя масса одной таблетки 0,103 г.

16. Рассчитайте концентрацию фуразолидона в полученном растворе по следующей методике: при количественном определении фуразолидона оптическая плотность раствора, полученного растворением навески субстанции фуразолидона массой 0,1092 г в 50 мл растворителя, равна 0,465. Удельный показатель поглощения раствора - 750 (100 мл/г*см). Толщина поглощающего слоя 1 см.

17. В независимой испытательной лаборатории проведен ВЭЖХ-анализ таблеток амиодарона гидрохлорида по методике: навеску порошка растертых таблеток 0,075 г растворили в метаноле в мерной колбе вместимостью 100 мл, профильтровали, 1 мл полученного фильтрата разбавили смесью равных объемов ацетонитрила и воды до 5 мл (испытуемый раствор). В хроматографическую колонку ввели 20 мкл (0,02 мл) испытуемого раствора и зафиксировали пик с площадью 300 мм². При исследовании раствора стандартного образца с концентрацией 0,0001 г/мл (введенная проба – 20 мкл) зафиксирован пик с площадью 305 мм².

1) Дайте определение «пика» в методе ВЭЖХ.

2) Рассчитайте методом внешнего стандарта содержание амиодарона гидрохлорида в лекарственной форме, если средняя масса одной таблетки составляет 0,3 г.

3) Сделайте вывод о качестве препарата, если содержание амиодарона гидрохлорида в таблетке должно быть 0,19-0,21 г.

ЗАНЯТИЕ 1

Задание 1. Изучить физические свойства лекарственных средств, производных фурана и бензофурана.

1.2. Описать свойства лекарственных средств и результаты оформить в виде таблицы № 1 и сопоставить с данными ГФ РФ, приведенными в таблице № 2.

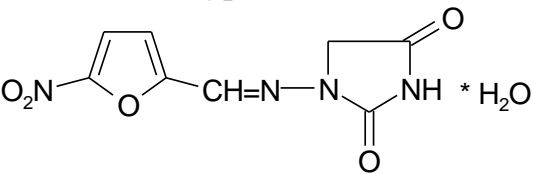
Таблица № 1

Результаты определения физических свойств лекарственных средств

Наименование (латинское и русское название)	Формула и химическое название	Описание

Таблица № 2

Физические свойства лекарственных средств,
производных фурана и бензофурана

№	Лекарственное средство	Физические свойства
1.	<p style="text-align: center;">Фурацилин</p> 	Желтый или зеленовато-желтый мелкокристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Очень мало растворим в воде, мало растворим в этаноле, практически нерастворим в эфире, растворим в растворах щелочей.
2.	<p style="text-align: center;">Фурадонин</p> 	Желтый или оранжево-желтый мелкокристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Очень мало растворим в воде и этаноле, мало растворим в ацетоне.
3.	<p style="text-align: center;">Фуразолидон</p> 	Желтый или зеленовато-желтый порошок без запаха, слабого горького вкуса. Практически нерастворим в воде и эфире, очень мало растворим в этаноле.

1.2. Установить растворимость одного из лекарственных средств данной группы. Полученные результаты оформить в виде таблицы № 3, пользуясь сокращенными обозначениями условных терминов растворимости (ГФ РФ, ОФС «Растворимость»).

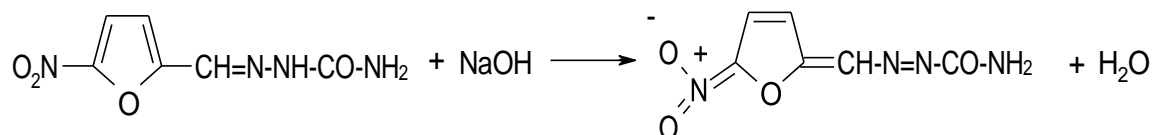
Таблица № 3

Результаты определения растворимости лекарственных средств

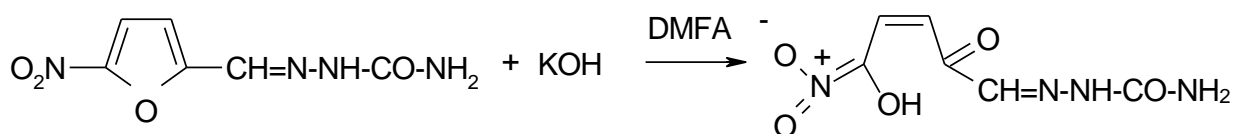
№ п/ п	Наименование ЛС	Растворители			
		Вода	Этанол	Хлороформ	Эфир

Задание 2. Изучить реакции подлинности лекарственных средств, производных 5-нитрофурана.

1.1. Несколько крупинок каждого порошка растворяют в 5 мл воды, добавляют 1 каплю 30% раствора гидроксида натрия. Образуется оранжево-красное окрашивание с фурацилином, темно-красное окрашивание с фурадонином, оранжево-красное, постепенно бурящееся окрашивание с фурагином. При дальнейшем нагревании фурацилина с натрия гидроксидом выделяется аммиак, с фуразолидоном – появляется бурое окрашивание.



1.2. Такое же количество каждого вещества растворяют в 3 мл диметилформамида и добавляют 1 каплю 5% спиртового раствора гидроксида калия. Образуется окрашивание: с фурацилином – фиолетовое, на стенках пробирки – красно-фиолетовое; с фуразолидоном – фиолетовое, на стенках пробирки – синее; с фурадонином – коричнево-желтое, на стенках пробирки – налет коричневого цвета; с фурагином – оранжево-красное.



1.3. Небольшое количество каждого вещества растворяют в 3 мл ацетона и добавляют 1 каплю 5% спиртового раствора гидроксида натрия. Образуется окрашивание: с фурацилином – темно-красное; с фуразолидоном – красное, переходящее в бурое; с фурадонином – зеленовато-желтое, переходящее в бурое; с фурагином – объемистый красный осадок.

1.4. 0,05 г вещества растворяют в 8 мл 0,1% раствора натрия гидроксида, разливают в 3 пробирки: в 1-ю добавляют 2-3 капли раствора 10% раствора меди сульфата, во 2-ю – 2-3 капли 5% раствора кобальта хлорида, в 3-ю – 2-3 капли 2% раствора серебра нитрата. Образуются осадки: с меди сульфатом – синего цвета, с кобальта хлоридом – розового цвета; с серебра нитратом –

белого цвета. Затем добавляют несколько капель пиридина и 3 мл хлороформа и отмечают, что осадок фурадонина растворился.

Результаты испытаний на подлинность лекарственных средств оформить в виде таблицы № 4.

Таблица № 4

Результаты испытаний на подлинность лекарственных средств

Наименование ЛС	Уравнения химических реакций	Результат качественной реакции	
		полученный	указанный в ГФ

Задание 3. Провести фармакопейный анализ лекарственного препарата «Раствор нитрофурала, для местного и наружного применения спиртовой».

Тема 5 «Кислородсодержащие гетероциклы. Фармацевтический анализ лекарственных средств, производных бензопирана»

Цель занятия: изучить теоретические основы и получить практические навыки определения подлинности, доброкачественности и количественного определения лекарственных средств, производных бензопирана, используемых в медицинской и фармацевтической практике.

Знать теоретические основы проведения фармацевтического анализа лекарственных средств, производных бензопирана, включающего детерминацию подлинности, чистоты и количественного определения; их химические формулы и свойства, области применения в современной медицине и фармации; правила хранения.

Уметь проводить общие реакции на подлинность, испытания на чистоту и допустимые пределы примесей, количественный анализ лекарственных средств, производных бензопирана, расчеты количественного содержания и формулировать заключение о соответствии лекарственных средств требованиям НД по результатам фармацевтического анализа.

Владеть навыками работы на приборах, используемых в фармацевтическом анализе лекарственных средств, производных бензопирана.

Объекты анализа: рутин, троксерутин, токоферола ацетат.

Контрольные вопросы и ситуационные задачи по изучаемой теме:

1. Лекарственные средства, производные кумарина (α -хромона или бензо- α -пирона): неодикумарин, фепромарон, синкумар. Лекарственные средства,

производные индана: фенилин. Структурные формулы, латинские и химические названия.

2. Лекарственные средства, производные хромана (бензодигидропирана) – витамины группы Е: токоферола ацетат. Структурные формулы, латинские и химические названия.

3. Лекарственные средства, производные γ -хромона или бензо- γ -пирона - витамины группы Р: рутин, кверцетин, дигидрокверцетин. Натрия кромогликат (Интал). Структурные формулы, латинские и химические названия.

4. Приведите схему синтеза для лекарственных средств вышеперечисленных групп.

5. Физические свойства (внешний вид, растворимость, температура плавления и т.д.).

6. Требования к качеству.

7. Общие и частные реакции подлинности:

7.1. Реакции сплавления со щелочами;

7.2. Реакции с солями диазония;

7.3. Реакции, обусловленные наличием енольного гидроксила;

7.4. Реакции, основанные на окислительно-восстановительных свойствах;

7.5. Специфические реакции;

7.6. Спектрофотометрия в УФ- и ИК-областях спектра.

8. Химические и физико-химические методы установления доброкачественности лекарственных препаратов.

9. Методы количественного анализа:

9.1. Цериметрия;

9.2. Кислотно-основное титрование;

9.3. Спектрофотометрия в УФ-, видимой и ИК -областях спектра;

9.4. Фотоколориметрия.

10. Хранение, применение.

11. Приведите уравнения реакций количественного определения токоферола ацетата ($M=472,8$ г/моль) методом цериметрии, индикатор (название, формула, переход окраски в конечной точке титрования). Рассчитайте содержание токоферола ацетата (%), если навеску массой 0,1136 г после предварительного гидролиза довели до метки этанолом в мерной колбе вместимостью 50,0 мл. На титрование 20 мл аликвоты полученного раствора пошло 19,45 мл 0,01 моль/л раствора церия сульфата ($K=0,98$), на титрование контрольного опыта-0,50 мл того же титранта.

12. Дайте заключение о качестве токоферола ацетата ($M=472,80$ г/моль) по количественному определению с учетом требований ГФ (должно быть токоферола ацетата в препарате не менее 95,0%), если на титрование 20 мл раствора, полученного после кислотного гидролиза препарата и доведения объема раствора в мерной колбе вместимостью 50 мл до метки абсолютным спиртом при навеске 0,1234 г израсходовалось 20,10 мл 0,01 моль/л раствора

церия (IV) сульфата с $K=1,0018$. На контрольный опыт пошло 0,12 мл титранта.

13. Рассчитайте интервал объемов 0,01 моль/л раствора церия (IV) сульфата с $K=1,0028$, который будет обеспечивать качество токоферола ацетата ($M=472,80$ г/моль) по количественному определению с учетом требований ГФ (должно быть токоферола ацетата в препарате не менее 95,0%) при титровании 20 мл раствора, приготовленного разведением навески 0,1241 г в мерной колбе вместимостью 50 мл. На контрольный опыт израсходовалось 0,15 мл 0,01 моль/л титранта.

14. При количественном определении рутина в таблетках «Аскорутин» состав: кислоты аскорбиновой 0,05 г, рутина 0,05 г, вспомогательных веществ до получения таблетки массой 0,33 г спектрофотометрическим методом оптическая плотность раствора, полученного из 0,0305 г порошка растертых таблеток, разведенных в 250 раз, при длине волны 420 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм равна 0,380. Оптическая плотность 0,02% раствора РСО рутина, измеренная в тех же условиях, равна 0,395. Средняя масса одной таблетки 0,327. Сделайте заключение о качестве препарата по содержанию рутина, которого в одной таблетке должно быть от 0,042625 до 0,05375 г.

15. Количественное определение флавоноидов в траве горца птичьего. Аналитическую пробу сырья измельчают до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 1 мм. Около 1 г (точная навеска) измельченного сырья помещают в колбу со шлифом вместимостью 150 мл, прибавляют 30 мл 70% этанола, колбу присоединяют к обратному холодильнику и нагревают на кипящей водяной бане в течение 30 минут. Затем колбу охлаждают до комнатной температуры под струей холодной воды и фильтруют через бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 100 мл. Экстракцию повторяют еще 2 раза указанным выше способом. Объединенные извлечения повторно фильтруют через тот же фильтр в ту же мерную колбу, фильтр промывают 70% этанолом и доводят объем фильтрата тем же спиртом до метки (раствор А). 4 мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 2 мл 2% раствора алюминия хлорида в 95% этанолом до метки; через 20 минут измеряют оптическую плотность раствора на спектрофотометре при длине волны 410 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используют следующий раствор: 4 мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 1 каплю разведенной хлористоводородной кислоты и доводят объем раствора 95% этанолом до метки. Оптическая плотность исследуемого раствора составляет 0,900. Удельный показатель поглощения комплекса авикулярина с алюминия хлоридом составляет 330 (100 мг/г*см) при длине волны 410 нм. Потеря в массе при высушивании сырья горца птичьего составляет 9%. Рассчитайте содержание флавоноидов в траве горца птичьего в пересчете на абсолютно сухое сырье.

ЗАНЯТИЕ 1

Задание 1. Изучить физические свойства лекарственных средств, производных бензопирана.

1.3. Описать свойства лекарственных средств и результаты оформить в виде таблицы № 1 и сопоставить с данными ГФ РФ, приведенными в таблице № 2.

Таблица № 1

Результаты определения физических свойств лекарственных средств

Наименование (латинское и русское название)	Формула и химическое название	Описание

Таблица № 2

Физические свойства лекарственных средств,
производных бензопирана

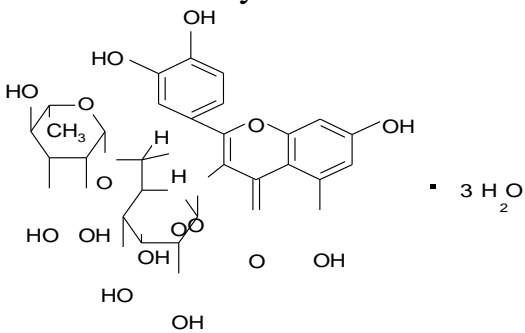
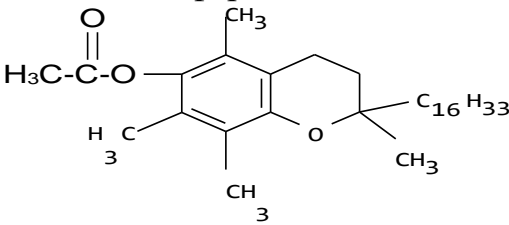
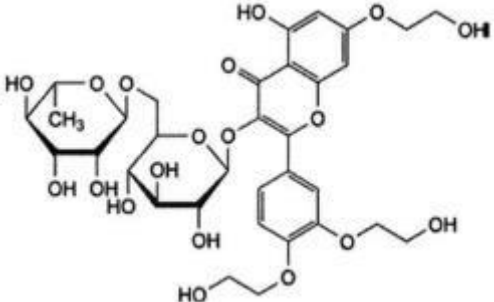
№	Лекарственное средство	Физические свойства
1.	<p>Рутин</p> 	Зеленовато-желтый мелкокристаллический порошок без запаха и вкуса. Практически нерастворим в воде, мало растворим в 95% спирте, трудно растворим в кипящем спирте, практически нерастворим в растворах кислот, в эфире, хлороформе, ацетоне и бензоле, растворим в разбавленных растворах едких щелочей.
2.	<p>Токоферола ацетат</p> 	Светло-желтая прозрачная вязкая маслянистая жидкость со слабым запахом. На свету окисляется и темнеет. Практически нерастворим в воде, растворим в 95% спирте, очень легко растворим в эфире, ацетоне, хлороформе и растительных маслах.
3.	<p>Троксерутин</p> 	От жёлтого до желтовато-зелёного цвета кристаллический порошок. Легко растворим в воде, очень мало растворим в спирте 96%, практически нерастворим в метиленхлориде.

Таблица № 3

Результаты определения растворимости лекарственных средств

№ п/п	Наименование ЛС	Растворители			
		Вода	Этанол	Хлороформ	Эфир

1.2. Установить растворимость одного из лекарственных средств данной группы. Полученные результаты оформить в виде таблицы № 3, пользуясь сокращенными обозначениями условных терминов растворимости (ГФ РФ, ОФС «Растворимость»).

Таблица № 3

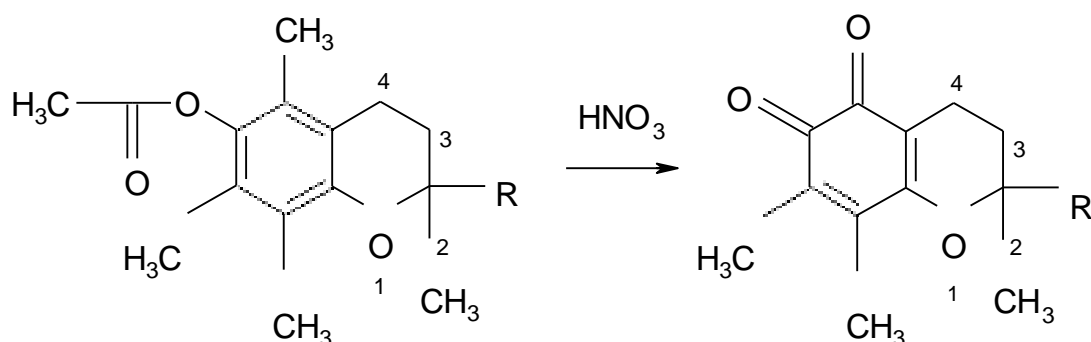
Результаты определения растворимости лекарственных средств

№ п/ п	Наименование ЛС	Растворители			
		Вода	Этанол	Хлороформ	Эфир

Задание 2. Изучение реакций подлинности лекарственных средств, производных бензопирана.

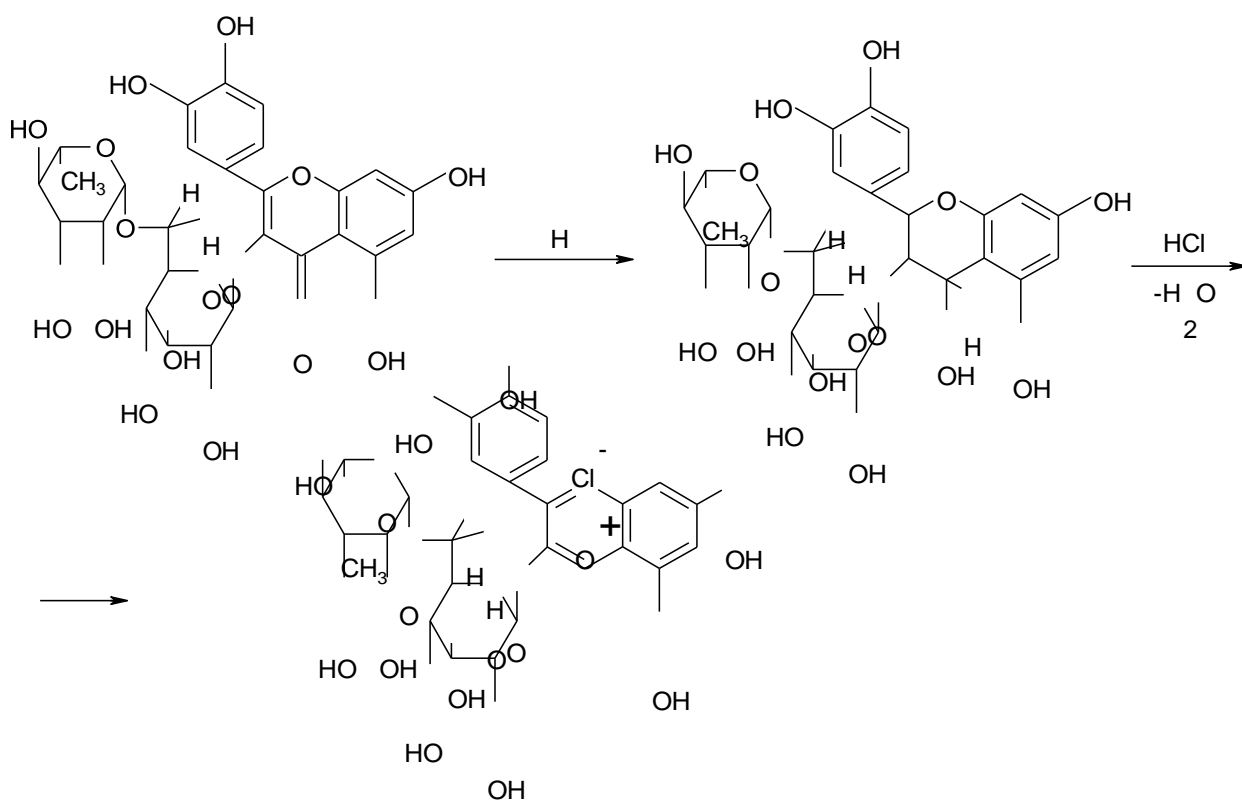
2.1. Реакции окисления токоферола ацетата:

около 0,02 г вещества растворяют в 1мл 96% спирта, добавляют 2 капли концентрированной азотной кислоты и нагревают в течение 15 мин. на водяной бане при температуре около 80⁰С-появляется красное окрашивание.



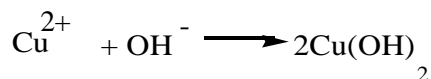
2.2. Реакции восстановления рутина:

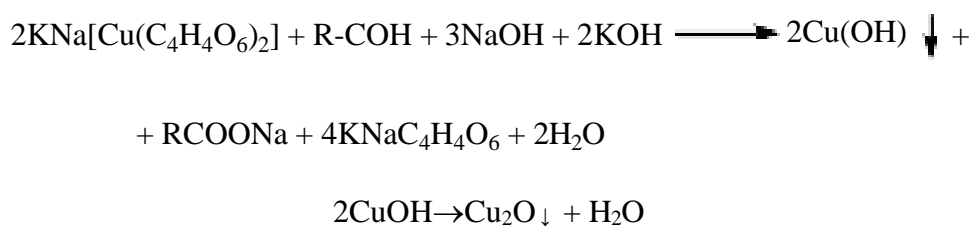
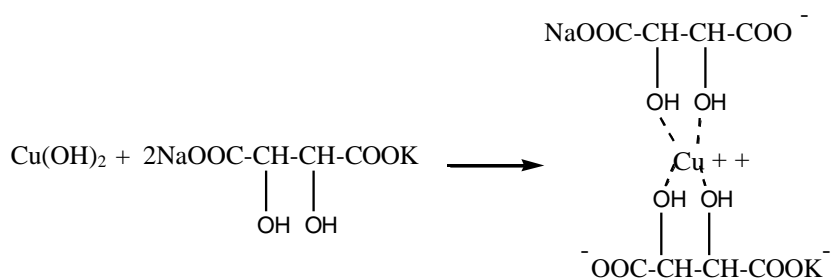
0,1 г вещества растворяют при нагревании на водяной бане в 1 мл 96% спирта, добавляют 2 капли концентрированной кислоты хлороводородной и 0,2 г порошка магния или цинка – постепенно появляется малиновое окрашивание.



2.3. Определение сахарного компонента в рутине:

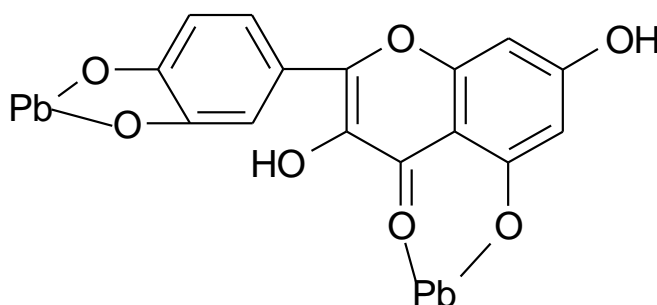
0,5 г вещества кипятят с 5,0 мл 0,5% раствора кислоты хлороводородной и фильтруют. К 0,5 мл фильтрата прибавляют 0,3 мл раствора натрия гидроксида и 3 мл реактива Фелинга; при кипячении смеси образуется красный осадок.





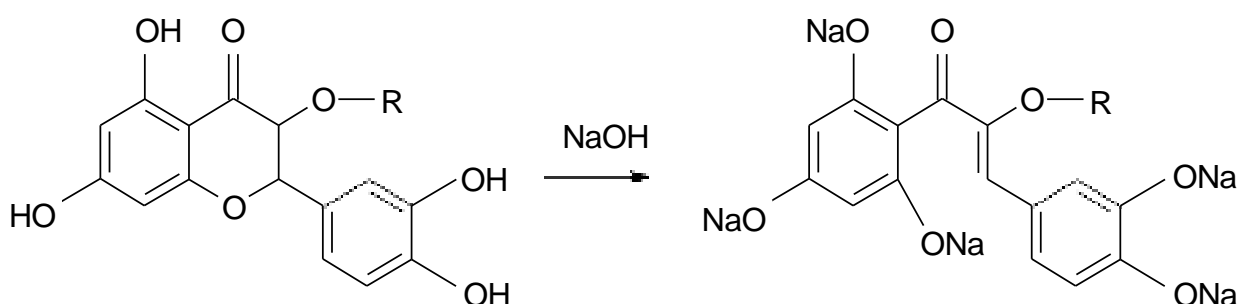
2.4. Образование свинцовых комплексных солей с рутином:

0,1 г вещества растворяют в 5 мл горячей воды, прибавляют по каплям раствор основного ацетата свинца - выпадает оранжевый осадок.



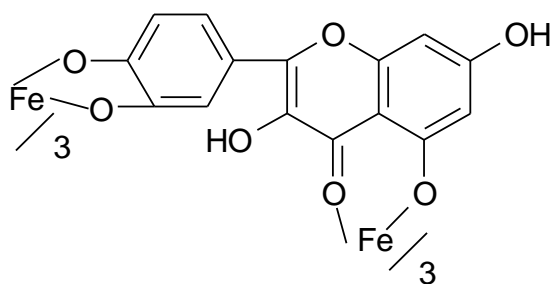
2.5. Реакция образования халкона:

К 0,05 г порошка рутина прибавляют 2-3 капли 10% раствора натрия гидроксида. Появляется устойчивое желто-оранжевое окрашивание.

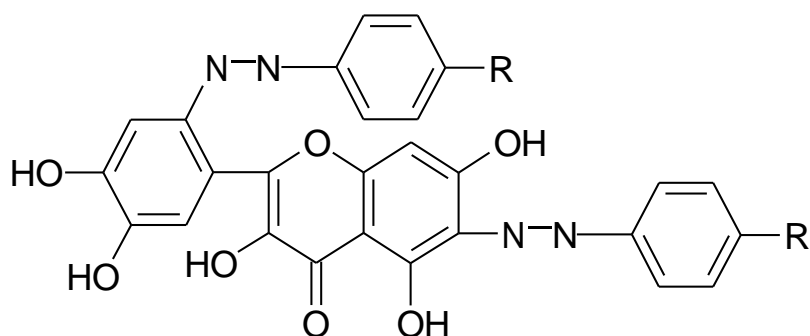


2.6. Реакции на фенольные гидроксилы:

а) образование солей с раствором железа (III) хлорида: к 0,01 г рутина прибавляют 6-10 капель воды, 2 капли 3% раствора хлорида железа(III). Постепенно появляется зеленое окрашивание;



б) образование азокрасителя: около 0,01 г рутина растворяют в 1 мл 10% раствора натрия гидроксида и прибавляют 2-3 капли соли диазония. Наблюдается темно-красное окрашивание.



Результаты испытаний на подлинность лекарственных средств, производных бензопирана оформить в виде таблицы 4.

Таблица 4

Результаты испытаний на подлинность лекарственных средств

Наименование ЛС	Уравнения химических реакций	Результат качественной реакции	
		полученный	указанный в ГФ

Задание 3. Провести фармакопейный анализ лекарственного препарата «Троксерутин, гель для наружного применения».

Задание 4. Провести количественное определение токоферола ацетат методом Уф-спектрофотометрии.

Около 0,01 г (точная навеска) токоферола ацетата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 20 мл спирта, доводят до метки спиртом и перемешивают. Измеряют оптическую плотность полученного раствора при длине волны 284 нм в кювете с толщиной слоя 1 см по отношению к спирту.

Удельный показатель поглощения стандартного раствора токоферола ацетата в спирте этиловом 42-47.

Сделайте заключение о качестве токоферола ацетата по количественному содержанию.

**Тема 6 «Азотсодержащие и серосодержащие гетероциклы.
Фармацевтический анализ лекарственных средств, производных
пиррола, тетрагидропиррола, пирролизидина, тиофена»**

Цель занятия: изучить теоретические основы и получить практические навыки определения подлинности, доброкачественности и количественного определения лекарственных средств, производных пиррола, тетрагидропиррола, пирролизидина, тиофена, используемых в медицинской и фармацевтической практике.

Знать теоретические основы проведения фармацевтического анализа лекарственных средств, производных пиррола, тетрагидропиррола, пирролизидина, тиофена, включающего детерминацию подлинности, чистоты и количественного определения; их химические формулы и свойства, области применения в современной медицине и фармации; правила хранения.

Уметь проводить общие реакции на подлинность, испытания на чистоту и допустимые пределы примесей, количественный анализ лекарственных средств, производных пиррола, тетрагидропиррола, пирролизидина, тиофена, расчеты количественного содержания и формулировать заключение о соответствии лекарственных средств требованиям НД по результатам фармацевтического анализа.

Владеть навыками работы на приборах, используемых в фармацевтическом анализе лекарственных средств, производных пиррола, тетрагидропиррола, пирролизидина, тиофена.

Объекты анализа: цианокобаламин, платифиллина гидротартрат.

Контрольные вопросы и ситуационные задачи по изучаемой теме:

1. Развитие химии лекарственных веществ в группе пиррола, тетрагидропиррола, пирролизидина и тиофена. Предпосылки для получения лекарственных средств на основе природных и синтетических соединений.
2. Макроциклические производные пиррола: цианокобаламин (витамин В₁₂), гидроксокобаламин, кобамамид. Анализ структуры.
3. Платифиллина гидротартрат как производное пирролизидина. Структурная формула, латинское и химическое название. Источники получения. Работы академика А. П. Орехова.
4. Производные тетрагидропиррола: линкомицина гидрохлорид, клиндамицин. Анализ химической структуры. Дать латинские названия.

5. Производные тиафена: тиклопидин. Анализ химической структуры. Дать латинские названия.
6. Физические свойства (внешний вид, растворимость, температура плавления и т.д.).
7. Требования к качеству.
8. Общие и частные реакции подлинности.
9. Методы количественного анализа: спектрофотометрия в УФ- и видимой областях, кислотно-основное титрование в водной и неводной средах.
10. Хранение и применение.
11. Оцените качество раствора цианокобаламина для инъекций по 100 мг согласно требованиям ФС (цианокобаламина должно быть 0,09-0,11 мг/мл), если оптическая плотность 10,0 мл препарата, доведенного водой до метки в мерной колбе вместимостью 50,0 мл, при длине волны 361 нм в кювете с толщиной слоя 1,0 см равна 0,435. Удельный показатель поглощения стандартного образца цианокобаламина в указанных условиях равен 207.
12. Рассчитайте содержание платифиллина гидротартрата в растворе для инъекций, если 1,0 мл препарата обработали соответствующим реактивом, довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 50,0 мл. Оптическая плотность полученного раствора, измеренная на фотоколориметре при синем светофильтре, составила 0,48. Оптическая плотность в опыте с 1,0 мл стандартного образца, содержащего 0,002 г/мл платифиллина гидротартрата, составила 0,49.
13. Навеску гидроксокобаламина ацетата массой 25,0 мг растворили в растворе, содержащем 0,8% кислоты уксусной и 10,9 г/л натрия ацетата. Раствор довели этим же растворителем до 1000 мл. Оптическая плотность раствора при 351 нм и толщине поглощающего слоя 1,00 см оказалась равной 0,460. Рассчитайте массовую долю гидроксокобаламина ацетата в образце, если удельный показатель поглощения данного вещества в условиях измерения оптической плотности равен 187.
14. Навеску платифиллина гидротартрата массой 0,4025 г растворили в 25 мл уксусной кислоты безводной. Для титрования полученного раствора было израсходовано 8,40 мл 0,1000 М раствора хлорной кислоты (в контрольном опыте - 0,20 мл). Рассчитайте массовую долю платифиллина гидротартрата ($M_r = 487,5$ г/моль) в образце.
15. Платифиллина гидротартрат определяли в таблетках экстракционно-фотометрическим методом по реакции с метиловым оранжевым. Определите массу платифиллина гидротартрата, считая на среднюю массу одной таблетки, если масса 20 испытуемых таблеток равна 2,0205 г, а отношение измеренных в одинаковых условиях оптических плотностей окрашенного хлороформного экстракта, полученного при анализе порошка растёртых таблеток массой 0,1000 г, и экстракта, полученного при анализе 2,50 мл стандартного раствора платифиллина гидротартрата (2,00 мг/мл), составляет 1,05.

Задание 1. Провести фармакопейный анализ раствора цианокобаламина для инъекций.

Задание 2. Провести фармакопейный анализ раствора платифиллина гидротартрата для подкожного введения.

**Тема 7 «Азотсодержащие и серосодержащие гетероциклы.
Азотсодержащие гетероциклы. Фармацевтический анализ
лекарственных средств, производных индола»**

Цель занятия: изучить теоретические основы и получить практические навыки определения подлинности, доброкачественности и количественного определения лекарственных средств, производных индола используемых в медицинской и фармацевтической практике.

Знать теоретические основы проведения фармацевтического анализа лекарственных средств, производных индола, включающего детерминацию подлинности, чистоты и количественного определения; их химические формулы и свойства, области применения в современной медицине и фармации; правила хранения.

Уметь проводить общие реакции на подлинность, испытания на чистоту и допустимые пределы примесей, количественный анализ лекарственных средств, производных индола, расчеты количественного содержания и формулировать заключение о соответствии лекарственных средств требованиям НД по результатам фармацевтического анализа.

Владеть навыками работы на приборах, используемых в фармацевтическом анализе лекарственных средств, производных индола.

Объекты анализа: индометацин.

Контрольные вопросы и ситуационные задачи по изучаемой теме:

1. Лекарственные средства - производные индола: триптофан, серотонина адипинат, индометацин, резерпин, эргометрина малеат, эрготамина тартрат, ондасетрон (Зофран), трописетрон (Навобан), суматриптана сукцинат (Имигран), арбидол, винпоцетин, дигидроэрготамин, дигидроэргокристин, ницерголин, метилэргометрин, бромкриптин. Структурные формулы, латинские и химические названия.
2. Основные источники получения.
3. Физические свойства.
4. Требования к качеству.
5. Общие и частные реакции подлинности:

- 5.1. Реакции с общеалкалоидными реактивами;
- 5.2. Реакции со щелочью;
- 5.3. Реакции окисления;
- 5.4. Специфические реакции.
6. Методы количественного анализа:
 - 6.1. Кислотно-основное титрование в водных и неводных средах;
 - 6.2. Метод Кьельдаля;
 - 6.3. Спектрофотометрия в УФ - и видимой областях спектра;
 - 6.4. Фотоколориметрия;
 - 6.5. Экстракционная фотометрия;
 - 6.6. Флюориметрия.
7. Хранение и применение.
8. Навеску индометацина ($M_r = 357,8$ г/моль) массой 0,3000 г растворили в 75 мл ацетона. Для титрования полученного раствора было израсходовано 8,50 мл 0,1000 М NaOH (индикатор - фенолфталеин). Рассчитайте массовую долю индометацина в образце, если поправка контрольного опыта составляет 0,20 мл.
9. Навеску массой 0,150 г образца с массовой долей триптофана ($M_r = 204,2$ г/моль) 98,3% растворили в 3 мл кислоты муравьиной безводной. К полученному раствору прибавили 30 мл кислоты уксусной безводной и 0,1 мл раствора индикатора. Какой объем 0,1000 М раствора хлорной кислоты будет израсходован для титрования испытуемой навески?
10. Навеску резерпина массой 20,0 мг растворили в хлороформе, получив 10,0 мл раствора. Затем 1,00 мл этого раствора разбавили до 100,0 мл спиртом этиловым. Оптическая плотность раствора при 268 нм и толщине слоя 1,00 см оказалась равной 0,550. Рассчитайте величину удельного показателя поглощения резерпина при 268 нм.
11. Навеску субстанции ницерголина массой 50,0 мг растворили в спирте, получив 100,0 мл раствора. Затем 5,00 мл полученного раствора разбавили спиртом до 50,0 мл. Оптическая плотность конечного раствора при длине волны 288 нм и толщине поглощающего слоя 1,00 см оказалась равной 0,896. Рассчитайте величину удельного показателя поглощения ницерголина при условиях измерения оптической плотности (в расчете на сухое вещество). Массовая доля ницерголина в испытуемой субстанции составляет 100,0 %, содержание воды - 0,40 %.
12. Навеску бромокриптина мезилата ($M_r = 751$ г/моль) массой 0,5000 г растворили в 80 мл смеси 10 объемов кислоты уксусной безводной и 70 объемов уксусного ангидрида. Для титрования полученного раствора было израсходовано 6,60 мл 0,1000 М раствора кислоты хлорной. Рассчитайте массовую долю бромокриптина мезилата в испытуемом образце.

ЗАНЯТИЕ 1

Задание 1. Изучить физические свойства лекарственных средств, производных индола.

1.4. Описать свойства лекарственных средств и результаты оформить в виде таблицы № 1 и сопоставить с данными ГФ РФ, приведенными в таблице № 2.

Таблица № 1

Результаты определения физических свойств лекарственных средств

Наименование (латинское и русское название)	Формула и химическое название	Описание

Таблица № 2

Физические свойства лекарственных средств,
производных фурана и бензофурана

№	Лекарственное средство	Физические свойства
1.	<p>Индометацин</p> 	<p>Мелкокристаллический порошок почти белого до слегка желтоватого цвета, без запаха или со слабым характерным запахом. Температура плавления 154-157 °С. Растворим в ацетоне, растворим в этаноле (0,5 г в 100 см) и хлороформе, практически не растворим в воде.</p>

1.2. Установить растворимость одного из лекарственных средств данной группы. Полученные результаты оформить в виде таблицы № 3, пользуясь сокращенными обозначениями условных терминов растворимости (ГФ РФ, ОФС «Растворимость»).

Таблица № 3

Результаты определения растворимости лекарственных средств

№ п/ п	Наименование ЛС	Растворители			
		Вода	Этанол	Хлороформ	Эфир

Задание 2. Изучить реакции подлинности лекарственных средств, производных индола.

2.1. Реакции осаждения (реакции с общеалкалоидными реактивами на третичный атом азота).

На стеклянную пластинку помещают 1-2 капли раствора вещества, 1 каплю раствора кислоты хлороводородной и 1 каплю реактива. Наблюдают окраску образующихся осадков. Результаты оформить в виде таблицы № 4.

Таблица №4

Реакции с общеалкалоидными реактивами

Наименование ЛС	Реактив Вагнера- Бушарда	Реактив Майера	Реактив Драгендорфа	5% раствор танина	Кислота пикриновая	Фосфорно- вольфрамовая кислота

2.2. Реакции окрашивания.

В фарфоровую чашку помещают несколько капель раствора вещества, растворитель выпаривают на водяной бане, к сухому остатку прибавляют 1-2 капли реактива. Наблюдают появление окраски, результаты оформляют в виде таблицы №5.

Таблица №5

Реакции со специальными реактивами

Наименование ЛС	Конц. кислота серная	Конц. кислота азотная	Реактив Фреде	Реактив Марки	Реактив Эрмана

Задание 3. Провести фармакопейный анализ раствора индометацина в мягкой лекарственной форме.

**Тема 8 «Азотсодержащие гетероциклы.
Фармацевтический анализ лекарственных средств,
производных пиразола»**

Цель занятия: изучить теоретические основы и получить практические навыки определения подлинности, доброкачественности и количественного определения лекарственных средств, производных пиразола, используемых в медицинской и фармацевтической практике.

Знать теоретические основы проведения фармацевтического анализа лекарственных средств, производных пиразола, включающего детерминацию

подлинности, чистоты и количественного определения; их химические формулы и свойства, области применения в современной медицине и фармации; правила хранения.

Уметь проводить общие реакции на подлинность, испытания на чистоту и допустимые пределы примесей, количественный анализ лекарственных средств, производных пиразола, расчеты количественного содержания и формулировать заключение о соответствии лекарственных средств требованиям НД по результатам фармацевтического анализа.

Владеть навыками работы на приборах, используемых в фармацевтическом анализе лекарственных средств, производных пиразола.

Объекты анализа: антипирин, анальгин, бутадиион.

Контрольные вопросы и ситуационные задачи по изучаемой теме:

1. Лекарственные средства, производные пиразола: антипирин, анальгин, бутадиион, пропифеназон. Структурные формулы, латинские и химические названия.
2. Общий метод синтеза производных 5-пиразолона и 3,5-пиразолидиндиона. Значение исследований для получения лекарственных веществ направленного действия.
3. Физические свойства (внешний вид, растворимость, температура плавления и др.).
4. Доброкачественность производных пиразола.
5. Кислотно-основный характер лекарственных средств.
6. Общие и частные реакции подлинности:
 - 6.1. Реакции с осадительными реактивами;
 - 6.2. Реакции окисления;
 - 6.3. Реакции комплексообразования и образования солей;
 - 6.4. Специфические реакции на антипирин, бутадиион, анальгин.
7. Методы количественного анализа:
 - 7.1. Йодометрия;
 - 7.2. Кислотно-основное титрование в водной и неводной средах;
 - 7.3. Спектрофотометрия в УФ-области;
 - 7.4. Фотоколориметрия;
 - 7.5. Дифференциальная спектрофотометрия в УФ-области.
8. Хранение и применение.
9. Какие из приведенных лекарственных средств (анальгин, бутадиион) дадут окрашивание при нагревании с кислотой салициловой в присутствии концентрированной кислоты серной. В возможных случаях напишите уравнения химических реакций.

10. Предложите способ обнаружения анальгина в смеси с кислотой ацетилсалициловой, используя последнюю как реагент. Дайте обоснование химическим реакциям.
11. Объясните, почему при действии на анальгин калия йодата в кислой среде сначала возникает окрашивание, а при дальнейшем добавлении реактива выделяется бурый осадок?
12. Чем отличается взаимодействие антипирина с раствором железа (III) хлорида и натрия нитрита в кислой среде от реакции анальгина с этим реагентом?
13. Сделайте предварительный расчет объема 0,1 моль/л раствора натрия тиосульфата, который должен израсходоваться при определении навески 0,25 г антипирина ($M=188,23$ г/моль) йодометрическим методом. На анализ взято 50 мл 0,1 моль/л раствора йода.
14. Дайте заключение о качестве бутадiona ($M=308,38$ г/моль) по количественному определению с учетом требований ГФ (должно быть бутадiona в препарате не менее 99,0 %), если при навеске 0,4988 г на титрование израсходовалось 16,10 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида с $K=1,0028$.
15. Дайте заключение о качестве анальгина (M (1-водного) $=351,36$ г/моль) по количественному определению с учетом требований ГФ (должно быть анальгина в препарате не менее 99,0% в пересчете на сухое вещество), если при навеске 0,2012 г на титрование израсходовалось 11,35 мл 0,1 моль/л раствора йода $УЧ \frac{1}{2} I_2$ с $K=0,9982$. Потеря в массе при высушивании составляет 5,5%.
16. Пробу инъекционного раствора анальгина ($M.м.=351,36$ г/моль) объемом 2,50 мл поместили в мерную колбу вместимостью 50,0 мл и довели 95%-ным этанолом до метки. К 5,00 мл полученного раствора добавили необходимое количество хлороводородной кислоты и провели титрование его 0,05000 М раствором йода ($0,1 \text{ М } \frac{1}{2} I_2$). Рассчитайте концентрацию анальгина в анализируемом растворе (г/мл), если для титрования было использовано 7,00 мл титранта.
17. Навеску фенилбутазона ($M.м.=308,4$ г/моль) массой 0,2500 г растворили в 25 мл ацетона. Для титрования полученного раствора было израсходовано 8,10 мл 0,1 М натрия гидроксида (индикатор бромтимоловый синий). Рассчитайте массовую долю фенилбутазона в образце.
18. Какой объем 0,1000 М хлорной кислоты потребуется для титрования раствора 0,2000 г образца пропифеназона в 10 мл кислоты уксусной безводной и 75 мл этиленхлорида? Содержание пропифеназона ($M.м.=230,3$ г/моль) в образце равно 99,5%.
19. Навеску феназона массой 0,5420 г растворили в мерной колбе объемом вместимостью 50 мл (раствор А). К 5 мл раствора А добавили 10 мл 0,1 н раствора йода с титром равным 0,009411 г/мл ($K=1,0$), хлороформ для извлечения йодфеназона и ацетатный буфер. Остаток йода оттитровали 4,32

мл раствора 0,1 М раствором натрия тиосульфата. Вычислите содержание феназона в субстанции. М.м. феназона 188,2.

ЗАНЯТИЕ 1

Задание 1. Изучить физические свойства лекарственных средств, производных пиразола.

1.1. Описать свойства лекарственных средств и результаты оформить в виде таблицы № 1 и сопоставить с данными ГФ РФ, приведенными в таблице № 2.

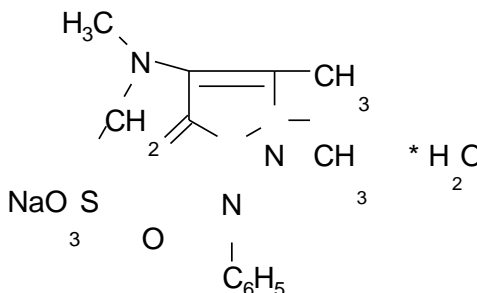
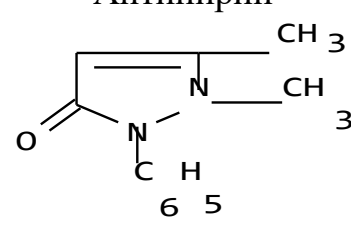
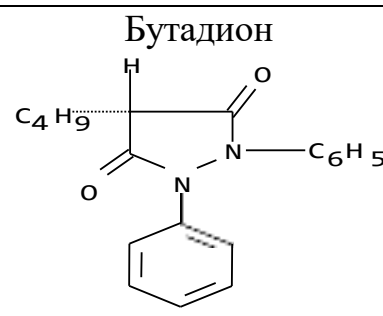
Таблица № 1

Результаты определения физических свойств лекарственных средств

Наименование (латинское и русское название)	Формула и химическое название	Описание

Таблица № 2

Физические свойства лекарственных средств,
производных пиразола

№	Лекарственное средство	Физические свойства
1.	<p>Анальгин</p> 	Белый или белый с едва заметным желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Водные растворы при стоянии желтеют. Растворим в 1,5 ч. воды, в 160 ч. этанола, практически нерастворим в эфире, хлороформе.
2.	<p>Антипирин</p> 	Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, слабо горького вкуса. Очень легко растворим в воде, легко растворим в этаноле, хлороформе, трудно растворим в эфире.
3.	<p>Бутадион</p> 	Белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок. Практически нерастворим в воде, трудно растворим в этаноле, легко растворим в хлороформе, эфире, ацетоне и растворе гидроксида натрия, практически нерастворим в разведенных кислотах.

1.2. Установить растворимость одного из лекарственных средств данной группы. Полученные результаты оформить в виде таблицы № 3, пользуясь сокращенными обозначениями условных терминов растворимости (ГФ РФ, ОФС «Растворимость»).

Таблица № 3

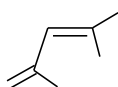
Результаты определения растворимости лекарственных средств

№ п/п	Наименование ЛС	Растворители			
		Вода	Этанол	Хлороформ	Эфир

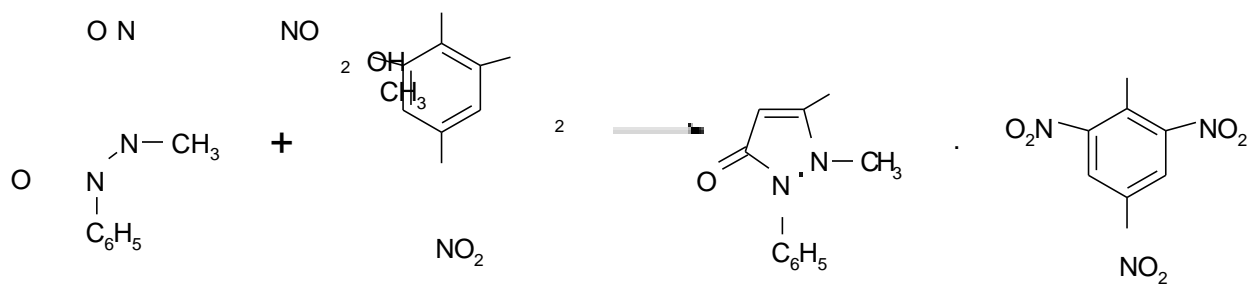
Задание 2. Изучить реакции подлинности лекарственных средств, производных пиразола.

2.1. Реакции с общеалкалоидными реактивами.

0,05 г каждого вещества (кроме бутадиона) растворяют в 5 мл воды, делят раствор на 4 части. К 1 мл полученного раствора добавляют 0,5 мл разведенной кислоты хлороводородной и 3-5 капель одного из реактивов: Вагнера - Бушарда, Драгендорфа, пикриновой кислоты, кремневольфрамовой кислоты. Отмечают цвет осадков.

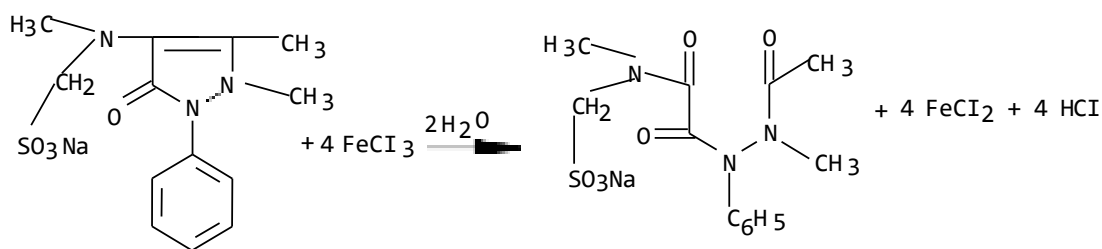
CH₃

ОН



2.2. Реакции с окислителями.

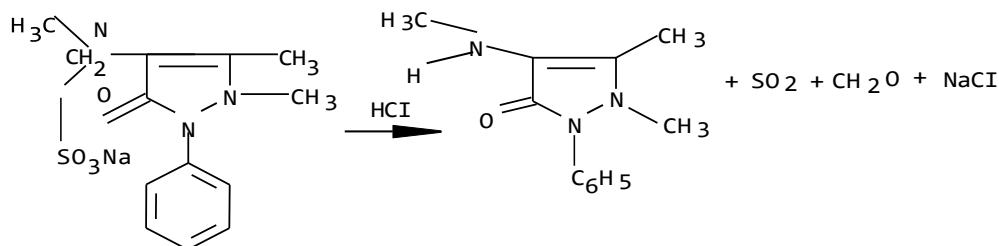
0,1 г каждого вещества растворяют в 4 мл воды, добавляют 2 мл раствора кислоты хлороводородной и разливают в 3 пробирки. В каждую пробирку добавляют по 5 капель одного из следующих растворов: 0,1 моль/л раствора йода, 3% раствор хлорида железа (III), 1% раствор нитрита натрия. Отмечают окрашивание, возникающее при добавлении реактива и конечное окрашивание.



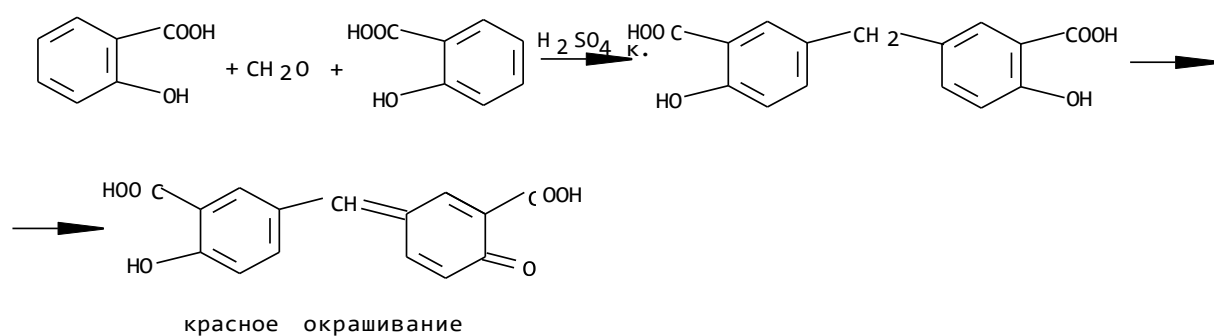
2.3. Специфические реакции.

2.3.1. Анальгин: растворяют 0,2 г вещества в 2 мл воды, прибавляют 0,5 мл разведенной серной кислоты и 0,5 мл свежеприготовленного раствора хлорной извести. Появляется голубое окрашивание, переходящее в зеленое, затем в желтое.

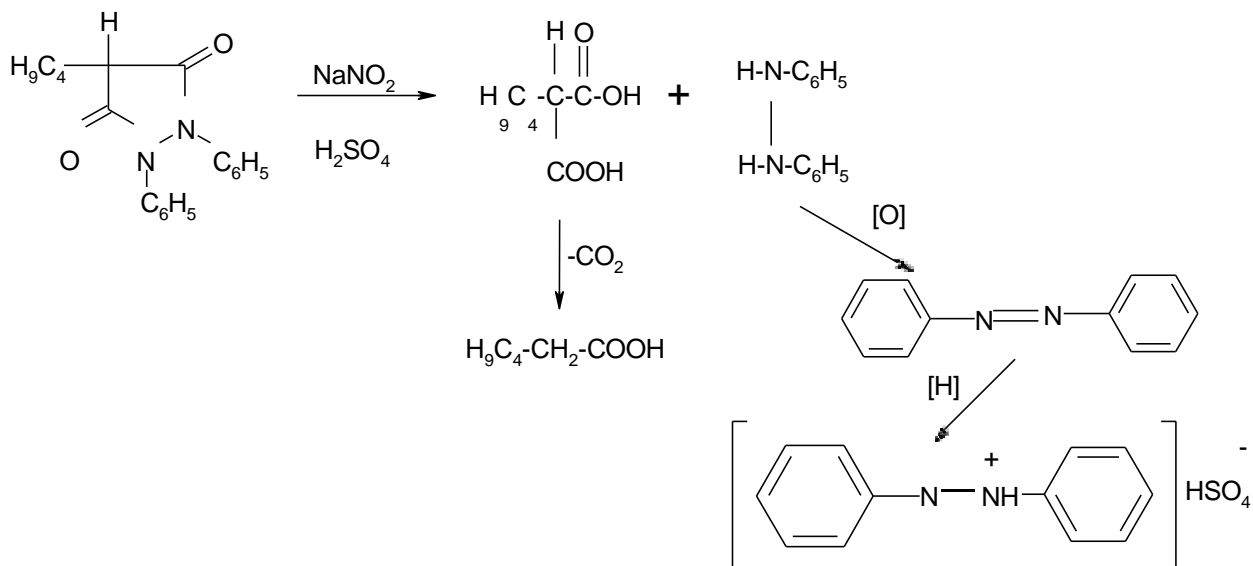
2.3.2. Растворяют 0,1 г вещества в 3 мл воды, прибавляют 2 мл разведенной кислоты хлороводородной, помещают на 2 мин. в кипящую водяную баню. Ощущается запах диоксида серы, формальдегида.



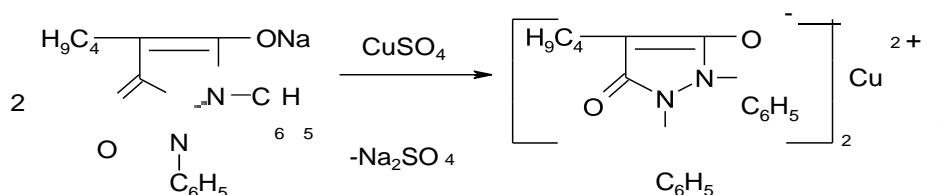
2.3.3. 0,05 г анальгина помещают в сухую пробирку, добавляют несколько кристаллов кислоты салициловой, 0,5 мл концентрированной кислоты серной и осторожно нагревают на водяной бане; появляется розовое окрашивание.



2.3.4. К 0,01 г бутадiona добавляют 1 мл концентрированной серной кислоты, 0,02 г кристаллического нитрита натрия, встряхивают и слегка нагревают. Появляется оранжевое окрашивание, переходящее в стойкое вишневое. Одновременно наблюдается выделение пузырьков газа.



2.3.5. Взбалтывают 0,05 г бутадиона с 1,5 мл 0,1 н. раствора гидроксида натрия в течение 2 мин, отфильтровывают от осадка и к фильтрату прибавляют 0,5 мл раствора сульфата меди. Образуется осадок сероватого цвета, переходящий в бледно-голубой.



Результаты испытаний на подлинность лекарственных средств оформить в виде таблицы № 4.

Таблица № 4

Результаты испытаний на подлинность лекарственных средств

Наименование ЛС	Уравнения химических реакций	Результат качественной реакции	
		полученный	указанный в ГФ

Задание 3. Провести фармакопейный анализ фармацевтической субстанции метамизол -натрия.

Тема 9 «Азотсодержащие гетероциклы. Фармацевтический анализ лекарственных средств, производных имидазола. Производные 1,2,4-триазола»

Цель занятия: изучить теоретические основы и получить практические навыки определения подлинности, доброкачественности и количественного определения лекарственных средств, производных имидазола, 1,2,4-триазола, используемых в медицинской и фармацевтической практике.

Знать теоретические основы проведения фармацевтического анализа лекарственных средств, производных имидазола, 1,2,4-триазола, включающего детерминацию подлинности, чистоты и количественного определения; их химические формулы и свойства, области применения в современной медицине и фармации; правила хранения.

Уметь проводить общие реакции на подлинность, испытания на чистоту и допустимые пределы примесей, количественный анализ лекарственных средств, производных имидазола, 1,2,4-триазола, расчеты количественного содержания и формулировать заключение о соответствии лекарственных средств требованиям НД по результатам фармацевтического анализа.

Владеть навыками работы на приборах, используемых в фармацевтическом анализе лекарственных средств, производных имидазола, 1,2,4-триазола.

Объекты анализа: дибазол, димедрол, пилокарпина гидрохлорид, метронидазол.

Контрольные вопросы и ситуационные задачи по изучаемой теме:

1. Лекарственные средства-производные имидазола, имидазолина, бензимидазола: метронидазол, пилокарпин, клофелин, дибазол, клотримазол, кетокеназол, нафтизин (Нафазолина нитрат), омепразол, домперидон (Мотилиум), ксилометазолин (Галазолин). Производные 1, 2, 4 – триазола: флуконазол (Дифлюкан). Структурные формулы. Латинские и химические названия.
2. Гистамина дигидрохлорид. Производные гистамина и близкие по структуре соединения: дифенгидрамина гидрохлорид (Димедрол), супрастин, ранитидин, фамотидин. Структурные формулы. Латинские и химические названия.
3. Связь между строением и фармакологическим действием в ряду производных имидазола и имидазолина.
4. Основные источники получения. Общие методы синтеза. Работа Н.А. Преображенского по синтезу пилокарпина.

5. Физические свойства.
6. Общие и частные реакции подлинности:
 - 6.1. Взаимодействие с общесадительными реактивами;
 - 6.2. Реакции с водным раствором щелочи;
 - 6.3. Образование ацисолей (метронидазол);
 - 6.4. Выделение оснований из солей;
 - 6.5. Образование азокрасителей (метронидазол);
 - 6.6. Специфические реакции на пилокарпин, дибазол, клофелин;
 - 6.7. Идентификация с помощью физико-химических методов анализа (прямая и дифференциальная спектрофотометрия, хроматография).
7. Методы количественного анализа:
 - 7.1. Алкалиметрия (прямая, обратная, косвенная);
 - 7.2. Аргентометрия;
 - 7.3. Меркуриметрия;
 - 7.4. Титрование в неводных средах;
 - 7.5. Фотоколориметрия. Экстракционная фотометрия;
 - 7.6. Дифференциальная спектрофотометрия.
8. Фармакологические свойства данных лекарственных средств.
9. Особенности контроля. Условия хранения.
10. Навеску массой 0,5120 г порошка растертых таблеток димедрола ($M_r = 291,82$ г/моль) растворили в 10 мл кислоты уксусной безводной, к распору прибавили 5 мл раствора ртути (II) ацетата. Для титрования полученного раствора было израсходовано 3,95 мл 0,1000 М кислоты хлорной (в контрольном опыте - 0,15 мл). Вычислите массу димедрола, считая на среднюю массу одной таблетки (0,1505 г).
11. К 2,00 мл раствора, содержащего пилокарпин и натрия хлорид, прибавили 3 мл 95%-ного этанола, нейтрализованного по фенолфталеину. Для титрования смеси потребовалось 1,60 мл 0,1000 М раствора натрия гидроксид. К оттитрованной жидкости прибавили азотную кислоту, раствор дифенилкарбазона и оттитровали 0,1000 М раствором нитрата ртути. При этом было израсходовано 3,15 мл титранта. Рассчитайте массы пилокарпина гидрохлорида ($M_r = 244,7$ г/моль) и натрия хлорида ($M_r = 58,44$ г/моль) в 1 мл испытуемого раствора.
12. Навеску массой 0,5000 г образца, содержащего метронидазол и тетрациклин, растворили в 100,0 мл 0,01 М раствора кислоты хлороводородной. Затем 5,00 мл полученного раствора разбавили 0,01 М раствором кислоты хлороводородной до 100,0 мл. Оптическая плотность раствора, полученного в результате разбавления, при 277 нм была равна 0,714, а при 355 нм — 0,347. Рассчитайте массовые доли метронидазола и тетрациклина в образце, если удельные коэффициенты поглощения тетрациклина при 277 нм и 355 нм равны 360 и 290, а метронидазола, соответственно, 320 и 65. Измерения проводились в кювете с толщиной слоя 1,00 см.

13. Навеску домперидона малеата массой 0,4000 г растворили в 50 мл кислоты уксусной ледяной. Для титрования полученного раствора было израсходовано 7,35 мл 0,1000 М раствора кислоты хлорной. Рассчитайте массовую долю домперидона малеата ($M_r=542,0$ г/моль) в образце.

14. Навеску субстанции омепразола ($M_r=345,4$ г/моль) массой 1,1000 г растворили в смеси 10 мл воды и 40 мл этанола. Какой объём 0,5000 М раствора натрия гидроксида будет израсходован для титрования полученного раствора (потенциометрическое обнаружение конечной точки титрования). Массовую долю омепразола в субстанции считать равной 100%.

ЗАНЯТИЕ 1

Задание 1. Изучить физические свойства лекарственных средств, производных имидазола.

1.1. Описать свойства лекарственных средств и результаты оформить в виде таблицы № 1 и сопоставить с данными ГФ РФ, приведенными в таблице № 2.

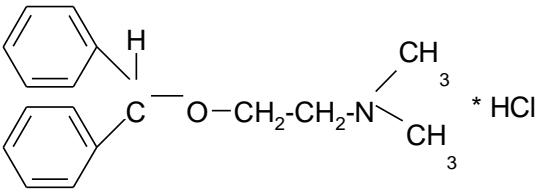
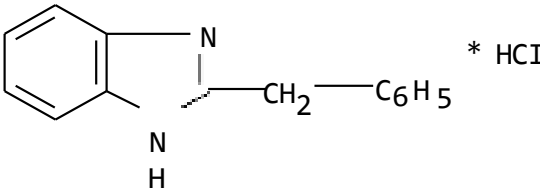
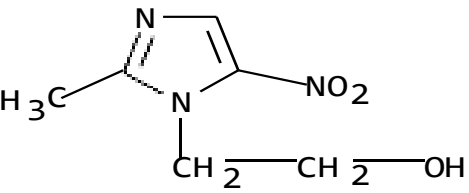
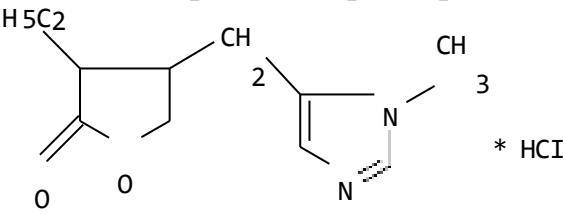
Таблица № 1

Результаты определения физических свойств лекарственных средств

Наименование (латинское и русское название)	Формула и химическое название	Описание

Таблица № 2

Физические свойства лекарственных средств,
производных имидазола

№	Лекарственное средство	Физические свойства
1.	<p>Дифенгидрамина гидрохлорид</p> 	Белый мелкокристаллический порошок, без запаха или с едва уловимым запахом, горьковатого вкуса, вызывает на языке чувство онемения. Гигроскопичен. Очень легко растворим в воде, легко растворим в этаноле и хлороформе, очень мало растворим в эфире и бензоле.
2.	<p>Бендазола гидрохлорид</p> 	Белый или белый со слегка сероватым или желтоватым оттенком кристаллический порошок. Умеренно растворим в воде, легко растворим в спирте 96 %, мало растворим в ацетоне.
3.	<p>Метронидазол</p> 	От белого до светло-желтого цвета кристаллический порошок. Мало растворим в воде, ацетоне и спирте 96%.
4.	<p>Пилокарпина гидрохлорид</p> 	Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы. Гигроскопичен. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в эфире.

1.2. Установить растворимость одного из лекарственных средств данной группы. Полученные результаты оформить в виде таблицы № 3, пользуясь сокращенными обозначениями условных терминов растворимости (ГФ РФ, ОФС «Растворимость»).

Таблица № 3

Результаты определения растворимости лекарственных средств

№ п/п	Наименование ЛС	Растворители			
		Вода	Этанол	Хлороформ	Эфир

Задание 2. Изучить реакции подлинности лекарственных средств,

производных имидазола.

2.1. Общие реакции.

Около 0,05 г фармацевтической субстанции (дибазол, метронидазол, пилокарпина гидрохлорид) растворяют в 0,5 мл воды. К 1-2 каплям полученного раствора, помещенного на предметное стекло, прибавляют 1 каплю реактива. Результаты оформляют в виде таблицы №4.



Реакции с осадительными реактивами

Наименование ЛС	Реактив Драгендорфа	Кислота пикриновая	Кислота фосфорно- молибденовая
1. Пилокарпина гидрохлорид			
2. Метронидазол			
3. Дибазол			

2.2. Специфические реакции.

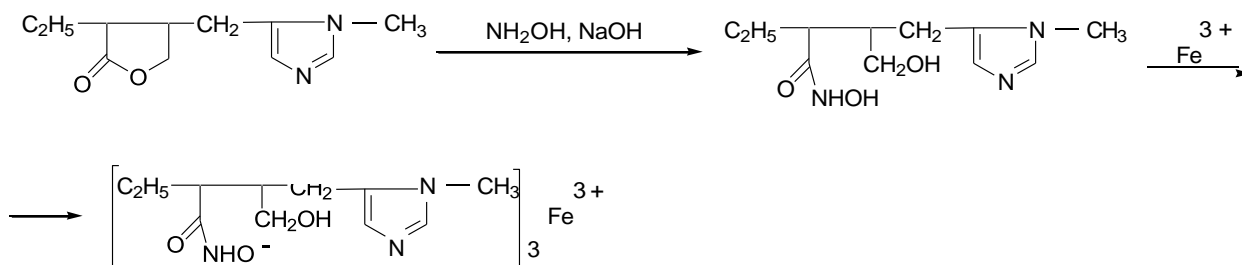
2.2.1. Пилокарпина гидрохлорид

а) реакция образования надхромовой кислоты

к нескольким каплям 1% раствора препарата прибавляют 1 каплю концентрированной серной кислоты, 1мл пергидроля, 1 каплю раствора бихромата калия и 1 мл хлороформа, перемешивают. Хлороформный слой окрашивается в сине-фиолетовый цвет;

б) реакция образования гидроксамата железа

несколько капель 1% раствора препарата смешивают в пробирке с 4 каплями 10% раствора натрия гидроксида, 4-5 каплями раствора хлорида железа (III) и 3-4 каплями раствора гидроксилamina. Смесь встряхивают, через 1 минуту прибавляют по каплям 0,5 мл разведенной кислоты хлороводородной (до растворения гидроксида железа). Наблюдается сине-фиолетовое окрашивание;

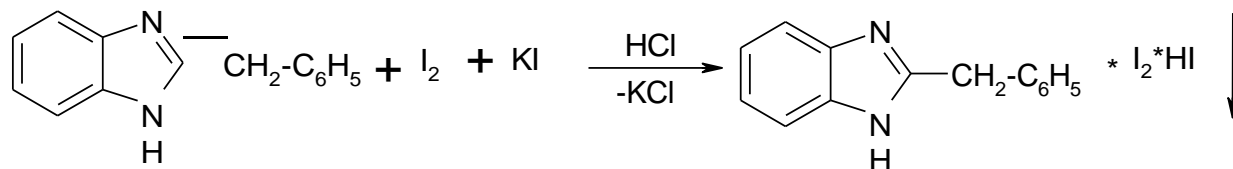


в) реакция с нитропруссидом натрия

К раствору препарата прибавляют 5% раствор нитропруссид натрия в щелочной среде; появляется вишневое окрашивание.

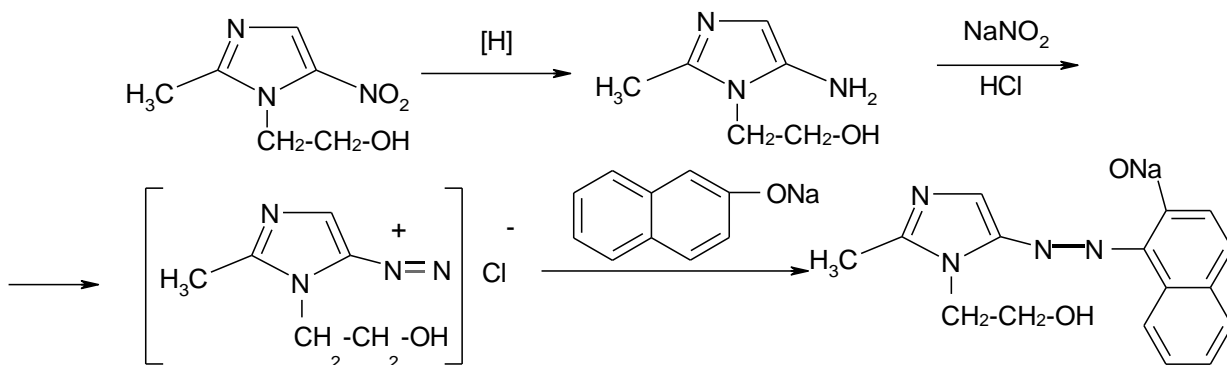
2.2.2. Дибазол.

Реакция с раствором йода. К 0,5 мл 1% раствора препарата прибавляют 1 мл воды, 2-3 капли разведенной кислоты хлороводородной, 3-5 капель 0,1 моль/л раствора йода и взбалтывают; образуется красновато-серебристый осадок.



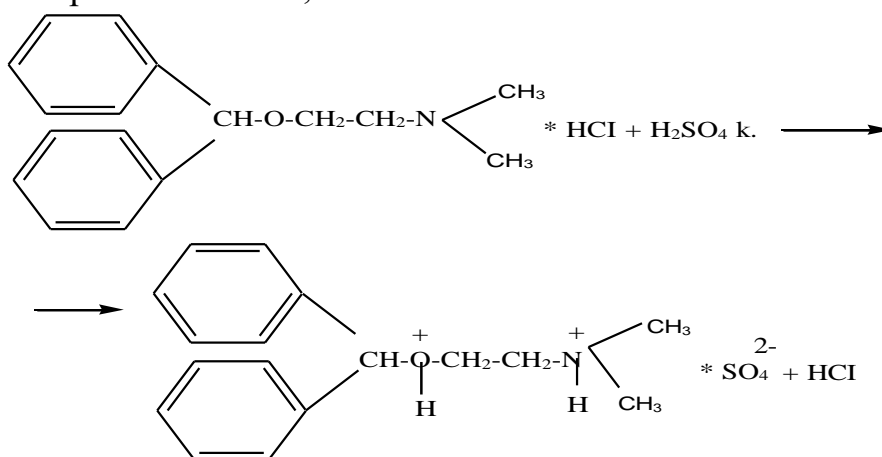
2.2.3. Метронидазол.

Реакция образования азокрасителя. К 0,01 г препарата прибавляют 1-2 мл разведенной кислоты хлороводородной, 0,1 г цинковой пыли и нагревают на водяной бане в течение 2-3 минут. После охлаждения фильтруют. К фильтрату прибавляют 1-2 мл воды, 3-4 капли 1% раствора нитрита натрия. К 0,3-0,5 мл смеси приливают 1-2 мл свежеприготовленного раствора β-нафтола в 10% растворе гидроксида натрия. Образуется красное окрашивание.



2.2.4. Димедрол

а) на часовое стекло наносят 3-4 капли концентрированной серной кислоты и прибавляют 0,02 г препарата. Появляется ярко-желтое окрашивание, постепенно переходящее в кирпично-красное. От прибавления нескольких капель воды окраска исчезает;



б) к 0,01 г димедрола 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 помешивании и охлаждении 5 мл воды. Окраска переходит в коричневую, желтую и затем в оранжевую. После взбалтывания полученного раствора с 3 мл хлороформа хлороформный слой окрашивается в фиолетовый цвет;

в) к 2 мл раствора (1:100) прибавляют 2 мл разведенной азотной кислоты. Встряхивают и фильтруют. К фильтрату прибавляют 0,5 мл раствора нитрата серебра. Образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

Результаты испытаний на подлинность лекарственных средств оформить в виде таблицы 5.

Таблица 5

Результаты испытаний на подлинность лекарственных средств

Наименование ЛС	Уравнения химических реакций	Результат качественной реакции	
		полученный	указанный в ГФ

Задание 3. Провести фармакопейный анализ лекарственного препарата «Бендазола гидрохлорид, таблетки по 20 мг».

Тема 10 «Анализ лекарственных средств, производных пиперидина, пиперазина, пиридина, дигидропиридина»

Цель занятия: изучить теоретические основы и получить практические навыки определения подлинности, доброкачественности и количественного определения лекарственных средств, производных пиперидина, пиперазина, пиридина, дигидропиридина, используемых в медицинской и фармацевтической практике.

Знать теоретические основы проведения фармацевтического анализа лекарственных средств, производных пиперидина, пиперазина, пиридина, дигидропиридина, включающего детерминацию подлинности, чистоты и количественного определения; их химические формулы и свойства, области применения в современной медицине и фармации; правила хранения.

Уметь проводить общие реакции на подлинность, испытания на чистоту и допустимые пределы примесей, количественный анализ лекарственных средств, производных пиперидина, пиперазина, пиридина, дигидропиридина, расчеты количественного содержания и формулировать заключение о соответствии лекарственных средств требованиям НД по результатам фармацевтического анализа.

Владеть навыками работы на приборах, используемых в фармацевтическом анализе лекарственных средств, производных пиперидина, пиперазина, пиридина, дигидропиридина.

Объекты анализа: пиридоксина гидрохлорид, кислота никотиновая, изониазид.

Контрольные вопросы и ситуационные задачи по изучаемой теме:

1. Лекарственные средства-производные пиридинметанола: пиридоксина гидрохлорид (витамин В₆), пиридоксальфосфат, пармидин, эмоксипин. Структурные формулы, латинские и химические названия данных препаратов.
2. Производные пиперидина и пиперазина: тригексифенидила гидрохлорид (Циклодол), кетотифен (Задитен), лоратадин (Кларитин), циннаризин. Структурные формулы, латинские и химические названия данных препаратов.
3. Лекарственные средства - производные пиридин-3-карбоновой кислоты: кислота никотиновая, никотинамид, диэтиламид никотиновой кислоты, пикамилон. Структурные формулы, латинские и химические названия данных препаратов.
4. Лекарственные средства-производные дигидропиридина: нифедипин, амлодипин, никардипин. Структурные формулы, латинские и химические названия данных препаратов.
5. Лекарственные средства-производные пиридин-4-карбоновой кислоты: изониазид, фтивазид, протионамид, этионамид, ниаламид. Структурные формулы, латинские и химические названия данных препаратов.
6. Синтез лекарственных средств.
7. Физические свойства.
8. Общие и частные реакции подлинности:
 - 8.1. Реакции с осадительными (общееалкалоидными) реактивами;
 - 8.2. Реакции на пиридиновый цикл;
 - 8.3. Реакции на фенольный гидроксил;
 - 8.4. Частные реакции.
9. Методы количественного анализа:
 - 9.1. Кислотно - основное титрование в водной и неводной средах;
 - 9.2. Спектрофотометрия в УФ-области;
 - 9.3. Фотоколориметрия.
10. Связь между структурой и фармакологическим действием.
11. Условия хранения.
12. Приведите уравнения количественного определения кислоты никотиновой ($M_r = 123,11$ г/моль) в растворе для инъекций методом куприметрии. Поясните причину использования для количественного определения кислоты никотиновой в лекарственной форме данного метода, а не метода

нейтрализации. Рассчитайте содержание кислоты никотиновой в растворе для инъекций, если 20,0 мл анализируемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100,0 мл, добавляют 10,0 мл 5% раствора меди сульфата, доводят водой до метки, фильтруют. После добавления к 50,0 мл фильтрата 2 г калия йодида на титрование пошло 5,8 мл 0,1 моль/л раствора натрия тиосульфата ($K=1,02$), на титрование контрольного опыта-9,9 мл того же титранта.

13. Приведите уравнения реакций количественного определения диэтиламида никотиновой кислоты ($M.м.=178,24$ г/моль) методом Кьельдаля. Рассчитайте молярную массу эквивалента, титр по определяемому веществу, содержание диэтиламида никотиновой кислоты в анализируемом образце, если на титрование навески массой 0,3142 г пошло 17,8 мл 0,1 моль/л раствора хлороводородной кислоты ($K=0,99$).

14. Для титрования циклодола ($M.м.=337,94$ г/моль), выделенного из 0,3000 г порошка таблеток, было израсходовано 1,30 мл 0,0200 М раствора хлорной кислоты (в контрольном опыте - 0,03 мл). Вычислите массу циклодола, считая на среднюю массу одной таблетки, если масса 20 испытуемых таблеток равна 2,0300 г.

15. В делительную воронку поместили навеску циклодола массой 0,1010 г, прибавили 20,0 мл хлороформа, 10 мл 0,25 М раствора рейнеката аммония и экстрагировали в течение 1 минуты. Хлороформный слой отделили и профильтровали. Затем 10,0 мл фильтрата поместили в колбу для титрования, прибавили 10 мл буферного раствора. Для титрования полученной смеси было израсходовано 7,35 мл 0,01000 М раствора натрия эдетата. Рассчитайте массовую долю циклодола ($M.м.=337,94$ г/моль) в образце. В процессе реакции циклодола с рейнекатом аммония образуется соединение $R_2H_2[Zn(SCN)_4]$, где R-основание циклодола.

16. Навеску циннаризина массой 0,1500 г растворили в смеси кислоты уксусной безводной и метилэтилкетона. Для титрования полученного раствора было израсходовано 8,10 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты ($K=0,9855$). Рассчитайте массовую долю циннаризина ($M.м.=368,5$ г/моль) в образце.

17. Навеску порошка растертых таблеток пиридоксина гидрохлорида растворили в 50 мл 0,1 М кислоты хлороводородной. Раствор нагревали на водяной бане в течение 15 минут, после чего охладили, довели 0,1 М раствором кислоты хлороводородной до 100,0 мл и профильтровали, отбросив первые 20 мл фильтрата. Затем 5,00 мл полученного фильтрата поместили в мерную колбу вместимостью 100,0 мл и довели 0,1 М раствором кислоты хлороводородной до метки. Оптическая плотность конечного раствора при 290 нм и толщине поглощающего слоя 1,00 см оказалась равной 0,530. Какой объем 0,1000 М раствора хлорной кислоты провзаимодействовал бы с пиридоксина гидрохлоридом ($M.м.=205,64$ г/моль), содержавшимся в навеске? Удельный показатель поглощения

пиридоксина гидрохлорида в условиях измерения оптической плотности равен 430.

18. Навеску массой 0,2400 г порошка растертых таблеток пиридоксина гидрохлорида растворили в растворе тетраметил аммония хлорида (рН 7,0) в мерной колбе вместимостью 25,00 мл и довели объём тем же раствором до метки. Раствор перемешали и профильтровали. Фильтрат поместили в полярографическую ячейку и после пропускания тока азота в течение 5 минут сняли полярограмму, начиная с 1,0 В. Вычислите массу пиридоксина гидрохлорида (мг), считая на среднюю массу одной таблетки, если отношение высоты полярографической волны, полученной при анализе таблеток, к угловому коэффициенту зависимости высоты полярографической волны от концентрации пиридоксина гидрохлорида (мг/мл) равно 0,325, а масса 20 таблеток составляет 6,0220 г.

19. Навеску нифедипина (М.м. = 346,3 г/моль) массой 0,1300 г растворили в смеси 25 мл 2-метилпропанола-2 и 25 мл раствора кислоты хлорной. Для титрования полученного раствора в присутствии ферроина в качестве индикатора было израсходовано 7,70 мл 0,1000 М раствора аммония-церия (IV) сульфата (в контрольном опыте - 0,20 мл). Рассчитайте массовую долю нифедипина в образце.

ЗАНЯТИЕ 1

Задание 1. Изучить физические свойства лекарственных средств, производных пиперидина, пиперазина, пиридина, дигидропиридина.

1.5. Описать свойства лекарственных средств и результаты оформить в виде таблицы № 1 и сопоставить с данными ГФ РФ, приведенными в таблице № 2.

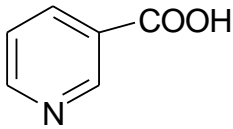
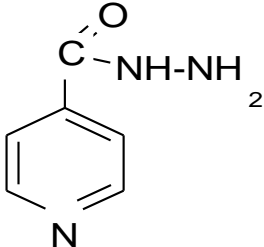
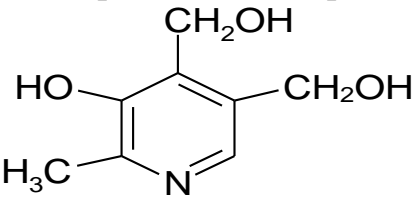
Таблица № 1

Результаты определения физических свойств лекарственных средств

Наименование (латинское и русское название)	Формула и химическое название	Описание

Таблица № 2

Физические свойства лекарственных средств,
производных пиперидина, пиперазина, пиридина, дигидропиридина

№	Лекарственное средство	Физические свойства
1.	Кислота никотиновая 	Белый кристаллический порошок без запаха, слабокислого вкуса. Трудно растворим в воде и этаноле, растворим в горячей воде, очень мало растворим в эфире.
2.	Изониазид 	Белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Легко растворим в воде, трудно растворим в этаноле, очень мало растворим в хлороформе, практически нерастворим в эфире.
3.	Пиридоксина гидрохлорид  * HCl	Белый мелкокристаллический порошок без запаха, горьковато-кислого вкуса. Легко растворим в воде, трудно растворим в этаноле, практически нерастворим в эфире.

1.2. Установить растворимость одного из лекарственных средств данной группы. Полученные результаты оформить в виде таблицы № 3, пользуясь сокращенными обозначениями условных терминов растворимости (ГФ РФ, ОФС «Растворимость»).

Таблица № 3

Результаты определения растворимости лекарственных средств

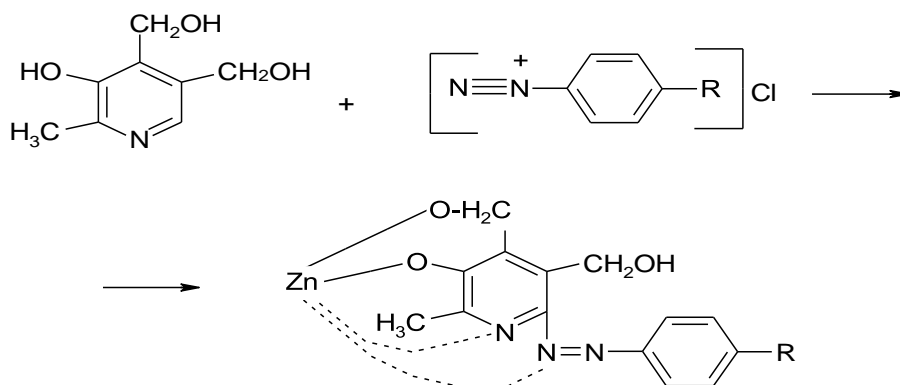
№ п/ п	Наименование ЛС	Растворители			
		Вода	Этанол	Хлороформ	Эфир

Задание 2. Изучить реакции подлинности лекарственных средств, производных пиперидина, пиперазина, пиридина, дигидропиридина.

2. Пиридоксина гидрохлорид.

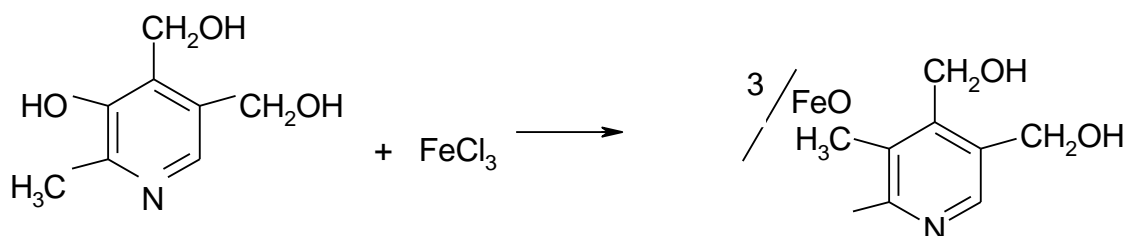
2.1. Реакция азосочетания.

К 1 мл 0,1% водного раствора добавляют 0,5 мл свежеприготовленной соли диазония (соль диазония готовят растворением 0,05 г какого-нибудь сульфаниламида в 2-3 мл 1% раствора кислоты хлороводородной и добавлением 5-6 капель 1% раствора нитрита натрия), через 3 минуты добавляют по каплям 20% раствор мочевины и взбалтывают, прибавляют 3 мл 10% раствора ацетата натрия. Через 1-2 минуты добавляют 5 мл этилового спирта и 2-3 капли 0,1% раствора хлорида цинка в 0,01 М растворе кислоты хлороводородной. Появляется интенсивное красно-фиолетовое окрашивание.



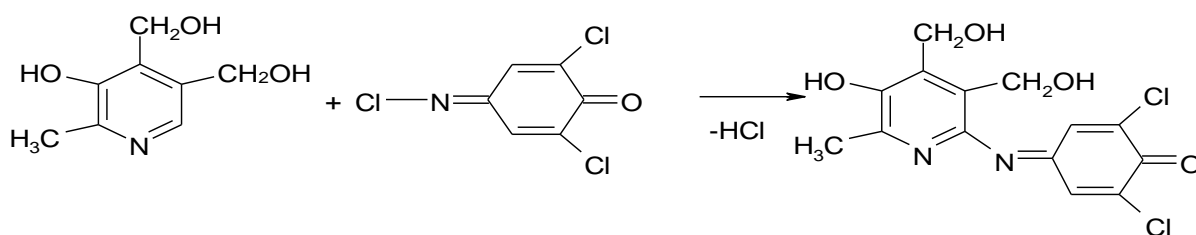
2.2. Реакция с хлоридом (III) железа.

К 2 мл того же раствора прибавляют 2 капли раствора хлорида (III) железа. Появляется красное окрашивание, исчезающее при добавлении разведенной серной кислоты.



2.3. Реакции с 2,6-дихлорхинонхлоримидом.

К 1 мл раствора препарата прибавляют 2-3 капли раствора 2,6-дихлорхинонхлоримида, 0,5 мл бутилового спирта и встряхивают. В слое бутилового спирта появляется голубое окрашивание.



2.4. Реакция с ванадатом аммония.

К 2-3 мл раствора препарата прибавляют 2-3 капли 1% раствора ванадата аммония в концентрированной серной кислоте; образуется сине-фиолетовое окрашивание.

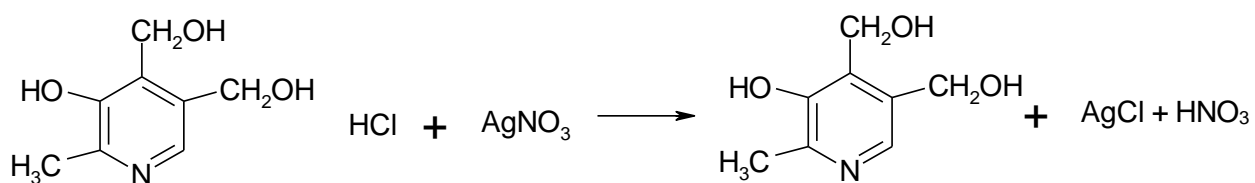
2.5. Реакция с фосфорно - вольфрамовой кислотой.

К 2-3 мл раствора препарата добавляют 1-2 капли раствора фосфорно - вольфрамовой кислоты. Образуется белый осадок.

2.6. 0,01 г препарата растворяют в 10 каплях воды. Появляется голубая флюоресценция.

2.7. Реакция с нитратом серебра.

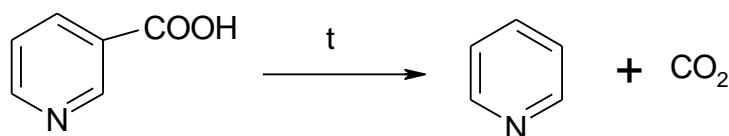
1-2 капли исследуемого препарата помещают на предметное стекло и прибавляют 1-2 капли раствора нитрата серебра. Отмечают белый творожистый осадок.



3. Кислота никотиновая.

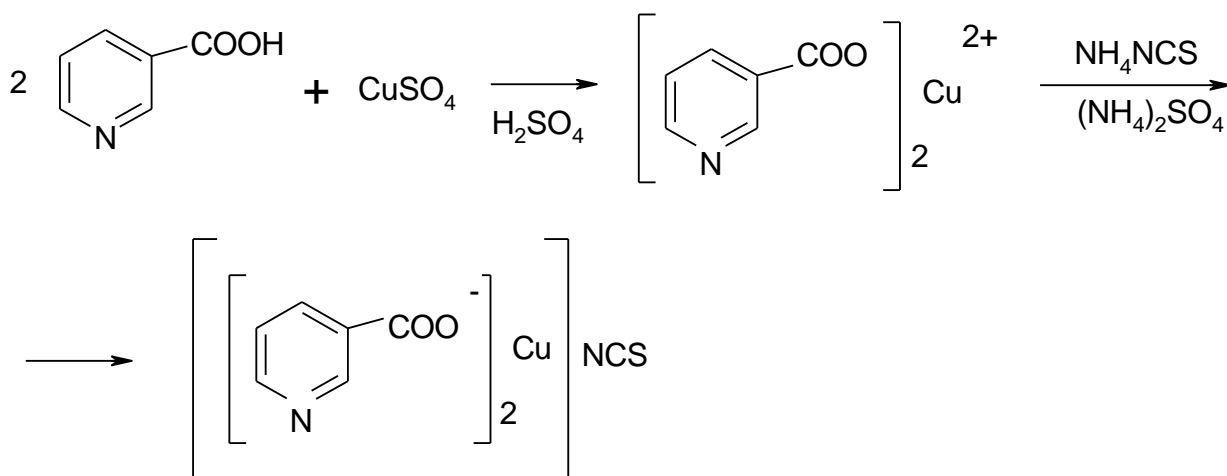
3.1.1. Реакция с безводным карбонатом натрия.

0,03 г препарата нагревают с 0,03 г безводного карбоната натрия. Ощущается запах пиридина.



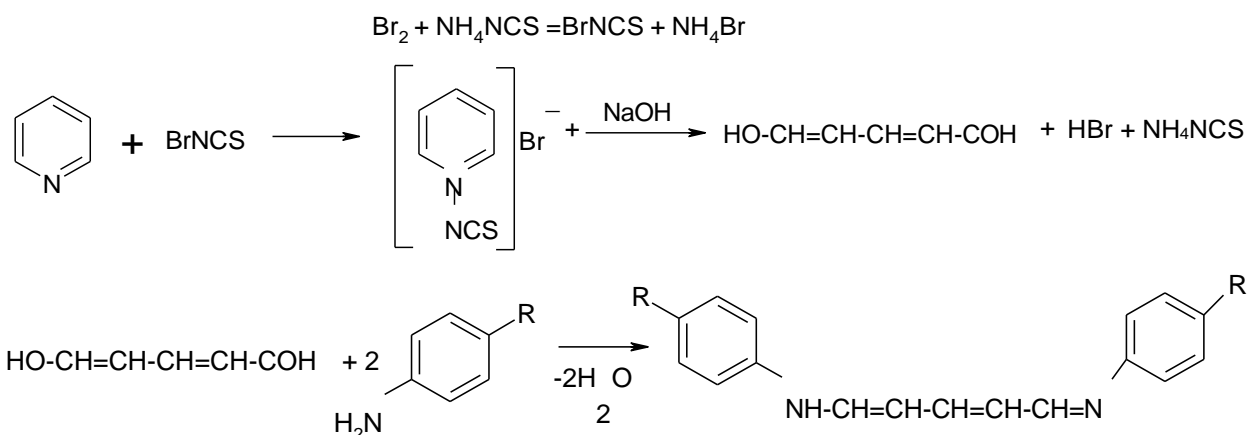
3.1.2. Реакция образования тройных комплексных соединений.

К 10 мл 1% раствора препаратов прибавляют 0,5 мл раствора сульфата меди и 2 мл раствора тиоцианата аммония. Образуется зеленое окрашивание.



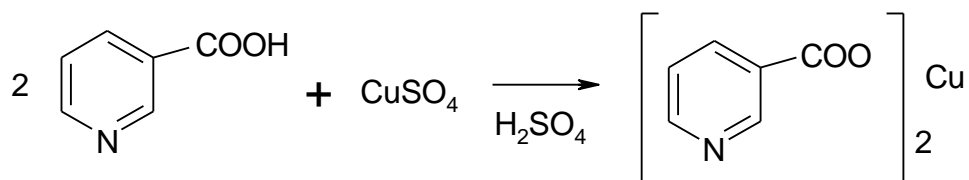
3.1.3. Реакция с бромроданом.

0,03 г препарата растворяют в нескольких каплях воды, прибавляют 1-2 мл роданбромидного реактива, затем 0,02 г новокаина или сульфацила натрия и по каплям раствора гидроксида натрия до нейтральной реакции. Появляется желтое окрашивание.



3.1.4. Реакция с сульфатом меди.

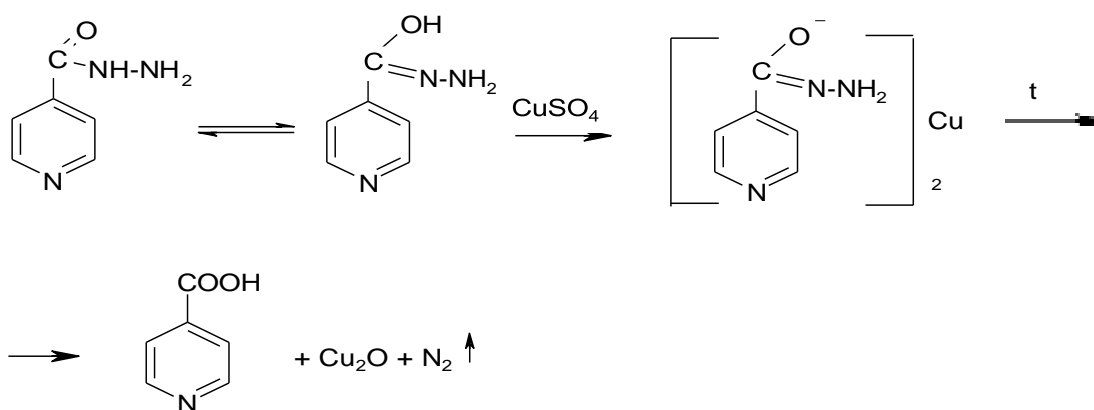
К 3 мл теплого раствора препарата (1:100) приливают 1 мл раствора сульфата меди. Образуется осадок синего цвета.



4.2. Изониазид.

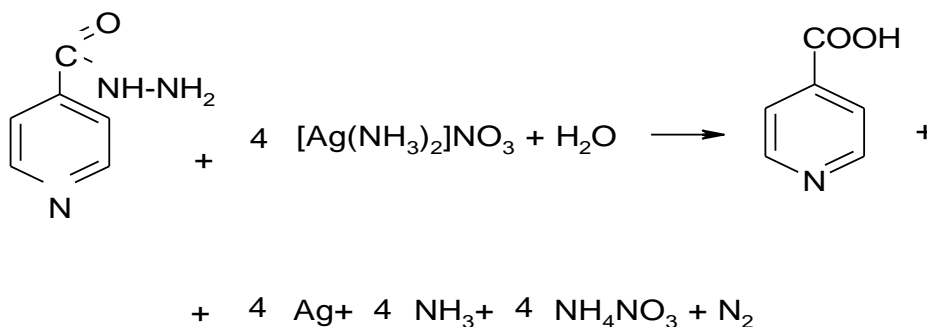
4.2.1. Реакция с сульфатом меди.

0,03 г препарата растворяют в 2 мл воды и прибавляют 1-2 капли раствора сульфата меди, встряхивают, затем нагревают. Голубое окрашивание переходит в грязно-зеленый осадок.



4.2.2. Реакция «серебряного зеркала».

0,01 г препарата растворяют в 4-5 каплях аммиачного раствора нитрата серебра, затем нагревают. Образуется «серебряное зеркало», или темный осадок металлического серебра.



Результаты испытаний на подлинность лекарственных средств оформить в виде таблицы № 4.

Таблица № 4

Результаты испытаний на подлинность лекарственных средств

Наименование ЛС	Уравнения химических реакций	Результат качественной реакции	
		полученный	указанный в ГФ

ЗАНЯТИЕ 2

Задание 1. Провести фармакопейный анализ фармацевтической субстанции кислоты никотиновой.

Задание 2. Провести фармакопейный анализ лекарственного препарата «Раствор пиридоксина гидрохлорида для инъекций».

Тема 11 «Азотсодержащие гетероциклы. Фармацевтический анализ лекарственных средств, производных тропана»

Цель занятия: изучить теоретические основы и получить практические навыки определения подлинности, доброкачественности и количественного определения лекарственных средств, производных тропана, используемых в медицинской и фармацевтической практике.

Знать теоретические основы проведения фармацевтического анализа лекарственных средств, производных тропана, включающего детерминацию подлинности, чистоты и количественного определения; их химические формулы и свойства, области применения в современной медицине и фармации; правила хранения.

Уметь проводить общие реакции на подлинность, испытания на чистоту и допустимые пределы примесей, количественный анализ лекарственных средств, производных тропана, расчеты количественного содержания и формулировать заключение о соответствии лекарственных средств требованиям НД по результатам фармацевтического анализа.

Владеть навыками работы на приборах, используемых в фармацевтическом анализе лекарственных средств, производных тропана.

Объекты анализа: атропина сульфат.

Контрольные вопросы и ситуационные задачи по изучаемой теме:

1. Лекарственные средства-производные тропана: атропина сульфат, гоматропина гидробромид, тропацин, апрофен, скополамина гидробромид, кокаина гидрохлорид. Структурные формулы, латинские и химические названия данных препаратов.
2. Конформации тропановых алкалоидов. Зависимость фармакологического эффекта от вида конформации.
3. Основные источники получения. Синтез Робинсона.
4. Физические свойства.
5. Оценка доброкачественности.
6. Общие и частные реакции подлинности:
 - 6.1.Осадительные реакции;
 - 6.2.Гидроксисовая проба;
 - 6.3.Реакция Витали-Морена;
 - 6.4.Специфические реакции.
7. Методы количественного анализа:
 - 7.1. Алкалиметрия;
 - 7.2.Аргентометрия;
 - 7.3.Меркуриметрия;
 - 7.4.Кислотно - основное титрование в неводной среде;
 - 7.5.Гравиметрия;
 - 7.6.Фотоколориметрия;
 - 7.7.Спектрофотометрия;
 - 7.8.Экстракционная фотометрия. Косвенная экстракционная фотометрия;
 - 7.9.Хроматография.
8. Фармакологические свойства данных препаратов.
9. Хранение и применение.
10. На навеску тропацина массой 0,3908 г затрачено 10,5 мл 0,1 н. раствора хлорной кислоты. Соответствует ли тропацин по количественному содержанию требованиям ГФ?
11. При количественном определении установлено содержание атропина сульфата, равное 99,6%. Какой объем титранта (0,1 н. раствора хлорной кислоты) израсходован на титрование препарата массой 0,2539 г?
12. Дайте заключение о качестве скополамина гидробромида ($M_r=438,30$ г/моль) по количественному определению с учетом требований ГФ (должно быть скополамина гидробромида в высушенном препарате не менее 98,5%), если при навеске 0,2018 г предварительно высушенного препарата на титрование израсходовалось 5,17 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлорной с $K=1,0126$. На проведение контрольного опыта пошло 0,05 мл титранта.
13. К 3,00 мл раствора атропина сульфата ($M_r= 694,8$ г/моль, моногидрат), содержащего натрия хлорид, прибавили 3 мл хлороформа и 4 капли раствора

фенолфталеина. При титровании полученной смеси было израсходовано 3,60 мл 0,0200 М раствора натрия гидроксида. Рассчитайте массу атропина сульфата (мг) в 1 мл испытуемого раствора.

14. Навеску массой 0,5000 г высушенного при 100°C образца атропина сульфата (М.м.=676,8 г/моль, безводный) растворили в 10 мл кислоты уксусной безводной при слабом нагревании на водяной бане. К охлаждённому раствору прибавили 3 капли раствора кристаллического фиолетового. Для титрования полученного раствора потребовалось 7,70 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной ($K = 0,9985$) (в контрольном опыте 0,30 мл). Рассчитайте массовую долю атропина сульфата в образце.

15. Навеску массой 20,0 мг кокаина гидрохлорида (М.м. = 339,8 г/моль) растворили в 0,01 М растворе кислоты хлороводородной, получив до 10,0 мл раствора. Затем 1,00 мл этого раствора разбавили 0,01 М кислоты хлороводородной до 100,0 мл. Оптическая плотность полученного раствора при 233 нм и толщине поглощающего слоя 1,00 см оказалась равной 0,780. Рассчитайте величины удельного и молярного показателей поглощения кокаина гидрохлорида при 233 нм.

16. При хроматографировании атропина на хроматографической пластинке «Сорбфил» были получены следующие результаты: расстояние от линии старта до центра пятна - 49,6 мм, расстояние от линии старта до нижней границы пятна - 46,8 мм, расстояние от нижней до верхней границы пятна - 5,6 мм. Расстояние между линией старта и линией фронта растворителя равно 90,0 мм. Рассчитайте R_f атропина и число теоретических тарелок.

ЗАНЯТИЕ 1

Задание 1. Провести фармакопейный анализ лекарственного препарата «Атропина сульфат, глазные капли».

Тема 12 «Азотсодержащие гетероциклы. Фармацевтический анализ лекарственных средств, производных хинолина и хинуклидина»

Цель занятия: изучить теоретические основы и получить практические навыки определения подлинности, доброкачественности и количественного определения лекарственных средств, производных хинолина и хинуклидина, используемых в медицинской и фармацевтической практике.

Знать теоретические основы проведения фармацевтического анализа лекарственных средств, производных хинолина и хинуклидина, включающего детерминацию подлинности, чистоты и количественного определения; их химические формулы и свойства, области применения в современной медицине и фармации; правила хранения.

Уметь проводить общие реакции на подлинность, испытания на чистоту и допустимые пределы примесей, количественный анализ лекарственных средств, производных хинолина и хинуклидина, расчеты количественного содержания и формулировать заключение о соответствии лекарственных средств требованиям НД по результатам фармацевтического анализа.

Владеть навыками работы на приборах, используемых в фармацевтическом анализе лекарственных средств, производных хинолина и хинуклидина.

Объекты анализа: хинина сульфат и хлорид, хинозол.

Контрольные вопросы и ситуационные задачи по изучаемой теме:

1. Лекарственные средства-производные 4-замещенных хинолина: хинин, хинидин и их соли. Хлорохина фосфат (Хингамин), гидроксихлорохина сульфат (Плаквенил). Структурные формулы, латинские и химические названия данных препаратов. Природные источники. Выделение и очистка.
2. Лекарственные средства-производные 8-замещенных хинолина: хинозол, хлорхинальдол, нитроксолин (5-НОК). Структурные формулы, латинские и химические названия данных препаратов.
3. Лекарственные средства-производные фторхинолонов: ломефлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин. Структурные формулы, латинские и химические названия данных препаратов.
4. Оптическая изомерия. Ее значение для фармакологической активности веществ.
5. Общая схема синтеза лекарственных средств данных групп.
6. Физические свойства.
7. Общие и частные реакции подлинности:
 - 7.1. Реакции с осадительными реактивами;
 - 7.2. Образование солей (комплексообразование);
 - 7.3. Реакции диазотирования и азосочетания для препаратов нитро- и аминогруппы;
 - 7.4. Обнаружение анионов;
 - 7.5. Специфические реакции подлинности;
 - 7.6. Таллейохинная проба;
 - 7.7. Образование герепатита;
 - 7.8. Флюоресценция в УФ-свете.
8. Методы количественного анализа:
 - 8.1. Алкалиметрия;
 - 8.2. Аргентометрия;
 - 8.3. Кислотно - основное титрование в неводной среде;
 - 8.4. Фотоколориметрия;

8.5.Спектрофотометрия в УФ-области;

8.6.Экстракционная фотометрия;

8.7.Гравиметрия.

9. Фармакологические свойства данных препаратов.

10.Хранение и применение.

11.Приведите уравнения реакций гравиметрического определения хинина сульфата ($M_r=783,0$ г/моль). Рассчитайте фактор пересчета хинина основания на хинина сульфат (безводный), содержание хинина сульфата в анализируемом образце в пересчете на сухое вещество (%), если при использовании навески массой 0,5176 г масса остатка (гравиметрическая форма), доведенная до постоянного значения, составила 0,4295 г. Потеря в массе при высушивании хинина сульфата-4,5%. $M_r(H_2O)=18,0$ г/моль; $M_r(H_2SO_4)=98,0$ г/моль.

12.Приведите методику и уравнения реакций количественного определения хинина гидрохлорида ($M_r=396,92$ г/моль) методом гравиметрии. Рассчитайте фактор пересчета хинина основания на хинина гидрохлорид (безводный), содержание хинина гидрохлорида в анализируемом образце в пересчете на сухое вещество (%), если при использовании навески массой 0,5158 г масса остатка (гравиметрическая форма), доведенная до постоянного значения, составила-0,4168 г. Потеря в массе при высушивании хинина гидрохлорида-1,0%. $M_r(HCl)=36,46$ г/моль; $M_r(H_2O)=18,0$ г/моль.

13.Оптическая плотность раствора ципрофлоксацина ($M_r = 385,8$ г/моль) с концентрацией растворённого вещества $2,00 \cdot 10^{-5}$ моль/л, находящегося в кювете с толщиной слоя 1,00 см, при длине волны 278 нм равна 0,750. Рассчитайте волновое число, частоту и энергию, соответствующие λ_{max} поглощения ципрофлоксацина, а также значения его удельного и молярного коэффициентов поглощения при данной длине волны.

14.Навеску массой 0,1533 г порошка растёртых таблеток норфлоксацина растворили в 0,1 М растворе кислоты хлороводородной получив 250,0 мл раствора. Необходимое количество раствора профильтровали через бумажный фильтр. Фильтрат объёмом 1,00 мл поместили в мерную колбу вместимостью 100,0 мл и довели 0,1 М раствором кислоты хлороводородной до метки. Оптическая плотность полученного раствора при 278 нм в кювете толщиной 1,00 см оказалась равной 0,475. Рассчитайте массу норфлоксацина в расчёте на среднюю массу одной таблетки, если раствор с концентрацией норфлоксацина гидрохлорида 4,00 мкг/мл имеет при описанных выше условиях оптическую плотность 0,525. Средняя масса одной таблетки равна 0,6774 г.

15.К пробе объёмом 1,00 мл раствора хинина гидрохлорида, содержащего натрия хлорид, прибавили 3 мл хлороформа. Для титрования полученной смеси в присутствии фенолфталеина было израсходовано 1,26 мл 0,0200 М раствора натрия гидроксида. Затем к 1,00 мл испытуемого раствора прибавили 2 капли раствора бромфенолового синего, кислоту уксусную

разведенную и оттитровали 0,1000 М раствором серебра нитрата. Для титрования потребовалось 1,35 мл данного раствора титранта. Рассчитайте массы хинина гидрохлорида (М.м.= 396,9 г/моль) и натрия хлорида (М.м.= 58,44 г/моль) в 10 мл исследуемого раствора.

16. Навеску хлорохина фосфата (М.м.=515,9 г/моль) массой 0,1000 г растворили в воде и довели данным растворителем до объема 100,0 мл. Затем 1,00 мл этого раствора разбавили водой до 100,0 мл. Оптическая плотность конечного раствора при 342 нм и толщине поглощающего слоя 1,00 см оказалась равной 0,375. Рассчитайте величины удельного и молярного показателей поглощения хлорохина фосфата при 342 нм.

17. Навеску хинозола массой 0,5226 г растворили в 50 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды. К раствору прибавили 20 мл хлороформа. Для титрования полученной смеси было израсходовано 26,00 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида ($K = 1,0200$). Рассчитайте массовую долю хинозола (М.м.= 388,40 г/моль) в образце.

18. Навеску массой 0,1587 г порошка растертых таблеток ципрофлоксацина гидрохлорида растворили в 0,1 М растворе кислоты хлороводородной, получив 250,0 мл раствора. Необходимое количество раствора профильтровали через бумажный фильтр. Фильтрат объемом 1,00 мл поместили в мерную колбу вместимостью 100,0 мл и довели 0,1 М раствором кислоты хлороводородной до метки. Оптическая плотность полученного раствора при 278 нм в кювете толщиной 1,00 см оказалась равной 0,400. Вычислите массу ципрофлоксацина гидрохлорида, считая на среднюю массу одной таблетки. Градуировочный график описывается уравнением $A = 0,108C$, где C - концентрация ципрофлоксацина гидрохлорида в растворе (мкг/мл). Средняя масса одной таблетки равна 0,4122 г.

ЗАНЯТИЕ 1

Задание 1. Изучить физические свойства лекарственных средств, производных фурана и бензофурана.

1.6. Описать свойства лекарственных средств и результаты оформить в виде таблицы № 1 и сопоставить с данными ГФ РФ, приведенными в таблице № 2.

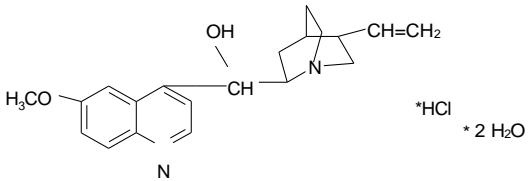
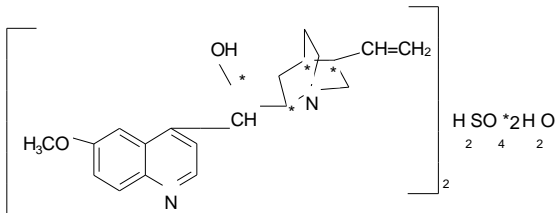
Таблица № 1

Результаты определения физических свойств лекарственных средств

Наименование (латинское и русское название)	Формула и химическое название	Описание

Таблица № 2

Физические свойства лекарственных средств,
производных хинолина и хинуклидина

№	Лекарственное средство	Физические свойства
1.	<p>Хинина гидрохлорид</p>  <p>H_3CO OH CH $\text{CH}=\text{CH}_2$ N HCl $\cdot 2 \text{H}_2\text{O}$</p>	Бесцветные блестящие шелковистые иголки или белый мелкокристаллический порошок без запаха, очень горького вкуса. Выветривается, под действием света желтеет. Растворим в воде, легко растворим в кипящей воде и этаноле, растворим в хлороформе с выделением капелек воды.
2.	<p>Хинина сульфат</p>  <p>H_3CO OH CH $\text{CH}=\text{CH}_2$ N $\text{H}_2\text{SO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$</p>	Бесцветные блестящие шелковистые игольчатые или белый мелкокристаллический порошок без запаха, очень горького вкуса. Под действием света желтеет. Мало растворим в воде, растворим в кипящей воде, трудно растворим в этаноле, очень мало растворим в хлороформе, растворим в воде, подкисленной минеральной кислотой.

1.2. Установить растворимость одного из лекарственных средств данной группы. Полученные результаты оформить в виде таблицы № 3, пользуясь сокращенными обозначениями условных терминов растворимости (ГФ РФ, ОФС «Растворимость»).

Таблица № 3

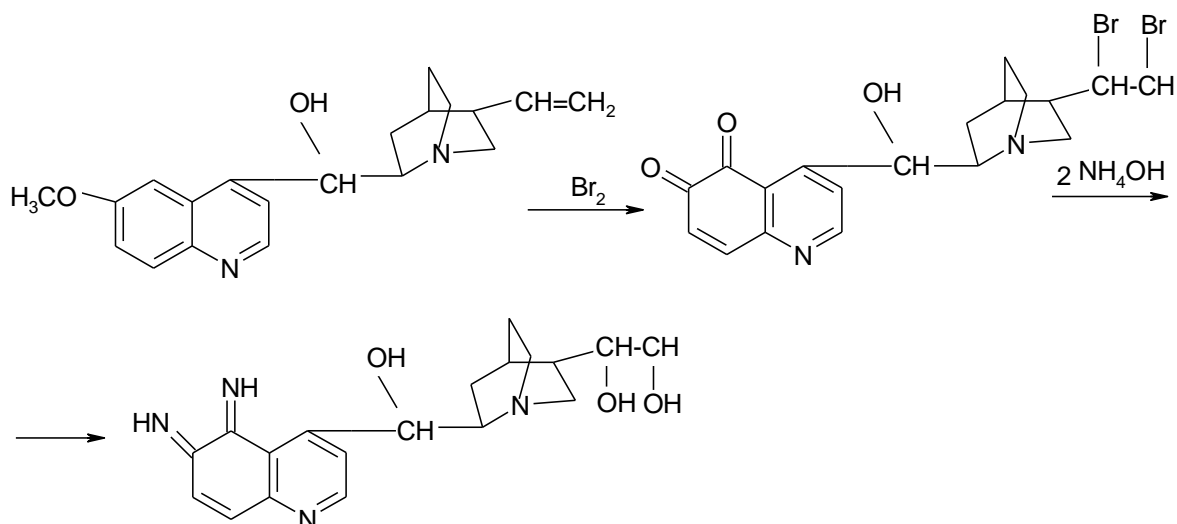
Результаты определения растворимости лекарственных средств

№ п/п	Наименование ЛС	Растворители			
		Вода	Этанол	Хлороформ	Эфир

Задание 2. Изучить реакции подлинности лекарственных средств, производных хинолина и хинуклидина.

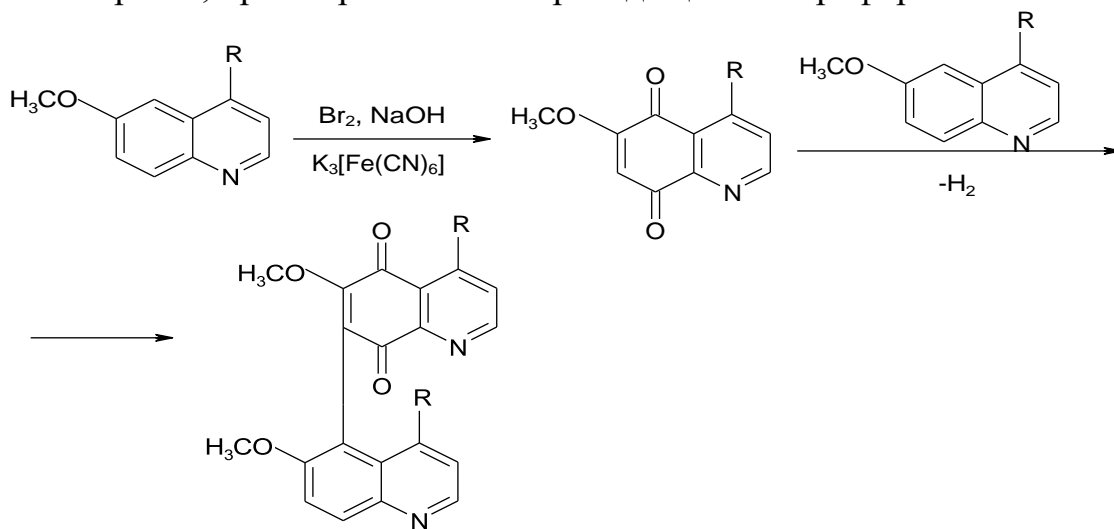
2.1. Таллейохинная проба.

5 мл 0,05% раствора препарата в воде смешивают с 1 мл разбавленной (1:4) бромной воды и добавляют 2 мл раствора аммиака; появляется зеленое окрашивание.



2.2. Реакция образования эритрохина.

0,05% раствор соли хинина подкисленной каплей кислоты уксусной разбавленной. Затем при перемешивании приливают бромную воду до устойчивой желтой окраски. На каждые n капль прибавленной бромной воды добавляют $n/5$ 10% раствора калия гексацианоферрата (III) и затем разбавленный раствор аммиака до слабощелочной реакции. Появляется красная окраска, при встряхивании переходящая в хлороформный слой.

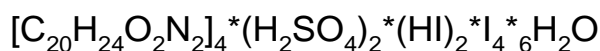


2.3. Флюоресценция сернокислых растворов.

К 5 мл 0,05% раствора препарата в воде прибавляют 2-3 капли разведенной кислоты серной – наблюдается голубая флюоресценция.

2.4. Реакция образования гепатита.

К 0,05 г препарата (в сухой пробирке) прибавляют 3 мл 95% спирта, 0,5 мл 16% раствора кислоты серной, встряхивают и нагревают 1-2 минуты на водяной бане. В горячий раствор добавляют 1 мл спиртового раствора йода и сразу охлаждают под краном.



2.5. Обнаружение анионов.

Сульфаты: 0,001—0,003 г препарата растворяют в 1—3 каплях воды, прибавляют по 1 капле разведенной хлороводородной кислоты и раствора хлорида бария; образуется белый осадок, нерастворимый в разведенных минеральных кислотах.

Хлориды: К 0,01 г каждого препарата прибавить 0,5 мл воды, 0,5 мл разведенной азотной кислоты и 0,5 мл раствора серебра нитрата. Образуется белый творожистый осадок.

Результаты испытаний на подлинность лекарственных средств оформить в виде таблицы № 4.

Таблица № 4

Результаты испытаний на подлинность лекарственных средств

Наименование ЛС	Уравнения химических реакций	Результат качественной реакции	
		полученный	указанный в ГФ

Задание 3. Провести спектрофотометрическое определение лекарственного препарата «Ципрофлоксацин, таблетки».

Точную навеску (около 0,2 г для таблеток с номинальным содержанием лекарственного средства 0,25 г и 0,1 г - с номинальным содержанием 0,5 г) порошка растёртых таблеток растворяют в воде в мерной колбе вместимостью 100,0 мл. Раствор фильтруют через бумажный фильтр («синяя лента»), отбрасывая первые 10-15 мл фильтрата. Фильтрат объёмом 5,00 мл помещают в мерную колбу вместимостью 50,00 мл и доводят водой очищенной до метки. Затем 2,00 мл раствора, полученного при разбавлении, помещают в мерную колбу вместимостью 50,0 мл, добавляют 5,00 мл 0,1 М раствора кислоты хлороводородной, доводят водой очищенной до метки и перемешивают. Измеряют оптическую плотность конечного раствора при 278 нм в кювете толщиной 1 см относительно 0,1 М кислоты хлороводородной. Удельный показатель поглощения ципрофлоксацина гидрохлорида в условиях измерения оптической плотности равен 1080.

Задание 4. Провести оценку качества фармацевтической субстанции хинина сульфата спектрофотометрическим методом.

Точную навеску (около 0,15 г) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, добавляют 15 мл 0,1 н. раствора кислоты серной, перемешивают и доводят до метки тем же растворителем. Затем аликвоту объёмом 0,5 мл помещают в мерную колбу вместимостью 50,00 мл и доводят 0,1 н. раствором кислоты серной до метки. Измеряют оптическую плотность конечного раствора при 338 нм в кювете толщиной 1 см относительно 0,1 н. раствора кислоты серной. Удельный показатель поглощения хинина сульфата в условиях измерения оптической плотности равен 188.

Тема 13 «Азотсодержащие гетероциклы. Фармацевтический анализ лекарственных средств, производных изохинолина и хиназолина»

Цель занятия: изучить теоретические основы и получить практические навыки определения подлинности, доброкачественности и количественного определения лекарственных средств, производных изохинолина и хиназолина, используемых в медицинской и фармацевтической практике.

Знать теоретические основы проведения фармацевтического анализа лекарственных средств, производных изохинолина и хиназолина, включающего детерминацию подлинности, чистоты и количественного определения; их химические формулы и свойства, области применения в современной медицине и фармации; правила хранения.

Уметь проводить общие реакции на подлинность, испытания на чистоту и допустимые пределы примесей, количественный анализ лекарственных средств, производных изохинолина и хиназолина, расчеты количественного содержания и формулировать заключение о соответствии лекарственных средств требованиям НД по результатам фармацевтического анализа.

Владеть навыками работы на приборах, используемых в фармацевтическом анализе лекарственных средств, производных изохинолина и хиназолина.

Объекты анализа: папаверина гидрохлорид.

Контрольные вопросы и ситуационные задачи по изучаемой теме:

1. Лекарственные средства-производные бензилизохинолина: папаверина гидрохлорид и его синтетический аналог – дротаверина гидрохлорид (Но-шпа). Структурные формулы, латинские и химические названия данных препаратов.
2. Лекарственные средства-производные фенантренизохинолина: морфин, кодеин и их соли; полусинтетические производные морфина: апоморфина гидрохлорид, этилморфина гидрохлорид. Тримеперидина гидрохлорид (Промедол), фентанил, трамадола гидрохлорид, лоперамида гидрохлорид, налтрексона гидрохлорид. Структурные формулы, латинские и химические названия данных препаратов.
3. Лекарственные средства-производные хиназолина: празозин. Структурные формулы, латинские и химические названия данных препаратов.
4. Источники и способы получения. Синтез кодеина, этилморфина, апоморфина из морфина, папаверина.

5. Физические свойства.
6. Извлечение азотсодержащих оснований для их идентификации.
7. Общие и частные реакции подлинности:
 - 7.1. Реакции с осадительными реактивами;
 - 7.2. Реакции со специфическими реактивами (концентрированными кислотами, реактивами Фреде, Марки, Манделина);
 - 7.3. Реакции на анионы связанных кислот;
 - 7.4. Специфические реакции подлинности.
8. Методы количественного анализа:
 - 8.1. Алкалиметрия;
 - 8.2. Методы неводного титрования;
 - 8.3. Аргентометрия;
 - 8.4. Фотоколориметрия;
 - 8.5. Спектрофотометрия в УФ - области;
 - 8.6. Экстракционная фотометрия;
9. Фармакологические свойства данных препаратов.
10. Хранение и применение.
11. Рассчитайте содержание папаверина гидрохлорида в таблетках, если на титрование навески порошка растертых таблеток массой 0,4985 г пошло 2,4 мл 0,05 моль/л раствора хлорной кислоты ($K=0,98$), контрольного опыта-0,25 мл. Средняя масса одной таблетки 0,2634 г. М.м. (папаверина гидрохлорида)=375,86 г/моль.
12. Дайте заключение о качестве кодеина фосфата (М.м. (1,5-водного)=424,40 г/моль) по количественному определению с учетом требований ГФ Х (должно быть кодеина фосфата в высушенном препарате не менее 99,0% и не более 101,0%), если при навеске 0,2492 г предварительно высушенного препарата на титрование израсходовалось 6,44 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлорной с $K=0,9944$. На контрольный опыт пошло 0,12 мл титранта.
13. При определении массы промедола в таблетках титриметрическим методом получены следующие результаты параллельных определений (мг в расчёте на среднюю массу 1 таблетки) 24,9; 25,2; 25,0; 25,1; 20,3. Рассчитайте границы доверительного интервала (доверительная вероятность 95%) и относительное стандартное отклонение результата анализа.
14. В независимой испытательной лаборатории проведено количественное определение таблеток папаверина гидрохлорида 0,04 г по методике: около 0,17 г (точная навеска) порошка растертых таблеток помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в 0,1 М растворе кислоты хлороводородной и доводят тем же раствором до метки. Раствор фильтруют, отбрасывая первые 10 -15 мл фильтрата. 10 мл фильтрата переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора 0,1 М раствором кислоты хлороводородной до метки. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 310 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В

качестве раствора сравнения используют 0,1 М раствор кислоты хлороводородной. Параллельно измеряют оптическую плотность раствора РСО папаверина гидрохлорида (0,00002 г/мл). Измеренная оптическая плотность испытуемого раствора составила 0,410; раствора РСО 0,47; масса 20 таблеток равна 6,8 г, взятая навеска 0,1730 г.

1) Укажите рабочую область спектра в методе УФ-спектрофотометрии, тип используемого прибора, степень монохроматизации света.

2) Рассчитайте содержание папаверина в граммах в 1 таблетке.

3) Сделайте вывод о качестве лекарственной формы (0,037 – 0,043г).

15. Дайте оценку качества субстанции кодеина по ИК спектрам стандартного (рис. 1) и анализируемого (рис. 2) образцов.

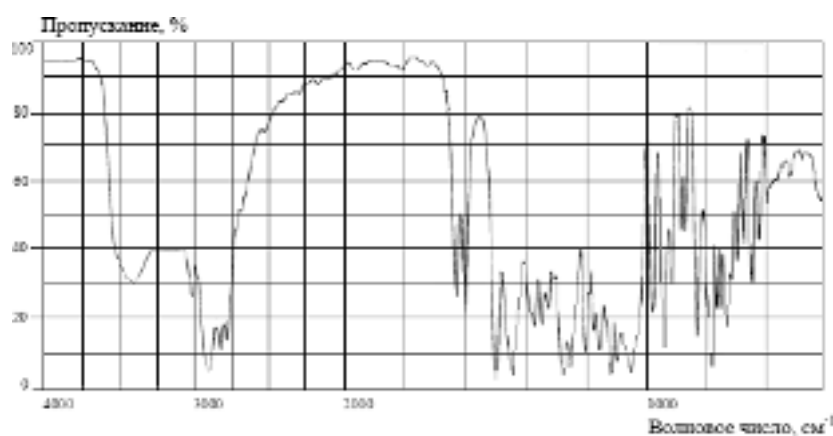


Рисунок 1 – ИК-спектр СО кодеина, снятый в диске с калия бромидом

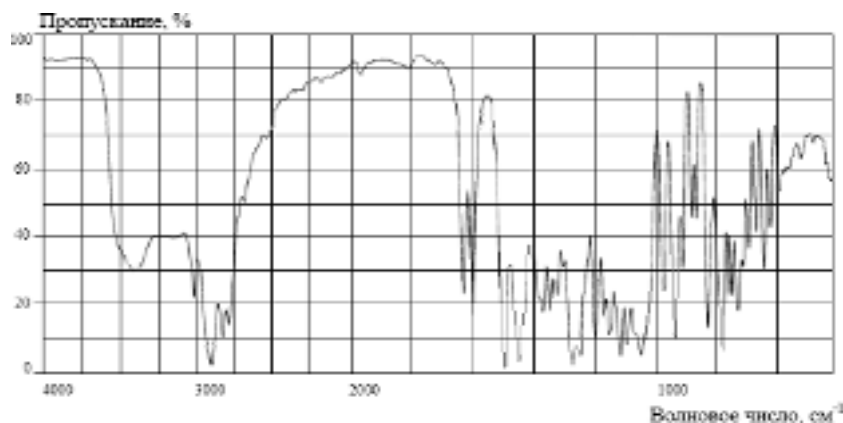


Рисунок 2 – ИК-спектр субстанции кодеина, снятый в диске с калия бромидом

ЗАНЯТИЕ 1

Задание 1. Изучить физические свойства лекарственных средств, производных фурана и бензофурана.

1.7. Описать свойства лекарственных средств и результаты оформить в виде таблицы № 1 и сопоставить с данными ГФ РФ, приведенными в таблице № 2.

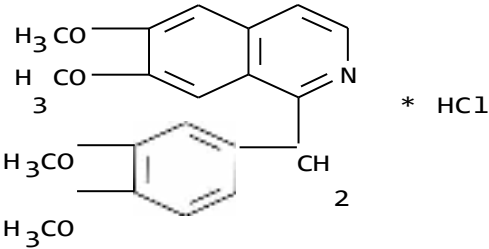
Таблица № 1

Результаты определения физических свойств лекарственных средств

Наименование (латинское и русское название)	Формула и химическое название	Описание

Таблица № 2

Физические свойства лекарственных средств,
производных изохинолина и хиназолина

№	Лекарственное средство	Физические свойства
1.	Папаверина гидрохлорид 	Белый кристаллический порошок без запаха, слегка горьковатого вкуса. Медленно растворим в 40 ч. воды, мало растворим в 95% спирте, растворим в хлороформе, практически нерастворим в эфире.

1.2. Установить растворимость одного из лекарственных средств данной группы. Полученные результаты оформить в виде таблицы № 3, пользуясь сокращенными обозначениями условных терминов растворимости (ГФ РФ, ОФС «Растворимость»).

Таблица № 3

Результаты определения растворимости лекарственных средств

№ п/ п	Наименование ЛС	Растворители			
		Вода	Этанол	Хлороформ	Эфир

Задание 2. Изучить реакции подлинности лекарственных средств, производных 5 изохинолина и хиназолина.

Испытания с осадительными реактивами. К 1-2 каплям 1-2% водного раствора папаверина гидрохлорида на стеклянной пластинке прибавляют 1 каплю реактива. Наблюдают образование осадка и его окраску.

Таблица 4

Окраска продуктов взаимодействия папаверина гидрохлорида с осадительными реактивами

Наименование ЛС	Реактив		
	Драгендорфа	Шейблера	Бертрана
Папаверина гидрохлорид	Оранжевый	Желтоватый	Желтоватый

Полученные результаты оформить в виде таблицы 5 и сопоставить с данными таблицы 4.

Таблица 5

Результаты взаимодействия папаверина гидрохлорида с осадительными реактивами

Наименование ЛС	Реактив		
	Драгендорфа	Шейблера	Бертрана
Папаверина гидрохлорид			

Испытание со специальными реактивами. К 0,001-0,002 г (1-2 кристалла) папаверина гидрохлорида на стеклянной пластинке прибавляют 1 каплю реактива. Наблюдают появление окраски.

Таблица №6

Окраска продуктов взаимодействия папаверина гидрохлорида со специальными реактивами

Наименование ЛС	Реактив					
	H ₂ SO ₄ (конц.)	HNO ₃ (конц.)	Эрдмана	Фреде	Марки	Манделина
Папаверина гидрохлорид	Фиолетовое при нагревании	Оранжевое при нагревании	Красное	Фиолетовое при нагревании	Красное	Сине-зеленое, переходящее в синее

Полученные результаты оформить в виде таблицы 7 и сопоставить с данными таблицы 6.

Таблица №7

Результаты взаимодействия папаверина гидрохлорида
со специальными реактивами

Наименование ЛС	Реактив					
	H ₂ SO ₄ (конц.)	HNO ₃ (конц.)	Эрдмана	Фреде	Марки	Манделина

Задание 3. Провести фармакопейный анализ лекарственного препарата «Папаверина гидрохлорид, раствор для инъекций».

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Плетенева, Т.В. Контроль качества лекарственных средств: учебник / Т.В. Плетенёва, Е.В. Успенская; под ред. Т.В. Плетенёвой. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 544 с.
2. Коноплева, Е. В. Фармакология: учебник и практикум для среднего профессионального образования / Е. В. Коноплева. – 2-е изд., испр. и доп. – Москва: Издательство Юрайт, 2022. – 433 с. – (Профессиональное образование). – ISBN 978-5-534-12313-5. – Текст: электронный // Образовательная платформа Юрайт [сайт]. – URL: <https://urait.ru/bcode/489796>
3. Контроль качества лекарственных средств : учебное пособие для СПО / Г. Б. Слепченко, В. И. Дерябина, Т. М. Гиндуллина [и др.]. — Саратов : Профобразование, 2017. — 197 с. — ISBN 978-5-4488-0017-7. — Текст : электронный // Электронный ресурс цифровой образовательной среды СПО PROФобразование : [сайт]. — URL: <https://profspo.ru/books/66389>
4. Сливкин, А. И. Контроль качества лекарственных средств. Лабораторный практикум: учебно-методическое пособие для спо / А. И. Сливкин, О. В. Тринеева. — 5-е изд., стер. — Санкт-Петербург: Лань, 2021. — 80 с. — ISBN 978-5-8114-7434-9. — Текст : электронный // Лань: электронно-библиотечная система. — URL: <https://e.lanbook.com/book/159527>

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея РФ XV издание [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://femb.ru>. – Загл. с экрана. – (дата обращения 05.04.2023).
2. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 24 декабря 2020 г. № 44 «Об утверждении санитарных правил СП 2.1.3678-20 "Санитарно-эпидемиологические требования к эксплуатации помещений, зданий, сооружений, оборудования и транспорта, а также условиям деятельности хозяйствующих субъектов, осуществляющих продажу товаров, выполнение работ или оказание услуг».
3. Приказ Минздрава России от 22.05.2023 № 249н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность».

Приложение

Преднизолон, таблетки**ФС****Преднизолон, таблетки****Prednisolonum, tabulettae****Взамен ФС 42-2878-99**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат преднизолон, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества преднизолона $C_{21}H_{28}O_5$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Таблетки».

Подлинность

1. *Тонкослойная хроматография.* Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора Б по положению, интенсивности поглощения и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца преднизолона (раздел «Родственные примеси»).

2. *Спектрофотометрия.* Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 230 до 320 нм должен соответствовать спектру поглощения раствора стандартного образца преднизолона (раздел «Количественное определение»).

Растворение. В соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм».

Родственные примеси. Определение проводят методом ТСХ.

Пластика. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F₂₅₄.

Подвижная фаза (ПФ). Вода – метанол – эфир – метилхлорид 1,2:8:15:77.

Растворитель. Метанол – хлороформ 1:9.

Испытуемый раствор А. Навеску порошка растёртых таблеток, содержащую около 25 мг преднизолона, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 8 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают, доводят объем раствора растворителем до метки и фильтруют.

Испытуемый раствор Б. 4,0 мл испытуемого раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора растворителем до метки.

Раствор стандартного образца преднизолона. Около 10 мг стандартного образца преднизолона, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в растворителе и доводят объем раствора растворителем до метки.

Раствор сравнения А. 2,0 мл испытуемого раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора растворителем до метки.

Раствор сравнения Б. 5,0 мл раствора сравнения А помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора растворителем до метки.

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

Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы. Около 10 мг стандартного образца преднизолона и 10 мг стандартного образца гидрокортизона помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 50 мл растворителя и доводят объем раствора растворителем до метки.

Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы. 1,0 мл раствора стандартного образца преднизолона помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора растворителем до метки.

На линию старта пластинки наносят 20 мкл (50 мкг) испытуемого раствора А, 5 мкл (5 мкг) испытуемого раствора Б, 5 мкл (5 мкг) раствора стандартного образца преднизолона, 10 мкл (1 мкг) раствора сравнения А, (0,5 мкг) раствора сравнения Б, (0,25 мкг) раствора сравнения В, раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и 2 мкл (0,2 мкг) раствора для проверки чувствительности хроматографической системы.

Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы четко видны две зоны адсорбции.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы четко видна зона адсорбции.

На хроматограмме испытуемого раствора А допускается наличие дополнительных зон адсорбции, каждая из которых по величине и

интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 1,0 %).

На хроматограмме испытуемого раствора А допускается наличие только одной дополнительной зоны адсорбции на уровне зоны адсорбции раствора сравнения А, не превышающей его по интенсивности поглощения и величине (не более 2,0 %).

Суммарное содержание примесей, оцененное по совокупности величины и интенсивности поглощения их зон адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора А в сравнении с зонами адсорбции на хроматограмме растворов сравнения, не должно превышать 3,0 %.

Зону адсорбции на линии старта при оценке не учитывают.

Однородность дозирования. В соответствии с ОФС «Однородность дозирования». Определение проводят методом спектрофотометрии в условиях испытания «Количественное определение».

Испытуемый раствор. Одну таблетку растирают в ступке, количественно переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл с помощью 70 мл метанола, встряхивают в течение 5 мин, доводят объём раствора метанолом до метки и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. Полученный раствор разводят тем же растворителем до концентрации преднизолона около 0,01 мг/мл.

Содержание преднизолона $C_{21}H_{28}O_5$ в одной таблетке в процентах от номинального значения (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 1 \cdot 100 \cdot P \cdot F}{A_0 \cdot L \cdot 100 \cdot 50} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot F}{A_0 \cdot L \cdot 50}$$

где A_1 — оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 — оптическая плотность раствора стандартного образца преднизолона;

a_0 — навеска стандартного образца преднизолона, мг;

P — содержание преднизолона в стандартном образце преднизолона, %;

F — фактор дополнительного разведения испытуемого раствора;

L — заявленное количество преднизолона в одной таблетке, мг.

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

Количественное определение. Определение проводят методом спектрофотометрии.

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 5 мг преднизолона, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл метанола, встряхивают в течение 5 мин, доводят объём раствора метанолом до метки и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. 10,0 мл полученного фильтрата помещают в

мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора метанолом до метки.

Раствор стандартного образца преднизолона. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца преднизолона, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 60 мл метанола и доводят объём раствора метанолом до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора метанолом до метки.

Раствор сравнения. Метанол.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца преднизолона на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 242 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Содержание преднизолона $C_{21}H_{28}O_5$ в одной таблетке в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 100 \cdot 1 \cdot 50}{A_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 100 \cdot 10 \cdot 50} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G}{A_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 10}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность раствора стандартного образца преднизолона;

a_1 – навеска порошка растертых таблеток, мг;

a_0 – навеска стандартного образца преднизолона, мг;

P – содержание преднизолона в стандартном образце преднизолона, %;

G – средняя масса одной таблетки, мг;

L – заявленное количество преднизолона в одной таблетке, мг.

Хранение. В сухом, защищенном от света месте.

Ретинола ацетат, капсулы
Ретинол, капсулы
Retinoli acetatis capsullae

ФС

Взамен ФС 42-2403-96

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат ретинола ацетат, капсулы. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества ретинола ацетата $C_{22}H_{32}O_2$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Капсулы».

Подлинность

1. *Спектрофотометрия.* Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 280 до 420 нм должен иметь максимум при 326 нм (раздел «Количественное определение»).

2. *Качественная реакция.* Содержимое одной капсулы растворяют в 2 мл хлороформа, прибавляют 5 мл раствора сурьмы(III) хлорида 30 %; должно появиться нестойкое синее окрашивание раствора.

Кислотное число. Не более 2,0 мг калия гидроксида (ОФС «Кислотное число»).

Распадаемость. Не более 20 мин (ОФС «Распадаемость таблеток и капсул»).

Родственные примеси. Определение проводят методом спектрофотометрии.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора, приготовленного для количественного определения, при 300 нм, 310 нм, 320 нм, 326 нм, 330 нм, 340 нм и 350 нм в кювете с толщиной слоя 1 см. В качестве раствора сравнения используют изопропиловый спирт.

Рассчитывают отношения A_{300}/A_{326} , A_{310}/A_{326} , A_{320}/A_{326} , A_{326}/A_{326} , A_{330}/A_{326} , A_{340}/A_{326} , A_{350}/A_{326} .

Допустимые пределы:

- A_{300}/A_{326} не менее 0,548 и не более 0,608;
- A_{310}/A_{326} не менее 0,785 и не более 0,845;
- A_{320}/A_{326} не менее 0,918 и не более 0,978;
- A_{326}/A_{326} не менее 0,970 и не более 1,030;
- A_{330}/A_{326} не менее 0,942 и не более 1,002;
- A_{340}/A_{326} не менее 0,756 и не более 0,816;
- A_{350}/A_{326} не менее 0,493 и не более 0,553.

Однородность дозирования. В соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

Количественное определение. Определение проводят методом спектрофотометрии.

Испытуемый раствор. Точную навеску содержимого капсул, содержащую около 8 мг ретинола ацетата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 20 мл изопропилового спирта и перемешивают до полного растворения, доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 2,0 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора изопропиловым спиртом до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 326 нм в кювете с толщиной слоя 1 см. В качестве раствора сравнения используют изопропиловый спирт.

Содержание ретинола ацетата $C_{22}H_{32}O_2$ в одной капсуле в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A \cdot 100 \cdot 50 \cdot G \cdot 100}{a \cdot 2 \cdot 1530 \cdot L} = \frac{A \cdot 25 \cdot G \cdot 100}{a \cdot 1530 \cdot L}$$

- где A – оптическая плотность испытуемого раствора;
 a – навеска содержимого капсул, г;
 G – средняя масса содержимого одной капсулы, г;
 L – заявленное количество ретинола ацетата в одной капсуле, г;
 1530 – удельный показатель поглощения ($E_{1\text{см}}^{1\%}$) при 326 нм для 100 % ретинола ацетата в изопропиловом спирте.

Хранение. В сухом, защищенном от света месте.

**Нитрофурал,
раствора для местного и
наружного применения спиртовой**

**ФС
Взамен ФС 42-2087-83**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат нитрофурал, раствор для местного и наружного применения спиртовой. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Растворы» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества нитрофурала $C_6H_6N_4O_4$.

Описание. Прозрачная жидкость желтого цвета с запахом спирта.

Подлинность. 1. *Спектрофотометрия.* Спектр поглощения испытуемого и стандартного растворов, в области длин волн от 245 до 450 нм должны иметь максимумы и минимумы при одних и тех же длинах волн (раздел «Количественное определение»).

2. *Качественная реакция.* К объему препарата, содержащему около 0,5 мг нитрофурала, прибавляют 2 капли 10 % раствора натрия гидроксида; должно появиться оранжево-красное окрашивание.

Плотность. Не более 0,891 г/см³ (ОФС «Плотность, метод 1).

Объем содержимого упаковки. В соответствии с ОФС «Масса (объем) содержимого упаковки».

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

Количественное определение. Определение проводят методом спектрофотометрии.

Испытуемый раствор и раствор сравнения защищают от света.

Испытуемый раствор. Точный объем препарата, содержащий около 4 мг нитрофурала, помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, прибавляют 3 мл диметилформамида и перемешивают, доводят объем раствора водой до метки. 1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора водой до метки.

Стандартный раствор. Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца нитрофурала помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 15 мл диметилформамида и доводят объем раствора водой до метки. 1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора водой до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и стандартного растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при 375 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Содержание нитрофурала $C_6H_6N_4O_4$ в препарате в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 20 \cdot 1 \cdot 50 \cdot P}{A_0 \cdot V \cdot 100 \cdot 1 \cdot 50 \cdot L} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P}{A_0 \cdot V \cdot 5 \cdot L}$$

- где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;
 A_0 – оптическая плотность стандартного раствора;
 a_0 – навеска стандартного образца нитрофурала, мг;
 V – объем препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл;
 P – содержание нитрофурала в стандартном образце нитрофурала, %;
 L – заявленное количество нитрофурала в препарате, мг/мл.

Хранение. В защищенном от света месте.

**Троксерутин, гель
для наружного применения
Troxerutini gel ad usum externum**

ФС

Вводится впервые

Настоящая фармакопейная статья распространяется на троксерутин, гель для наружного применения, применяемый в качестве лекарственного препарата.

Лекарственный препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Мази» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 1,8 % и не более 2,2 % от заявленного количества троксерутина.

Описание. Прозрачный однородный гель от желтого или зеленовато-желтого до светло-коричневого цвета.

Подлинность

1. *ТСХ.* Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

ТСХ пластинка со слоем силикагеля

Подвижная фаза (ПФ). Этилацетат – ацетон – вода (45:45:10)

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают навеску препарата, содержащую около 20 мг троксерутина, растворяют в смеси метанол – вода (7:3), доводят объём раствора до метки тем же растворителем и перемешивают. Полученный раствор фильтруют, отбрасывая первые 2 мл фильтрата.

Раствор стандартного образца (СО) троксерутина. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 20 мг СО троксерутина, растворяют в смеси метанол – вода (7:3), доводят объём раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора и раствора СО троксерутина. Пластинку с нанесенными пробами сушат, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт растворителей пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, опрыскивают алюминия хлорида раствором 1 % в спирте 96 %, нагревают при температуре 100-105 °С в течение 5 мин и просматривают в УФ-свете при длине волны 365 нм.

На хроматограмме раствора СО троксерутина должны обнаруживаться зона адсорбции с флуоресценцией синего цвета и две зоны адсорбции с флуоресценцией желтого цвета.

На хроматограмме испытуемого раствора должны обнаруживаться зона адсорбции с флуоресценцией синего цвета и две зоны адсорбции с флуоресценцией желтого цвета по положению, интенсивности поглощения и величине соответствующие зонам адсорбции на хроматограмме раствора СО троксерутина.

2. *Спектрофотометрия.* Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,2 % водного раствора препарата в области длин волн от 230 до 380 нм должен иметь максимумы при 255 ± 2 нм и 348 ± 2 нм и минимум при 284 ± 2 нм.

рН. От 5,5 до 7,0. В соответствии с требованиями ОФС «Ионометрия», метод 3.

Масса содержимого упаковки. В соответствии с требованиями ОФС «Масса (объем) содержимого упаковки».

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

Количественное определение. Определение проводят методом спектрофотометрии.

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 500 мл помещают точную навеску препарата, содержащую около 0,01 г троксерутина, растворяют в 200 мл воды, доводят объем раствора до метки тем же растворителем и перемешивают.

Раствор стандартного образца (СО) троксерутина. Около 0,01 г (точная навеска) СО троксерутина помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл, растворяют в 200 мл воды, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

Оптическую плотность испытуемого раствора и раствора СО троксерутина измеряют на спектрофотометре при длине волны 350 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используют воду.

Содержание троксерутина в препарате в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A \cdot a_0 \cdot 500 \cdot P \cdot 100}{A_0 \cdot a \cdot 500 \cdot 100} = \frac{A \cdot a_0 \cdot P}{A_0 \cdot a}$$

- где A — оптическая плотность испытуемого раствора;
 A_0 — оптическая плотность раствора СО троксерутина;
 a — навеска препарата, г;
 a_0 — навеска СО троксерутина, г;
 P — содержание основного вещества в СО троксерутина, %;

Допускается содержание троксерутина вычислять с использованием удельного показателя поглощения по формуле:

$$X = \frac{A \cdot 500}{A_{1\text{см}}^{1\%} \cdot a},$$

- где A — оптическая плотность раствора Б испытуемого раствора;
 $A_{1\text{см}}^{1\%}$ — удельный показатель поглощения троксерутина при длине волны 350 нм, равный 250;
 a — навеска препарата, г;

Хранение. В соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».

**Цианокобаламин,
раствор для инъекций**

ФС

**Цианокобаламин,
раствор для инъекций
Cyanocobalaminum**

solutio injectionibus

Вводится впервые

Настоящая фармакопейная статья распространяется на препарат цианокобаламин, раствор для инъекций. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества цианокобаламина $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения».

Подлинность. 1. Спектрофотометрия.

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают объём препарата, содержащий около 1,0 мг цианокобаламина и доводят объём раствора до метки тем же растворителем.

Раствор стандартного образца. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 5,0 мг стандартного образца цианокобаламина, растворяют в воде и доводят объём раствора до метки тем же растворителем. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 250 до 600 нм должен соответствовать спектру поглощения раствора стандартного образца и иметь максимумы при 278 нм, 361 нм и 550 нм.

Отношение оптических плотностей A_{361}/A_{550} должно составлять от 3,10 до 3,45; отношение оптических плотностей A_{361}/A_{278} должно составлять от 1,70 до 1,9.

2. ВЭЖХ. Время удерживания основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного вещества на хроматограмме раствора стандартного образца (испытание «Количественное определение»).

Прозрачность. Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

рН. От 4,5 до 7,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

Механические включения.

Видимые частицы. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

Невидимые частицы. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ. Испытуемый раствор, раствор стандартного образца и растворы для проверки пригодности и чувствительности хроматографической системы защищают от света и используют свежеприготовленными.

Подвижная фаза (ПФ). Метанол–1 % раствор безводного динатрия гидрофосфата, доведённого до pH 3,5 концентрированной фосфорной кислотой 265:735.

Испытуемый раствор. Препарат, при необходимости разведённый ПФ до концентрации цианокобаламина 0,2 мг/мл.

Раствор стандартного образца. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 10,0 мг (точная навеска) стандартного образца цианокобаламина, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 10,0 мг (точная навеска) стандартного образца цианокобаламина, растворяют в 5 мл воды, прибавляют 2,0 мл 0,1 % раствора хлорамина и доводят объём раствора водой до метки. Через 5 мин 0,5 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографические

условия

Колонка	25 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии (C18), 5 мкм;
Температура колонки	35±5 °C;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 360 нм;
Объем пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	3-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор стандартного образца и растворы для проверки пригодности и чувствительности хроматографической системы.

Относительные времена удерживания соединений. Цианокобаламин – 1 (около 4 мин); продукт распада цианокобаламина – около 1,5.

Пригодность хроматографической системы:

на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками цианокобаламина и продуктом его распада должно быть не менее 2,5;

на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика цианокобаламина должно быть не менее 10.

на хроматограмме раствора стандартного образца:

– *фактор асимметрии* пика (A_s) цианокобаламина должен быть не более 2,0;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика цианокобаламина должно быть не более 2,0 % (6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику цианокобаламина, должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок.

Содержание каждой примеси в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S \cdot 100}{\sum S_i}$$

где S – площадь пика каждой примеси на хроматограмме испытуемого раствора;

$\sum S_i$ – сумма площадей всех пиков на хроматограмме испытуемого раствора.

Не учитывают пики примесей со временем удерживания менее 2 мин и пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

- содержание любой примеси не должно превышать 1,0 %;
- суммарное содержание всех примесей не должно превышать 3,0%.

Извлекаемый объём. Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объём лекарственных форм для парентерального применения»).

Бактериальные эндотоксины. Не более 0,4 ЕЭ на 1 мг метотрексата (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания препарат разводят до концентрации не более 1 мг/мл.

Аномальная токсичность. Препарат должен быть нетоксичным (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 0,1 мг цианокобаламина на мышь, внутривенно. Срок наблюдения 48 ч.

Стерильность. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

Содержание цианокобаламина $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$ в одном флаконе в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot F \cdot 2 \cdot P}{S_0 \cdot L \cdot 10 \cdot 10} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot F \cdot P}{S_0 \cdot L \cdot 50}$$

где S_1 – площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца;

a_0 – навеска стандартного образца цианокобаламина, мг;

P – содержание цианокобаламина в стандартном образце метотрексата, %;

L – заявленное количество цианокобаламина в препарате, мг/мл;

F – фактор разведения препарата;

Хранение. В защищённом от света месте, при температуре от 15 до 25 °С.

**Платифиллина гидротартрат,
раствор для подкожного
введения**

ФС

Взамен ФС 42-3355-97

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат платифиллина гидротартрат, раствор для подкожного введения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества платифиллина гидротартрата $C_{18}H_{27}NO_5 \cdot C_4H_6O_6$.

Описание. Прозрачная бесцветная жидкость.

Подлинность. 1. *Спектрофотометрия.* Ультрафиолетовый спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 200 до 300 нм должен иметь максимум при 220 нм («Количественное определение»).

2. *Тонкослойная хроматография.* Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора (2 мкг) по положению, интенсивности окраски и величине должна соответствовать зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения (2 мкг) («Родственные примеси»).

3. *Качественная реакция.* Препарат должен давать характерные реакции на тартраты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Прозрачность. Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность. Препарат должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

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

Механические включения. *Видимые частицы.* В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

Невидимые частицы. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

Родственные примеси. Определение проводят методом ТСХ.

Пластика. ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

Подвижная фаза (ПФ). Хлороформ – метанол – аммиака раствор концентрированный 25 % 85:14:1.

Испытуемый раствор. Объем препарата, содержащий 10 мг платифиллина гидротартрата, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора водой до метки.

Раствор сравнения. 25 мг стандартного образца платифиллина гидротартрата помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

На линию старта пластинки при подсушивании током теплого воздуха наносят 100 мкл (200 мкг) и 10 мкл (2 мкг) испытуемого раствора, 20 мкл (2 мкг) и 10 мкл (1 мкг) раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 15 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 15 мин и опрыскивают реактивом Драгендорфа.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения (1 мкг) четко видна зона адсорбции.

На хроматограмме испытуемого раствора (200 мкг) допускается наличие одной дополнительной зоны адсорбции, не превышающей по совокупности величины и интенсивности окраски зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения (2 мкг) (не более 1 %).

Зону адсорбции на линии старта при оценке не учитывают.

Извлекаемый объем. Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объем лекарственных форм для парентерального применения»).

Бактериальные эндотоксины. Не более 35 ЕЭ на 1 мг платифиллина гидротартрата (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Стерильность. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

Количественное определение. Определение проводят методом спектрофотометрии.

Испытуемый раствор. Точный объем препарата, содержащий около 2 мг платифиллина гидротартрата, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до метки.

Стандартный раствор. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца платифиллина гидротартрата помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Раствор сравнения. 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты.

Измеряют оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 220 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Содержание платифиллина гидротартрата $C_{18}H_{27}NO_5 \cdot C_4H_6O_6$ в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 1 \cdot P \cdot 50}{A_0 \cdot 25 \cdot 50 \cdot V_1 \cdot L} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P}{A_0 \cdot V_1 \cdot L \cdot 25}$$

- где A_1 — оптическая плотность испытуемого раствора;
- A_0 — оптическая плотность стандартного раствора;
- a_0 — навеска стандартного образца платифиллина гидротартрата, мг;
- V — объем препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл;
- P — содержание платифиллина гидротартрата в стандартном образце платифиллина гидротартрата, %;
- L — заявленное количество платифиллина гидротартрата в препарате, мг/мл.

Хранение. В защищенном от света месте.

**Индометацин, гель для
наружного применения
Индометацин, гель для
наружного применения
Indometacini gelum
ad usum externum**

ФС

Вводится впервые

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат индометацин, гель для наружного применения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Мази» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества индометацина $C_{19}H_{16}ClNO_4$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Мази».

Подлинность

1. *Спектрофотометрия.* Спектр поглощения испытуемого раствора, приготовленного для испытания «Количественное определение» в области длин волн от 300 до 350 нм должен соответствовать спектру аналогичного раствора стандартного образца индометацина и иметь максимум при 318 нм.

2. *Качественная реакция.* К навеске препарата, соответствующей 50 мг индометацина, прибавляют 20 мл воды, кипятят в течение 2-3 мин и фильтруют. Выпаривают досуха 3,0 мл полученного фильтрата, прибавляют 2-3 капли серной кислоты концентрированной и 2-3 капли азотной кислоты концентрированной; должно появиться темно-оранжевое окрашивание.

pH. От 3,0 до 5,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

Испытуемый раствор. Навеску препарата, соответствующую 0,2 г индометацина, растворяют в 36 мл теплой воды и охлаждают до комнатной температуры.

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Фосфорной кислоты раствор. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 600 мл воды, прибавляют 2,4 мл фосфорной кислоты концентрированной и доводят объём раствора водой до метки.

Подвижная фаза (ПФ). Фосфорной кислоты раствор—метанол 400:600.

Испытуемый раствор (А). Точную навеску препарата, соответствующую около 0,1 г индометацина, смешивают с 35 мл метанола, нагревают на водяной бане до полного растворения основы, охлаждают до температуры 6 °С и фильтруют. Полученный фильтрат помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора метанолом до метки.

Испытуемый раствор (Б). В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл испытуемого раствора (А) и доводят объём раствора метанолом до метки.

Раствор стандартного образца индометацина. Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца индометацина помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 15 мл метанола и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор стандартного образца примеси А. Около 12,5 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 5 мл метанола и доводят объём раствора ПФ до метки.

Стандартный раствор. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 3,0 мл раствора стандартного образца индометацина, 1,0 мл раствора стандартного образца примеси А и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь А: 4-хлорбензойная кислота, CAS 74-11-3.

Хроматографические условия

Колонка	300 × 3,9 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 10 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	2,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 240 и 320 нм;
Объём пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	30 мин.

Хроматографируют раствор стандартного образца индометацина, стандартный раствор, испытуемый раствор (А) и испытуемый раствор (Б).

Относительное время удерживания соединений. Индометацин – 1; примесь А – около 0,3.

Пригодность хроматографической системы

На хроматограмме стандартного раствора (при 240 нм):

– *разрешение (R_s)* между пиками примеси А и индометацина должно быть не менее 9,0;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика индометацина должно быть не более 2,0 % (6 определений);

– *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси А должно быть не более 2,0 % (6 определений).

На хроматограмме стандартного раствора (при 320 нм) *относительное стандартное отклонение* площади пика индометацина должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Содержание каждой из примесей (при 240 нм) в препарате в процентах (Х) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 50 \cdot 10 \cdot 1}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 5 \cdot 25 \cdot 50} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 12,5},$$

- где S_1 – площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора (Б);
 S_0 – площадь пика примеси А на хроматограмме стандартного раствора;
 a_1 – навеска препарата, г;
 a_0 – навеска стандартного образца примеси А, мг;
 P – содержание примеси А в стандартном образце примеси А, %;
 L – заявленное количество индометацина в препарате, мг/г.

Содержание каждой из примесей (при 320 нм) в препарате в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 50 \cdot 3}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 25 \cdot 50} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 0,12}{S_0 \cdot a_1 \cdot L},$$

- где S_1 – площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора (А);
 S_0 – площадь пика индометацина на хроматограмме стандартного раствора;
 a_1 – навеска препарата, г;
 a_0 – навеска стандартного образца индометацина, мг;
 P – содержание индометацина в стандартном образце индометацина, %;
 L – заявленное количество индометацина в препарате, мг/г.

Допустимое содержание примесей:

- сумма примесей (при 240 нм) – не более 1,0 %;
- сумма примесей (при 320 нм) – не более 3,0 %.

Масса содержимого упаковки. В соответствии с ОФС «Масса (объем) содержимого упаковки».

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

Количественное определение. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Испытуемый раствор. Точную навеску препарата, соответствующую около 50 мг индометацина, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл спирта 96 %, нагревают на водяной бане до расплавления основы, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

Раствор стандартного образца индометацина. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца индометацина помещают в мерную колбу

вместимостью 50 мл, растворяют в спирте 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца индометацина на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 320 нм в кювете с толщиной слоя 1 см. В качестве раствора сравнения используют спирт 96 %.

Содержание индометацина $C_{19}H_{16}ClNO_4$ в препарате в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 1 \cdot 50 \cdot 50}{A_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 50 \cdot 50 \cdot 1} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P}{A_0 \cdot a_1 \cdot L},$$

- где A_1 — оптическая плотность испытуемого раствора;
 A_0 — оптическая плотность раствора стандартного образца индометацина;
 a_1 — навеска препарата, г;
 a_0 — навеска стандартного образца индометацина, мг;
 P — содержание индометацина в стандартном образце индометацина, %;
 L — заявленное количество индометацина в препарате, мг/г.

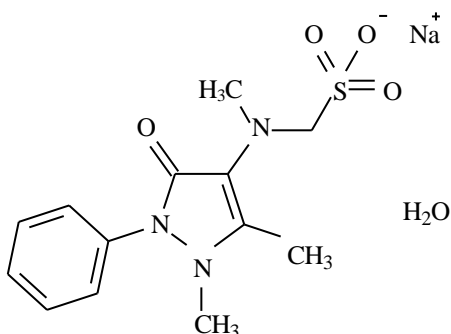
Хранение. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».

Метамизол натрия
Метамизол натрия
Metamizolum natricum

ФС

Взамен ФС.2.1.0003.15

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



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

М.м. 351,35

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % метамизола натрия $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S$ в пересчёте на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

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

Подлинность

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

2. *Спектрофотометрия.* Спектр поглощения 0,002 % раствора субстанции в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты в области длин волн от 245 до 280 нм должен иметь максимум при 258 нм.

3. *Качественная реакция.* Растворяют 50 мг субстанции в 1 мл водорода пероксида; должно появиться голубое окрашивание, которое быстро исчезает и через несколько мин должно появиться красное окрашивание.

4. *Качественная реакция.* Смачивают 0,1 г субстанции 0,1 мл воды, прибавляют 5 мл спирта 96 % и 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведённой 8,3 %. После растворения субстанции прибавляют 5 мл 0,1 М раствора калия йодата; должно появиться в тёмно-красное окрашивание; при дальнейшем прибавлении реактива окрашивание должно усиливаться и должен выпасть осадок серо-коричневого цвета.

5. *Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию Б на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

***Прозрачность раствора.** Раствор 0,5 г субстанции в 5 мл свежeproкипячённой и охлаждённой воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

***Цветность раствора.** *Испытуемый раствор.* 6,25 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в свежeproкипячённой и охлаждённой воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Не более чем через 10 мин проводят испытание одним из методов.

А. Испытуемый раствор должен выдерживать сравнение с эталоном GY₆ (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

Б. Оптическая плотность испытуемого раствора, измеренная при длине волны 400 нм в кювете с толщиной слоя 1 см (по сравнению с водой), не должна превышать 0,1 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

pH раствора. От 6,0 до 7,5 (10 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Буферный раствор. Растворяют 6,0 г натрия дигидрофосфата безводного в 800 мл воды, прибавляют 1 мл триэтиламина и доводят значение pH натрия гидроксида раствором 10 % до $7,00 \pm 0,05$. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

Подвижная фаза (ПФ). Буферный раствор—метанол 280:720.

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 50 мг субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

Раствор 4-аминоантипирина 0,05 %. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 10 мг 4-аминоантипирина, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

Стандартный раствор. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора 4-аминоантипирина 0,05 % и доводят метанолом до метки. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. Растворяют 20 мг субстанции в 10 мл метанола и кипятят с обратным холодильником в течение 10 мин, охлаждают и доводят метанолом до 20 мл. К 5 мл полученного раствора прибавляют 5 мл раствора 4-аминоантипирина 0,05 %. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

Примечание – 4-Аминоантипирин: 4-амино-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он, CAS 83-07-8.

Хроматографические условия

Колонка	25 см × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (C18), 5 мкм;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 254 нм;
Объем пробы	10 мкл;
Время хроматографирования	1,5-кратное от времени удерживания пика 4-метиламиноантипирина.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, стандартный раствор и испытуемый раствор.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

– *разрешение (R)* между пиками метамизола и 4-аминоантипирина должно быть не менее 2,2;

– *разрешение (R)* между пиками 4-аминоантипирина и 4-метиламиноантипирина должно быть не менее 3,0.

Относительные времена удерживания соединений. Метамизол – 1, 4-аминоантипирин – около 1,4, 4-метиламиноантипирин – около 2,0.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика 4-метиламиноантипирина должна быть не более площади пика на хроматограмме стандартного раствора (не более 0,5 %);

– площадь пика любой другой примеси должна быть не более 0,4 от площади пика на хроматограмме стандартного раствора (не более 0,2 %);

– суммарная площадь пиков примесей должна быть не более площади пика на хроматограмме стандартного раствора (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет 5 % и менее от площади пика на хроматограмме стандартного раствора (менее 0,025 %).

Потеря в массе при высушивании. От 4,7 % до 5,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

Сульфаты. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфаты»). В 10 мл воды растворяют 0,1 г субстанции.

Хлориды. Не более 0,004 % (ОФС «Хлориды»). Встряхивают 1,5 г субстанции в течение 1 мин с 30 мл горячей воды и фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.

Примечание – Раздел «Хлориды» вводят при необходимости в зависимости от способа получения субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжелые металлы», метод 3А или 3Б, с использованием эталонного раствора 2.

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

***Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,14 ЕЭ на 1 мг метамизола натрия (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,15 г (точная навеска) субстанции помещают в сухую колбу, прибавляют 20 мл спирта 96 %, 5 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты и немедленно титруют 0,05 М раствором йода при перемешивании до появления жёлтой окраски, не исчезающей в течение 30 с.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 16,67 мг метамизола натрия $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S$.

Хранение. В защищённом от света месте.

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

**Бендазола гидрохлорид,
таблетки
Бендазол, таблетки**

ФС

**Взамен ВФС 42-2856-97,
ФС 42-1548-97**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат бендазола гидрохлорид, таблетки (таблетки, покрытые пленочной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества бендазола гидрохлорида $C_{14}H_{12}N_2 \cdot HCl$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Таблетки».

Подлинность.

1. Спектрофотометрия. Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца бендазола гидрохлорида в области длин волн от 200 до 300 нм должны иметь максимумы и минимумы при одних и тех же длинах волн (*раздел «Количественное определение»*).

2. Качественная реакция. Навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 40 мг бендазола гидрохлорида, взбалтывают с 10 мл воды и фильтруют. К 5 мл фильтрата прибавляют 0,15 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %, 0,15 мл 0,1 М раствора йода и взбалтывают; должен образоваться красновато-серебристый осадок.

3. Качественная реакция. К 3 мл фильтрата прибавляют 1 мл раствора аммиака; должен образоваться осадок, который отфильтровывают. К фильтрату прибавляют 2,5 мл азотной кислоты разведённой 16 %. Полученный раствор должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» методом спектрофотометрии.

Условия испытания

Аппарат:	«Вращающаяся корзинка»;
Среда растворения:	0,1 М раствор хлористоводородной кислоты;
Объем среды растворения:	1000 мл;
Температура:	$37 \pm 0,5$ °C;
Скорость вращения:	100 об/мин;
Время растворения:	45 мин.

Испытуемый раствор. Каждую корзинку, в которую помещают одну таблетку, погружают в сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения. Через 45 мин отбирают пробу и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. Полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до концентрации бендазола гидрохлорида 0,01 мг/мл.

Раствор сравнения. Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца бендазола гидрохлорида на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 270 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество бендазола гидрохлорида, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 1000 \cdot 2 \cdot F \cdot P}{A_0 \cdot 100 \cdot 50 \cdot L} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot F \cdot P}{A_0 \cdot 2,5 \cdot L}$$

где A_1 — оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 — оптическая плотность раствора стандартного образца бендазола гидрохлорида;

a_0 — навеска стандартного образца бендазола гидрохлорида, мг;

P — содержание бендазола гидрохлорида в стандартном образце бендазола гидрохлорида, %;

F — фактор дополнительного разведения испытуемого раствора;

L — заявленное содержание бендазола гидрохлорида в одной таблетке, мг.

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) бендазола гидрохлорида $C_{14}H_{12}N_2 \cdot HCl$.

1,2-Фенилендиамин. Не более 0,05 %.

Испытуемый раствор. Навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 0,5 г бендазола гидрохлорида, взбалтывают с 10 мл воды в течение 15 мин и фильтруют. К фильтрату прибавляют 0,5 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты.

Раствор сравнения. К 10 мл воды прибавляют 0,5 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты.

К испытуемому раствору и раствору сравнения прибавляют по 50 мкл 1 % раствора железа(III) хлорида; окраска испытуемого раствора не должна превышать окраски раствора сравнения.

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом спектрофотометрии в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

Испытуемый раствор. Порошок одной растертой таблетки помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты и перемешивают при нагревании в течение 5 мин. После охлаждения до комнатной температуры доводят объем раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 50 мл переносят 5,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до метки.

Содержание бендазола гидрохлорида $C_{14}H_{12}N_2 \cdot HCl$ в одной таблетке в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 100 \cdot 2 \cdot 50 \cdot P}{A_0 \cdot 100 \cdot 5 \cdot 50 \cdot L} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 0,4 \cdot P}{A_0 \cdot L}$$

- где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;
 A_0 – оптическая плотность раствора стандартного образца бендазола гидрохлорида;
 a_0 – навеска стандартного образца бендазола гидрохлорида, мг;
 P – содержание бендазола гидрохлорида в стандартном образце бендазола гидрохлорида, %;
 L – заявленное количество бендазола гидрохлорида в одной таблетке, мг.

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

Количественное определение. Определение проводят методом спектрофотометрии.

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 10 мг бендазола гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты и перемешивают при нагревании в течение 5 мин. После охлаждения до комнатной температуры доводят объем раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 50 мл переносят 5,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до метки.

Раствор стандартного образца бендазола гидрохлорида. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца бендазола гидрохлорида, растворяют в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты, при необходимости нагревая, и доводят объем раствора тем же растворителем метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл переносят 2,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до метки.

Раствор сравнения. 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца бендазола гидрохлорида на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 270 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Содержание бендазола гидрохлорида $C_{14}H_{12}N_2 \cdot HCl$ в одной таблетке в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 100 \cdot 2 \cdot 50 \cdot G \cdot P}{A_n \cdot a_1 \cdot 100 \cdot 5 \cdot 50 \cdot L} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot G \cdot P}{A_n \cdot a_1 \cdot 2,5 \cdot L}$$

- где A_1 — оптическая плотность испытуемого раствора;
 A_0 — оптическая плотность раствора стандартного образца бендазола гидрохлорида;
 a_0 — навеска стандартного образца бендазола гидрохлорида, мг;
 a_1 — навеска порошка растертых таблеток, мг;
 P — содержание бендазола гидрохлорида в стандартном образце бендазола гидрохлорида, %;
 G — средняя масса одной таблетки, мг;
 L — заявленное количество бендазола гидрохлорида в одной таблетке, мг.

Хранение. Особые указания отсутствуют.

**Никотиновая кислота,
раствор для инъекций****ФС
Взамен ВФС 42-933-79**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат никотиновая кислота, раствор для инъекций. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества никотиновой кислоты $C_6H_5NO_2$.

Описание. Прозрачная бесцветная жидкость.

Подлинность. 1. *Спектрофотометрия.* Ультрафиолетовый спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 220 до 350 нм должен иметь максимум при 261 нм («Количественное определение»).

2. *Качественная реакция.* При небольшом нагревании к объему препарата, содержащему 30 мг никотиновой кислоты, прибавляют 1 мл 10 % раствора меди(II) сульфата; должен образоваться синий осадок.

Прозрачность. Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность. Препарат должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

рН. От 4,0 до 7,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

Механические включения. *Видимые частицы.* В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

Невидимые частицы. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

Родственные примеси. Определение проводят методом ТСХ.

Пластика. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F₂₅₄.

Подвижная фаза (ПФ). Пропанол – муравьиная кислота безводная – вода 85:10:5.

Испытуемый раствор. При необходимости препарат разводят водой до получения концентрации никотиновой кислоты около 10 мг/мл.

Раствор сравнения А. 20 мг стандартного образца никотиновой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения Б. 5 мл раствора сравнения А помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Раствор сравнения В. 3 мл раствора сравнения А помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Раствор пиридина. 20 мг пиридина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора (100 мкг), раствора сравнения Б (0,5 мкг), раствора сравнения В (0,3 мкг) и в одну точку – 10 мкл раствора сравнения А (10 мкг) и 5 мкл раствора пиридина (2 мкг) (раствор для проверки разрешения). Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 15 мин, помещают в камеру с ПФ, насыщенную парами в течение 2 ч, и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, но не более 5 мин и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Затем пластинку помещают в сушильный шкаф, сушат при температуре 100 – 105 °С в течение 15 мин и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора для проверки разрешения четко видны две зоны адсорбции и на хроматограмме раствора сравнения В четко видна зона адсорбции (0,3 мкг).

На хроматограмме испытуемого раствора допускается наличие одной дополнительной зоны адсорбции на уровне зоны адсорбции раствора сравнения Б, не превышающей ее по интенсивности поглощения и величине (не более 0,5 %). Сумма интенсивностей всех посторонних зон адсорбции не должна превышать 2 %.

Зону адсорбции на линии старта при оценке не учитывают.

Извлекаемый объем. Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объем лекарственных форм для парентерального применения»).

Бактериальные эндотоксины. Не более 3,5 ЕЭ на 1 мг никотиновой кислоты (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

***Аномальная токсичность.** Препарат должен быть нетоксичным (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 0,5 мл препарата на мышь, внутривенно. Скорость введения 0,5 мл/30 с. Срок наблюдения 48 ч.

Стерильность. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

Количественное определение. Определение проводят методом спектрофотометрии.

Испытуемый раствор. Точный объем препарата, содержащий около 10 мг никотиновой кислоты, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до метки. 10,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до метки.

Стандартный раствор. Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца никотиновой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 40 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до метки.

Раствор сравнения. 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты.

Измеряют оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 261 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Содержание никотиновой кислоты $C_6H_5NO_2$ в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 1 \cdot P \cdot 100 \cdot 100}{A_0 \cdot 50 \cdot 100 \cdot V \cdot 10 \cdot L} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P}{A_0 \cdot V \cdot L \cdot 5}$$

где A_1 — оптическая плотность испытуемого раствора;
 A_0 — оптическая плотность стандартного раствора;
 a_0 — навеска стандартного образца никотиновой кислоты, мг;
 V — объем препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл;
 P — содержание никотиновой кислоты в стандартном образце никотиновой кислоты, %;
 L — заявленное количество никотиновой кислоты в препарате, мг/мл.

Хранение. В защищенном от света месте.

*Контроль по показателю качества «Аномальная токсичность» проводят для препарата в полимерной упаковке.

**Пиридоксина гидрохлорид,
раствор для инъекций
Пиридоксин,
раствор для инъекций
Solutio Pyridoxini hydrochloridi
pro injectionibus**

ФС

**Взамен ГФ X, ст. 567
ФС 42-3828-99**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат пиридоксина гидрохлорид, раствор для инъекций. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и ниже приведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества пиридоксина гидрохлорида $C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$.

Описание. Прозрачная бесцветная или слегка окрашенная жидкость.

Подлинность

1. *Тонкослойная хроматография.* Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора Б по положению, интенсивности окраски и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца пиридоксина гидрохлорида А (раздел «Родственные примеси»).

2. *Спектрофотометрия.* Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 200 до 400 нм должен соответствовать спектру поглощения раствора стандартного образца пиридоксина гидрохлорида (раздел «Количественное определение»).

Прозрачность. Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность. Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном Y_5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

pH. От 2,0 до 3,8 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

Механические включения. *Видимые частицы.* В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

Невидимые частицы. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

Родственные примеси. Определение проводят методом ТСХ.

Пластика. ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

Подвижная фаза (ПФ). Аммиак водный – тетрагидрофуран – метилхлорид – ацетон 9:13:13:65.

Испытуемый раствор А. Объем препарата, содержащий около 80 мг пиридоксина гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора водой до метки.

Испытуемый раствор Б. 1,0 мл испытуемого раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки.

Раствор стандартного образца пиридоксина гидрохлорида А. Около 20 мг стандартного образца пиридоксина гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 20 мл воды и доводят объем раствора водой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора водой до метки.

Раствор стандартного образца пиридоксина гидрохлорида Б. 2,5 мл раствора стандартного образца пиридоксина гидрохлорида А помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора водой до метки.

Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы. 2,0 мл раствора стандартного образца пиридоксина гидрохлорида Б помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора водой до метки.

На линию старта пластинки наносят 10 мкл (80 мкг) испытуемого раствора А, 10 мкл (0,8 мкг) испытуемого раствора Б, 10 мкл (0,8 мкг) раствора стандартного образца пиридоксина гидрохлорида А, 10 мкл (0,2 мкг) раствора стандартного образца пиридоксина гидрохлорида Б и 10 мкл (0,04 мкг) раствора для проверки чувствительности хроматографической системы.

Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, опрыскивают 5 % водно-спиртовым раствором натрия гидрокарбоната, высушивают на воздухе, опрыскивают 0,1 % раствором 2,6-дихлорхинонхлоримида и просматривают при дневном свете.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы четко видна зона адсорбции.

На хроматограмме испытуемого раствора А допускается наличие дополнительных зон адсорбции, каждая из которых по величине и интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца пиридоксина гидрохлорида Б (не более 0,25 %).

Зону адсорбции на линии старта при оценке не учитывают.

Извлекаемый объем. Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объем лекарственных форм для парентерального применения»).

Бактериальные эндотоксины. Не более 0,4 ЕЭ на 1 мг пиридоксина гидрохлорида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Стерильность. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

Количественное определение. Определение проводят методом спектрофотометрии.

Испытуемый раствор. Точный объем препарата, содержащий около 50 мг пиридоксина гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до метки. 2,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Раствор стандартного образца пиридоксина гидрохлорида. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца пиридоксина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 30 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения. 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца пиридоксина гидрохлорида на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 291 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Содержание пиридоксина гидрохлорида $C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$ в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100 \cdot 1 \cdot 100}{A_0 \cdot V_1 \cdot L \cdot 2 \cdot 50 \cdot 100} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P}{A_0 \cdot V_1 \cdot L}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность раствора стандартного образца пиридоксина гидрохлорида;

a_0 – навеска стандартного образца пиридоксина гидрохлорида, мг;

V_1 – объем препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл;

P – содержание пиридоксина гидрохлорида в стандартном образце пиридоксина гидрохлорида, %.

L – заявленное количество пиридоксина гидрохлорида в препарате, мг/мл.

Хранение. В защищенном от света месте.

**Атропина сульфат,
капли глазные****ФС
Взамен ФС 42-1580-98**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на препарат атропина сульфат, капли глазные. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Глазные лекарственные формы» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества атропина сульфата моногидрата $(C_{17}H_{23}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения».

Подлинность. 1. *Спектрофотометрия.* Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 240 до 300 нм должен соответствовать спектру раствора стандартного образца (испытание «Количественное определение»).

2. *ВЭЖХ.* Время удерживания основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного вещества на хроматограмме раствора стандартного образца (испытание «Количественное определение»).

3. *Качественная реакция.* Объём препарата, содержащий около 1 мг атропина сульфата упаривают досуха, прибавляют 1 мл концентрированной азотной кислоты и вновь упаривают досуха. К остатку прибавляют 3 капли 0,5 М спиртового раствора гидроксида калия и 0,5 мл ацетона. Появляется фиолетовое окрашивание, исчезающее при стоянии.

4. *Качественная реакция.* Препарат должен давать характерную реакцию на сульфаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Прозрачность. Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность. Препарат должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

рН. От 3,0 до 4,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

Механические включения.

Видимые частицы. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

Невидимые частицы. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

Родственные примеси. Определение проводят методом ТСХ.

Пластика. ТСХ пластинка со слоем силикагеля G.

Подвижная фаза (ПФ). Концентрированный раствор аммиака–вода–ацетон 3:7:90.

Испытуемый раствор. Объём препарата, содержащий 20,0 мг атропина сульфата, упаривают досуха и охлаждают. К остатку прибавляют 1,0 мл спирта 96 % и перемешивают. Используют надосадочную жидкость.

Раствор стандартного образца А. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мг стандартного образца атропина сульфата, растворяют в спирте 96 % и доводят объём раствора до метки тем же растворителем.

Раствор стандартного образца Б. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца А и доводят объём раствора до метки спиртом 96 %.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора (200 мкг) и растворов стандартного образца А (1 мкг) и Б (0,5 мкг). Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 10 мин и при температуре 100–105 °С в течение 15 мин. Пластинку охлаждают, опрыскивают реактивом Драгендорфа и просматривают при видимом свете.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора стандартного образца Б должна наблюдаться чёткая зона адсорбции.

На хроматограмме испытуемого раствора допускается наличие не более двух дополнительных зон адсорбции, не превосходящих по совокупности величины и интенсивности окраски основную зону адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца А (не более 0,5 %).

Извлекаемый объём. Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объём лекарственных форм для парентерального применения»).

Стерильность. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ. Растворы используют свежеприготовленными.

Подвижная фаза (ПФ). Ацетонитрил–фосфатный буферный раствор рН 3,0 5:95.

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точный объём препарата, содержащий около 50,0 мг атропина сульфата, и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

Раствор стандартного образца. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца атропина сульфата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. В

мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца и доводят объём раствора водой до метки.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 12,5 мг 4-гидроксibenзойной кислоты, растворяют при температуре 75–80 °С в воде, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора до метки раствором стандартного образца.

Хроматографические условия

Колонка	20 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии (С18), (содержание углерода 10 %), 5 мкм;
Температура колонки	30 °С;
Скорость потока	1,5 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 220 нм;
Объём пробы	100 мкл;

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор стандартного образца и растворы для проверки чувствительности и пригодности хроматографической системы.

Относительные времена удерживания. Атропин – 1 (около 4,2 мин); 4-аминобензойная кислота – около 3.

Пригодность хроматографической системы:

на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение* (R) между пиками атропина и 4-аминобензойной кислоты должно быть не менее 3,0;

на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум* (S/N) для пика атропина должно быть не менее 10.

на хроматограмме раствора стандартного образца:

- *фактор асимметрии* пика (A_s) атропина должен быть не более 2,0;
- *относительное стандартное отклонение* площади пика атропина должно быть не более 2 % (6 определений);
- *эффективность хроматографической колонки* (N), рассчитанная по пику атропина, должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок.

Содержание атропина сульфата моногидрата ($C_{17}H_{23}NO_3$)₂·H₂SO₄·H₂O в одном флаконе в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 100 \cdot 10 \cdot 2 \cdot P}{S_0 \cdot L \cdot V \cdot 50 \cdot 20} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 2}{S_0 \cdot L \cdot V}$$

- где S_1 – площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора;
- S_0 – площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца;
- a_0 – навеска стандартного образца атропина сульфата, мг;
- V – объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора;
- P – содержание атропина сульфата моногидрата в стандартном образце атропина сульфата, %;
- L – заявленное количество атропина сульфата моногидрата в препарате, мг/мл;

Хранение. В сухом, защищённом от света месте, при температуре не выше 25 °С.

**Папаверина гидрохлорид,
раствор для инъекций
Solutio Papaverini hydrochloridi
pro injectionibus**

ФС

Взамен ФС 42-1704-972

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат папаверина гидрохлорид, раствор для инъекций. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества папаверина гидрохлорида $C_{20}H_{21}NO_4 \cdot HCl$.

Описание. Прозрачная бесцветная или слабо окрашенная жидкость.

Подлинность. 1. *Спектрофотометрия.* Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 260 до 350 нм должен соответствовать спектру аналогичного приготовленного раствора стандартного образца ("Количественное определение").

2. *Тонкослойная хроматография.* Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора, полученной в испытании «Родственные примеси», по положению должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения Б.

3. *Качественная реакция.* Точный объем препарата, соответствующий 80 мг папаверина гидрохлорида, помещают в фарфоровую чашку, прибавляют 50 мг нингидрина, перемешивают и нагревают на кипящей водяной бане в течение 5 мин; должно появиться сине-фиолетовое окрашивание.

4. *Качественная реакция.* К 1 мл 0,01 % раствора железа(II) сульфата прибавляют 3 капли 0,1 % раствора ксиленолового оранжевого и 2 мл препарата; красно-фиолетовая окраска раствора должна перейти в желтую.

Прозрачность раствора. Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность раствора. Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном цветности Y_5 или GY_5 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

рН. От 3,0 до 4,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

Механические включения. Видимые частицы. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

Невидимые частицы. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

Родственные примеси. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии.

Пластика. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F₂₅₄.

Подвижная фаза (ПФ). Диэтиламин – этилацетат – толуол 10:20:70.

Испытуемый раствор А. Точный объём препарата, соответствующий 250 мг папаверина гидрохлорида помещают в делительную воронку вместимостью 50 мл, прибавляют 5 мл хлороформа и встряхивают содержимое в течение 3 мин. Собирают отстоявшийся хлороформный слой.

Раствор сравнения А. 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора хлороформом до метки.

Раствор сравнения Б. 50 мг стандартного образца папаверина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл хлороформа, перемешивают до растворения и доводят объём раствора хлороформом до метки. Срок годности раствора – 1 мес.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора (500 мкг), раствора сравнения А (5 мкг) и раствора сравнения Б (5 мкг). Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Пригодность хроматографической системы. Основная зона адсорбции на хроматограмме раствора сравнения А по положению, интенсивности поглощения и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения Б.

На хроматограмме испытуемого раствора допускается наличие одной дополнительной зоны адсорбции на уровне зоны адсорбции раствора сравнения Б, не превышающей его по интенсивности поглощения (не более 1,0 %).

Зону адсорбции на линии старта при оценке не учитывают.

Извлекаемый объём. Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объём лекарственных форм для парентерального применения»).

Бактериальные эндотоксины. Не более 2,9 ЕЭ на 1 мг папаверина гидрохлорида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Пирогенность. Препарат должен быть апиrogenным. Тест-доза: объём препарата, соответствующий 15 мг субстанции.

Стерильность. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

Количественное определение. Определение проводят методом спектрофотометрии.

Испытуемый раствор. Точный объём препарата, соответствующий 40 мг папаверина гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу

вместимостью 100 мл и доводят объём раствора 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до метки.

Раствор стандартного образца. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца папаверина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в 200 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. 10,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до метки. Срок годности раствора – 1 мес.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 309 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Содержание папаверина гидрохлорида $C_{20}H_{21}NO_4 \cdot HCl$ в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100 \cdot 100 \cdot 10}{A_0 \cdot V_1 \cdot L \cdot 2 \cdot 5 \cdot 250 \cdot 100} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 0,4}{A_0 \cdot V_1 \cdot L}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;
 A_0 – оптическая плотность раствора стандартного образца;
 a_0 – навеска стандартного образца папаверина гидрохлорида, мг;
 V_1 – объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл;
 P – содержание папаверина гидрохлорида в стандартном образце папаверина гидрохлорида, %;
 L – заявленное количество папаверина гидрохлорида в препарате, мг/мл.

Хранение. В защищённом от света месте.

*Показатели "Бактериальные эндотоксины" и "Пирогенность" являются альтернативными.