

**Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
«Брянский государственный аграрный университет»**

**Кафедра химии, биотехнологии  
и физиологии растений**

**МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ К  
ЛАБОРАТОРНЫМ ЗАНЯТИЯМ ПО  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ**

**Брянск 2015**

УДК 577 (075.8)  
ББК 28.077 Я73

Талызина Т.Л., Талызин В.В. Методические указания к лабораторным занятиям по фармацевтической химии (издание 2-е перераб. и доп.). - Брянск: Изд-во Брянской ГСХА, 2015.- 63 с.

Методические указания содержат экспериментальные работы по основным разделам дисциплины «Фармацевтическая химия».  
Пособие составлено в соответствии со стандартами ФГОС 3+ и предназначено для студентов, обучающихся по специальности 36.05.01 Ветеринария

Рецензент:

Крапивина Е.В. – д.б.н., профессор, заведующая кафедрой эпизоотологии, микробиологии, паразитологии и ветсанэкспертизы БГАУ

Рекомендовано к изданию учебно-методической комиссией института ветеринарной медицины и биотехнологии от 31 августа 2015г, протокол № 1.

© Брянский ГАУ, 2015  
© Талызина Т.Л., 2015  
© Талызин В.В., 2015

## Правила безопасной работы в лаборатории

### Основные меры предосторожности

1. Работа в лаборатории только в отведенное для этого время, под контролем преподавателя
2. Работать только в рабочем халате. При необходимости (работа с летучими и агрессивными веществами) надевать защитные очки.
3. Не принимать пищу, не пить и не курить в лаборатории.

### Общие меры предосторожности

1. Не нагревайте, не смешивайте, не лейте и не взбалтывайте реактивы вблизи лица. Всегда направляйте отверстие химического сосуда в сторону, противоположную от лица и тела.

2. Никогда не засасывайте жидкость в пипетку ртом, всегда пользуйтесь грушей или специальным приспособлением для наполнения пипеток.

3. Будьте осторожны при работе с сильными кислотами или щелочами, особенно при нагревании. Никогда не добавляйте воду к концентрированным кислотам или щелочам.

4. С материалами, выделяющими вредные пары, следует работать только в вытяжном шкафу, надевая защитные перчатки. К таким материалам относятся галогениды фосфора, бром, все хлорангидриды кислот, уксусный ангидрид, дымящая азотная кислота, концентрированный раствор аммиака, жидкий аммиак, диоксид серы и другие.

5. Не сливайте органические растворители или другие органические вещества в раковину. Отработанные растворители следует выливать в специальные приемники; другие остатки удаляют согласно инструкции.

6. Большинство органических растворителей и многие другие органические жидкости летучи и легко воспламеняются. Некоторые из них при контакте с воздухом образуют взрывчатые пероксиды. В связи с этим:

- не нагревайте органические жидкости, даже в малых количествах, на открытом огне или рядом с ним. Для этого пользуйтесь водяной или масляной баней, а также электронагревателем. Особая осторожность необходима при работе с эфиром, петролейным эфиром и сероуглеродом, которые очень летучи и имеют низкие температуры вспышки.

- не нагревайте органические жидкости в открытом сосуде. Обязательно установите холодильник - либо обратный, либо прямой для отгонки. Для выпаривания используйте либо роторный испаритель, либо отгонку.

- никогда не нагревайте закрытую систему любого типа.

- перед использованием эфира (или любого другого летучего легковоспламеняющегося растворителя), удостоверьтесь, что поблизости нет открытого огня или других источников возгорания (ваших или вашего соседа). Безопаснее проводить работу под вытяжным шкафом, чем за лабораторным столом.

7. Приступайте к выполнению лабораторной работы после предварительной теоретической подготовки, внимательно прочитав методику анализа лекарственного средства.

## Лабораторная работа № 1

### **Введение в фармацевтическую химию. Понятие о нормативной документации в фармации. Общие подходы при определении подлинности лекарственных средств различных химических классов**

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

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

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

Основным нормативным документом, регламентирующим фармацевтический анализ в Российской Федерации и других странах, является Фармакопея. В РФ – это Государственная Фармакопея (ГФ РФ). Первая часть ГФ РФ XII издания была издана в 2008 г. В ней содержится 45 общих фармакопейных статей и 77 фармакопейных статей на фармацевтические субстанции.

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

*Фармакопея* – это официальное руководство, носящее законодательный характер.

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

**Структура Фармакопеи.** Отдельные разделы Фармакопеи называются фармакопейными статьями.

*Общие фармакопейные статьи (ОФС)* содержат описание методов контроля качества ЛС, основные нормативные требования к готовым лекарственным формам (мази, таблетки, порошки, суппозитории, экстракты и др.). Отдельные ОФС посвящены определению температуры плавления, плотности, прозрачности и цветности растворов ЛС, растворимости субстанций, описанию сущности методов анализа.

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

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

### Лабораторная работа № 1

#### Сравнительный анализ ФС «Калия йодид» фармакопей различных стран

Проведите сравнительный анализ ФС «Калия йодид» по ГФ, Eur.Ph, USP  
Результаты оформите в виде таблицы:

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

## Лабораторная работа № 2

### Общие реакции подлинности лекарственных средств неорганической природы

**Цель:** Изучить общие химические реакции подлинности для лекарственных средств неорганической природы.

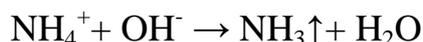
В фармакопее разных стран включена ОФС «Общие реакции подлинности». Это связано с тем, многие лекарственные субстанции и ГЛФ содержат в составе неорганических соединений одни и те же катионы, анионы, одинаковые функциональные группы, проявляющих терапевтическую активность. Общие реакции подлинности могут использоваться для определения в различных ЛС примесей, идентичных по своей химической природе.

Ниже приведены методики проведения общих реакций подлинности на катионы и анионы для ЛС неорганической природы.

**Задание.** Провести качественные реакции на катионы и анионы

#### Опыт 1. Качественная реакция на ион **аммония**

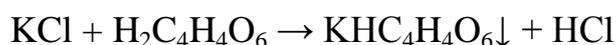
В пробирку помещают 1 мл раствора соли аммония (0,002-0,006 г иона аммония), добавляют 0,5 мл 10 % раствора натрия гидроксида и осторожно нагревают; выделяется аммиак, обнаруживаемый по запаху и по посинению влажной красной лакмусовой бумаги:



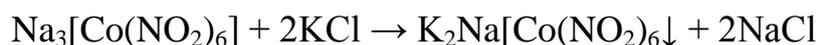
Эта реакция может протекать и без нагревания, поэтому можно легко отличить ион аммония неорганических соединений от аммиака, образующегося при высокотемпературном щелочном гидролизе азотсодержащих органических соединений.

#### Опыт 2. Качественная реакция на ион **калия**

**А.** К 2 мл раствора субстанции, содержащей ион калия (0,01-0,02 г калия), добавляют 1 мл раствора винной кислоты, 1 мл раствора натрия ацетата, 0,5 мл 95% этанола и встряхивают; постепенно образуется белый кристаллический осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах и растворах щелочей.



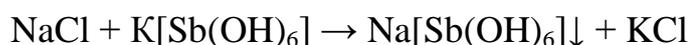
**Б.** К 2 мл раствора субстанции, содержащей ион калия (0,005-0,01 г калия), предварительно прокаленной для удаления солей аммония, добавляют 0,5 мл уксусной кислоты разведенной 30 % и 0,5 мл 10 % раствора гексанитрокобальтата(III) натрия; образуется желтый кристаллический осадок.



**В.** Соль калия, внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в фиолетовый цвет, через синее стекло – окраска пурпурно-красная.

### Опыт 3. Качественная реакция на ион **натрия**

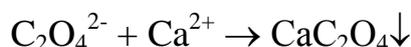
**А.** К 2 мл раствора натриевой соли, содержащей 0,007–0,01 г натрия, прибавляют 2 мл раствора калия карбоната и нагревают до кипения; осадок не образуется. К раствору прибавляют 4 мл раствора калия пироантимоната (гексагидроксостибата калия) и нагревают до кипения. Охлаждают в ледяной воде и при необходимости протирают внутренние стенки пробирки стеклянной палочкой; образуется плотный осадок белого цвета.



**Б.** Субстанция, содержащая ион натрия, смоченная хлороводородной кислотой и внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в желтый цвет.

### Опыт 4. Качественная реакция на ион **кальция**

**А.** К 1 мл раствора субстанции, содержащей ион кальция (0,002–0,02 г кальция), добавляют 1 мл раствора аммония оксалата; образуется белый осадок, нерастворимый в разведенной уксусной кислоте и растворе аммиака, растворимый в разведенных минеральных кислотах.



**Б.** Соль кальция, смоченная хлороводородной кислотой, при внесении в бесцветное пламя окрашивает его в кирпично-красный цвет.

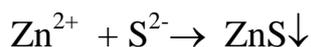
### Опыт 5. Качественная реакция на ион **магния**

К 1 мл раствора субстанции, содержащей ион магния (0,002–0,005 г магния), добавляют 1 мл 10 % раствора аммония хлорида, 1 мл 10 % раствора аммиака и 0,5 мл раствора гидрофосфата натрия; образуется белый кристаллический осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах и уксусной кислоте:



### Опыт 6. Качественная реакция на ион **цинка**

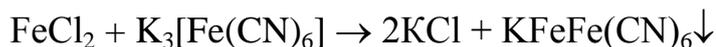
**А.** К 2 мл нейтрального раствора субстанции, содержащей ион цинка (0,005–0,02 г иона цинка), добавляют 0,5 мл раствора натрия сульфида или сероводорода; образуется белый осадок, нерастворимый в разведенной уксусной кислоте и легко растворимый в разведенной хлороводородной кислоте.



**Б.** К 2 мл раствора субстанции, содержащей ион цинка (0.005-0.02 г иона цинка), добавляют 0.5 мл 5 % раствора гексацианоферрата(II) калия; образуется белый осадок, нерастворимый в разведенной хлороводородной кислоте.

#### Опыт 7. Качественная реакция на ион **железа (II)**

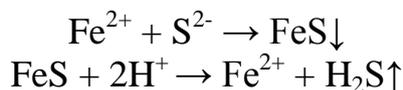
**А.** К 2 мл раствора соли железа(II) (около 0,02 г железа) добавляют 0,5 мл разведенной хлороводородной кислоты и 1 мл 5 % раствора калия феррицианида (гексацианоферрата(III) калия); образуется синий осадок:



или в ионной форме:

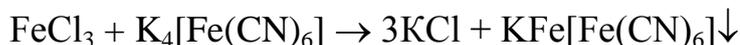


**Б.** К раствору соли железа(II) (около 0.02 г железа) добавляют раствор аммония сульфида; образуется черный осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах.

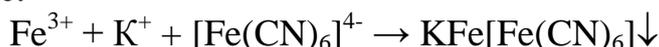


#### Опыт 8. Качественная реакция на ион **(железа III)**

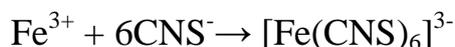
**А.** К 2 мл раствора соли железа(III) (около 0,001 г железа) добавляют 0,5 мл разведенной хлороводородной кислоты и 1-2 капли 5 % раствора ферроцианида (гексацианоферрата(II) калия); образуется синий осадок.



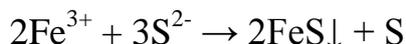
или в ионной форме:



**Б.** К 2 мл раствора соли железа(III) (около 0,001 г железа) добавляют 0,5 мл разведенной хлороводородной кислоты и 1-2 капли 5 % раствора аммония тиоцианата, появляется кроваво-красное окрашивание.



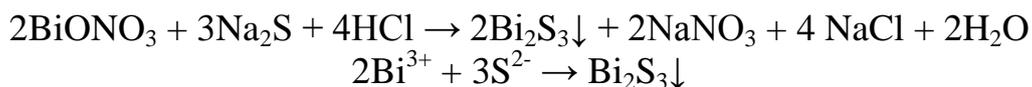
**В.** К раствору соли железа(III) (около 0.001 г железа) добавляют раствор аммония сульфида; образуется черный осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах.



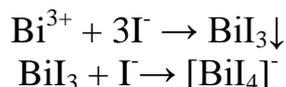
#### Опыт 9. Качественная реакция на ион **висмута**

**А.** Субстанцию, содержащую ионы висмута (около 0,05 г висмута), взбалтывают с 3 мл разведенной хлороводородной кислоты и фильтруют. К фильтрату добавляют 1 мл раствора натрия сульфида или сероводорода;

образуется коричневатого-черный осадок, растворимый при добавлении равного объема концентрированной азотной кислоты.

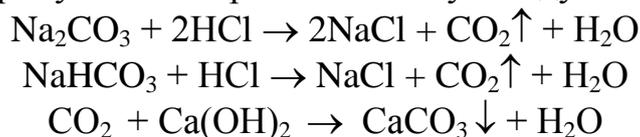


**Б.** Субстанцию висмута (около 0,05 г висмута) взбалтывают с 5 мл разведенной серной кислоты и фильтруют. К фильтрату добавляют 2 капли 10 % раствора калия йодида; образуется черный осадок, растворимый в избытке реактива с образованием раствора желтовато-оранжевого цвета.



### Опыт 10. Качественная реакция на ион гидрокарбоната

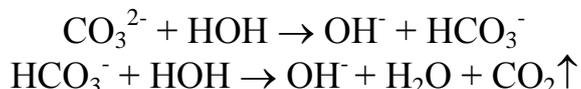
**А.** К субстанции, содержащей 0,2 г карбоната (гидрокарбоната) или к 2 мл раствора карбоната (гидрокарбоната) (1:10) добавляют 0,5 мл разведенной хлороводородной кислоты; выделяется диоксид углерода, который образует белый осадок при пропускании через известковую воду.



**Б.** К 2 мл раствора субстанции, содержащей карбонат-ионы (1:10) добавляют 5 капель насыщенного раствора магния сульфата; образуется белый осадок (гидрокарбонат образует осадок только при кипячении смеси).

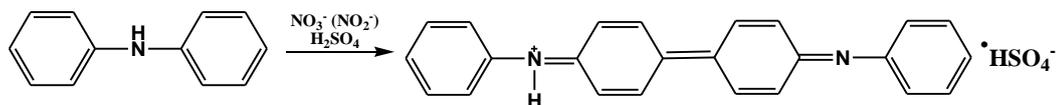


**В.** Раствор субстанции, содержащей карбонаты, (1:10) при добавлении 1 капли раствора фенолфталеина окрашивается в красный цвет (отличие от гидрокарбонатов – реакция среды более щелочная).



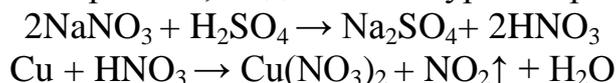
### Опыт 11. Качественная реакция на нитраты

**А.** К субстанции, содержащей нитрат-ион (около 0.001 г нитрат-иона), добавляют 2 капли раствора дифениламина; появляется синее окрашивание.



*дифенилдифенохинондиимин бензидин (сернокислая соль)*

**Б.** К субстанции, содержащей нитрат-ион (0.002 - 0.005 г нитрат-иона), добавляют по 2-3 капли воды и концентрированной серной кислоты, кусочек металлической меди и нагревают; выделяются бурые пары диоксида азота:

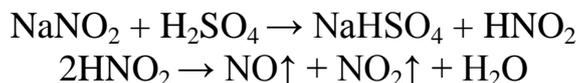


**В.** Нитраты (около 0.002 г нитрат-иона) не обесцвечивают раствор калия перманганата, подкисленный разведенной серной кислотой (отличие от нитритов).

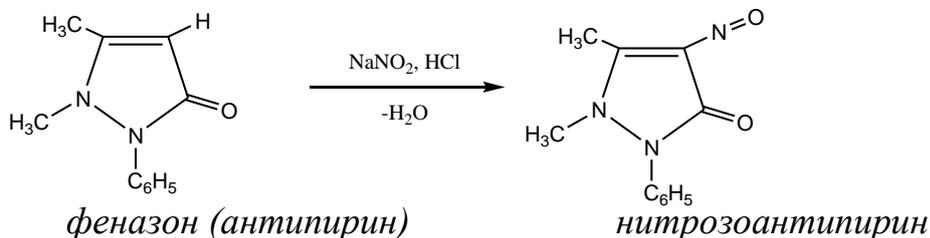
#### Опыт 12. Качественная реакция на **нитриты**

**А.** К субстанции, содержащей нитрит-ион (около 0.001 г нитрит-иона), добавляют 2 капли раствора дифениламина; появляется синее окрашивание (см. реакцию на нитраты).

**Б.** К субстанции, содержащей нитрит-ион (около 0.03 г нитрит-иона) добавляют 1 мл разведенной серной кислоты; выделяются желто-бурые пары (отличие от нитратов).

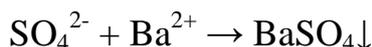


**В.** Несколько кристаллов феназона (торговое название Антипирин) растворяют в фарфоровой чашке в 2 каплях разведенной хлороводородной кислоты, добавляют 2 капли раствора нитрита (около 0.001 г иона нитрита); появляется зеленое окрашивание (отличие от нитратов).



#### Опыт 13. Качественная реакция на **сульфаты**

К 2 мл раствора сульфата (0.005-0.05 г сульфата) добавляют 0,5 мл раствора бария хлорида; образуется белый осадок, нерастворимый в разведенных минеральных кислотах.

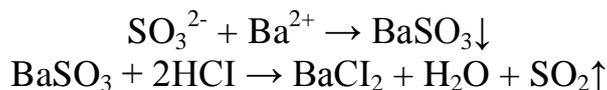


#### Опыт 14. Качественная реакция на **сульфиты**

**А.** К 2 мл раствора сульфита (0.01-0.03 г сульфита) добавляют 2 мл разведенной хлороводородной кислоты и встряхивают; постепенно выделяется сернистый газ, обнаруживаемый по характерному резкому запаху.



**Б.** К 2 мл раствора сульфита (0.002-0.02 г иона сульфита) добавляют 0,5 мл раствора хлорида бария; образуется белый осадок, растворимый в разведенной хлороводородной кислоте (отличие от сульфатов).

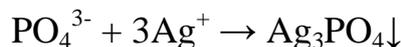


**В.** При добавлении к раствору сульфита нескольких капель раствора йода (0,1 моль/л) реактив обесцвечивается.



### Опыт 15. Качественная реакция на **фосфаты**

**А.** К 1 мл раствора фосфата (0.01-0,03 г иона фосфата), нейтрализованного до  $\text{pH} \approx 7.0$ , добавляют несколько капель 2 % раствора нитрата серебра; образуется желтый осадок, растворимый в разведенной азотной кислоте и растворе аммиака.



**Б.** К 1 мл раствора фосфата (0.01-0.03 г фосфат-иона) добавляют 1 мл 10 % раствора хлорида аммония, 1 мл 10 % раствора аммиака и 0.5 мл раствора сульфата магния; образуется белый кристаллический осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах:

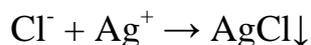


**В.** К 1 мл раствора фосфата (0.01-0.03 г фосфат-иона) в разведенной азотной кислоте добавляют 2 мл 10 % раствора аммония молибдата и нагревают; образуется желтый кристаллический осадок, растворимый в растворе аммиака.



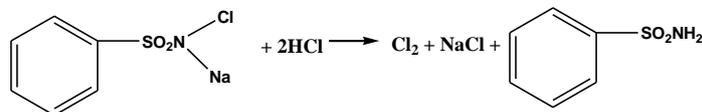
### Опыт 16. Качественная реакция на ион **хлориды**

К 2 мл раствора хлорида (0.002-0.01 г хлорид-иона) добавляют 0,5 мл разведенной азотной кислоты и 0,5 мл раствора нитрата серебра; образуется белый творожистый осадок, нерастворимый в разведенной азотной кислоте и растворимый в растворе аммиака. Для солей органических оснований испытание растворимости образовавшегося осадка хлорида серебра проводят после фильтрования и промывания осадка водой.

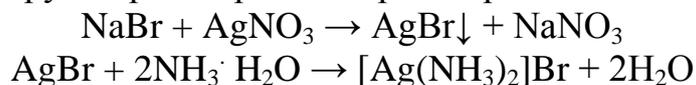


### Опыт 17. Качественная реакция на бромиды

**А.** К 1 мл раствора бромида (0,002-0,03 г иона бромида) добавляют 1 мл разведенной хлороводородной кислоты, 0,5 мл раствора хлорамина, 1 мл хлороформа и взбалтывают; хлороформный слой окрашивается в желто-бурый цвет в результате образования брома:

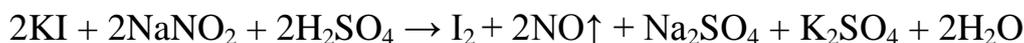


**Б.** К 2 мл раствора бромида (0,002- 0,01 г бромида) добавляют 0,5 мл разведенной азотной кислоты и 0,5 мл 2 % раствора серебра нитрата; образуется желтоватый творожистый осадок, нерастворимый в разведенной азотной кислоте и трудно растворимый в растворе аммиака.

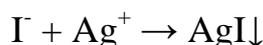


### Опыт 18. Качественная реакция на йодиды

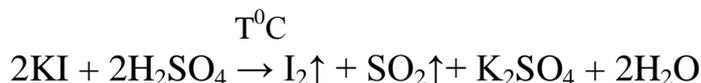
**А.** К 2 мл раствора йодида (0,003-0,02г йодид-иона) добавляют 0,2 мл разведенной серной кислоты, 0,2 мл раствора натрия нитрита или 3 % раствора хлорида железа(III) и 2 мл хлороформа; при взбалтывании хлороформный слой окрашивается в фиолетовый цвет:



**Б.** К 2 мл раствора йодида (0,002-0,01г йодид-иона) добавляют 0,5 мл азотной кислоты разведенной 16 % и 0,5 мл 2 % раствора серебра нитрата; образуется желтый творожистый осадок, нерастворимый в разведенной азотной кислоте и 10 % растворе аммиака.



**В.** При нагревании 0,1 г субстанции с 1 мл концентрированной серной кислоты выделяются фиолетовые пары йода



**Результаты оформить в виде таблицы:**

Лабораторная работа № 2		
Общие реакции подлинности лекарственных средств неорганической природы		
		« » 201.. г
<b>Задание</b>	опишите задание	
<b>Катион или анион</b>	запишите уравнения реакций	Формула осадка (газа), цвет осадка

## Лабораторная работа № 3

### Установление подлинности лекарственных средств

**Цель:** С помощью общих химических реакций подлинности идентифицировать ионы в лекарственных средствах (субстанциях).

#### Задание 1.

Провести реакции идентификации иона натрия в субстанциях неорганической и органической природы (*натрия хлорид, натрия бензоат, натрия вольпроат*).

Субстанцию, содержащую ион натрия, смочить хлороводородной кислотой и внести в бесцветное пламя. Пламя окрасится в желтый цвет.

#### Задание 2.

Провести реакции идентификации хлорид-ионов в субстанциях неорганической и органической природы (*натрия хлорид, прокаина гидрохлорид (новокаин)*).

К 2 мл раствора субстанции, содержащей хлорид-ионы (0,002-0,01 г хлорид-ионов), добавить 0,5 мл разведенной азотной кислоты и 0,5 мл раствора нитрата серебра; образуется белый творожистый осадок, нерастворимый в разведенной азотной кислоте и растворимый в растворе аммиака.

#### Задание 3.

Используя общие реакции подлинности, идентифицировать лекарственные средства «Кальция хлорид» и «Магния сульфат».

**3.1.** К 2 мл растворов обеих субстанций добавить по 0,5 мл разведенной азотной кислоты и 0,5 мл раствора серебра нитрата. В субстанции, содержащей хлорид-ионы, образуется белый творожистый осадок, нерастворимый в разведенной азотной кислоте и растворимый в растворе аммиака.

**3.2.** К 2 мл растворов обеих субстанций добавить по 0,5 мл раствора бария хлорида. В субстанции, содержащей сульфат-ионы, образуется белый осадок, нерастворимый в разведенных минеральных кислотах.

**3.3.** К 1 мл растворов обеих субстанций добавить по 1 мл раствора аммония хлорида, 1 мл раствора аммиака и 0,5 мл раствора натрия гидрофосфата. В субстанции, содержащей катион магния, образуется белый кристаллический осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах и в уксусной кислоте.

**3.4.** К 1 мл растворов обеих субстанций добавить по 1 мл раствора аммония оксалата. В субстанции, содержащей катион кальция, образуется белый осадок, нерастворимый в разведенной уксусной кислоте и растворе аммиака, растворимый в разведенных минеральных кислотах.



## Растворимость левомицетина

Растворитель	Объем растворителя (мл) на 1,0 г субстанции	
	Данные фармакопеи	Результаты
Вода	Мало растворим <b>100 - 1000</b>	
Этанол 95%-ный	Легко растворим <b>1 - 10</b>	
Этилацетат	Растворим <b>10 - 30</b>	
Хлороформ	Практически нерастворим <b>более 10 000</b>	

**Вывод:** *соответствует/не соответствует фармакопейным требованиям*

### Задание 2.

Оценить качество аскорбиновой кислоты, проведя измерение рН водного раствора аскорбиновой кислоты. Согласно ЕР рН 5% раствора аскорбиновой кислоты равен 2,1-2,6

Сделать вывод о соответствии ЛС фармакопейным требованиям.

### Задание 3.

Оценить качество Аскорбиновой кислоты методом рефрактометрии. Найти показатель преломления 5% водного раствора аскорбиновой кислоты. Сделать вывод о соответствии ЛС фармакопейным требованиям.

**Результаты оформить в виде таблицы:**

Результаты исследования субстанций Левомицетина и Аскорбиновой кислоты по некоторым показателям качества		
	Левомицетин	Аскорбиновая кислота
<b>Русское название ЛС</b> в соответствии с требованиями IUPAC, синонимы		
<b>Латинское название ЛС</b>		
<b>Химическая формула</b>		
<b>Физические свойства</b> (агрегатное состояние, цвет)		
Растворимость в воде		
Растворимость в спирте		
Растворимость в хлороформе		
рН		
Показатель преломления		
<b>Выводы</b>		

## Лабораторная работа № 5

### Оценка качества лекарственных средств по показателю «чистота» (допустимые и недопустимые примеси)

**Цель:** Освоить фармакопейные методы оценки качества ЛС по показателям «чистота» (допустимые и недопустимые примеси)

#### Задание 1.

##### 1.1 Проведите испытание на недопустимую примесь сульфат-иона в ЛС «Натрия тиосульфат».

0,1 г субстанции растворить в 3 мл воды, добавить 0,5 мл разведенной хлороводородной кислоты, разделить раствор на две части. К одной части добавить 1 мл бария нитрата. Сравнить растворы. Растворы должны остаться прозрачными и не отличаться друг от друга.

##### 1.2 Проведите испытание на недопустимую примесь иона кальция в ЛС «Натрия тиосульфат».

К раствору 1 г субстанции в 10 мл воды добавить 1 мл раствора хлорида аммония, 1 мл раствора аммиака и разделить раствор на две части. К одной части добавить 1 мл раствора оксалата аммония. Растворы должны остаться прозрачными и не отличаться друг от друга.

Лабораторная работа № 5	
<b>Оценка чистоты ЛС: определение допустимых и недопустимых примесей</b>	
<b>Приготовление эталона, содержащего сульфаты</b>	
<b>Русское название ЛС</b> в соответствии с IUPAC, синонимы	
<b>Латинское название ЛС</b>	
<b>Химическая формула</b>	
<b>Определение примесей</b> (условия проведения, наблюдаемый эффект, уравнения)	
<b>Выводы</b>	

## Лабораторная работа № 6

### Количественное определение лекарственных средств неорганической и органической природы

#### Задание 1. Анализ лекарственных средств р-элементов VI группы ПСЭ

*ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ:* Раствор пероксида водорода /*Solutio Hydrogenii peroxydi diluta*

Разбавьте 10 г препарата до 100 мл водой. К 10 мл этого раствора прибавьте 20 мл разведенной серной кислоты. Титруйте 0.02М раствором калия перманганата до появления розовой окраски.

*1мл 0.02моль/л калия перманганата соответствует 1.701мг H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> или 0.56 мл кислорода.*

*ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ:* Тиосульфат натрия/*Natrii thiosulfas Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>•5H<sub>2</sub>O*  
Mr 248.2

Количественное определение содержания натрия тиосульфата субстанции проводят йодометрически. Титрант – 0,05 моль/л раствор йода, индикатор – крахмал. Титрование ведут до появления синего окрашивания йодкрахмального комплекса абсорбционной природы.

*1мл 0,05 моль/л йода соответствует 24,82 мг Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>•5H<sub>2</sub>O.*

По ГФ РФ содержание Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> должно быть не более 102 %, учитывая степень потери (выветривания) кристаллизационной воды.

#### Задание 2. Анализ производных пиррола

*ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ:* лекарственная форма Раствор витамина B<sub>12</sub>  
*Solutio Cyanocobalaminii (Vitamina B<sub>12</sub>)* Для инъекций *pro injectionibus*  
*Цианокобаламина - 30, 100, 200 или 500 мкг - 1 мл*

Препарат разводят водой до содержания около 0,02 мг цианокобаламина в 1 мл, измеряют оптическую плотность (D) полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 361 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используют воду. Содержание цианокобаламина X, мг в 1 мл препарата вычисляют по формуле

$$X = D \cdot V_1 \cdot 1000 / V \cdot 207 - 100 = D \cdot V_1 \cdot 10 / V \cdot 207,$$

где V - объем препарата, взятый для разведения, мл;

V<sub>1</sub> - конечный объем раствора, мл;

207 - удельное поглощение E<sup>1%</sup><sub>1см</sub> цианокобаламина при длине волны 361 нм.

*Содержание C<sub>63</sub>H<sub>88</sub>CON<sub>14</sub>O<sub>14</sub>P (цианокобаламина) в 1 мл препарата*

соответственно должно быть 0,027-0,033 мг, 0,09-0,11 мг, 0,18-0,22 мг или 0,45-0,55 мг.

### **Задание 3. Анализ производных бензилизохинолина**

*ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ:* папаверина гидрохлорид - *papaverini Hydrochloridum* (субстанция)

Папаверина гидрохлорид. К 0,15 г порошка прибавляют 1 мл свежепрокипяченной охлажденной воды, 2 мл 96 % этанола, нейтрализованного по фенолфталеину, 2-3 капли раствора фенолфталеина и титруют раствором натрия гидроксида (0,02 моль/л) до розового окрашивания. М.м. Папаверина гидрохлорида 375,86.

*1 мл 0,02 моль/л раствора гидроксида натрия соответствует 0,007517 г папаверина гидрохлорида.*

Анальгин. К 0,05 г порошка прибавляют 1-2 мл воды, 5 мл этанола, 1 мл кислоты хлороводородной разведенной и титруют раствором йода (0,1 моль/л, % M I<sub>2</sub>) до желтого окрашивания. М.м. Метамизола-натрия 351,40.

*1 мл 0,1 моль/л раствора йода соответствует 0,01667 г анальгина.*

### **Задание 4. Определение средней массы таблеток**

Определить массу 20 таблеток взвешиванием с точностью до 0,001 г. Рассчитать среднюю массу таблетки. Определить массу каждой из 20 таблеток с точностью до 0,001 г. Отклонение в массе отдельных таблеток допускается в следующих пределах:

- Для таблеток массой 0,1 г и менее:  $\pm 10 \%$ ;
- Для таблеток массой более 0,1 и менее 0,3 г:  $\pm 7,5 \%$ ;
- Для таблеток массой 0,3 г и более:  $\pm 5 \%$  от средней массы таблеток.

## Лабораторно-практическая работа № 7

### Фармацевтический анализ лекарственных средств *p*-элементов VII группы периодической системы элементов

#### Перечень лекарственных веществ *p*-элементов VII группы ПСЭ в соответствии с учебной программой:

- Йод / *Iodine*
- Раствор йода спиртовой 5%, 10% / *Iodine solution in ethanol 5%, 10%*
- Кислота хлороводородная / *Acidum hydrochloricu*
- Кислота хлороводородная разведенная / *Acidum hydrochloricum dilutum*
- Натрия хлорид / *Natrii chloridum*
- Калия хлорид / *Kalii chloridum*
- Натрия бромид / *Natrii bromidum*
- Калия бромид / *Kalii bromidum*
- Натрия йодид / *Natrii iodidum*
- Калия йодид / *Kalii iodidum*
- Натрия фторид / *Natrii fluoridum*

К *p*-элементам VII группы ПСЭ относятся фтор, хлор, бром, йод и астат. До завершения электронной оболочки атомов недостает одного электрона, поэтому элементы обладают высоким сродством к электрону и проявляют свойства окислителей. От фтора к астату по мере увеличения радиусов атомов окислительная активность галогенов ослабевает.

Галогены как сильные окислители используются в медицине, в основном, в качестве дезинфицирующих и антисептических веществ. Кроме того, применяют препараты галогенидов.

Свойства лекарственных веществ *p*-элементов VII группы ПСЭ описаны в таблице 1:

Таблица 1. Лекарственные средства ЛС *p*-элементов VII группы ПСЭ

Лекарственное вещество Структурная формула	Описание Фармакологическая группа, применение
Йод <i>Iodine</i> $I_2$	Серовато-черные с металлическим блеском пластинки или сrostки кристаллов характерного запаха. Летуч при обыкновенной температуре; при нагревании возгоняется, образуя фиолетовые пары. Очень мало растворим в воде (1:5000), растворим в 10 частях 95 % спирта, растворим в водных растворах йодидов <b>Применяется</b> как антисептическое и дезинфицирующее средство, как макро- и

	микроэлемент, как гипополидемическое средство.
<b>Раствор йода спиртовой 5%, 10%</b> <i>Iodine solution in ethanol 5%, 10%</i> <b>I<sub>2</sub></b>	Прозрачная жидкость красно-бурого цвета с характерным запахом. <b>Применяется</b> как местнораздражающее, антисептическое и дезинфицирующее средство.
<b>Кислота хлороводородная</b> <i>Acidum hydrochloricum</i> <b>HCl</b>	Бесцветная прозрачная летучая жидкость со своеобразным запахом, кислым вкусом, смешивается с водой и спиртом во всех соотношениях, образуя, растворы сильно кислой реакции. <b>Применяют</b> для получения разведенной хлороводородной кислоты.
<b>Кислота хлороводородная разведенная</b> <i>Acidum hydrochloricum dilutum</i> <b>HCl</b>	Содержит 726 г воды и 274 г кислоты хлороводородной. Для медицинских целей применяют разведенную хлороводородную кислоту. Если кислота прописана без обозначения концентрации, всегда отпускают кислоту хлороводородную разведенную. <b>Применяется</b> как желудочно-кишечное средство.
<b>Натрия хлорид</b> <i>Natrii chloridum</i> <b>NaCl</b>	Белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы. Легко растворим в воде, практически не растворим в этаноле. <b>Применяют</b> изотонический раствор натрия хлорида как дезинтоксикационное средство, при обезвоживании организма, для растворения различных лекарственных средств. Гипертонические растворы натрия хлорида (3-5-10 % раствор) применяют наружно в виде компрессов и примочек при лечении гнойных ран, для ванн, обтираний, полоскании (1-2 % раствор при заболеваниях верхних дыхательных путей). В вену вводят гипертонический раствор при легочных, желудочных, кишечных кровотечениях.
<b>Калия хлорид</b> <i>Kalii chloridum</i> <b>KCl</b>	Белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы. Легко растворим в воде, практически не растворим в этаноле. <b>Применяется</b> при лечении гипокалиемии, для лечения и профилактики дигиталисной интоксикации, профилактики аритмии у больных с острым инфарктом миокарда.
<b>Натрия бромид</b> <i>Natrii bromidum</i>	Белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы. Гигроскопичен. Легко растворим в воде,

<p style="text-align: center;"><b>NaBr</b></p>	<p>растворим в этаноле.  <b>Применяют</b> препараты брома при неврастении, неврозах, истерии, повышенной раздражительности, бессоннице, начальных формах гипертонической болезни, а также при эпилепсии и хорее.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Калия бромид</b> <i>Kalii bromidum</i></p> <p style="text-align: center;"><b>KBr</b></p>	<p>Белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы. Хорошо растворим в воде, глицерине и мало растворим в этаноле.  <b>Назначают</b> только внутрь по тем же показаниям и в тех же дозах, что и натрия бромид.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Натрия йодид</b> <i>Natrii iodidum</i></p> <p style="text-align: center;"><b>NaI</b></p>	<p>Белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы. Гигроскопичен. Очень легко растворим в воде, легко растворим в этаноле.  <b>Применяется</b> при сканировании и сцинтиграфии щитовидной железы (оценка функционального состояния и топографии щитовидной железы с целью диагностики дистиреозов, а также А-клеточного рака щитовидной железы и метастазов и др. заболеваний щитовидной железы у взрослых) при лечении — тиреотоксикоза, рака щитовидной железы (в т.ч. с метастазами).</p>
<p style="text-align: center;"><b>Калия йодид</b> <i>Kalii iodidum</i></p> <p style="text-align: center;"><b>KI</b></p>	<p>Бесцветные или белые кубические кристаллы или белый мелкокристаллический порошок, без запаха. Гигроскопичен. Очень легко растворим в воде, легко растворим в глицерине, растворим в этаноле.  <b>Применяется</b> для профилактики йоддефицитных заболеваний; при лечении гипертиреоза; при затрудненном отхождении мокроты; для предотвращения поглощения щитовидной железой радиоактивного йода и защиты от радиации; при сифилисе (рассасывание инфильтратов в третичном периоде); при катаракте; в стоматологии при воспалительных заболеваниях слюнных желез.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Натрия фторид</b> <i>Natrii fluoridum</i></p> <p style="text-align: center;"><b>NaF</b></p>	<p>Белый порошок или бесцветные кристаллы. Растворим в воде, практически не растворим в этаноле.  <b>Применяется</b> для профилактики и лечения остеопороза. остеопатии, профилактике кариеса у детей и взрослых, при содержании в питьевой воде фторидов ниже 0,6 мг/мл.</p>

## Препараты галогенов

### Йод / *Iodine*

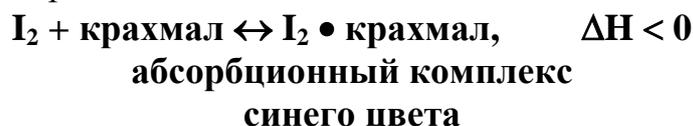
$I_2$

Mr 253,8

Содержание действующего вещества в субстанции должно составлять не менее 99,0% и не более 100,5%.

#### Определение подлинности

1. Реакция с крахмалом. Образующийся йодкрахмальным абсорбционный комплекс имеет синюю окраску. Взаимодействие йода с крахмалом – экзотермический процесс, поэтому при нагревании комплекс легко разрушается (равновесие смещается в сторону обратного, эндотермического, процесса), и синяя окраска исчезает:



2. При нагревании кристаллов йода образуются фиолетовые пары.

#### Оценка чистоты.

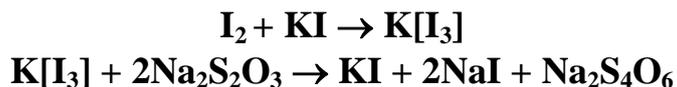
Раствор С. Разотрите в порошок 3 г с 20 мл воды, профильтруйте, промойте водой фильтр и разбавьте фильтрат до 30 мл. К раствору добавьте 1 г порошка цинка. Когда раствор обесцветится, профильтруйте, промойте фильтр водой и разбавьте до 40 мл тем же растворителем.

**Бромиды и хлориды.** К 10 мл раствора С добавьте 3 мл раствора аммиака и 6 мл раствора серебра нитрата. Профильтруйте, промойте фильтр водой и разбавьте фильтрат до 30 мл тем же растворителем. К 10 мл раствора добавьте 1,5 мл азотной кислоты. Сравните с эталоном на бромиды и хлориды.

**Нелетучие вещества.** Нагрейте 1 г препарата в фарфоровом тигле на водяной бане до возгонки йода. Высушите остаток при  $100^0 - 105^0\text{C}$ . Весовой остаток не должен быть более 1 мг (0,1%).

#### Количественное определение.

Поместите 0,2 г препарата в плоскодонную колбу, содержащую 1 г калия йодида и 2 мл воды. Добавьте 1мл разведенной уксусной кислоты. Когда содержимое колбы полностью растворится, добавьте 50 мл воды и титруйте 0,1 моль/л раствором натрия тиосульфата, используя раствор крахмала как индикатор.



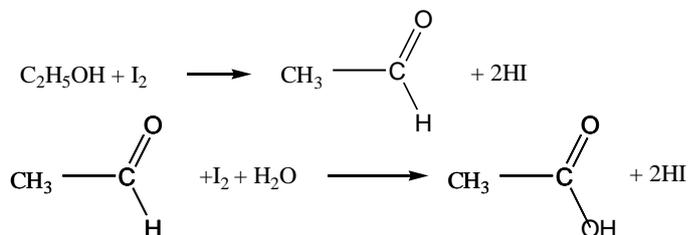
1мл 0,1 моль/л раствора натрия тиосульфата соответствует 12,69 мг йода.

### Раствор йода спиртовой 10% / *Iodine solution in ethanol 10%*

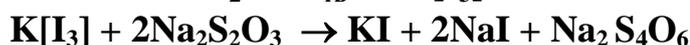
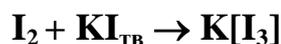
Состав:

- йода 10 г
- спирт 95% до 100 мл

Срок хранения раствора йода спиртового 10% - 1 месяц. При более длительном хранении накапливаются токсичные продукты окисления этанола (уксусный альдегид и уксусная кислота) и pH смещается в кислую область:

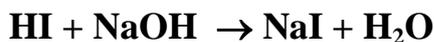


### Количественное определение.



Содержание действующего вещества должно составлять не менее 9,5% и не более 10,5%.

Для оценки качества ЛС рекомендуется определять количество йодоводородной к-ты - HI. Для этого обесцвеченный после титрования тиосульфатом раствор титруют раствором щелочи (индикатор - фенолфталеин) до розового окрашивания:



### Раствор йода спиртовой 5% / *Iodine solution in ethanol 5%*

Состав:

- йода 5 г
- калия йодида 2 г
- вода и спирт поровну до 100 мл (спирт не менее 46%)

Согласно требованиям НД, содержание свободного йода должно быть 4,9—5,2%. В препарате определяют содержание йодида калия (1,9—2,1%).

### Препараты галогенидов

#### Кислота хлороводородная / *Acidum hydrochloricum dilutum*

Содержание HCl 24,8% до 25,2%. Плотность 1,122-1,124г/см<sup>3</sup>. В фармакопейном анализе применяется в качестве реактива.

## Кислота хлороводородная разведенная/*Acidum hydrochloricum dilutum*

**HCl**

**Mr 36.46**

Содержание HCl 8,2%-8,4%. Плотность 1,038-1,039 г/см<sup>3</sup>.

*Состав:*

- кислота хлороводородная – 1 часть
- вода - 2 части

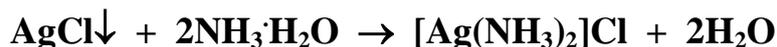
Ранее применялась внутрь в каплях и микстурах при недостаточной кислотности желудочного сока. В мировых фармакопеях как ЛС не представлена. Иногда используют совместно с препаратами железа, так как HCl способствует улучшению его всасывания. Высшая разовая доза 40 капель, суточная – 120 капель.

### Определение подлинности

1. Реакция на хлориды



Белый осадок AgCl нерастворим в азотной кислоте, но растворим в растворе аммиака:



2. Сильная кислота (pH ≤ 4,0)

3. Выдерживает тест на количественное определение

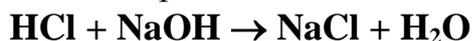
### Оценка чистоты

**Хлор.** К 60 мл ЛС, добавляем 50 мл воды, 1 мл 10% раствора KI, 0,5 мл крахмала. Раствор оставляют на 2 мин., любое появившееся синее окрашивание должно исчезнуть при добавлении натрия тиосульфата (1 ppm).

Определяют примеси **сульфатов** (5 ppm), **тяжелых металлов** (2 ppm Pb), **потерю в весе при высушивании** (максимум 0.01 %).

### Количественное определение.

К 6,00 г ЛС добавляют 30 мл воды. Титруют 1 М раствором натрия гидроксида. Индикатор - метиловый красный:



*1 мл 1 моль/л раствора NaOH соответствует 36,46 мг HCl.*

Фармацевтический анализ ЛС калия и натрия хлоридов рассмотрим на примере натрия хлорида.

## Натрия хлорид / *Natrii chloridum*

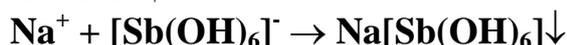
NaCl

Mr 58.44

### Определение подлинности

#### 1. Реакции на натрий.

А. К 2 мл прибавляют 2 мл 15 % раствора калия карбоната и нагревают до кипения; осадок не образуется. К раствору прибавляют 4 мл раствора калия пироантимоната и нагревают до кипения. Охлаждают в ледяной воде и при необходимости протирают внутренние стенки пробирки стеклянной палочкой; образуется плотный осадок белого цвета.



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

#### 2. Реакция на хлориды (см. выше раздел по хлороводородной кислоте).

### Оценка чистоты

**Раствор С.** Растворите 20 г препарата в воде без углекислоты, приготовленной из дистиллированной воды и разбавьте до 100 мл тем же растворителем.

**Прозрачность раствора.** Раствор должен быть прозрачным и бесцветным.

**Кислотность или щелочность.** К 20 мл раствора С добавьте 0,1 мл раствора бромтимолового синего. Не более чем 0,5 мл 0,01М кислоты хлороводородной или 0,01М натрия гидроксида требуется для того, чтобы изменить цвет индикатора.

**Бромиды.** К 1 мл раствора С добавьте 4 мл воды, 2 мл раствора фенолового красного и 1 мл 0,1 г/л раствора хлорамина и перемешайте. Через 2 минуты добавьте 0,15 мл 0,1М натрия тиосульфата, смешайте и разбавьте до 10 мл водой. Абсорбция раствора, измеренная при 590 нм (раствор сравнения – вода), не должна превышать абсорбцию стандартного раствора калия бромида 50 мкг/мл (50 ppm).

**Ферроцианиды.** Растворите 2 г препарата в 6 мл воды. Добавьте 0,5 мл смеси из 5 мл 10 г/л раствора железно-аммоний-сульфат, 2,5 г/л раствора серной кислоты и 95 мл 10 г/л раствора сульфата железа. Не должно появляться голубого окрашивания в течение 10 минут.

**Йодиды.** 5 мл раствора С по каплям добавьте в свежеприготовленную смесь из 0,15 мл раствора натрия нитрита, 2 мл 0,5М серной кислоты, 25 мл раствора крахмала и 25 мл воды. 5 минут держите при дневном свете. Раствор не должен быть голубым.

**Нитриты.** К 10 мл раствора С добавьте 10 мл воды. Измерьте абсорбцию раствора при 354 нм. Абсорбция должна быть не более, чем 0,01.

**Фосфаты.** Разбавьте 2 мл раствора С до 100 мл водой. Содержание фосфатов не должно превышать 25 ppm.

**Сульфаты.** 7,5 мл раствора С разбавьте до 30 мл дистиллированной водой. Содержание сульфат-ионов не должно превышать 0,2 ppm.

**Алюминий.** Растворите 2 г препарата в 100 мл воды и добавьте 10 мл ацетатного буфера (рН 6,0). Содержание алюминия не должно превышать 0,2 ppm.

**Мышьяк.** 5 мл раствора С сравнить с эталоном на мышьяк. Содержание мышьяка не должно превышать 1 ppm.

**Барий.** К 5 мл раствора С добавьте 5 мл дистиллированной воды и 2 мл разведенной серной кислоты. После 2 часов опалесценция в растворе не должна быть интенсивнее, чем в смеси из 5 мл раствора С и 7 мл дистиллированной воды.

**Тяжелые металлы.** 12 мл раствора С сравните с эталоном на тяжелые металлы. Содержание тяжелых металлов не должно превышать 5 ppm. Приготовьте стандарт, используя стандартный раствор свинца – 1 ppm свинца.

**Железо.** 10 мл раствора С сравните с эталоном на железо. Содержание железа не должно превышать 2 ppm. Приготовьте стандарт, используя смесь из 4 мл стандартного раствора железа (1 ppm железа) и 6 мл воды.

**Магний и щелочноземельные металлы** (не более 100 ppm в пересчёте на кальций). 10 мл раствора сравните с эталоном на магний и щелочноземельные металлы. Необходимый объем 0,01М эдетата натрия не должен превышать 2,5 мл.

**Калий.** Растворы для гемодиализа должны содержать не более 500 ppm калия, определенного атомно-эмиссионной спектрометрией.

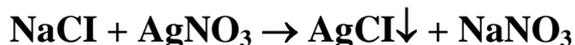
**Потеря в массе при высушивании.** Не более, чем 0,5%, при высушении 1 г при 100<sup>0</sup> – 105<sup>0</sup> С в течение 2 часов.

**Бактериальные эндотоксины.** Растворы для парентерального использования должны содержать не более 5 I.U. эндотоксина на грамм.

#### **Количественное определение.**

Растворите 50,0 мг вещества в 50 мл воды и титруйте 0,1 моль/л раствором серебра нитрата. Точку эквивалентности определяется потенциометрически.

*1мл 0,1моль/л раствора серебра нитрата соответствует 5,844 мг натрия хлорида.*



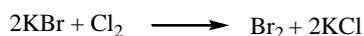
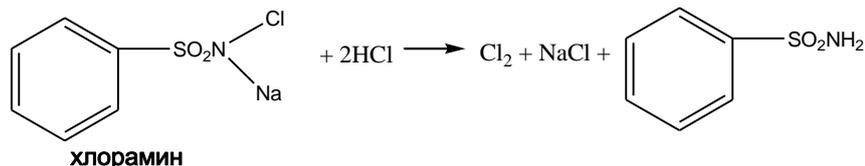
Лекарственного вещества в субстанции должно быть не менее 99,0% и не более 100,5%, в пересчёте на абсолютно сухое вещество.

Фармацевтический анализ ЛС калия и натрия бромидов рассмотрим на примере калия бромида.

**Определение подлинности**

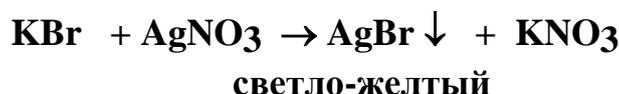
**1. Реакции на бромиды.**

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



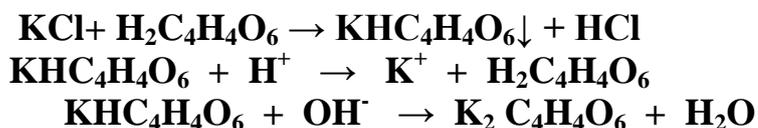
окрашивается в желто-бурый цвет.

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

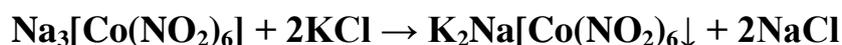


**2. Реакции на калий**

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



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



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

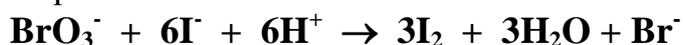
### Оценка чистоты

**Раствор С.** Растворите 10 г препарата в воде без углекислоты, приготовленной из дистиллированной воды, и доведите объем раствора до 100 мл тем же растворителем.

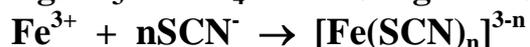
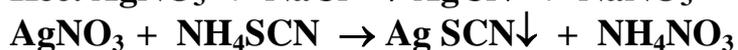
**Прозрачность раствора.** Раствор должен быть прозрачным и бесцветным.

**Кислотность или щелочность.** К 10 мл раствора С добавьте 0,1 мл раствора бромтимолового синего. Не более чем 0,5 мл 0,01 моль/л кислоты хлороводородной или 0,01 моль/л натрия гидроксида требуется для того, чтобы изменить цвет индикатора.

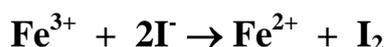
**Броматы.** К 10 мл раствора С добавьте 1 мл раствора крахмала, 0,1 мл 100 г/л раствора калия йодида и 0,25 мл 0,5 моль/л серной кислоты. Оставьте на 5 минут, предохраняя от действия света. Не должно появиться голубого или фиолетового окрашивания.



**Хлориды(0,6%).** В конической колбе растворите 1 г препарата в 20 мл разведенной азотной кислоты. Добавьте 5 мл неразбавленного раствора пероксида водорода и нагрейте на водяной бане до обесцвечивания раствора. Ополосните стенки колбы небольшим количеством воды и нагрейте на водяной бане в течение 15 минут. Охладите, доведите объем раствора до 50 мл водой и добавьте 5 мл 0,1 моль/л серебра нитрата и 1 мл дибутилфталата. Встряхните и титруйте 0,1 моль/л аммония тиоцианатом, используя в качестве индикатора 5 мл железо-аммонийных квасцов. Должно быть использовано не более чем 1,7 мл 0,1 моль/л серебра нитрата.



**Йодиды.** К 5мл раствора С добавьте 0,15 мл раствора железа (III) хлорида и 2 мл хлороформа. Встряхните. Хлороформный слой должен быть бесцветным.



**Сульфаты.** 15 мл раствора С сравните с эталоном на сульфаты. Содержание сульфат-ионов не должно превышать 100 ppm.

**Барий.** К 5 мл раствора С добавьте 5 мл дистиллированной воды и 1 мл разведенной серной кислоты. После 15 минут опалесценция в растворе не должна быть интенсивнее, чем в смеси из 5 мл раствора С и 6 мл дистиллированной воды.

**Тяжелые металлы.** 12 мл раствора С сравнить с эталоном на тяжелые металлы. Содержание тяжелых металлов не должно превышать 10 ppm. Приготовьте стандарт, используя стандартный раствор свинца (1 ppm свинца).

**Железо.** 5 мл раствора С доведите до объема 10 мл водой и сравните с эталоном на железо. Содержание железа не должно превышать 20 ppm.

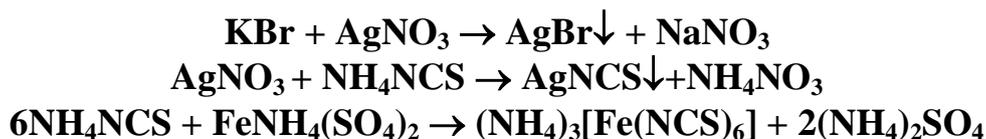
**Магний и щелочноземельные металлы.** 10 мл раствора сравните с эталоном на магний и щелочноземельные металлы. Необходимый объем 0,01М этетата натрия не должен превышать 5 мл.

**Потеря в массе при высушивании.** Не более, чем 1%, определяемого на 1 г высушенного при 100<sup>0</sup> – 105<sup>0</sup> С в течение 3 часов.

### Количественное определение.

Растворите 2 г препарата в воде и доведите объем раствора до 100 мл тем же растворителем. К 10 мл раствора добавьте 50 мл воды, 5 мл разведенной азотной кислоты, 25 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата и 2мл дибутилфталата. Встряхните. Титруйте 0.1 моль/л раствором аммония тиоцианата, используя в качестве индикатора 2 мл железоаммонийных квасцов, энергично встряхивайте до определения точки эквивалентности.

*1мл 0,1 моль/л AgNO<sub>3</sub> соответствует 11,90 мг KBr*



Сделайте поправку на количество присутствующего хлорида, определенного в тесте для хлоридов.

Рассчитайте процентное содержание KBr из формулы:

$$a - 3,357 b, \text{ где}$$

*a* - процентное содержание KBr и KCl рассчитанное из количественного анализа KBr, *b* - содержание Cl<sup>-</sup> (%) в тесте на хлориды.

Лекарственного вещества в субстанции не менее 98,0 % и не более 100,5 %, в пересчёте на абсолютно сухое вещество.

Фармацевтический анализ ЛС калия и натрия йодидов рассмотрим на примере калия йодида.

## Калия йодид / *Kalii iodidum*

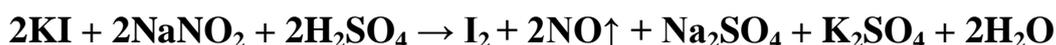
КІ

Mr 166.0

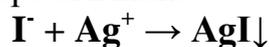
### Определение подлинности

#### 1. Реакции на йодиды.

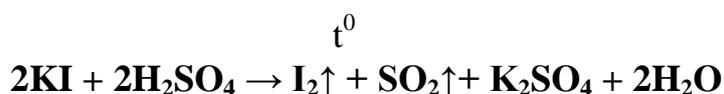
А. К 2 мл раствора йодида (3–20 мг йодид-иона) прибавляют 0,2 мл серной кислоты разведенной 16 %, 0,2 мл 10 % раствора натрия нитрита или 3 % раствора железа(III) хлорида и 2 мл хлороформа; при взбалтывании хлороформный слой окрашивается в фиолетовый цвет.



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



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



#### 2. Реакции на бромиды. (см. KBr).

##### Оценка чистоты.

**Раствор С.** Растворите 10 г препарата в воде без углекислоты, приготовленной из дистиллированной воды, и доведите объем раствора до 100 мл тем же растворителем.

**Прозрачность раствора.** Раствор должен быть прозрачным и бесцветным.

**Щелочность.** К 12,5 мл раствора С добавьте 0,1 мл раствора бромтимолового синего. Не более чем 0,5 мл 0,01 моль/л кислоты хлороводородной требуется для того, чтобы изменить цвет индикатора.

**Йодаты.** К 10 мл раствора С добавьте 0,25 мл раствора крахмала, 0,2 мл разведенной серной кислоты. Оставьте на 2 минуты, предохраняя от света. Не должно появиться голубого окрашивания.



**Сульфаты.** 10 мл раствора С разбавьте до 15 мл дистиллированной водой. Сравните с эталоном на сульфаты. Содержание сульфат-ионов не должно превышать 150 ppm.

**Тиосульфат.** К 10 мл раствора С добавьте 0,1 мл раствора крахмала и 0,1 мл 0,005М йода. Появляется голубое окрашивание.

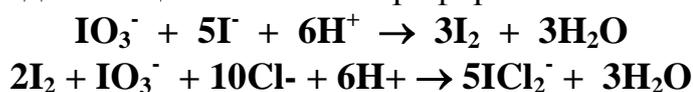
**Тяжелые металлы.** 12 мл раствора С сравните с эталоном на тяжелые металлы. Содержание тяжелых металлов не должно превышать 10 ppm. Приготовьте стандарт, используя стандартный раствор свинца (1 ppm свинца).

**Железо.** 5 мл раствора С доведите до объема 10 мл водой и сравните с эталоном на железо. Содержание железа не должно превышать 20 ppm.

**Потеря в массе при высушивании.** Не более, чем 1%, определяемого на 1 г высушенного при  $100^{\circ} - 105^{\circ}$  С ЛС в течение 3 часов.

#### **Количественное определение.**

Растворите 1,5 г препарата в воде и доведите до 100 мл тем же растворителем. К 20 мл этого раствора добавьте 40 мл хлороводородной кислоты и титруйте 0.05 моль/л раствором калия йодата до изменения окраски от красной к жёлтой. Добавьте 5 мл хлороформа и закончите титрование, энергично встряхивая до обесцвечивания хлороформного слоя.

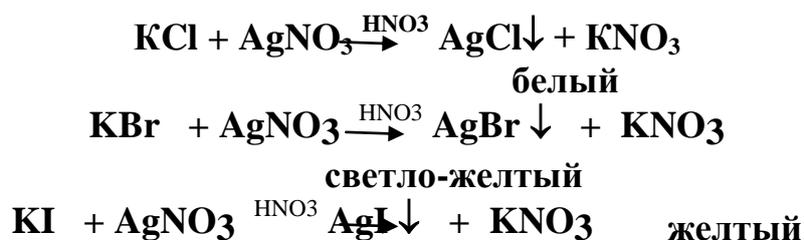


*1мл 0,05 моль/л калия йодата соответствует 16,6 мг KI.*

Лекарственного вещества в субстанции не менее 99,0% и не более 100,5%, в пересчёте на абсолютно сухое вещество.

**Хранение.** Хранить в хорошо закрытой таре, защищенной от света.

Следует отметить, что все галогениды при действии раствора  $\text{AgNO}_3$  в присутствии азотной кислоты дают творожистые осадки галогенида серебра, которые можно отличить по цвету и растворимости в растворе аммиака:



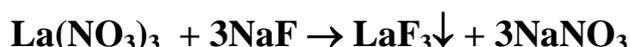


хлороводородной кислоты, 5 мл раствора, содержащего 10 ppm сульфатов, и 10 мл раствора борной кислоты. Раствор сравните с эталоном на сульфаты. Содержание сульфат-ионов не должно превышать 200 ppm.

**Потеря в массе при высушивании.** Не более, чем 0,5%, определяемого на 1 г высушенного при 130<sup>0</sup> С в течение 3 часов.

### Количественное определение

Растворите 0,100 г фармацевтической субстанции в воде, добавьте 60 мл воды и титруйте 0,1 моль/л раствором лантана нитрата с потенциометрическим определением точки эквивалентности, используя фтор-селективный индикаторный электрод и серебро-серебра хлорид референсный электрод.



1мл 0,1 моль/л лантана нитрата соответствует 12,60 мг NaF.

## Лабораторно-практическая работа № 8

### Фармацевтический анализ лекарственных средств р-элементов VI группы периодической системы элементов

К р-элементам VI группы относятся кислород, сера, селен, теллур и полоний.

Кислород и сера - это эссенциальные элементы. Кислород - самый распространенный элемент земной коры. Он является основой жизнедеятельности животных организмов. Сера входит в состав аминокислот, пептидов, белков и ряда других биологически активных соединений. Селен (в виде селенита) обладает антиоксидантной активностью. Для теллура и полония биологическая роль не доказана, но известно, что их соединения проявляют токсические свойства.

<b>Лекарственное вещество</b> <b>Структурная формула</b>	<b>Описание</b> <b>Фармакологическая группа, применение</b>
<b>Раствор пероксида водорода</b> <i>Solutio Hydrogenii peroxydi diluta</i> <b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	Бесцветная прозрачная жидкость без запаха или со слабым своеобразным запахом, слабокислой реакции. Быстро разлагается под действием света, при нагревании или соприкосновении со щелочью, окисляющими или восстанавливающими веществами, с выделением кислорода. Является антисептическим, гемостатическим, дезинфицирующим, дезодорирующим лекарственным средством.

	<p><b>Применяется</b> наружно для первичной обработки поверхностных загрязненных ран, очищения раны от гноя и сгустков крови, остановки капиллярных кровотечений из поверхностных ран, лунки зуба и носовых кровотечений.</p>
<p><b>Гидроперит</b> (Мочевины пероксид) <i>Hydroperit</i></p> <p><math>\text{OC}(\text{NH}_2)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}_2</math></p>	<p>Производное мочевины. Содержит около 35% перекиси водорода. Белый кристаллический порошок. Легко растворим в воде, растворим в спирте.</p> <p>Оказывает антисептическое, антибактериальное, дезодорирующее, гемостатическое действие. При контакте с поврежденной кожей или слизистыми оболочками высвобождается активный кислород, происходит механическое очищение раны и инактивация органических веществ.</p> <p><b>Применяется</b> при воспалении слизистых оболочек и кожи, гнойных ранах, капиллярном кровотечении из поверхностных ран, носовом кровотечении; стоматите, тонзиллите.</p>
<p><b>Натрия тиосульфат</b> <i>Natrii thiosulfas</i></p> <p><math>\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}</math></p>	<p>Прозрачные, бесцветные кристаллы. Выветривается в сухом воздухе. Легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте. При 49<sup>0</sup>С плавится в кристаллизационной воде.</p> <p><b>Применяется</b> как дезинтоксикационное, противовоспалительное, десенсибилизирующее, противочесоточное средство. Образует нетоксичные или малотоксичные соединения с солями тяжелых металлов, галогенами, цианидами. При отравлении соединениями мышьяка, ртути, свинца образуются неядовитые сульфиты. Противочесоточная активность обусловлена способностью распадаться в кислой среде с образованием серы и сернистого ангидрида, которые оказывают повреждающее воздействие на чесоточного клеща и его яйца.</p>

### Раствор пероксида водорода /*Solutio Hydrogenii peroxydi diluta*



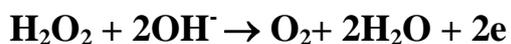
**Mr 34,01**

Содержание  $\text{H}_2\text{O}_2$  от 2,5% до 3,5% m/m.

Водные растворы водорода пероксида проявляют слабые кислотные свойства ( $\text{pK}_a=11,65$ ). Водорода пероксид высокой чистоты и его разбавленные растворы при комнатной температуре устойчивы, но в присутствии ионов d-элементов, например, серебра  $\text{Ag}^+$ , и при воздействии УФ-излучения разлагаются с выделением газообразного кислорода  $\text{O}_2$  по реакции диспропорционирования:



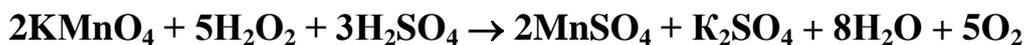
Пероксид водорода характеризуется окислительно-восстановительной двойственностью.



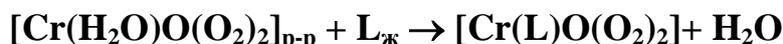
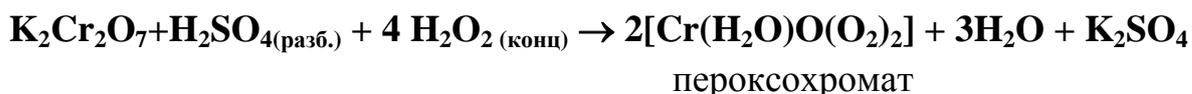
Во избежание разложения водорода пероксид хранят в темных склянках в прохладном месте.

#### Определение подлинности

1. К 2 мл препарата добавьте 0.2 мл разведенной серной кислоты и 0.2 мл 0.02М раствора калия перманганата. Раствор остаётся бесцветным или приобретает слабо розовую окраску в течение 2 минут.



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



(синее окрашивание в органическом растворителе L)

#### Оценка чистоты.

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

**Органические стабилизаторы.** Встряхните 20 мл с 10 мл хлороформа и затем отберите 2 аликвоты, каждая по 5 мл. Выпаривайте хлороформный слой при температуре не выше 25<sup>0</sup>С и высушите остаток в эксикаторе. Остаточная масса не должна быть более 5 мг (250 ppm).

**Нелетучий остаток.** Поместите 10 мл вещества в платиновом тигле. Выпарите раствор досуха на водяной бане и высушите остаток при температуре 100<sup>0</sup>С-105<sup>0</sup>С. Весовой остаток не должен быть более 20 мг (2 г/л).

#### Количественное определение.

Разбавьте 10 г препарата до 100 мл водой. К 10 мл этого раствора прибавьте 20 мл разведенной серной кислоты. Титруйте 0.02М раствором калия перманганата до появления розовой окраски.

*1мл 0.02моль/л калия перманганата соответствует 1.701мг H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> или 0.56 мл кислорода.*

**Хранение.** В защищенном от света месте. Если раствор не содержит стабилизатор, хранить при температуре ниже 15<sup>0</sup>С.

## Гидроперит/*Hydroperit*



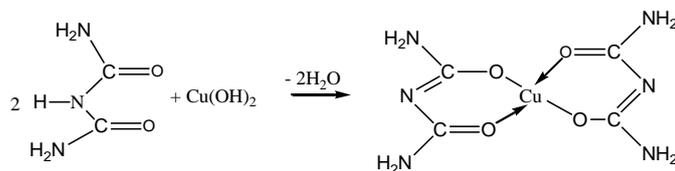
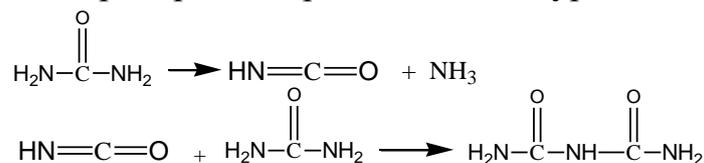
Mr 94,07

Гидроперит представляет собой эквимольную смесь мочевины и пероксида водорода. Содержание перекиси водорода составляет около 35 %. Применяется в виде таблеток (*Tabulettae Hydroperiti*) по 1,5 г в упаковке по 6 штук. Одна таблетка гидроперита массой 1,5 г соответствует 15 мл 3% раствора пероксида водорода. При растворении таблетки в стакане воды получают 0,25% раствор пероксида водорода.

### Реакции подлинности

А. Реакции на пероксид водорода

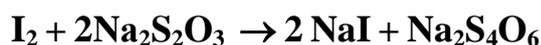
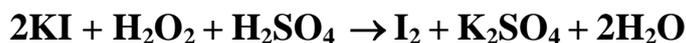
Б. Мочевину в гидроперите определяют по биуретовой реакции:



**фиолетовая окраска**

### Количественное определение

Содержание пероксида водорода в таблетках гидроперита устанавливают методом йодометрического титрования (заместительное титрование):



Титрант – 0,1 моль/л раствор натрия тиосульфата. Индикатор – крахмал. Титруют до исчезновения синего окрашивания.

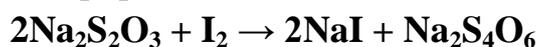
**Хранение.** В сухом, защищенном от света месте, в хорошо закрытой таре при температуре не выше + 20 °С.



## Оценка чистоты

Поскольку натрия тиосульфат применяют в больших дозах, в том числе для внутривенного введения, его подвергают тщательному испытанию на чистоту. В соответствии с требованиями ГФ РФ устанавливают прозрачность и цветность 30% раствора, щелочность 10% раствора. Недопустимые примеси: сульфиты, сульфаты, сульфиды, кальций, мышьяк, селен. Допустимые примеси: хлориды, тяжелые металлы, железо.

**Количественное определение** содержания натрия тиосульфата субстанции проводят йодометрически. Титрант – 0,05 моль/л раствор йода, индикатор – крахмал. Титрование ведут до появления синего окрашивания йодкрахмального комплекса абсорбционной природы.



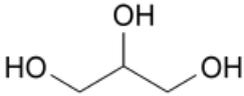
*1 мл 0,05 моль/л йода соответствует 24,82 мг  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ .*

По ГФ РФ содержание  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  должно быть не более 102 %, учитывая степень потери (выветривания) кристаллизационной воды.

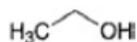
**Хранение.** В герметичной таре.



**Таблица 1. Лекарственные средства на основе спиртов**

<b>Лекарственное вещество</b> <b>Структурная формула</b>	<b>Описание</b> <b>Фармакологическая группа, применение</b>
<p><b>Спирт этиловый</b> <i>Spiritus aethylicus</i></p>  <p><i>этанол</i></p>	<p>Бесцветная, прозрачная, летучая, огнеопасная жидкость, гигроскопичная. Смешивается с водой и метиленхлоридом. Горит голубым, бездымным пламенем.</p> <p>Оказывает антисептическое, дезинфицирующее, местнораздражающее действие. Коагулирует белки. Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий и вирусов. Наибольший антисептический эффект на коже и слизистых достигается при использовании 70% растворов. Обладает дубящим действием на кожу и слизистые оболочки. Используется при изготовлении настоек, экстрактов и лекарственных форм для наружного применения.</p>
<p><b>Глицерин</b> <i>Glycerinum</i></p>  <p><i>пропан-1,2,3-триол</i></p>	<p>Густая, бесцветная или почти бесцветная жидкость, маслянистая на ощупь, очень гигроскопичная. Смешивается с водой и этанолом, мало растворим в ацетоне, практически не растворим в жирных и эфирных маслах.</p> <p>Оказывает слабительное, дегидратирующее, дерматопротективное действие. Являясь осмотически активным соединением, повышает осмотическое давление (в т.ч. способствует переходу воды из внесосудистого русла в плазму), понижает внутричерепное и внутриглазное давление. Глицерин используют для проведения дегидратационной терапии при отеке мозга, для купирования острого приступа глаукомы. При ректальном использовании оказывает легкое раздражающее действие на слизистую оболочку прямой кишки и рефлекторно стимулирует сократительную способность кишечника, оказывая слабительное действие, способствует размягчению каловых масс и прохождению их по толстому кишечнику. Оказывает смягчающее и дерматопротекторное действие, обладает высокими гигроскопичными и смазывающими свойствами. При нанесении на кожу активизирует в ней обменные процессы. Глицерин используют в фармацевтической практике в качестве основы для приготовления мазей и других лекарственных форм.</p>

## Спирт этиловый / *Spiritus aethylicus*



этанол

$\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$

Mr 46,1

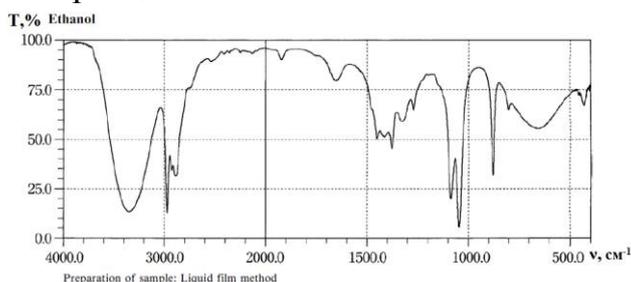
Содержание действующего вещества должно составлять не менее 95,1% и не более 96,9%.

### Определение подлинности

Характерной константой для спирта является плотность, которая растет с уменьшением его содержания в смеси с водой.

Концентрация этилового спирта	Плотность, г/см <sup>3</sup>
95%	0,812—0,808
90%	0,830—0,826
70%	0,886—0,883
40%	0,949—0,947

Инфракрасный спектр этанола, снятый в области 4000-500см<sup>-1</sup>, по положению и интенсивности полос пропускания должен соответствовать спектру стандартного образца:



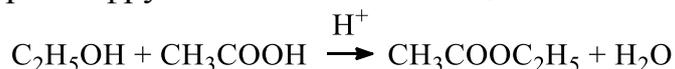
Смешивают 0,1 мл этанола, 1 мл на 10 г/л раствора калия перманганата и 0,2 мл разведенной серной кислоты. Немедленно горлышко пробирки закрывают фильтровальной бумагой, смоченной свежеприготовленным раствором, содержащим 0,1 г натрия нитропруссиды и 0,5 г пиперазина гидрата в 5 мл воды. Через несколько минут фильтровальная бумага окрашивается в интенсивный синий цвет, который бледнеет через 10-15 минут.

Йодоформная проба: к 0,5 мл этанола добавляют 5 мл воды, 2 мл раствора NaOH и 2 мл 0,05 моль/л раствора йода. В течение 30 минут образуется желтый осадок.



Это не строго специфичная реакция для спирта, так как йодоформную пробу могут давать соединения, имеющие этоксильную группу —  $\text{OC}_2\text{H}_5$ , кетоны, гидроксикислоты, т. е. ряд соединений, химически родственных спиртам.

2 мл этанола смешивают с 0,5 мл ледяной уксусной кислоты, и 1 мл концентрированной  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , нагревают на водяной бане до кипения, ощущается характерный фруктовый запах этилацетата.



### Оценка чистоты

Этанол должен быть прозрачным и бесцветным при сравнении с водой. 1 мл этанола разводят водой до 20 мл. Через 5 минут раствор должен оставаться прозрачным в сравнении с водой.

Кислотность/щелочность определяют индикаторным методом: к 20 мл этанола добавляют 20 мл воды и 0,1 мл раствора фенолфталеина: раствор остаётся бесцветным. Добавляют 1,0 мл 0,01 моль/л раствора NaOH, раствор становится розовым.

Плотность этанола (96%) должна составлять 0,805-0,812 г/см<sup>3</sup>.

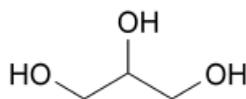
Снимают УФ-спектр в области от 235 нм до 340 нм (используют кювету толщиной 5 см). Абсорбция не должна быть выше 0,40 при 240 нм, 0,30 между 250 нм и 260 нм, и 0,10 между 270 и 340 нм.

Методом газовой хроматографии определяют летучие примеси: метанола (не более 200 ppm), ацетальдегида и ацеталя (не более 10 ppm), бензола (не более 2 ppm).

Выпаривают досуха на водяной бане 100 мл этанола, остаток сушат в печи при температуре 100-105<sup>0</sup>С в течение 1 часа. Остаток должен весить не более 2,5 мг.

**Количественное определение** не предусмотрено НД.

### Глицерин / *Glycerinum*



*глицерин*

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

**Mr 92,1**

Содержание действующего вещества должно составлять не менее 98,0% и не более 101,0%.

### Определение подлинности

Показатель преломления  $n_D^{20} = 1,470 \div 1,475$ .

Инфракрасный спектр глицерина, снятый в области 4000-500см<sup>-1</sup>, по положению и интенсивности полос пропускания должен соответствовать спектру стандартного образца.

Смешивают 1 мл испытуемого вещества с 0,5 мл азотной кислоты и осторожно наслаивают 0,5 мл раствора дихромата калия. На границе двух жидкостей образуется голубое кольцо. Оставляют на 10 минут; голубое окрашивание не диффундирует в нижний слой.



## Лекарственные средства на основе эфиров

Эфиры представляют собой кислородсодержащие органические соединения общей формулы R-O-R<sub>1</sub>.

В зависимости от характера радикала R<sub>1</sub> различают три типа эфиров:

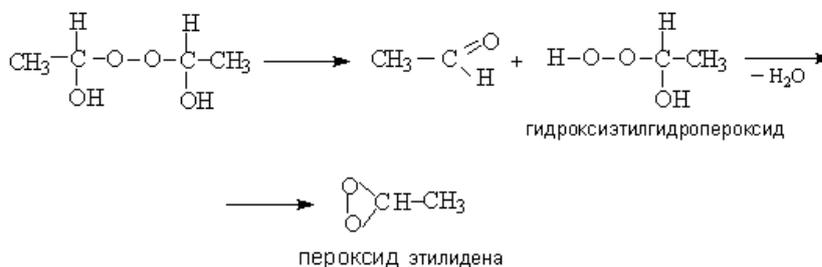
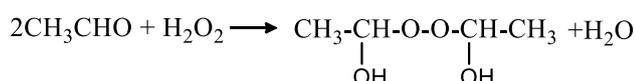
1. простые эфиры, R<sub>1</sub> – углеводородный радикал;
2. сложные эфиры неорганических кислот, R<sub>1</sub> – остаток неорганической кислородсодержащей кислоты: например, азотной (-NO<sub>2</sub>), азотистой (-NO), серной (-SO<sub>3</sub>H).
3. сложные эфиры карбоновых кислот, R<sub>1</sub> – остаток карбоновой кислоты – ацил, например, CH<sub>3</sub>CO-, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>CO- .

По физическим свойствам низшие алифатические эфиры – легко летучие соединения, обладающие характерным запахом. Простые эфиры не способны образовывать между собой водородные связи, поэтому температуры кипения у них значительно ниже, чем у соответствующих спиртов.

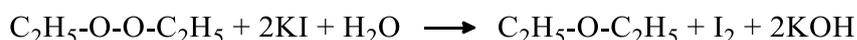
Простые эфиры не смешиваются с водой, растворяют многие органические вещества и не растворяют неорганические, поэтому эфиры широко применяются в химических лабораториях для экстракции органических веществ из водных растворов.

Простые эфиры проявляют свойства оснований, основные свойства более выражены, чем у спиртов.

Простые эфиры легко окисляются даже кислородом воздуха с образованием различных взрывоопасных пероксидов и гидропероксидов, что ограничивает область их применения. Это следует учитывать также при их получении, хранении, аналитических испытаниях. Например, в этиловом (диэтиловом) эфире при самопроизвольном окислении кислородом воздуха могут происходить следующие процессы:



Образование пероксида является главной причиной взрыва. Поэтому, прежде чем перегонять эфир, необходимо провести пробу на пероксиды: они окисляют калий йодид до свободного йода, окрашивающего и эфирный и водный слои в желтый цвет:

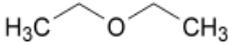
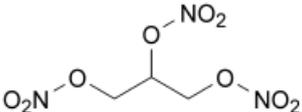


**Сложными эфирами** называются функциональные производные карбоновых кислот общей формулой  $RC(O)OR'$ .

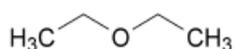
Это летучие жидкости с приятным запахом. Все сложные эфиры плохо растворимы в воде и хорошо растворимы в органических растворителях. Запахи сложных эфиров напоминают запахи разных фруктов.

Свойства ЛС на основе эфиров описаны в таблице 16-3:

**Таблица 3. Лекарственные средства на основе эфиров:**

Лекарственное вещество Структурная формула	Описание Фармакологическая группа, применение
<b>Эфир медицинский для наркоза</b> <i>Aether medicinalis pro narcosi</i>  <i>диэтиловый эфир</i>	Прозрачная бесцветная, подвижная, летящая жидкость. Растворима в 15 частях воды, смешивается с этанолом (96%) и жирными маслами. Чрезвычайно огнеопасна. Средство для наркоза.
<b>Нитроглицерин</b> <i>Nitroglycerinum</i>  <i>пропан-1,2,3-триил тринитрат</i>	Прозрачная, бесцветная жидкость. Смешивается с ацетоном и этанолом. Антиангинальное, сосудорасширяющее, коронародилатирующее средство.

**Эфир медицинский для наркоза / *Aether medicinalis pro narcosi***



*диэтиловый эфир*

$C_4H_{10}O$

**Mr 74,1**

Содержание действующего вещества должно составлять не менее 96,0% и не более 98,0%.

**Определение подлинности**

Плотность хлорэтила должна составлять 0,714-0,716 г/см<sup>3</sup>.

Температура кипения –  $T_{кип.} = 34,0-35,0^{\circ}C$ .

**Оценка чистоты**

Кислотность: к 20 мл этанола (96%) добавляют 0,25 мл раствора бромтимолового синего, и по каплям 0,02 моль/л раствор NaOH до появления устойчивой синей окраски. Добавляют 25 мл исследуемого вещества, взбалтывают, и по каплям прибавляют 0,02 моль/л раствор NaOH до появления устойчивой синей окраски. Не более 0,4 мл 0,02 моль/л раствор NaOH необходимо добавить.

Плотность хлорэтила должна составлять 0,714-0,716 г/см<sup>3</sup>.

Температура кипения –  $T_{кип.} = 34,0-35,0^{\circ}C$ .

Допустимыми примесями являются ацетон и альдегиды, и нелетучие вещества.

Для определения примеси ацетона и альдегидов к 10 мл исследуемого вещества добавляют 1 мл реактива Несслера и взбалтывают 10 секунд. Оставляют стоять в течение 5 минут в защищенном от света месте. Нижний слой может иметь только легкую опалесценцию.

Для определения примеси нелетучих веществ 50 эфира выпаривают досуха на водяной бане, остаток высушивают в печи при температуре 100-105<sup>0</sup>С. Масса остатка не должна превышать 1 мг.

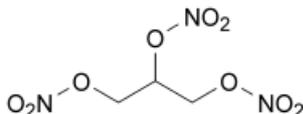
Недопустимыми примесями являются пероксиды и вещества с посторонним запахом. Для определения примеси пероксидов к 8 мл раствора калия йодида и крахмала добавляют 4 мл эфира, взбалтывают и оставляют в защищенном от света месте на 30 минут, не должно появиться окрашивания.

Для определения примеси веществ с посторонним запахом фильтровальную бумагу смачивают 5 мл эфира. После испарения эфира не должно ощущаться никаких посторонних запахов.

Содержание воды – не более 2 г/л определенной в 20 мл.

**Количественное определение** не предусмотрено НД.

### Нитроглицерин / *Nitroglycerinum*



*пропан-1,2,3-триил тринитрат*

**C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>O**

**Mr 74,1**

Содержание действующего вещества должно составлять не менее 96,5% и не более 102,5%.

#### **Определение подлинности**

Инфракрасный спектр нитроглицерина, снятый в области 4000-500см<sup>-1</sup>, по положению и интенсивности полос пропускания должен соответствовать спектру стандартного образца.

Подлинность нитроглицерина устанавливают методом ТСХ, используя пластины с силикагелем. Готовят испытуемый раствор и раствор сравнения, содержащие 50 мг нитроглицерина в 100 мл ацетона. Подвижная фаза – этилацетат, толуол (20:80). Пластины подсушивают в теплом воздухе. Для детектирования пятен пластины обрабатывают раствором калия йодида с крахмалом, далее облучают их УФ (λ 254 нм) в течение 15 минут. Просматривают при дневном свете. Пятно на хроматограмме, соответствующее определяемому веществу должно быть идентично по положению, интенсивности окраски и размеру пятну стандартного образца нитроглицерина.

10 мл препарата смешивают с 1 мл раствора NaOH и выпаривают на водяной бане до полного удаления спирта, остаток смешивают с 1,5 г



Обычно уже через несколько секунд появляется зеленоватая окраска, характерная для растворов, содержащих фиолетовый иона хрома (Ш) и оранжевый дихромат-анион. Одновременно ощущается запах ацетальдегида (запах прелых антоновских яблок).

### **Чистота**

#### **А. Примесь альдегидов.**

К смеси 1,0 мл препарата, 1,0 мл воды и 0,1 мл раствора нитрата серебра прибавляют по каплям раствор аммиака до исчезновения образующегося вначале осадка. Смесь должна оставаться бесцветной и прозрачной при стоянии в темном месте в течение 12 часов.

#### **Б. Примесь сивушных.**

Полоску фильтровальной бумаги смачивают смесью, состоящей из 1,0 мл препарата, 0,5 мл воды и 0,1 мл глицерина. После испарения жидкости не должен ощущаться посторонний запах.

#### **В. Примесь дубильных и других экстрактивных веществ**

К 0,4 мл препарата прибавляют 0,08 мл раствора аммиака: не должна появляться окраска.

#### **Г. Примесь метилового спирта (Описать теоретически)**

К 0,5 мл препарата, отмеренным пипеткой и помещенным в коническую колбу емкостью 50 мл. прибавляют из пипетки 4,5 мл воды, встряхивают и через 5 минут добавляют 2 мл раствора перманганат калия в фосфорной кислоте. Через 10 минут добавляют по каплям насыщенный раствор бисульфита натрия до обесцвечивания раствора и 1 мл свежеприготовленного 2% раствора динатриевой соли хромотроповой кислоты. Затем постепенно добавляют 10 мл концентрированной серной кислоты (порциями по 1 мл с интервалом в 1 минуту) и перемешивают; не должно быть фиолетового окрашивания.

### **Задание 2.**

Определите неизвестную концентрацию этилового спирта рефрактометрическим способом, используя таблицу 1 и пример определения концентрации спирта, приведенные в конце лабораторной работы.

### **Задание 3.**

Провести фармацевтический анализ глицерина по показателям:

#### **Описание**

#### **Подлинность**

**А.** Смешайте 1 мл глицерина с 0,5 мл азотной кислоты и добавьте 0,5 мл 10,6% (масс.) раствора дихромата калия. На границе раздела фаз должно наблюдаться голубое кольцо, а затем появляется голубое окрашивание, сохраняющееся в течение 10 минут.

**Б. Нефармакопейная реакция подлинности:** в пробирку поместите 2 капли 2 % раствора сульфата меди и 5 капель 10 % раствора гидроксида натрия. Образуется голубой студенистый осадок гидроксида меди (II). Добавьте 3 капли глицерина и встряхните содержимое пробирки. Осадок гидроксида меди переходит в раствор, который приобретает интенсивный синий цвет.

Результаты оформите в виде таблицы:

<b>Лабораторная работа №9</b>	
<b>Фармацевтический анализ лекарственных средств на основе спиртов</b>	
<b>Русское название ЛС</b> в соответствии с требованиями IUPAC, синонимы	
<b>Латинское название ЛС</b>	
<b>Химическая формула</b>	
<b>Физические свойства</b> (агрегатное состояние, цвет, растворимость)	
<b>Реакции подлинности</b> (условия проведения, наблюдаемый эффект, уравнения)	
<b>Определение примесей</b> (условия проведения, наблюдаемый эффект, уравнения)	
<b>Количественное определение</b> (условия проведения, наблюдаемый эффект, уравнения)	
<b>Выводы</b>	

**Показатели преломления спирто-водных растворов, концентрация которых выражена в об. %**

Концентрация спирта	n при 20 °С	Поправка на 1 % спирта	Температурный коэф.	Концентрация спирта	n при 20 °С	Поправка на 1 % спирта	Температурный коэф.
0	1,33300		$1 \cdot 10^{-1}$	18	1,34270	$6,1 \cdot 10^{-4}$	$1,5 \cdot 10^{-4}$
1	1,33345	$4,5 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot 10^{-1}$	19	1,34330	$6,0 \cdot 10^{-4}$	$1,5 \cdot 10^{-4}$
2	1,33400	$5,5 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot 10^{-1}$	20	1,34390	$6,0 \cdot 10^{-4}$	$1,6 \cdot 10^{-4}$
3	1,33444	$4,4 \cdot 10^{-4}$	$1,1 \cdot 10^{-1}$	21	1,34452	$6,2 \cdot 10^{-4}$	$1,6 \cdot 10^{-4}$
4	1,33493	$4,9 \cdot 10^{-4}$	$1,1 \cdot 10^{-1}$	22	1,34512	$6,0 \cdot 10^{-4}$	$1,7 \cdot 10^{-4}$
5	1,33535	$4,2 \cdot 10^{-4}$	$1,2 \cdot 10^{-1}$	23	1,34573	$6,1 \cdot 10^{-4}$	$1,8 \cdot 10^{-4}$
6	1,33587	$5,2 \cdot 10^{-4}$	$1,2 \cdot 10^{-1}$	24	1,34635	$6,2 \cdot 10^{-4}$	$1,9 \cdot 10^{-4}$
7	1,33541	$5,4 \cdot 10^{-4}$	$1,3 \cdot 10^{-1}$	25	1,34697	$6,2 \cdot 10^{-4}$	$2,0 \cdot 10^{-4}$
8	1,33700	$5,9 \cdot 10^{-4}$	$1,3 \cdot 10^{-1}$	30	1,35000	$6,0 \cdot 10^{-4}$	$2,0 \cdot 10^{-4}$
9	1,33760	$6,0 \cdot 10^{-4}$	$1,3 \cdot 10^{-1}$	35	1,35320	$6,4 \cdot 10^{-4}$	$2,1 \cdot 10^{-4}$
10	1,33808	$4,8 \cdot 10^{-4}$	$1,4 \cdot 10^{-1}$	40	1,35500	$4,0 \cdot 10^{-4}$	$2,4 \cdot 10^{-4}$
11	1,33870	$6,2 \cdot 10^{-4}$	$1,4 \cdot 10^{-1}$	45	1,35700	$4,0 \cdot 10^{-4}$	$2,4 \cdot 10^{-4}$
12	1,33924	$5,4 \cdot 10^{-4}$	$1,4 \cdot 10^{-1}$	50	1,35900	$4,0 \cdot 10^{-4}$	$2,6 \cdot 10^{-4}$
13	1,33977	$5,3 \cdot 10^{-4}$	$1,4 \cdot 10^{-1}$	55	1,36060	$3,2 \cdot 10^{-4}$	$2,6 \cdot 10^{-4}$
14	1,34043	$6,6 \cdot 10^{-4}$	$1,4 \cdot 10^{-1}$	60	1,36180	$2,4 \cdot 10^{-4}$	$3,4 \cdot 10^{-4}$
15	1,34096	$5,3 \cdot 10^{-4}$	$1,5 \cdot 10^{-1}$	65	1,36300	$2,4 \cdot 10^{-4}$	$3,6 \cdot 10^{-4}$
16	1,34158	$6,2 \cdot 10^{-4}$	$1,5 \cdot 10^{-1}$	70	1,36380	$1,6 \cdot 10^{-4}$	$3,8 \cdot 10^{-4}$
17	1,34204	$5,1 \cdot 10^{-4}$	$1,5 \cdot 10^{-1}$	75	1,36450	$1,4 \cdot 10^{-4}$	$4,0 \cdot 10^{-4}$

**Пример.** Анализу подвергался 40 % -ный раствор спирта. Определение показателя преломления проводили при 23 °С. Показание рефрактометра — 1,3541. Согласно табл. 1 поправка на 1 °С для показателя преломления, близкого по величине к полученному (1,35500), равна  $2,4 \cdot 10^{-4}$  (т. е. 0,00024). Поскольку исследование проводилось при 23 °С, то поправка будет составлять  $0,00024 \cdot 3 = 0,00072$ . Показатель преломления, приведенный к 20 °С, равен  $1,3541 + 0,00072 = 1,35482$ .

По табл. 1 определяют соответствующую данному показателю преломления концентрацию спирта. Найденной величины показателя преломления (1,35482) в таблице нет; близкому по величине показателю преломления 1,35500 соответствует 40 % спирта. Необходимо определить, какая концентрация спирта соответствует разности показателей преломления:  $1,35500 - 1,35482 = 0,00018$ . Поправка на 1 % спирта равна  $4,0 \cdot 10^{-4}$ . Следовательно,  $0,00018/0,0004 = 0,45\%$ . Таким образом, истинное содержание спирта в исследуемом растворе 39,55 % (40 - 0,45).

### Лабораторная работа № 10

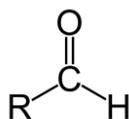
#### Фармацевтический анализ лекарственных средств на основе альдегидов и углеводов)

Перечень лекарственных средств:

- Раствор формальдегида 35% / *Solutio Formaldehydi*
- Хлоралгидрат / *Chloralum hydratum*
- Гексаметилентетрамин / *Hexamethylentetraminum*
- Глюкоза / *Glucosum*
- Галактоза / *Galactosum*
- Сахароза / *Saccharum*
- Лактоза / *Lactosum*
- Крахмал / *Amyla*

#### Лекарственные средства альдегидов

Альдегидами называются органические соединения, в которых карбонильная группа связана с водородом и с алифатическим или ароматическим углеводородным радикалом:



У альдегидов сохраняются наркотические свойства, присущие спиртам. Альдегиды, как и спирты, обладают дезинфицирующими свойствами. Однако альдегидная группа усиливает токсичность вещества. В ряду альдегидов наркотические свойства усиливаются при удлинении алкильного радикала и при введении галогена в молекулу. При повышении наркотического действия альдегидов одновременно и в той же последовательности растет и их токсичность.

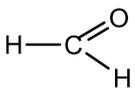
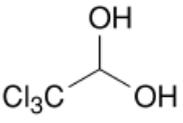
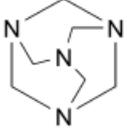
Поскольку водород и углерод имеют близкие значения относительной электроотрицательности, в альдегидах практически отсутствуют межмолекулярные водородные связи, поэтому температуры кипения альдегидов ниже, чем у соответствующих спиртов или карбоновых кислот.

Низшие альдегиды хорошо растворимы в воде. При удлинении углеродной цепи растворимость в воде снижается. Альдегиды растворяются в органических растворителях, например в спиртах и эфирах. Низшие альдегиды имеют резкий запах, у альдегидов с 3-6 углеродными атомами весьма неприятный запах, в то время как высшие альдегиды обладают цветочными запахами и применяются в парфюмерии.

В химическом отношении альдегиды — весьма реакционноспособные соединения. Наиболее характерны для альдегидов реакции нуклеофильного присоединения, что обусловлено присутствием в молекуле электрофильного центра — атома углерода карбонильной группы. Для них характерны реакции полимеризации, конденсации и окисления.

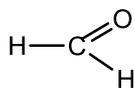
Свойства ЛС галогенпроизводные альдегидов описаны в таблице 17-1:

**Таблица 1. Лекарственные средства производные альдегидов**

<b>Лекарственное вещество</b> <b>Структурная формула</b>	<b>Описание</b> <b>Фармакологическая группа, применение</b>
<b>Раствор формальдегида 35%</b> <i>Solutio Formaldehydi</i> 	Прозрачная, бесцветная жидкость. Смешивается с водой и этанолом (96%). Оказывает антисептическое и дезодорирующее действие. Применяется при повышенном потоотделении.
<b>Хлоралгидрат</b> <i>Chloralum hydratum</i>  2,2,2-трихлорэтан-1,1-диол	Бесцветные прозрачные кристаллы. Очень легко растворим в воде, легко растворим в этаноле (96%). Успокаивающее, снотворное и анальгезирующее средство. Используется при психическом возбуждении и как противосудорожное средство при спазмофилии, столбняке и т. п.
<b>Гексаметилентетрамин</b> <i>Hexamethylentetraminum</i>  1,3,5,7-тетраазотрициклодекан	Белый или почти белый кристаллический порошок, или бесцветные кристаллы. Легко растворим в воде, растворим в этаноле (96%) и метиленхлориде. Противомикробное средство. Активен в отношении большинства микроорганизмов, вызывающих заболевания мочевыводящих путей. Оказывает дозозависимый бактерицидный или бактериостатический эффект. Является

	пролекарством — после расщепления в кислой моче высвобождается формальдегид, денатурирующий белковые структуры микробов.
--	--

### Раствор формальдегида 35% / *Solutio Formaldehydi*



формальдегид

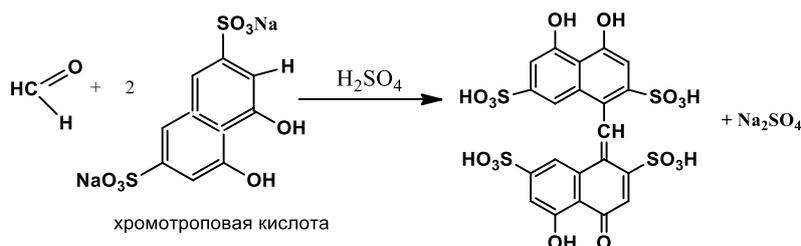
**CH<sub>2</sub>O**

**Mr 30,0**

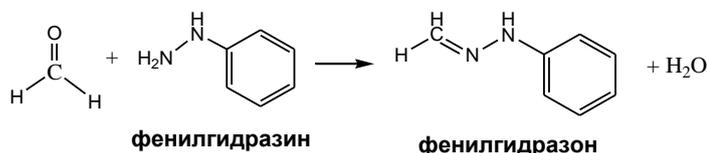
Содержит от 34,5% до 38,0% формальдегида. В качестве стабилизатора содержит метанол.

#### Определение подлинности

10 мл раствора формальдегида разводят водой до 50 мл (раствор S). Далее 1 мл раствора S разводят водой до 10 мл. К 0,05 мл полученного раствора добавляют 1 мл 15 г/л раствора натриевой соли хромотроповой кислоты, 2 мл воды и 8 мл H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. В течение 5 минут появляется сине-фиолетовое или красно-фиолетовое окрашивание.



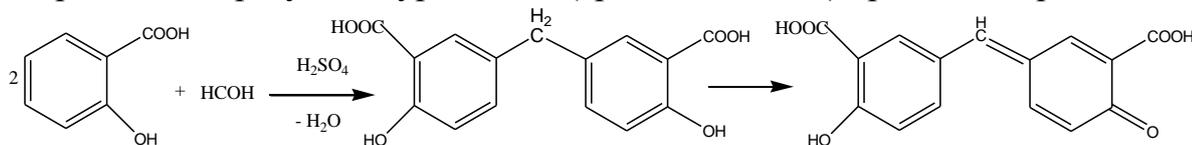
К 0,1 мл раствора S добавляют 10 мл воды, 2 мл 10 г/л раствора фенилгидразина гидрохлорида, 1 мл раствора феррицианида калия и 5 мл HCl. Появляется интенсивное красное окрашивание. При этом формальдегид реагирует с фенилгидразином с образованием фенилгидразона, который при взаимодействии с раствором калия феррицианида K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>] вступает в реакцию замещения лигандов (CN<sup>-</sup>) во внутренней сфере комплексного иона, при этом образуется продукт красного цвета.



Реакция серебряного зеркала: смешивают 0,5 мл раствора формальдегида с 2 мл воды и 2 мл раствора AgNO<sub>3</sub>, добавляют раствор аммиака до слабо щелочной реакции среды, и нагревают на водяной бане. Выпадает серый осадок или на стенках пробирки формируется «серебряное зеркало».



Реакция конденсации с салициловой кислотой: 0,1 г салициловой кислоты растворяют в 5 мл  $H_2SO_4$ , и добавляют 2 капли раствора формальдегида, нагревают. Образуется ауриновый (арилметановый) краситель красного цвета.



### Оценка чистоты

Раствор S (см. выше) должен быть бесцветным.

Кислотность определяют индикаторным методом: к 10 мл раствора S добавляют 1 мл фенолфталеина. Не более 0,4 мл 0,1 моль/л раствора NaOH требуется для изменения цвета индикатора.

Содержание метанола определяют методом газовой хроматографии.

Сульфатная зола - не более 0,1% на 1,0 г вещества.

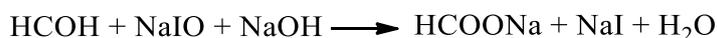
**Количественное определение** проводят методом обратного йодометрического титрования.

В мерную колбу на 100,0 мл вносят 2,5 мл воды и 2 мл раствора NaOH, добавляют 1,000 г раствора формальдегида, взбалтывают и доводят водой до метки. К 10,0 мл полученного раствора добавляют 30,0 мл 0,05 моль/л раствора йода. Перемешивают и добавляют 10 мл раствора NaOH. Через 15 минут добавляют 25 мл разведенной  $H_2SO_4$  и 2 мл раствора крахмала. Титруют 0,1 моль/л раствором натрия тиосульфата.

Определение основано на окислении альдегидной группы стандартным раствором йода в щелочной среде, где протекает реакция диспропорционирования с образованием натрия гипойодита и йодида:



Образовавшийся гипойодит окисляет формальдегид в щелочной среде до натриевой соли муравьиной кислоты:

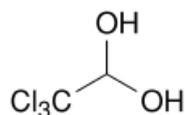


При добавлении избытка серной кислоты не прореагировавший гипойодит натрия выделяет йод, который оттитровывают стандартным раствором тиосульфата натрия.



*1 мл 0,05 моль/л раствора йода эквивалентен 1,501 мг  $CH_2O$ .*

## Хлоралгидрат / *Chloralum hydratum*



2,2,2-трихлорэтан-1,1-диол

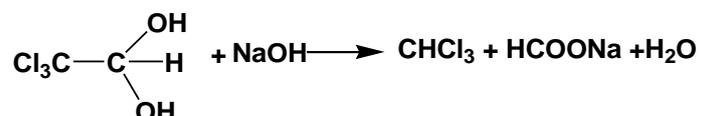
$\text{C}_2\text{H}_3\text{Cl}_3\text{O}_2$

Mr 165,4

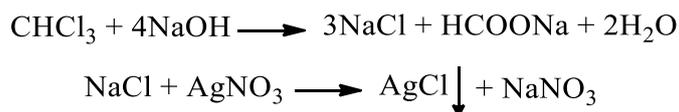
Содержание действующего вещества в субстанции должно составлять не менее 98,5% и не более 101,0%.

### Определение подлинности

3 г субстанции растворяют в 30 мл воды (раствор S). К 10 мл полученного раствора добавляют 2 мл раствора NaOH. Наблюдается помутнение, при нагревании ощущается запах хлороформа:



При дальнейшем нагревании со щелочью и добавлении раствора  $\text{AgNO}_3$  выпадает белый творожистый осадок хлорида серебра:



К 1 мл раствора S добавляют 2 мл раствора  $\text{Na}_2\text{S}$ . Появляется желтое окрашивание, которое быстро переходит в красно-коричневое, может образоваться красный осадок.

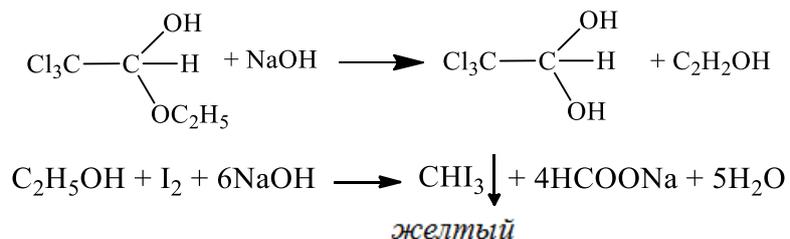
К 0,2 г хлоралгидрата добавляют 3 капли анилина и 3 капли раствора NaOH и нагревают, ощущается неприятный запах фенилизоцианида.

### Оценка чистоты

Раствор S (см. выше) должен быть прозрачным и бесцветным, и иметь pH от 3,5 до 5,5.

Допустимыми примесями являются хлориды (не более 100 ppm), тяжелые металлы (не более 20 ppm), нелетучие примеси (не более 0,1%).

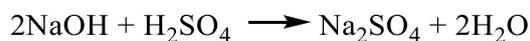
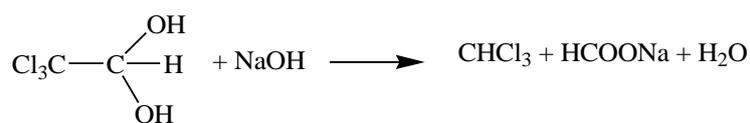
Недопустимой примесью является хлоралькоголят. Для его обнаружения 1,0 г субстанции нагревают с 10 мл раствора NaOH, фильтруют, и к фильтрату добавляют по каплям 0,05 моль/л раствор йода до появления желтого окрашивания. Оставляют на 1 час, не должен выпасть осадок.



### Количественное определение

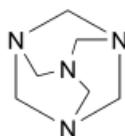
К точной навеске субстанции массой 4 г добавляют 10 мл воды и 40,0 мл 1 моль/л раствора NaOH. Ровно через 2 минуты непрореагировавший NaOH

оттитровывают 0,5 моль/л раствором  $H_2SO_4$ . Индикатор – фенолфталеин, титруют до исчезновения малинового окрашивания.



1 мл 1 моль/л раствора  $NaOH$  эквивалентен 165,4 мг  $C_2H_3Cl_3O_2$ .

### Гексаметилентетрамин / Hexamethylentetraminum



1,3,5,7-тетраазотрициклодекан

$C_6H_{12}N_4$

Mr 140,2

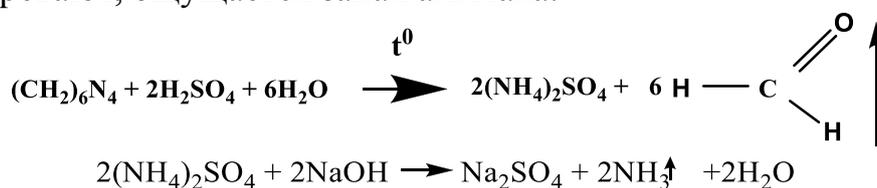
Содержание действующего вещества в субстанции должно составлять не менее 99,0% и не более 100,5%.

#### Определение подлинности

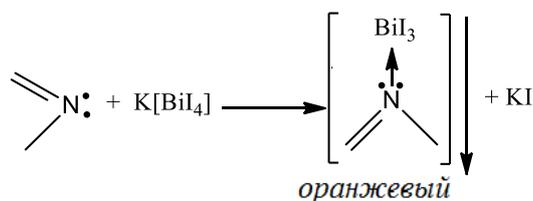
Инфракрасный спектр субстанции, полученный методом прессования с калия бромидом в области  $2000-500\text{см}^{-1}$ , по положению и интенсивности полос пропускания должен соответствовать спектру стандартного образца.

К 1 мл 10% раствора гексаметилентетрамина добавляют 1 мл разведенной серной кислоты и нагревают до кипения. Охлаждают. К 1 мл полученного раствора добавляют 4 мл воды и 5 мл реагента, состоящего из смеси ацетилацетона и аммония ацетата, и нагревают на водяной бане в течение 5 минут. Появляется интенсивное желтое окрашивание.

К 1 мл 10% раствора гексаметилентетрамина добавляют 1 мл разведенной серной кислоты и нагревают до кипения. Далее добавляют 2 мл раствора  $NaOH$ , и нагревают, ощущается запах аммиака:



10 мг субстанции растворяют в 5 мл воды и подкисляют разведенной  $HCl$ , и добавляют 1 мл реактива Драгендорфа, образуется оранжевый осадок:



### Оценка чистоты

10% водный раствор субстанции должен быть прозрачным и бесцветным.

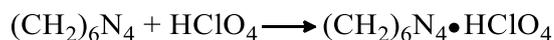
Кислотность/щелочность определяют индикаторным методом: к 5 мл 10% раствора субстанции добавляют 0,1 мл раствора фенолфталеина. Раствор должен менять окраску при добавлении не более чем 0,2 мл 0,1 моль/л раствора HCl или 0,1 моль/л раствора NaOH.

Допустимыми примесями являются свободный формальдегид (не более 50 ppm), хлориды (не более 100 ppm), сульфаты (не более 100 ppm), ионы аммония (не более 50 ppm), тяжелые металлы (не более 20 ppm).

Потеря в массе при высушивании не должна превышать 2,0% для 1,000 г субстанции, высушенной в эксикаторе.

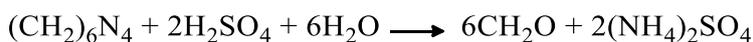
**Количественное определение** проводят методом кислотно-основного титрования в неводной среде.

0,100 г субстанции растворяют в 30 мл метанола, и титруют 0,1 моль/л раствором HClO<sub>4</sub>, точку эквивалентности определяют потенциометрически.



*1 мл 0,1 моль/л раствора HClO<sub>4</sub> эквивалентен 14,02 мг C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>.*

Также можно проводить количественное определение методом обратной алкалометрии (после кислотного гидролиза). Точную навеску субстанции около 0,12 г растворяют в конической колбе в 10 мл воды, добавляют 50,0 мл 0,1 моль/л раствора H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и кипятят в течение 30 минут, охлаждают. При этом гексаметилентетрамин разлагается до сульфата аммония и формальдегида:



Далее добавляют 2 капли раствора метиленового красного и оттитровывают избыток серной кислоты 0,1 моль/л раствором NaOH до появления желтого окрашивания.



*1 мл 0,1 моль/л раствора H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> эквивалентен 3,505 мг C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>.*

### Лекарственные средства на основе углеводов

К углеводам относятся многочисленные мономерные и полимерные соединения, многое из которых отвечают общей формуле C<sub>m</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>n</sub> (m, n ≥ 3).

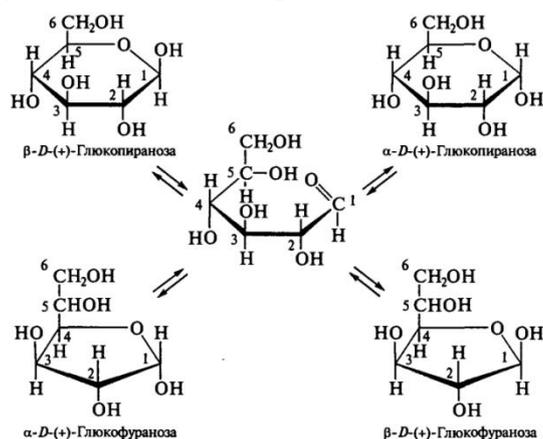
Углеводы подразделяются на две группы: моносахариды (простые сахара) и полисахариды (сложные сахара).

Большинство моносахаридов имеет состав C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>O<sub>n</sub>. Это кристаллические вещества, хорошо растворимые в воде, сладкие на вкус.

В зависимости от числа углеродных атомов в молекуле моносахариды делятся на пентозы и гексозы. В зависимости от положения в молекуле карбонильной группы моносахариды существуют в виде альдоз и кетоз.

В молекулах моносахаридов присутствуют асимметрические атомы углерода, поэтому им свойственна оптическая изомерия.

Моносахариды в водных растворах существуют в нескольких таутомерных формах. Так, например, глюкоза в водном растворе существует в виде  $\alpha$ - и  $\beta$ -пираноз,  $\alpha$ - и  $\beta$ -фураноз, открытой альдегидной форме, между которыми в растворах устанавливается равновесие:

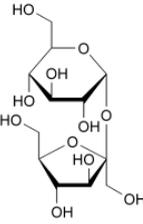
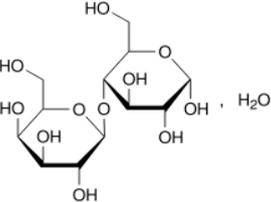
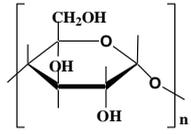


Преобладающей формой в растворе является  $\beta$ -D-глюкопираноза. Она составляет 64%; содержание же альдегидной ациклической формы глюкозы в равновесной смеси составляет всего 0,024%.

Свойства ЛС галогенпроизводные углеводов описаны в таблице 17-2:

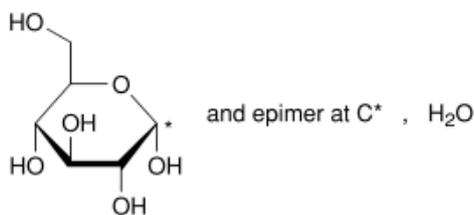
**Таблица 17-2. Лекарственные средства на основе углеводов**

Лекарственное вещество Структурная формула	Описание Фармакологическая группа, применение
<p><b>Глюкоза</b> <i>Glucosum</i></p> <p>and epimer at C* , H<sub>2</sub>O</p> <p>(+)-D-глюкопираноза моногидрат</p>	<p>Белый или почти белый кристаллический порошок.</p> <p>Легко растворим в воде, мало растворим в этаноле (96%).</p> <p>Применяется как дезинтоксикационное, гидратирующее средство.</p>
<p><b>Галактоза</b> <i>Galactosum</i></p> <p>D-галактопираноза</p>	<p>Белый или почти белый кристаллический или гранулированный порошок.</p> <p>Легко растворим в воде, очень мало растворим в этаноле (96%).</p> <p>Применяется как диагностическое средство. Пузырьки воздуха на поверхности гранул увеличивают эхоконтрастность</p>

	<p>исследуемого участка. УЗИ женских половых органов, ЭхоКГ у новорожденных и детей для выявления гемодинамических дефектов правой половины сердца, вен и т.д.</p>
<p><b>Сахароза</b> <i>Saccharum</i></p>  <p><i>B-D-фруктофуранозил α-D-глюкопиранозид</i></p>	<p>Белый или почти белый кристаллический порошок, или блестящие, бесцветные, или белые, или почти белые кристаллы.</p> <p>Легко растворим в воде, мало растворим в этаноле (96%), практически нерастворим в безводном этаноле.</p> <p>Используется при приготовлении порошков, сиропов, микстур.</p>
<p><b>Лактоза</b> <i>Lactosum</i></p>  <p><i>O-β-D-галактопиранозул-(1→4)-α-D-глюкопираноза моногидрат</i></p>	<p>Белый или почти белый кристаллический порошок.</p> <p>Легко, но медленно растворим в воде, практически нерастворим в этаноле (96%).</p> <p>Применяется для приготовления тритураций порошков в аптеках.</p>
<p><b>Крахмал</b> <i>Amyla</i></p>  <p><i>Полисахарид, состоящий из амилозы – фрагментов α-D-глюкозы, соединенных по 1,4-положениям, и амилопектина – разветвленного полисахарида, где фрагменты α-D-глюкозы связаны между собой как по положениям 1,4, так и по положениям 1,6.</i></p> <p><i>Содержание амилозы в крахмале около 20%, амилопектина – 80%.</i></p>	<p>Крахмал представляет собой белый или желтоватый мелкий порошок без запаха. Практически не растворим в холодной воде и этаноле, в горячей воде набухает с образованием клейстера.</p> <p>Применяют крахмал как наполнитель в присыпках, мазях, пастах. Внутрь применяют как обволакивающее при желудочно-кишечных заболеваниях.</p>

Рассмотрим особенности фармацевтического анализа лекарственных средства на основе углеводов на примере глюкозы.

### Глюкоза / *Glucosum*



(+)-*D*-глюкопираноза моногидрат

$C_6H_{12}O_6$

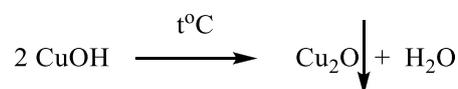
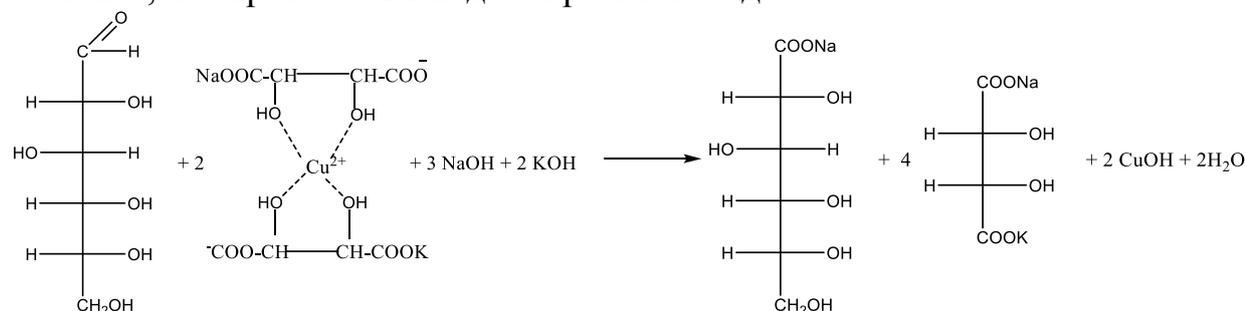
Mr 64,5

Содержание действующего вещества в субстанции должно составлять не менее 99,5% и не более 100,5%.

**Определение подлинности** глюкозы проводят методом поляриметрии. Для этого 10,0 г субстанции растворяют в 80 мл воды, добавляют 2 мл раствора аммиака, и через 30 минут доводят объём раствора водой до 100,0 мл. Удельное вращение должно составлять  $[\alpha]_D^{20} = +52,5^0 \div +53,3^0$ .

Подлинность глюкозы устанавливают методом ТСХ, используя пластины с силикагелем. Испытуемый раствор и раствор сравнения готовят, растворяя 10 мг субстанции в 20 мл смеси, состоящей из воды и метанола в соотношении 2:3. Подвижная фаза – вода, метанол, безводная уксусная кислота, этиленхлорид (10:15:25:50). Пластины подсушивают в теплом воздухе. Для детектирования пятен 0,5 г тимоло растворяют в смеси, состоящей из 5 мл разведенной  $H_2SO_4$  и 95 мл этанола (96%), полученным раствором обрабатывают пластины. Пятно на хроматограмме, соответствующее определяемому веществу должно быть идентично по положению, интенсивности окраски и размеру пятну стандартного образца глюкозы.

0,1 г субстанции растворяют в 10 мл воды, добавляют 3 мл реактива Фелинга, и нагревают. Выпадает красный осадок.



## Оценка чистоты

10% водный раствор субстанции должен быть прозрачным, окраска не должна быть интенсивнее эталона цветности, указанного в ФС.

Кислотность/щелочность определяют индикаторным методом: 6,0 г субстанции растворяют в 25 мл воды и добавляют 0,3 мл раствора фенолфталеина. Раствор должен быть бесцветным. Раствор должен менять окраску на розовую при добавлении не более чем 0,15 мл 0,1 моль/л раствора NaOH.

Удельное вращение должно составлять  $[\alpha]_D^{20} = +52,5^{\circ} \div +53,3^{\circ}$ .

Допустимыми примесями являются сульфиты (не более 15 ppm), хлориды (не более 125 ppm), сульфаты (не более 200 ppm), мышьяк (не более 1 ppm), ионы кальция (не более 200 ppm), свинец (не более 0,5 ppm).

Недопустимыми примесями являются посторонние сахара, растворимый крахмал, декстрины, ионы бария.

Для обнаружения посторонних сахаров, растворимого крахмала, декстринов 1,0 г субстанции растворяют при кипячении в 30 мл этанола (90%). Охлаждают, не должно наблюдаться изменения внешнего вида раствора.

Для обнаружения ионов бария к 10 мл 10% раствора субстанции добавляют 1 мл разведенной  $H_2SO_4$ . В течение 1 часа опалесценция раствора не должна превышать опалесценцию смеси, состоящей из 1 мл воды и 10 мл 10% раствора субстанции.

Содержание воды – должно составлять от 7,0% до 9,5% для навески субстанции 0,50 г.

Сульфатная зола – не более 0,1% для навески субстанции 5,0 г.

**Количественное определение** проводят методом поляриметрии.

10,0 г глюкозы растворяют в воде, добавляют 0,2 мл раствора аммиака, и доводят объем раствора водой до 100,0 мл. Через 30 минут измеряют угол вращения  $\alpha_D$ . Содержание глюкозы рассчитывают по формуле:

$$\text{масса (мг)} C_6H_{12}O_6 = \alpha_D \times 1895.4$$

## Лабораторная работа – 45 мин

### Фармацевтический анализ ЛС альдегидов и углеводов

#### Задание 1.

Провести фармацевтический анализ ЛС «Раствор формальдегида» по показателям:

#### Описание

#### Подлинность

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

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

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

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

### **Задание 2.**

Провести фармацевтический анализ ЛС «Гексаметилентетрамин» по показателям:

#### **Описание**

#### **Подлинность**

0,2 г препарата растворяют в 2 мл воды и нагревают с 2 мл разведённой серной кислоты; появляется запах формальдегида. Затем прибавляют 2 мл 30% раствора NaOH и снова нагревают; появляется запах аммиака

### **Задание 3.**

Провести фармацевтический анализ ЛС «Глюкоза» по показателям:

#### **Описание**

#### **Подлинность**

0,2 г препарата растворяют в 5 мл воды и прибавляют раствор Фелинга, нагревают до кипения; выпадает кирпично-красный осадок.

**Результаты оформите в виде таблицы:**

<b>Лабораторная работа №10</b>	
<b>Фармацевтический анализ лекарственных средств, производных альдегидов и углеводов</b>	
<b>Русское название ЛС</b> в соответствии с требованиями IUPAC, синонимы	
<b>Латинское название ЛС</b>	
<b>Химическая формула</b>	
<b>Физические свойства</b> (агрегатное состояние, цвет, растворимость)	
<b>Реакции подлинности</b> (условия проведения, наблюдаемый эффект, уравнения)	
<b>Выводы</b>	

## Содержание

Лабораторная работа	Страницы
Правила безопасной работы в лаборатории	3
Лабораторная работа № 1 Введение в фармацевтическую химию. Сравнительный анализ ФС «Калия йодид» фармакопей различных стран	4
Лабораторная работа № 2 Общие реакции подлинности лекарственных средств неорганической природы	6
Лабораторная работа № 3 Установление подлинности лекарственных средств	13
Лабораторная работа № 4 Оценка качества лекарственных средств по показателю «чистота» (растворимость, рН, показатель преломления).	14
Лабораторная работа № 5 Оценка качества лекарственных средств по показателю «чистота» (допустимые и недопустимые примеси)	16
Лабораторная работа № 6 Количественное определение лекарственных средств неорганической и органической природы	17
Лабораторная работа № 7 Фармацевтический анализ лекарственных средств р-элементов VII группы периодической системы элементов	19
Лабораторная работа № 8 Фармацевтический анализ лекарственных средств р-элементов VI группы периодической системы элементов	33
Лабораторная работа № 9 Фармацевтический анализ лекарственных средств на основе спиртов, простых и сложных эфиров	39
Лабораторная работа № 10 Фармацевтический анализ лекарственных средств на основе альдегидов и углеводов	50

Татьяна Леонидовна Талызина  
Виктор Васильевич Талызин

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ  
К ЛАБОРАТОРНЫМ ЗАНЯТИЯМ ПО  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Редактор Лебедева Е.М.

---

Подписано к печати 10.12.2015 г. Формат 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>.  
Бумага офсетная. Усл. п. л. 3,66. Тираж 50 экз. Изд. № 4181.

---

Издательство Брянского государственного аграрного университета  
243365 Брянская обл., Выгоничский район, с. Кокино, Брянский ГАУ