

**МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**



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

**Кафедра морфологии,
патологии, фармации и
незаразных болезней**

Б1.О.20 Стандарты GMP в технологиях биологических производств

Практикум к лабораторным работам

19.03.01 Биотехнология
Биоинженерия живых систем

Квалификация (степень) выпускника
бакалавр

Уфа 2024

Рекомендовано к изданию методической комиссией факультета биотехнологий и ветеринарной медицины (протокол № 6 от «25» января 2024 г.)

Составитель: Шарипов А.Р.

Ответственный за выпуск: зав. кафедрой морфологии, патологии, фармации и незаразных болезней
д.в.н., профессор Е.Н. Сковородин

г. Уфа, ФГБОУ ВО «Башкирский ГАУ», кафедра морфологии, патологии, фармации и незаразных болезней

**ОБЩИЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА.
ОБЩИЕ СТАТЬИ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ.
ЖИДКИЕ, МЯГКИЕ, ТВЕРДЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ.**

Аэрозоли

Аэрозоли — лекарственная форма, в которой лекарственные и вспомогательные вещества находятся под давлением газа-вытеснителя (пропеллента) в аэрозольном баллоне, герметически закрытом клапаном. Препараты из аэрозольной упаковки получают в виде диспергированных в газовой среде жидких и твердых частиц, пен и пленок. Они предназначены для ингаляций, нанесения на кожный покров, введения в полости тела.

Аэрозоли представляют собой двухфазные (газ и жидкость) или трехфазные (газ, жидкость и твердое вещество или жидкость) системы, в которых лекарственные и вспомогательные вещества могут находиться в растворенном, эмульгированном или суспендированном виде.

Для приготовления аэрозолей применяют вспомогательные вещества, разрешенные к медицинскому применению и указанные в частных статьях. К ним относятся растворители, пропелленты, поверхностно-активные вещества, пленкообразователи, корригенты, консерванты, антиоксиданты.

В качестве пропеллентов применяют сжиженные (хладоны и их смеси) и сжатые (азот, углекислый газ и др.) газы, приведенные в частных статьях. Предельно допустимое давление в баллоне при 20 °С должно быть не выше 0,8 МПа (8 кгс/см²).

В качестве растворителей применяют воду, спирт этиловый, жирные масла растительного и животного происхождения, минеральные масла, а также глицерин, этилацетат, хлористый этил, пропиленгликоль, димексид, полиэтиленоксиды с различными молекулярными массами, полисилоксановые соединения, этилцел-лозольв и др.

В качестве поверхностно-активных веществ применяют твин-80, спен-80, пентол, препарат ОС-20, эмульсионные воски, эмульгатор № 1, эмульгатор Т-2, спирты синтетические жирные первичные, триэтаноламиновые соли высших жирных кислот, олеиновую кислоту и др.

В качестве пленкообразователей используют производные целлюлозы, акриловой кислоты и др.

В качестве корригентов применяют сахар, лимонную кислоту, сорбит, эфирные масла, тимол, ментол; в качестве консервантов — нипагин, пропиловый эфир п-оксибензойной кислоты, сорбиновую и бензойную кислоты, бензоат натрия, этоний, катамин АБ и др.; в качестве

антиоксидантов — бутилокситолуол, бутилоксианизол, витамин Е, лимонную кислоту, трилон Б и др. Для проверки качества аэрозолей отбирают от первой 1000 упаковок по 15 упаковок, а от каждой последующей — по 2 упаковки, но не менее 25 от серии. Проверка качества аэрозолей по каждому пункту частных статей производится не менее чем по 3 образцам. При получении неудовлетворительных результатов испытания хотя бы по одному показателю производится повторное испытание удвоенного количества образцов той же серии по показателю, который не соответствовал требованиям частной статьи. При получении неудовлетворительных результатов серия бракуется.

1. Измерение давления. Баллоны выдерживают при комнатной температуре в течение 1 ч и манометром (класс точности 2,5) измеряют давление внутри баллона, которое должно соответствовать требованиям частной статьи. Контроль давления осуществляется только для аэрозолей, в которых пропеллентами служат сжатые газы.

2. Проверка упаковки на герметичность. Аэрозольный баллон без колпачка и распылителя или насадки полностью погружают в водяную баню при температуре $(45 \pm 5)^\circ \text{C}$ не менее чем на 15 мин и не более чем на 30 мин для стеклянного баллона и не менее чем на 10 мин и не более чем на 20 мин для металлического. Толщина слоя воды над штоком клапана должна быть не менее 1 см. Не должно наблюдаться выделение пузырьков газа.

3. Определение средней массы препарата в одной дозе (проводят для дозированных аэрозолей). При комнатной температуре распылителем производят 5 нажатий на шток клапана и баллон с распылителем взвешивают (m_2) с ТОЧНОСТЬЮ до 0,01 г. Затем нажимают несколько раз (от 5 до 20) с интервалами между нажатиями 10—15 с и вновь взвешивают (m_3).

Среднюю массу одной дозы в граммах (m) вычисляют по формуле:

$$m = \frac{m_2 - m_3}{n}$$

где n — число нажатий, указанное в частной статье.

Отклонения в дозе допускаются не более $\pm 20\%$, если нет других указаний в частных статьях.

4. Определение процента выхода содержимого упаковки.

Проводят при комнатной температуре. Баллон взвешивают с точностью до 0,01 г (m_1)- Нажатием на распылитель или насадку из баллона удаляют содержимое и взвешивают (m_4). Выход содержимого в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{m_1 - m_4}{m_5} \cdot 100,$$

где m_5 — масса содержимого, указанная на баллоне.

Процент выхода содержимого баллона, а также другие показатели, характеризующие качество препарата, должны быть указаны в частных статьях.

Определение величины частиц ингаляционных аэрозолей для введения в бронхи и легкие проводят микроскопически. Методики определения и требования к размеру частиц должны быть указаны в частных статьях. В общем случае диаметр большинства единичных частиц не должен превышать 5—10 мкм. Допускаются единичные частицы более 10 мкм.

При количественном определении действующих веществ отклонение их содержания от прописи не должно превышать $\pm 15\%$, если нет других указаний в частных статьях.

Упаковка. В металлических или стеклянных баллонах с защитным полимерным покрытием с клапанами дозирующими или непрерывного действия, снабженными распылителями или насадками соответствующих типов и предохранительными колпачками.

Маркировка. На баллоне и пачке указывают условия хранения и предупредительные надписи: «Хранить вдали от отопительной системы и прямых солнечных лучей», «Баллон не вскрывать», «Предохранять от падений и ударов», «Беречь от детей» и др., «Применять по назначению врача», регистрационное удостоверение, номер серии, срок годности, цену, а также другие надписи, предусмотренные в частных статьях.

Хранение. При температуре от 0 до 35 °С, если нет других указаний в частных статьях.

Капли глазные

Капли глазные — лекарственная форма, предназначенная для инстилляций в глаз.

Капли глазные должны быть изотоничны со слезной жидкостью. В отдельных случаях допускается применение гипертонических или гипотонических растворов, о чем должно быть указано в частных статьях.

Для приготовления капель глазных применяют растворители и вспомогательные вещества, разрешенные к медицинскому применению и указанные в частных статьях.

Для приготовления капель глазных используют стерильные растворители: воду дистиллированную, изотонические буферные растворы, масла и др.

В качестве стабилизаторов, консервантов, пролонгаторов и других вспомогательных веществ используют: натрия хлорид, натрия сульфат, натрия нитрат, натрия метабисульфит, натрия тиосульфат, натрия фосфорнокислые соли одно- и двузамещенные, кислоту борную, кислоту сорбиновую, нипагин, производные целлюлозы и др.

Капли глазные должны приготавливаться в асептических условиях и быть стерильными.

Стерилизацию капель глазных осуществляют методами, указанными в частных статьях в соответствии со статьей «Стерилизация».

Проверку капель глазных на стерильность проводят в соответствии со статьей «Испытание на стерильность».

Капли глазные должны выдерживать испытания на механические включения.

Испытания на механические включения проводят в соответствии с инструкцией, утвержденной Министерством здравоохранения России.

Упаковка. Упаковка должна обеспечивать стабильность и стерильность препарата при хранении и транспортировании и иметь, как правило, устройство для закапывания.

Хранение. В прохладном, защищенном от света месте, если нет других указаний в частных статьях.

Гранулы

Гранулы — лекарственная форма для внутреннего применения в виде крупинок круглой, цилиндрической или неправильной формы, содержащих смесь лекарственных и вспомогательных веществ.

Гранулы могут быть покрыты оболочками. В производстве гранул и при покрытии их оболочками применяют вспомогательные вещества, описанные в статье «Таблетки».

Гранулы должны быть однородны по окраске, если нет других указаний в частных статьях.

Размер гранул (определяемый ситовым анализом) должен быть 0,2—3 мм. Количество более мелких и более крупных гранул не должно превышать в сумме 5%.

Содержание влаги должно быть указано в частных статьях. Для определения содержания лекарственных веществ в гранулах берут навеску не менее чем из 10 г растертых гранул.

Отклонения в содержании лекарственных веществ не должны превышать $\pm 10\%$, если нет других указаний в частных статьях. Испытание распадаемости гранул проводят из навески 0,5 г согласно приложению 3 к статье «Таблетки» с использованием сетки с размером отверстий 0,5 мм. Время распадаемости должно быть указано в частных статьях. При отсутствии таких указаний гранулы должны распадаться в течение не более 15 мин.

В частных статьях при необходимости вводят испытание гранул на растворение в соответствии с приложением 4 к статье «Таблетки».

Упаковка. Гранулы должны выпускаться в упаковке, предохраняющей от внешних воздействий и обеспечивающей стабильность в течение установленного срока годности.

Хранение. В сухом и, если необходимо, прохладном, защищенном от света месте.

ИНЪЕКЦИОННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Лекарственные средства для парентерального применения

К лекарственным средствам для парентерального применения относятся стерильные водные и неводные растворы, суспензии, эмульсии и сухие твердые вещества (порошки, пористые массы, таблетки), которые растворяют в стерильном растворителе непосредственно перед введением. Растворы для парентерального применения объемом 100 мл и более относятся к инфузионным.

Лекарственные средства для парентерального применения готовят в условиях, максимально предотвращающих загрязнение готового продукта микроорганизмами и посторонними веществами.

Для приготовления лекарственных средств для парентерального применения используют лекарственные, вспомогательные вещества и растворители, разрешенные к медицинскому применению.

Лекарственные средства для парентерального применения должны быть стерильными, практически свободными от видимых механических включений, выдерживать испытания на пирогенность и токсичность в соответствии с требованиями частных статей. Инъекционные растворы могут быть изотоничными, изогидричными и изоионичными в соответствии с требованиями частных статей.

Растворители. В качестве растворителей применяют воду для инъекций, жирные масла, этилолеат. В составе комплексного растворителя могут быть использованы спирт этиловый, глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленоксид 400, бензилбензоат, бензиловый спирт и другие растворители.

Вспомогательные вещества. При изготовлении лекарственных средств для парентерального применения могут быть добавлены консерванты, антиоксиданты, стабилизаторы, эмульгаторы, солюбилизаторы и другие вспомогательные вещества, указанные в частных статьях.

В качестве вспомогательных веществ используют аскорбиновую, соляную, винную, лимонную, уксусную кислоты, натрия карбонат, натрия бикарбонат, натр едкий, натрия или калия сульфит, бисульфит или метабисульфит, натрия тиосульфат, натрия цитрат, натрия фосфат одно- и двузамещенный, натрия хлорид, метиловый эфир оксибензойной кислоты, пропиловый эфир оксибензойной кислоты, ронгалит, динатриевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты, спирт поливиниловый, хлоробутанол, крезол, фенол и др.

Количество добавляемых вспомогательных веществ, если нет других указаний в частных статьях, не должно превышать следующих концентраций: для веществ, подобных хлорбутанолу, крезолу, фенолу, — до 0,5%; сернистого ангидрида или эквивалентных количеств сульфита, бисульфита или метабисульфита калия или натрия — до 0,2 %.

Консерванты применяют в многодозовых лекарственных средствах для парентерального применения, а также в однодозовых препаратах в соответствии с требованиями частных статей.

Лекарственные средства для внутримышечных, внутрисердечных, внутриглазных или других инъекций, имеющих доступ к спинномозговой жидкости, а также при разовой дозе, превышающей 15 мл, не должны содержать консервантов.

Сосуды и укупорочные средства должны обеспечивать герметичность, быть индифферентными к содержимому, сохранять его стабильность при стерилизации, хранении и транспортировании. Марки стекла и других укупорочных средств (резины, пластмассы) должны быть указаны в частных статьях. Сосуды изготавливают из материалов, не затрудняющих визуальный контроль содержимого.

Материал пробки должен быть достаточно прочным и эластичным, чтобы обеспечивать отбор содержимого без удаления пробки и отделения ее частиц и герметизацию сосуда после удаления иглы.

Прозрачность. Растворы должны быть прозрачными, по сравнению с водой для инъекций или соответствующим растворителем, если нет других указаний в частных статьях.

Окраска. Окраску лекарственных средств для парентерального применения определяют путем сравнения с эталонами цветности в соответствии со статьей «Определение окраски жидкостей» или указаниями частных статей.

Объем инъекционных растворов в сосудах должен быть больше номинального

В сосудах вместимостью до 50 мл наполнение проверяют калиброванным шприцем, в сосудах вместимостью 50 мл и более—калиброванным цилиндром при температуре $(20 \pm 2)^\circ\text{C}$.

Объем раствора, выбранного из сосуда шприцем, после вытеснения воздуха и заполнения иглы или после выливания в цилиндр не должен быть меньше номинального.

Лекарственные средства для парентерального применения подвергают стерилизации в соответствии с требованиями статьи «Стерилизация» и указаниями частных статей.

Стерильность определяют согласно статье «Испытание на стерильность».

Токсичность проверяют в соответствии со статьей «Испытание на токсичность согласно требованиям и тест-дозам, указанным в частных статьях».

Пирогенность проверяют в соответствии со статьей «Испытание на пирогенность и согласно тест-дозам, указанным в частных статьях».

Испытанию подлежат все лекарственные средства для парентерального применения при объеме одноразовой дозы 10 мл и более, а также при меньшей дозе, если есть указание в частной статье.

Испытание на механические включения лекарственных средств для парентерального применения проводят по соответствующим инструкциям, утвержденным Министерством здравоохранения СССР.

Определение средней массы сухих лекарственных средств для парентерального применения проводят путем взвешивания порознь 20 предварительно вскрытых сосудов с точностью до 0,001 г. Удаляют содержимое промыванием водой или соответствующим растворителем и сушат при температуре 100—105 °C в течение одного часа. Сосуд и укупорочные средства вновь взвешивают. Рассчитывают среднюю массу 20 сосудов и массу содержимого каждого сосуда.

Отклонение массы содержимого одного сосуда от средней массы, указанной в разделе «Состав на одну упаковку», должно соответствовать табл. 1, но не превышать $\pm 15\%$. Если в двух сосудах отклонение превышает допустимое, но не более $\pm 15\%$, определение повторяют еще в 40 сосудах, в каждом из которых не должно быть отклонения более допустимого в табл. 1.

Отклонение средней массы содержимого 20 сосудов не должно превышать $\pm 5\%$ от указанного в частных статьях номинального количества.

Таблица 1

Отклонение массы содержимого одного сосуда

Содержимое сосуда, г	Допустимые отклонения, %
0,1 и менее	$\pm 10,0$
Более 0,1 и менее 0,3	$\pm 7,5$
0,3 и более	$\pm 5,0$

Для стерильных сухих лекарственных средств для инъекций и суспензий при массе содержимого сосуда 0,05 г и менее проводят испытание **однородности дозирования**. Испытанию подвергают содержимое 10 сосудов порознь по методикам количественного определения, указанным в частных статьях. Содержание действующего вещества не должно отклоняться от номинального более чем на $\pm 15\%$. Если не более чем в одном сосуде отклонение превышает $\pm 15\%$, но не более $\pm 25\%$, проводят дополнительное испытание в 20 сосудах. Отклонения содержания действующего вещества более $\pm 15\%$ не должно быть ни в одном из 20 сосудов.

Суспензии для парентерального применения после встряхивания не должны расслаиваться в течение не менее 5 минут, если в частных статьях нет других указаний. Суспензия должна свободно проходить в шприц через иглу № 0840, если нет других указаний в частных статьях. Суспензии не вводят в кровеносные и лимфатические сосуды и спинномозговой канал; эмульсии не вводят в спинномозговой канал.

Маркировка. На каждой ампуле (сосуде) указывают название лекарственного средства, его концентрацию или активность, объем или массу, номер серии.

Хранение. В упаковке, обеспечивающей стабильность препарата в течение указанного в частных статьях срока годности.

Капсулы

Капсулы — дозированная лекарственная форма, состоящая из лекарственного средства, заключенного в оболочку.

Капсулы предназначены для приема внутрь, а также для ректального и вагинального способов введения.

Различают два типа капсул: твердые, с крышечками (*Capsulae durae operculatae*) и мягкие, с цельной оболочкой (*Capsulae molles*).

Для получения капсульной оболочки используют желатин, воду, а также различные вспомогательные вещества (глицерин, сорбит, сахар, двуокись титана, кислотный красный 2С, тропеолин 0, метабисульфит натрия или калия, нипагин и др.), разрешенные к медицинскому применению.

Содержимое капсул может состоять из одного или более лекарственных веществ с возможным введением различных вспомогательных веществ, разрешенных к медицинскому применению и указанных в частных статьях. Содержимое капсулы может быть твердым, жидким или пастообразным.

Капсулы должны иметь гладкую поверхность без повреждений и видимых воздушных и механических включений.

Твердые капсулы имеют форму цилиндра с полусферическими концами и состоят из двух частей: корпуса и крышечки; обе части должны свободно входить одна в другую, не образуя зазоров. Твердые капсулы могут иметь специальные канавки и выступы для обеспечения «замка».

Твердые капсулы в зависимости от вместимости изготавливают восьми номеров — от 000 (наибольшего размера) до 5 (наименьшего размера):

Номер	000	00	0	1	2	3	4	5
Средняя вместимость капсулы, мл	1,37	0,95	0,68	0,5	0,37	0,3	0,21	0,13

Мягкие капсулы имеют сферическую, яйцевидную, продолговатую или цилиндрическую форму с полусферическими концами, со швом и без шва. Капсулы могут быть различных размеров, вместимостью до 1,5 мл.

Оболочка мягких капсул может быть жесткой или эластичной в зависимости от содержания пластификаторов.

Определение средней массы. Для определения средней массы взвешивают вместе 20 невскрытых капсул и определяют среднюю массу капсулы. Затем взвешивают каждую капсулу отдельно и сравнивают со средней массой капсулы. Отклонение массы каждой капсулы не должно превышать $\pm 10\%$ от средней массы. Затем осторожно вскрывают те же 20 капсул, удаляют как можно полнее содержимое и взвешивают каждую оболочку. Для мягких капсул с жидким или пастообразным содержимым оболочку перед взвешиванием промывают эфиром или другим подходящим растворителем с последующим удалением растворителя на воздухе. Определяют среднюю массу содержимого капсулы. Если нет других указаний в частных статьях, отклонение массы содержимого каждой капсулы от средней массы не должно превышать $\pm 10\%$, за исключением двух капсул, в которых допускается отклонение до $\pm 25\%$.

Если более 2 капсул, но не более 6 имеют отклонения от средней массы в пределах от 10 до 25 %, то определяют содержимое каждой капсулы и среднюю массу содержимого 60 капсул, взяв 40 капсул дополнительно. Не более шести капсул из 60 могут иметь отклонения от средней массы более $\pm 10\%$ и не должно быть ни одной капсулы, имеющей отклонение в массе содержимого более $\pm 25\%$.

Содержимое 20 или 60 капсул используют для количественного определения лекарственных веществ и других показателей, приведенных в частных статьях.

Определение однородности дозирования. Для капсул, содержащих 0,05 г и менее лекарственного вещества, проводят испытание однородности дозирования согласно статье «Таблетки», если нет других указаний в частных статьях.

Распадаемость. Капсулы, предназначенные для внутреннего применения, должны распадаться или растворяться в желудочно-кишечном тракте. Определение распадаемости проводят согласно приложению 3 к статье «Таблетки». Если в частных статьях нет других указаний, капсулы должны распадаться в течение не более 20 мин.

Растворение. Определяют согласно приложению 4 к статье «Таблетки», если нет других указаний в частных статьях.

Хранение. В упаковке, обеспечивающей стабильность в течение установленного срока годности и, если необходимо, в прохладном месте.

Мази

Мази — мягкая лекарственная форма, предназначенная для нанесения на кожу, раны или слизистые оболочки. Мази состоят из основы и лекарственных веществ, равномерно в ней распределенных. По типу дисперсных систем различают мази гомогенные (сплавы, растворы), суспензионные, эмульсионные и комбинированные, а в зависимости от консистентных свойств — собственно мази, пасты, кремы, гели и линименты.

Для приготовления мазей используют разрешенные к медицинскому применению основы: липофильные — углеводородные (вазелин, сплавы углеводородов), жировые (природные, гидрогенизированные жиры и их сплав с растительными маслами и жироподобными веществами), силиконовые и др.; гидрофильные — гели высокомолекулярных углеводов и белков (эферы целлюлозы, крахмала, желатина, агара), гели неорганических веществ (бентонита), гели синтетических высокомолекулярных соединений (полиэтиленоксида, поливинилпирролидона, полиак-риламида) и др.; гидрофильно-липофильные — безводные сплавы липофильных основ с эмульгаторами (сплав вазелина с ланолином или с другими эмульгаторами), эмульсионные основы типа вода/масло (сплав вазелина с водным ланолином, консистентная эмульсия вода/вазелин и др.) и масло/вода (в качестве эмульгаторов используют натриевые, калиевые, триэтаноламинные соли жирных кислот, твин-80) и др.

В мази могут быть введены консерванты, поверхностно-активные вещества и другие вспомогательные вещества, разрешенные к медицинскому применению.

Мази изготавливают на основе, указанной в частных статьях. При экстенпоральном изготовлении мази в случае отсутствия указания в рецепте основу подбирают с учетом физико-химической совместимости компонентов мази. При отсутствии указаний концентрации лекарственного вещества следует готовить мазь 10 %. Если мазь содержит лекарственные вещества списка А или Б, то указание их концентрации обязательно. Жирорастворимые лекарственные вещества предварительно растворяют в расплаве липофильной основы или в липофильных компонентах сложных основ. Водорастворимые лекарственные вещества растворяют в воде, являющейся составной частью мази, а затем смешивают с основой. При приготовлении мази на безводной основе лекарственные вещества растворяют в минимальном количестве воды, эмульгируют с равной массой безводного ланолина и смешивают с основой. Нерастворимые в

основе лекарственные вещества предварительно измельчают в наимельчайший порошок, растирая с половинным количеством от массы лекарственных веществ предварительно расплавленной основы, если количество твердой фазы превышает 5 %, или с жидкостью, близкой по составу к основе (вазелиновое или жирное масло, вода или глицерин), если количество твердой фазы, менее 5%. Летучие вещества вводят в состав мазей в последнюю очередь при температуре не выше 40 °С.

При отсутствии указаний для глазных мазей применяют основу, состоящую из 10 частей безводного ланолина и 90 частей вазелина, не содержащего восстанавливающих веществ.

Глазные мази должны быть стерильными.

Определение размера частиц в мазях проводят согласно Приложению. Нормы размера частиц указывают в частных статьях.

Хранение. В упаковке, обеспечивающей стабильность в течение указанного срока годности, в прохладном, защищенном от света месте, если нет других указаний в частных статьях.

Метод определения размера частиц

лекарственных веществ в мазях

Размер частиц лекарственных веществ в мазях определяют на биологическом микроскопе, снабженном окулярным микрометром МОВ-1 при увеличении окуляра 15X и объектива 8X . Цену деления окулярного микрометра выверяют по объект-микрометру для проходящего света (ОМП). Пробу мази отбирают, как указано в статье «Отбор проб лекарственных средств», и она должна составлять не менее 5 г. Если концентрация лекарственных веществ в мазях превышает 10 %, то их разбавляют соответствующей основой до содержания около 10 % и перемешивают. При отборе проб следует избегать измельчения частиц.

Методика определения. Из средней пробы мази берут навеску 0,05 г и помещают на необработанную сторону предметного стекла. Другая сторона предметного стекла обработана следующим образом: на середине его алмазом или каким-либо другим абразивным материалом наносят квадрат со стороной около 15 мм и диагоналями. Линии окрашивают с помощью карандаша по стеклу. Предметное стекло помещают на водяную баню до расплавления основы, прибавляют каплю 0,1 % раствора судана III для жировых, углеводородных и эмульсионных основ типа вода/масло или 0,15 % раствора метиленового синего для гидрофильных и эмульсионных основ

типа масло/вода и перемешивают. Пробу накрывают покровным стеклом (24X24 мм), фиксируют его путем слабого надавливания и просматривают в 4 полях зрения сегментов, образованных диагоналями квадрата. Для анализа одного препарата проводят 5 определений средней пробы. В поле зрения микроскопа должны отсутствовать частицы, размер которых превышает нормы, указанные в частных статьях.

Настои и отвары

Настои и отвары — жидкие лекарственные формы, представляющие собой водные извлечения из лекарственного растительного сырья, а также водные растворы сухих или жидких экстрактов (концентратов).

При изготовлении настоев и отваров используют измельченное растительное сырье, отвечающее требованиям соответствующей нормативно-технической документации.

При отсутствии указаний о количестве лекарственного растительного сырья настои и отвары готовят в соотношении 1:10; из травы горичвета, корневищ с корнями валерианы — 1:30. Настои и отвары из лекарственного растительного сырья, содержащего сильнодействующие вещества, готовят из экстрактов (концентратов) в соотношении 1:400.

При изготовлении настоя или отвара с использованием экстракта (концентрата) последний берут в количестве, соответствующем количеству лекарственного растительного сырья.

Для приготовления настоев и отваров измельченное лекарственное растительное сырье заливают водой комнатной температуры, взятой с учетом коэффициента водопоглощения (табл. 2), настаивают в инфундирном аппарате или в соответствующей емкости на кипящей водяной бане при частом помешивании: настои в течение 15 мин, отвары — в течение 30 мин, затем охлаждают при комнатной температуре: настои — не менее 45 мин, отвары — 10 мин, процеживают (отжимая растительное сырье) и прибавляют воду до требуемого объема извлечения.

При изготовлении настоев, содержащих сердечные гликозиды или алкалоиды, применяют лекарственное растительное сырье соответственно с определенной биологической активностью или с определенным содержанием алкалоидов. Сырье с большей биологической активностью или большим содержанием алкалоидов берут вместо прописанного по расчету:

$$\frac{A \cdot B}{B}$$

где A — прописанное количество лекарственного растительного сырья;
 B — фактическое количество единиц действия или алкалоидов в 1 г сырья;
 B — стандартное содержание гликозидов или алкалоидов в 1 г сырья.

Таблица 2

**Коэффициенты водопоглощения для
различных видов лекарственного растительного
сырья**

№№ п/п	Вид сырья	Коэффи- циент водопо- глоще- ния	№№ п/п	Вид сырья	Коэффи- циент водопо- глоще- ния
1	Кора дуба	2,0	10	Листья мать-и-мачехи	3,0
2	» калины	2,0	11	» мяты	
2,4					
3	» крушины	1,6	12	» сенны	1,8
4	Корень солодки	1,7	13	» толокнянки	1,4
5	Корневище лапчатки	1,4	14	» шалфея	3,3
6	» и корень кро- вохлебки	1,7	15	Плоды шиповника	1,1
7	» с корнями ва- лерианы	2,9	16	Трава горицвета	2,8
8	» змеевика	2,0	17	» зверобоя	1,6
9	Листья крапивы	1,8	18	» полыни	2,1
			19	» пустырника	2,0
			20	» сушеницы	2,2

Сырье с меньшей биологической активностью или с меньшим содержанием алкалоидов для изготовления настоев не применяют.

При изготовлении настоев и отваров из лекарственного растительного сырья, содержащего алкалоиды, прибавляют хлористоводородную кислоту (в пересчете на хлористый водород), причем кислоты берут по массе столько, сколько содержится алкалоидов во взятом количестве лекарственного растительного сырья.

Отвары из листьев толокнянки, брусники и сырья, содержащего дубильные вещества (кора дуба, корневище змеевика и др.), процеживают без охлаждения, отвары из листьев сенны — после полного охлаждения.

При необходимости к водным извлечениям прибавляют консерванты (нипагин, нипазол, кислоту сорбиновую и другие, разрешенные к медицинскому применению).

Лекарственные вещества растворяют в процеженном извлечении. Сиропы, настойки и жидкие экстракты прибавляют к полученному настою или отвару.

Хранение. В упаковке, обеспечивающей стабильность в течение указанного срока годности, в прохладном месте. Перед употреблением взбалтывать.

Настойки

Настойки представляют собой окрашенные жидкие спиртовые, или водно-спиртовые извлечения из лекарственного растительного сырья, получаемые без нагревания и удаления экстрагента.

Степень измельчения лекарственного растительного сырья должна быть указана в частных статьях.

Для получения настоек могут быть использованы различные способы: мацерация (настаивание), дробная мацерация, мацерация с принудительной циркуляцией экстрагента, вихревая экстракция, перколяция (вытеснение) и др.

При изготовлении настоек из одной весовой части лекарственного растительного сырья получают 5 объемных частей готового продукта, из сильнодействующего сырья — 10 частей, если нет других указаний в частных статьях.

Полученные извлечения отстаивают при температуре не выше 10 °С до получения прозрачной жидкости не менее 2 сут. и фильтруют.

Методы испытания. В настойках **определяют:** содержание действующих веществ по методикам, указанным в частных статьях; содержание спирта (ГФ XI, вып. 1, с. 26) или плотность (ГФ XI, вып. 1, с. 24), сухой остаток и тяжелые металлы.

Определение сухого остатка. 5 мл настойки помещают во взвешенный бюкс, выпаривают на водяной бане досуха и сушат два часа при $102,5 \pm 2,5^\circ\text{C}$, затем охлаждают в эксикаторе 30 мин и взвешивают.

Определение тяжелых металлов. 5 мл настойки выпаривают досуха, прибавляют 1 мл концентрированной серной кислоты, осторожно сжигают и прокаливают. Полученный остаток обрабатывают при нагревании 5 мл насыщенного раствора аммония ацетата, фильтруют через беззольный фильтр, промывают 5 мл воды и доводят фильтрат водой до объема 100 мл; 10 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 %) (ГФ XI, вып. 1, с. 165).

Хранение. В упаковке, обеспечивающей стабильность препарата в течение указанного срока годности, в прохладном, защищенном от света месте. В процессе хранения настоек возможно выпадение осадка.

Пластыри

Пластыри — лекарственная форма для наружного применения, обладающая способностью прилипать к коже.

Пластыри оказывают действие на кожу, подкожные ткани и в ряде случаев общее воздействие на организм.

Пластыри могут быть в виде пластичной массы на подложке и без нее или в виде закрепленной на липкой ленте прокладки с лекарственными веществами.

В состав пластырной массы в зависимости от назначения пластыря могут входить разрешенные к медицинскому применению натуральный или синтетический каучуки, их смеси, а также другие полимеры, жироподобные вещества, природные масла, наполнители, антиоксиданты и лекарственные вещества.

Пластырная масса по внешнему виду представляет собой однородную смесь, плотную при комнатной температуре и размягчающуюся, липкую при температуре тела.

Пластыри без лекарственных веществ в виде липкой ленты (лейкопластыри) используются для фиксирования повязок и других целей.

Пластыри должны легко сниматься с кожи. Состав пластырей, показатели качества и методы их контроля описаны в частных статьях.

Упаковка. Пластыри должны выпускаться в упаковке, предохраняющей их от внешних воздействий и обеспечивающей стабильность в течение установленного срока годности.

Хранение. В сухом, защищенном от света месте, если нет других указаний в частных статьях.

Порошки

Порошки — твердая лекарственная форма для внутреннего и наружного применения, состоящая из одного или нескольких измельченных веществ и обладающая свойством сыпучести.

Различают порошки: простые, состоящие из одного вещества; сложные, состоящие из двух и более ингредиентов; разделенные на отдельные дозы и неразделенные.

Порошки должны быть однородными при рассмотрении невооруженным глазом и иметь размер частиц не более 0,160 мм, если нет других указаний в частных статьях.

Сложные порошки готовят с учетом свойств ингредиентов и их количеств. При наличии в составе сложного порошка ингредиентов в разных количествах смешение начинают с веществ, входящих в меньших количествах, постепенно добавляя остальные ингредиенты.

Ядовитые и сильнодействующие вещества в количествах менее 0,05 г на всю массу используют в виде тритураций — смеси с молочным сахаром или другими вспомогательными веществами, разрешенными к медицинскому применению (1:100 или 1:10).

Отклонения, допустимые в массе дозированных порошков:

Таблица 3

<i>Масса порошка, г</i>	<i>Отклонения, %</i>
До 0,10	± 15
0,11—0,30	± 10
0,31 — 1,00	± 5
Свыше 1,00	± 3

Хранение. В упаковке, предохраняющей от внешних воздействий и обеспечивающей стабильность препарата в течение указанного срока годности, в сухом и, если необходимо, прохладном, защищенном от света месте.

Сиропы

Сиропы — концентрированные водные растворы сахарозы, которые могут содержать лекарственные вещества, фруктовые пищевые экстракты.

Сиропы представляют собой густые, прозрачные жидкости, имеющие в зависимости от состава характерный вкус и запах.

Сиропы готовят растворением сахара при нагревании в воде или в извлечениях из растительного сырья. Лекарственные сиропы получают также путем добавления лекарственных веществ (настойки, экстракты) к сахарному сиропу.

Полученные сиропы фильтруют и разливают в сухие стерильные сосуды.

При необходимости к сиропам добавляют консерванты (спирт, нипагин, нипазол, кислоту сорбиновую) или другие консервирующие вещества, разрешенные к медицинскому применению.

Хранение. В наполненной доверху и хорошо укупоренной стеклянной таре, обеспечивающей стабильность в течение указанного срока годности, в прохладном и, если необходимо, в защищенном от света месте.

Суппозитории

Суппозитории — твердые при комнатной температуре и расплавляющиеся или растворяющиеся при температуре тела дозированные лекарственные формы. Суппозитории применяют для введения в полости тела.

Различают суппозитории ректальные (свечи) — *Suppositoria rectalia*; вагинальные — *Suppositoria vaginalia* и палочки — *bacilli*.

Ректальные суппозитории могут иметь форму конуса, цилиндра с заостренным концом или иную форму с максимальным диаметром 1,5 см.

Масса одного суппозитория должна находиться в пределах от 1 до 4 г. Если масса не указана, то суппозиторий изготавливается массой 3 г. Масса суппозитория для детей должна быть от 0,5 до 1,5 г.

Вагинальные суппозитории могут быть сферическими (шарики) — *globuli*; яйцевидными (овули) — *ovula* или в виде плоского тела с закругленным концом (пессарии) — *pessaria*. Масса их должна находиться в пределах от 1,5 до 6 г. Если масса не указана, то вагинальные суппозитории изготавливают массой не менее 4 г.

Палочки имеют форму цилиндра с заостренным концом и диаметром не более 1 см. Масса палочки должна быть от 0,5 до 1 г.

В качестве липофильных основ для изготовления суппозиторий применяют масло какао, сплавы масла какао с парафином и гидрогенизированными жирами, растительные и животные гидрогенизированные жиры, твердый жир, ланоль, сплавы гидрогенизированных жиров с воском, твердым парафином и другие основы, разрешенные для медицинского применения.

В качестве гидрофильных основ используют желатино-глицериновые гели, сплавы полиэтиленоксидов с различными молекулярными массами и другие вещества, разрешенные для медицинского применения.; Желатино-глицериновую основу изготавливают из желатина медицинского, глицерина и воды.

При изготовлении суппозиторий могут применяться бутилокситолуол, бутилоксианизол, лимонная кислота, эмульгатор № 1; эмульгатор

Т-1, эмульгатор Т-2, твин-80, спирты шерстного воска, аэросил и другие вспомогательные вещества, разрешенные для медицинского применения.

Лекарственные вещества при необходимости измельчают, просеивают, смешивают с основой непосредственно или после растворения или растирания с небольшим количеством воды, глицерина, вазелинового масла или другого подходящего растворителя. Термолабильные вещества добавляют к полустывшей основе непосредственно перед формированием суппозиториев.

Суппозитории готовят выливанием расплавленной массы в формы, выкатыванием или прессованием на специальном оборудовании. В качестве связующего вещества при изготовлении суппозиториев методом выкатывания применяют ланолин безводный.

Суппозитории должны иметь однородную массу, одинаковую форму и обладать твердостью, обеспечивающей удобство применения. Однородность определяют визуально на продольном срезе по отсутствию вкраплений. На срезе допускается наличие воздушного стержня или воронкообразного углубления.

Среднюю массу определяют взвешиванием 20 суппозиториев с точностью до 0,01 г. Отклонение в массе суппозиториев не должно превышать $\pm 5 \%$ и только два суппозитория могут иметь отклонение $+ 7,5 \%$.

Для суппозиториев, изготовленных на липофильных основах, определяют температуру плавления по методу 2а (ГФ XI, вып. 1, с. 18), которая не должна превышать 37°C , если нет других указаний в частных статьях. Если определение температуры плавления затруднительно, то определяют время полной деформации согласно приложению. Время полной деформации должно быть не более 15 мин, если нет других указаний в частных статьях.

Для суппозиториев, изготовленных на гидрофильных основах, определяют время растворения. Для этого один суппозиторий помещают на дно сосуда вместимостью 100 мл, содержащего 50 мл воды с температурой $(37 \pm 1)^{\circ}\text{C}$. Сосуды через каждые 5 мин взбалтывают таким образом, чтобы жидкость и проба приобрели вращательное движение. Суппозиторий должен раствориться в течение 1 ч, если нет других указаний в частных статьях.

Определение количественного содержания и однородность дозирования действующих веществ должны быть указаны в частных статьях.

Упаковка. Суппозитории запечатывают в контурную упаковку из полимерных материалов, комбинированных материалов с алюминиевой фольгой и другие упаковочные материалы, разрешенные для медицинского применения. На упаковках суппозиториев, изготовленных на полиэтиленоксидных основах, должно содержаться указание о необходимости увлажнения суппозиториев перед введением в полость тела.

Хранение. В сухом прохладном месте, если нет других указаний в частных статьях.

Суспензии

Суспензии — жидкая лекарственная форма, содержащая в качестве дисперсной фазы одно или несколько измельченных порошкообразных лекарственных веществ, распределенных в жидкой дисперсионной среде.

Различают суспензии для внутреннего, наружного и парентерального применения. Суспензии для парантерального применения вводят только внутримышечно. Они должны соответствовать статье «Инъекции», если нет других указаний в частных статьях.

Суспензии могут быть готовыми к применению, а также в виде порошков или гранул для суспензий, к которым перед применением прибавляют воду или другую подходящую жидкость; количество воды или другой жидкости должно быть указано в частных статьях.

В качестве вспомогательных используют вещества, увеличивающие вязкость дисперсионной среды, поверхностно-активные и буферные вещества, корригенты, консерванты, антиокислители, красители и другие, разрешенные к медицинскому применению. Перечень вспомогательных веществ должен быть указан в частных статьях. Не допускается изготовление суспензий, содержащих ядовитые вещества.

Отклонение в содержании действующих веществ в 1 г (мл) суспензии не должно превышать $\pm 10\%$.

Перед употреблением суспензии взбалтывают в течение 1—2 мин, при этом должно наблюдаться равномерное распределение частиц твердой фазы в жидкой дисперсионной среде. Время седиментационной устойчивости суспензии или размер частиц твердой фазы должны быть указаны в частных статьях.

Маркировка. Для суспензий, полученных из порошков или гранул, должны быть указаны условия и время хранения после прибавления воды.

Все виды суспензий должны иметь указание: «Перед употреблением взбалтывать».

Упаковка. С соответствующим дозирующим устройством.

Хранение. В упаковке, обеспечивающей стабильность при хранении и транспортировании и, если необходимо, в прохладном месте.

Таблетки

Таблетки — дозированная лекарственная форма, получаемая прессованием лекарственных или смеси лекарственных и вспомогательных веществ, предназначенная для внутреннего, наружного, сублингвального, имплантационного или парентерального применения.

Таблетки, покрытые оболочкой, получают наращиванием или прессованием.

Таблетки должны иметь круглую или иную форму, с плоскими или двояковыпуклыми поверхностями, цельными краями. Если в частных статьях нет других указаний, поверхность таблетки должна быть гладкой, однородной, на поверхности могут быть надписи и обозначения; таблетки диаметром 9 мм и более должны иметь риску (насечку).

Таблетки для парентерального применения должны полностью растворяться и отвечать требованиям стерильности.

В зависимости от физико-химических свойств лекарственных веществ, их дозировки и метода получения применяют связующие вещества, разбавители, разрыхлители, скользящие и смазывающие вещества, красители, корригенты и другие группы вспомогательных веществ, разрешенные к медицинскому применению. Связующие вещества применяют для грануляции и обеспечения необходимой прочности таблеток при прессовании.

Для обеспечения необходимой массы таблеток, если в их состав входят малые количества лекарственных веществ, применяют разбавители. С целью улучшения биодоступности труднорастворимых и гидрофобных лекарственных веществ применяют в основном водорастворимые разбавители.

Разрыхлители применяют для обеспечения необходимой распадаемости таблеток или растворения лекарственных веществ.

Скользящие и смазывающие вещества применяют для улучшения текучести таблетлируемых смесей и уменьшения прилипания таблеток к прессующим поверхностям.

Красители и корригенты применяют для придания таблеткам необходимого цвета и вкуса.

В качестве вспомогательных веществ используют альгиновую кислоту и ее натриевую соль, ацетил целлюлозу, ацетилфталил-целлюлозу и ее натриевую соль, аэросил, воду, воск, гликоколь, глюкозу, декстрин, желатин, индигокармин, какао, кальция карбонат, кальция фосфат двузамещенный, каолин, карбоксиметилцеллюлозу и ее натриевую соль, кислотный красный 2С, кислоту винную, кислоту лимонную, кислоту стеариновую и ее кальциевую и магниевую соли, крахмал, магния карбонат, магния окись, маннит, масло вазелиновое, масло растительное, метил целлюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, муку пшеничную, натрия гидрокарбонат, натрия хлорид, окипропилцеллюлозу, окипропилметилцеллюлозу, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль, природные камеди, руберозум, сахар, сахар молочный, сорбит, твин-80, титана двуокись, тропеолин 0, флаво-розум, церулезум, этиловый спирт, этилцеллюлозу, шеллак и другие вещества.

В частных статьях должен быть приведен перечень применяемых вспомогательных веществ и средняя масса таблетки.

Количество твина-80, стеариновой кислоты, кальция или магния стеарата не должно превышать 1 %, талька 3 %, аэросила 10 % от массы таблетки, за исключением отдельных случаев, указанных в частных статьях.

Определение талька и аэросила проводят согласно приложению 1.

Таблетки должны обладать достаточной прочностью при механических воздействиях в процессе упаковки, транспортировки и хранения. Прочность на истирание должна быть не менее 97 % при испытании согласно приложению 2. Для таблеток, покрытых оболочкой, прочность на истирание не проверяется.

Таблетки, предназначенные для внутреннего применения, должны распадаться или растворяться в желудочно-кишечном тракте.

Распадаемость определяют согласно приложению 3. Время распадаемости должно быть указано в частных статьях. При отсутствии этих указаний таблетки должны распадаться в течение не более 15 мин, таблетки, покрытые оболочкой, — не более 30 мин.

Кишечно-растворимые таблетки не должны распадаться в течение 1 ч в растворе кислоты хлористоводородной (0,1 моль/л) и после промывания водой должны распадаться в растворе натрия гидрокарбоната (рН от 7,5 до 8,0) в течение не более 1 ч, если нет других указаний в частной статье.

Растворение. Определяют согласно приложению 4. Количество растворенного за 45 мин в воде лекарственного вещества должно быть не менее 75 %, если нет других указаний в частных статьях.

Средняя масса таблеток. Определяют взвешиванием 20 таблеток с точностью до 0,001 г. Массу отдельных таблеток определяют взвешиванием порознь 20 таблеток с точностью до 0,001 г. Отклонение в массе отдельных таблеток (за исключением таблеток, покрытых оболочкой методом наращивания) допускается в следующих пределах:

- для таблеток массой 0,1 г и менее $\pm 10\%$;
- массой более 0,1 г и менее 0,3 г $\pm 7,5\%$;
- массой 0,3 г и более $\pm 5\%$ от средней массы таблеток;
- масса отдельных покрытых таблеток, полученных методом наращивания, не должна отличаться от средней массы более чем на $\pm 15\%$.

Только две таблетки могут иметь отклонения от средней массы, превышающие указанные пределы, но не более чем вдвое.

Определение содержания лекарственных веществ в таблетках. Берут навеску растертых таблеток (не менее 20 штук); для таблеток, покрытых оболочкой, испытания проводят из определенного числа таблеток, указанного в частных статьях. Отклонения в содержании лекарственных веществ должны составлять при дозировке лекарственных веществ до 0,001 г $\pm 15\%$; от 0,001 до 0,01 г $\pm 10\%$; от 0,01 до 0,1 г $\pm 7,5\%$ и от 0,1 и более $\pm 5\%$; если нет других указаний в частных статьях.

Испытание однородности дозирования. Проводят для таблеток без оболочки с содержанием 0,05 г и менее лекарственного вещества и для таблеток, покрытых оболочкой, с содержанием лекарственного вещества 0,01 г и менее. От серии, подлежащей испытанию, отбирают пробу таблеток в количестве 30 штук. В каждой из 10 таблеток определяют содержание лекарственного вещества. Содержание лекарственного вещества в одной таблетке может отклоняться не более чем на $\pm 15\%$ от среднего содержания, и ни в одной таблетке не должно превышать $\pm 25\%$. Если из 10 испытанных таблеток 2 таблетки имеют отклонения содержания лекарственного вещества более чем на $\pm 15\%$ от среднего, определяют содержание лекарственного вещества в каждой из оставшихся 20 таблеток. Отклонение в содержании лекарственного вещества ни в одной из 20 таблеток не должно превышать более чем $\pm 15\%$ от среднего.

Упаковка. Таблетки должны выпускаться в упаковке, предохраняющей от внешних воздействий и обеспечивающей стабильность в течение установленного срока годности,

Хранение. В сухом и, если необходимо, прохладном, защищенном от света месте.

Определение талька

Около 1 г (точная навеска) порошка растертых таблеток обрабатывают в сосуде 200 мл теплой воды, жидкость отфильтровывают через беззольный фильтр и сосуд тщательно ополаскивают водой. Остаток на фильтре несколько раз промывают теплой водой (по 10 мл) до отсутствия видимого остатка после выпаривания капли промывной воды на часовом стекле, Фильтр с остатком высушивают, сжигают, прокаливают и взвешивают с точностью до 0,0001 г.

Если таблетки содержат несгораемые или нерастворимые в теплой воде вещества, то навеску таблеток после сжигания и прокаливания обрабатывают при нагревании 30 мл разведенной хлористоводородной кислоты, раствор фильтруют и остаток на фильтре промывают горячей водой до отсутствия в промывной воде реакции на хлориды. Фильтр с остатком высушивают, сжигают, прокаливают и взвешивают с точностью до 0,0001 г.

Определение аэросила проводят по этой же методике.

Определение прочности таблеток на истирание

Определение прочности проводится на устройстве для истирания таблеток. Устройство состоит из барабана диаметром 200 мм со съемной крышкой, по внутреннему периметру которого расположены 12 лопастей под углом 20° к касательной барабана, часового механизма и электрооборудования, обеспечивающего вращение барабана со скоростью 20 об/мин.

10 таблеток, обеспыленных и взвешенных с точностью до 0,001 г, помещают в барабан, привинчивают крышку и включают устройство на 5 мин, что соответствует 100 оборотам барабана. По истечении установленного времени таблетки обеспыливают и определяют их массу с точностью до 0,001 г.

Прочность таблеток на истирание в процентах (Π) вычисляют по формуле:

$$\Pi = 100 \frac{P_{\text{нач}} - P_{\text{кон}}}{P_{\text{нач}}} \cdot 100,$$

где $P_{\text{нач}}$, $P_{\text{кон}}$ — масса таблеток до и после испытания соответственно в граммах. Форма таблеток не должна изменяться в процессе испытания.

Определение распадаемости лекарственных форм

Определение распадаемости проводят на лабораторном идентификаторе процесса распадаемости.

Лабораторный идентификатор состоит из сборной корзинки, сосуда для жидкости вместимостью 1 л, термостатического устройства, поддерживающего температуру жидкости в пределах $(37\pm 2)^{\circ}\text{C}$ и электромеханического устройства, сообщающего корзинке возвратно-поступательное движение в вертикальной плоскости при частоте 28—32 цикла в 1 мин на расстоянии не менее 50 и не более 60 мм.

Сборная корзинка состоит из 6 стеклянных трубок длиной $(77,5\pm 2,5)$ мм с внутренним диаметром 21,5 мм и толщиной стенок 2 мм.

Трубки поддерживаются в вертикальном положении двумя пластмассовыми дисками диаметром 90 мм и толщиной 6 мм с 6 отверстиями диаметром 24 мм, находящимися на равном расстоянии друг от друга и от центра диска.

К нижней поверхности нижнего диска прикрепляют проволочную сетку из нержавеющей стали с размером отверстий 2 мм, за исключением случаев, указанных в частных статьях.

Корзинка снабжена 6 направляющими пластмассовыми дисками, которые вставляются в стеклянные трубки. Общая масса диска 1,8— 2,1 г, диаметр 20 мм, высота 10 мм. Применение дисков оговаривается в частных статьях.

Для проведения испытаний отбирают 18 образцов исследуемой лекарственной формы, помещают по одному в каждую трубку, прикрепляют к верхнему диску сетку из нержавеющей стали с размером отверстий 2 мм и помещают в сосуд с водой при температуре $(37\pm 2)^{\circ}\text{C}$. Включают прибор и проводят определение в течение времени, описанного в статье для данной лекарственной формы.

Все образцы должны полностью распадаться, о чем судят по отсутствию частиц на сетке диска. Если 1 или 2 образца не распались, повторяют испытание на оставшихся 12 образцах. Не менее 16 из 18 образцов должны полностью распасться.

Растворение

Под растворением подразумевают количество действующего вещества, которое в стандартных условиях за определенное время должно перейти в раствор из твердой дозированной лекарственной формы.

Для оценки растворения используют прибор типа «Вращающаяся корзинка». Основной рабочей частью прибора является цилиндрической

формы сетчатая корзинка с отверстиями диаметром 0,25 мм, в которую помещают испытуемый образец. Допускается использование прибора, содержащего большее число корзинок.

При испытании корзинка вращается в среде растворения (объем среды растворения до 1 л) со скоростью 50—200 об/мин. В процессе определения с помощью термостата поддерживают температуру $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$. Ни одна составная часть прибора во время работы не должна вызывать вибрации.

В качестве среды растворения используют воду или другие растворители, указанные в частных статьях (растворы кислоты хлористоводородной, буферные среды с различными значениями рН и др.).

Испытуемый образец (одну таблетку или капсулу) помещают в сухую корзинку, которую опускают в среду растворения так, чтобы расстояние до дна сосуда было (20 ± 2) мм. Сосуд закрывают крышкой, затем приводят корзинку во вращение, режим которого обусловлен в частной статье или составляет 100 об/мин.

Через время, указанное в частных статьях, или через 45 мин отбирают пробу раствора, которую фильтруют через фильтр «Владипор» или «Миллипор» с диаметром пор 0,45 мкм. В фильтрате проводят количественное определение действующего вещества соответствующим аналитическим методом, приведенным в частной статье. Используемый аналитический метод должен быть достаточно точен, однако он может быть иным, чем метод, предусмотренный для количественного определения действующего вещества в лекарственной форме.

Для каждой серии лекарственной формы рассчитывают количество вещества, перешедшего в раствор (в процентах от содержания 8 таблетке или капсуле, которое принимают за 100 %), как среднее для 5 таблеток или капсул.

Если другие требования не предусмотрены в частных статьях, серия считается удовлетворительной при растворении в воде за 45 мин при режиме перемешивания 100 об/мин в среднем не менее 75 % действующего вещества от содержания в лекарственной форме.

Экстракты

Экстракты представляют собой концентрированные извлечения из лекарственного растительного сырья. Различают жидкие экстракты (*Extracta fluida*); густые экстракты (*Extracta spissa*) — вязкие массы с содержанием влаги не более 25 %; сухие экстракты (*Extracta sicca*) — сыпучие массы с содержанием влаги не более 5 %.

Степень измельчения лекарственного растительного сырья должна быть указана в частных статьях.

Для получения экстрактов могут быть использованы различные способы: мацерация (настаивание), перколяция (вытеснение), реперколяция, противоточная и циркуляционная экстракция и др.

Для экстрагирования лекарственного растительного сырья применяют воду, этиловый спирт различной концентрации и другие экстрагенты, иногда с добавлением кислот, щелочей, глицерина, хлороформа и др.

При изготовлении жидких экстрактов из одной весовой части лекарственного растительного сырья получают одну или две объемные части экстракта, если нет других указаний в частных статьях.

Полученные жидкие извлечения отстаивают при температуре не выше 10 °С до получения прозрачной жидкости не менее 2 суток и фильтруют.

Извлечения для густых и сухих экстрактов освобождают от балластных веществ осаждением спиртом, применением адсорбентов, кипячением и другими способами с последующим фильтрованием.

Очищенные извлечения сгущают выпариванием под вакуумом 10 надлежащей консистенции (густые экстракты).

Сухие экстракты получают высушиванием густых экстрактов или непосредственно из очищенной вытяжки с использованием методов, обеспечивающих максимальное сохранение действующих веществ: распыление, лиофилизация, сублимация и др.

Экстракты, содержащие действующие вещества выше норм, указанных в частных статьях, разбавляют: жидкие экстракты — соответствующим экстрагентом или одноименным экстрактом меньшей концентрации, густые экстракты — декстрином, различными сахарами (сахароза, лактоза, глюкоза, фруктоза, маннит, сорбит), патокой и др.; сухие экстракты — декстрином, сахарами, аэросилом или другими веществами, разрешенными к медицинскому применению.

Разрешается изготовление растворов густых экстрактов (*Extracta soluta*) в соотношении 1:1 в растворителе, состоящем из 6 частей воды, 3 частей глицерина и 1 части спирта. Растворы густых экстрактов применяют в двойном количестве и хранят не более 15 сут.

Методы испытания. Определяют содержание действующих веществ по методикам, указанным в частных статьях, и тяжелые металлы. Кроме того, в жидких экстрактах определяют содержание спирта (ГФ XI, вып. 1, с. 26) или плотность (ГФ XI, вып. 1, с. 24) и сухой остаток.

В густых и сухих экстрактах определяют содержание влаги.

Определение тяжелых металлов. К 1 мл жидкого экстракта или 1 г густого или сухого экстракта прибавляют 1 мл концентрированной серной кислоты, осторожно сжигают и прокаливают. Полученный остаток обрабатывают при нагревании 5 мл насыщенного раствора аммония ацетата. Фильтруют через беззольный фильтр, промывают 5 мл воды и доводят объем фильтрата до 200 мл. 10 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,01 % в препарате) (ГФ XI, вып. 1, с. 165).

Определение сухого остатка. 5 мл жидкого экстракта помещают во взвешенный бюкс, выпаривают на водяной бане и сушат 3 ч при $(102,5 + 2,5)$ °С, затем охлаждают в эксикаторе 30 мин и взвешивают.

Определение влаги. Около 0,5 г препарата (точная навеска) сушат в сушильном шкафу при $(102,5 + 2,5)$ °С в течение 5 ч, затем охлаждают в эксикаторе 30 мин и взвешивают.

Хранение. В упаковке, обеспечивающей стабильность препарата в течение указанного срока годности, и, если необходимо, в прохладном, защищенном от света месте. В процессе хранения жидких экстрактов возможно выпадение осадков.

Эмульсии

Эмульсии — однородная по внешнему виду лекарственная форма, состоящая из взаимно нерастворимых тонко диспергированных жидкостей, предназначенная для внутреннего, наружного или парентерального применения. Эмульсии, как правило, стабилизированы эмульгаторами.

Эмульсии могут быть типа масло/вода и вода/масло. Для приготовления эмульсий используют персиковое, оливковое, подсолнечное, касторовое, вазелиновое и эфирные масла, а также рыбий жир, бальзамы и другие несмешивающиеся с водой жидкости. При отсутствии обозначения масла в эмульсии используют персиковое, оливковое или подсолнечное масло. При отсутствии указаний о концентрации для приготовления 100 г эмульсии берут 10 г масла. Выбор эмульгатора и его количество зависят от природы и свойств эмульгатора и масла, а также от концентрации эмульсии.

В качестве эмульгаторов используют анионные ПАВ (мыла), неионогенные (твин-80), некоторые гидрофильные природные вещества (желатоза, пектин), полусинтетические (метилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза), синтетические (эмульгатор Т-2) и другие ПАВ и полимеры, разрешенные к медицинскому применению.

В случае необходимости в состав эмульсии вводят консерванты (нипагин, нипазол, сорбиновая кислота и др.), разрешенные к медицинскому применению.

Эмульсии готовят диспергированием эмульгатора с эмульгируемой жидкостью и водой; при необходимости эмульсии процеживают.

Лекарственные вещества вводят в состав эмульсий с учетом их физико-химических свойств; жирорастворимые вещества растворяют в маслах; водорастворимые вещества растворяют в воде; нерастворимые вещества суспендируют с готовой эмульсией.

Эмульсии для парентерального применения должны соответствовать требованиям статьи «Инъекции».

Хранение. В упаковке, обеспечивающей стабильность в течение указанного срока годности, в прохладном месте, не допуская замораживания. Перед употреблением взбалтывать.

ЖИДКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ. РАСТВОРЫ И ИХ ТЕХНОЛОГИИ.

РАСТВОРЫ (*Solutio, -onis, -ones*)

Жидкая лекарственная форма, представляющая собой гомогенную, однородную во всех частях по физико-химическим свойствам смесь, которая состоит из растворимого лекарственного вещества (одного или нескольких) и растворителя (одного или нескольких).

Растворы используют для наружного (на кожу и слизистые оболочки), энтерального (внутрь и ректально) и парэнтерального (в ткани, полости, сосуды и др.) применения. Различают простые и сложные растворы. Последние состоят из нескольких растворяемых веществ. В качестве растворителей используют различные вещества, не изменяющие действия лекарственного средства. Чаще всего в ветеринарной практике используется обычная вода (*Aqua communis, fontana*), дистиллированная (*Aqua destillata*) или дважды дистиллированная (*Aqua bidestillata*). В качестве растворителя для инъекционных растворов (*Solutiones pro injectionibus*) используется вода для инъекций (*Aqua pro injectionibus*). Обыкновенная стерильная вода, как и дистиллированная и даже дважды дистиллированная, не всегда используется для инъекций, так как в ней могут содержаться пирогенные вещества (различные соединения типа комплексных белков, полисахаридов и других компонентов убитых микробов и продуктов их

жизнедеятельности). Для получения апиrogenной воды используют аппарат АА-I, предварительно обработав воду калия перманганатом (25 г на 100 л) для окисления органических веществ, алюмо-калиевыми квасцами (50 г на 100 л) с целью удаления аммиака и динатрийфосфатом (35 г на 100 л) для перевода соляной кислоты в нелетучий натрия хлорид. Вода дистиллированная должна отвечать требованиям ГФХ (с: 73). Вода для инъекций выпускается также в ампулах и флаконах. Во всех случаях выписывания растворов без указания растворителей изготавливаются они на дистиллированной воде. Водные растворы называются *Solutio aquosa*.

Приготовление растворов. Растворы принято готовить массообъемным способом, при котором сухие вещества отвешивают на весах, а растворители отмеривают мерной посудой (мензурки, цилиндры, бюретки) до получения требуемого объема. Взвешивают также летучие жидкие и вязкие вещества, неводные растворители (кроме спирта этилового). Воду отмеривают по объему. Растворы готовят с учетом свойств и растворимости лекарственных веществ, начиная с веществ, выписанных в меньшем количестве или наиболее трудно растворимых, применяя перемешивание, подогревание, измельчение.

При растворении двух и более лекарственных веществ в первую очередь растворяют вещества, прописанные в меньшем количестве. Ядовитые и сильнодействующие вещества растворяют также в первую очередь в предварительно отмеренном количестве растворителя. Медленно растворимые вещества (квасцы, кислота борная, магния сульфат, меди сульфат, железа сульфат, натрия сульфат и др.) растирают с небольшим количеством растворителя в ступке, затем смешивают с остальным количеством.

Если в рецепте сказано «до определенного объема», то растворяемые вещества помещают в колбу или цилиндр, а воду добавляют до требуемого объема, включая эти вещества в указанный объем готовой лекарственной формы.

Rp.: *Methyleni coerulei* 1,0

Spiritus aethylici 5,0

Aquae aestillatae ad 100 ml

В мерную посуду отвешивают 1,0 г метиленовой сини, отмеривают и добавляют 5 мл 90% -ного спирта и после ее растворения доводят до 100 мл водой.

Водные растворы малорастворимых веществ, но образующих легкорастворимые комплексные соединения (раствор Люголя) готовят с использованием отдельной посуды и весов. Йод хорошо растворим в

концентрированном растворе калия йодида. В ступку кладут определенное количество калия йодида (по рецепту) и добавляют несколько капель воды, затем растворяют йод, добавляя перемешивая необходимое количество воды и процеживают во флакон.

Содержание растворенного вещества в растворе выражают концентрацией (его весовым или объемным количеством в 100 частях раствора). Например: 1 %-ный раствор - 1,0 г растворенного вещества в 100 мл раствора, 10 %-ный - 10,0 г в 100 мл и т. п.

То же самое выражают отношением, т. е. содержанием весовой части вещества в указанном объеме раствора (крепость), например 1 : 10 - 1 г вещества и растворителя до получения 10 мл раствора, то же соответственно 1 : 100 и др. При изготовлении спиртовых растворов под процентным содержанием подразумевают объемный процент.

Если количество лекарственного вещества не превышает 5 %, его взвешивают и растворяют в 100 объемах (мл) растворителя, пренебрегая объемом раствора, так как считают это изменение незначительным, не превышающим допустимые отклонения. Если количество растворяемого вещества превышает 5 %, его взвешивают, помещают в цилиндр или мерную колбу и доливают растворитель до требуемого объема.

При изготовлении ряда растворов пользуются специальными коэффициентами увеличения объема водных растворов при растворении 1 г вещества (табл. 4). Например: коэффициент увеличения объема магния сульфата равен 0,50, нам необходимо приготовить 500 мл 20%-ного раствора. При растворении 100 г магния сульфата объем раствора увеличится на $0,50 \times 100 = 50$ мл, а требуемый объем воды составит: $500 - (0,50 \times 100) = 450$ мл.

Таблица 4

1. Коэффициенты увеличения объема лекарственных веществ (КУО) и плотности растворов

Лекарственное вещество	КУО мг/г	Концентрация раствора, %	Плотность раствора, кг/м ³
Амидопирин	0,9	5	1,0032
Аммония хлорид	-	20	1,0551
Анальгин	0,68	-	-
Антипирин	0,85	-	-
Барбитал-натрий	0,64	10	1,0350

Гексаметиленetetрамин	0,78	10	1,0212
Глюкоза	0,64	50	1,1857
Калия бромид	0,27	20	1,1438
Калия йодид	0,25	20	1,1478
Кальция хлорид	0,58	50	1,2066
Кодеина фосфат	-	10	1,0321
Кофеин бензоат натрия	0,65	10	1,0341
Магния сульфат	0,50	50	1,2206
Натрия бензоат	0,60	10	1,0381
Натрия бромид	0,29	20	1,1488
Натрия гидрокарбонат	0,3	5	1,0331
Натрия салицилат	0,59	10	1,0301
Натрия хлорид	0,33	-	-
Хлоралгидрат	0,57	20	1,0860

Перечисление концентрации растворов и смесей. Обозначения концентраций растворов или смесей, т. е. процентного содержания лекарственного вещества в них проводится различными способами, равнозначные которых легко установить, пользуясь нижеприведенной таблицей 2.

При изготовлении растворов меньшей концентрации из готовых растворов крепкой концентрации требуется рассчитать дополнительное количество воды, необходимое для разбавления, по формуле:

$$X = \frac{A \cdot (C - B)}{B} ,$$

Где X – количество воды необходимое для разбавления
приготовленного
раствора, мл;

A – объем имеющегося приготовленного раствора, мл;

B - требуемая концентрация раствора, %;

C - фактическая концентрация имеющегося раствора, %.

Например, надо приготовить 20% - ный раствор гексаметилен-тетрамина из имеющихся 100 мл 40%-ного раствора

$$X = \frac{100 \cdot (40 - 20)}{20} = 100 \text{ мл}$$

К имеющимся 100 мл 40%-ного раствора необходимо добавить 100 мл

воды, чтобы получить 20%-ный раствор.

Проверяют расчет: к 100 мл. 40%-ного раствора добавили 100 мл воды, общий объем составил 200 мл с содержанием в нем 40,0 г вещества. Отсюда:

$$\begin{array}{l} 200 \text{ мл} - 40 \text{ г} \\ 100 \text{ мл} - x \end{array}$$

$$X = \frac{100 \cdot 40}{200} = 20\%$$

Таблица5

Перечисления концентраций растворов и смесей

Процентное содержание	Соотношение	Отношение вещества и растворителя	Процентное содержание	Соотношение	Отношение вещества растворителя (разбавителя)
1	1:100	1 +99	30	01:03,3	1+2,3
2	1:50	1+49	33,3	1:03	1+2
3	01:33,3	1 +32,3	35	01:02,9	1+ 1,86
4	1:25	1 +24	40	01:02,5	2+3
5	1:20	1+ 19	50	1:02	1+1
6	01:16,7	1 +15,7	60	3:05	3+2
7	01:14,3	1+ 13,3	66,7	2:03	2+1
8	01:12,5	1+11,5	70	7:10	7+3
9	01:11,1	1+10,1	75	3:04	3+1
10	1:10	1+9	80	4:05	4+1
12	01:08,3	1 +7,3	83,3	5:06	5+1
15	01:06,7	1 +5,7	85,7	6:07	6+1
16	01:06,2	1+5,25	87,5	7:08	7+1
18	01:05,6	1+4,6	90	9:10	9+1
20	1:05	1+4	95	19:20	19+1
25	1:04	1+3	100	-	-

Стабилизация растворов для инъекций. Для обеспечения стойкости растворов и во избежание разложения растворенных лекарственных веществ и других процессов, влияющих на качество, применяют стабилизаторы. При этом учитывается следующее:

- соли слабых оснований и сильных кислот (чаще всего соли

алкалоидов и синтетических азотистых оснований) могут гидролизироваться и давать слабокислую реакцию с образованием слабо диссоциированных оснований и сильно диссоциированных кислот. Кроме того, нагревание таких растворов и хранение в щелочном стекле приводит также к сдвигу равновесия вправо за счет выделения щелочи стеклом и обогащения их мало диссоциированными основаниями, что приводит к повышению pH. Плохо растворимые в воде основания алкалоидов при этом могут выпадать в осадок. Атропина сульфат, скополамина гидробромид, пилокарпина гидрохлорид, физостигмина салицилат, новокаин и синтетические препараты со сложными эфирными и лактонными группировками при нагревании в щелочном и нейтральном стекле в результате частичного гидролиза могут изменять свои фармакологические свойства. Растворы таких веществ стабилизируют добавлением децинормального (0,1 н.) раствора хлористоводородной кислоты из расчета 1 мл на 100 мл раствора, что создает необходимую концентрацию водородных ионов;

- соли сильных оснований и слабых кислот стабилизируют добавлением щелочи, что подавляет гидролиз. Натрия нитрит стабилизируют 0,1 н. раствором NaOH из расчета 0,2 мл на 100 мл раствора, растворы натрия тиосульфата - добавлением гидрокарбоната натрия из расчета 2 г на 100 мл, кофеин бензоат натрия - добавляя 0,4 мл 0,1 н NaOH на 100 мл;

- растворы легкоокисляющихся веществ стабилизируют антиоксидантами.

Так, растворы аскорбиновой кислоты стабилизируют добавлением безводного натрия бисульфита 0,2 % и стерилизуют при 100 С - 15 мин, используя воду, насыщенную углекислотой.

Аминазин в растворах стабилизируют добавлением 0,1 г сульфита или метабисульфита натрия на 100 мл, растворы стрептоцида - сульфитом натрия - 0,2 г на 100 мл. Растворы глюкозы получают устойчивость при хранении после предварительной обработки активированным углем (0,4 %), стерилизацией при 100 С текучим паром 60 мин и стабилизацией хлоридом натрия 0,26 г на 1 л и 0,1 н. HCl до pH 3,0-4,0. При необходимости частого изготовления раствора глюкозы стабилизатор можно готовить заранее по такой прописи: натрия хлорида 5,2 г, кислоты хлористоводородной разведенной 4,4 мл, воды дистиллированной для инъекций до 1000 мл. Такого стабилизатора добавляют 5 % к растворам глюкозы, независимо от их концентрации. Их стерилизуют при 100 С в течение 60 мин или 5~7 мин при 121 С..

Для стабилизации растворов новокаина используют следующие приемы и средства: 1-2%-ные растворы стабилизируют децинормальным

раствором хлористоводородной кислоты из расчета 9 мл на 1000 мл раствора; 0,5%-ный раствор - 4 мл на 1000 мл; 0,25%-ный - 3 мл на 1000 мл. Раствор новокаина 5%-ной концентрации готовят асептически в максимально стерильных условиях, предварительно простерилизовав порошок новокаина в сушильном шкафу при 120 С в течение 2 ч. Стабилизируют 0,1 н. HCL из расчета 10 мл на 1 л раствора или добавляют 0,02 % лимонной кислоты. Растворы применяют после охлаждения, когда растворится выделяющаяся при стерилизации углекислота.

Растворы натрия гидрокарбоната для инъекций 3-5%-ной концентрации рекомендуют (ГФХ) стерилизовать во флаконах из нейтрального стекла текучим паром при 100 С в течение 30 мин или при 120 С - 8-12 мин. При этом стабилизаторы не используют.

При стерилизации растворов гидрокарбоната натрия возможно образование осадка в результате взаимодействия продуктов гидролиза его с примесями кальциевых и магниевых солей. Используют натрия гидрокарбонат марки х. ч. или ч. д. а. (ГОСТ 4201-79), медленно растворяя его в воде при комнатной температуре.

Механическая очистка (фильтрование или процеживание) растворов проводится с помощью стеклянной воронки и ватного, марлевого, ватно-марлевого тампона, фланели, бумажного или стеклянного фильтра, который подготавливают заранее.

Ватные тампоны готовят из длиноволокнистой (хирургической или глазной) гигроскопической ваты, марлевые - из марли, сложенной в четыре слоя. Бумажные фильтры готовят из фильтровальной бумаги, нарезаая ее квадратными кусками требуемого размера (по размерам воронок). Нарезанные куски перегибают пополам дважды до получения квадрата в два слоя бумаги. Каждую половину перегибают пополам в одну и другую сторону по диагонали до получения треугольника, а затем еще раз пополам в одну и другую сторону. Получается сложенный, гармошкой треугольник, который обрезают по основанию, расправляют до получения гофрированного складчатого фильтра, который вставляют в воронку на 2-3 мм ниже ее краев, предварительно подложив под него кусочек ваты. Фильтр несколько раз промывают дистиллированной водой, затем воронку вставляют в горлышко флакона(склянки и т. п.) с таким расчетом, чтобы из нее мог свободно выходить воздух при наполнении. При этом можно, вставлять прокладку (из бумаги) между горлышком и воронкой, следя, чтобы она не упала в флакон.

Растворы окислителей (калия перманганат, серебра нитрат), красителей, алкалоидов, солей тяжелых металлов, адсорбирующихся фильтрами, очищают (фильтруют) стеклянными фильтрами (№ 1-4) в виде

воронок с пористыми перегородками. Для такого фильтрования необходим вакуум, который создается водоструйными насосами, электроотсасывателем или специальной установкой.

Очищенный процеживанием или фильтрованием раствор проверяют на отсутствие механических загрязнений, переворачивая склянку вверх дном и просматривая жидкость в проходящем свете. При наличии загрязнений фильтрацию повторяют более тщательно

Стерилизация (обеспложивание растворов, посуды и т. п. от жизнеспособной микрофлоры и ее спор) может проводиться путем нагревания горячим воздухом в сушильных шкафах при 180 С в течение 20-60 мин или при 200 С - 10-30 мин, а также нагреванием насыщенным паром в автоклавах при 119-121 С (9,8-10,78 Па) в течение 10-15 мин или при 110 С (4,90 Па) в течение 30-60 мин. Используют также способ тиндализации - нагревание в водяной бане при 60-65 С в течение 1 ч пять раз при 70-80 С три раза через каждые 24 ч.

Растворы для инъекций из термоустойчивых лекарственных веществ надо стерилизовать с учетом их объема в сосуде емкостью до 100 мл - 8 мин, 101-500 мл - 9-12 мин, 501-1000 мл 12-15 мин при 119-121 С.

Растворы для инъекций из термолабильных веществ стерилизуют при 110 С (4,90 Па) текучим паром в автоклавах или аптечных стерилизаторах при объеме до 100 мл - 30 мин, 101 - 500 мл - 45, 501-1000 мл - 60 мин.

При изготовлении асептических растворов к ним добавляют консерванты - 0,5 % фенола или 0,3 % трикрезола и нагревают на водяной бане при 80 С в течение 30 мин, а из лекарственных средств, не выдерживающих тепловой обработки, препарат готовят строго асептически, без нагревания на водяной бане.

Растительные и минеральные масла, а также вазелин и ланолин стерилизуют частями массой 100-500 г горячим воздухом при 180-200 С в сушильных шкафах в течение 15-30 мин.

Термостойкие порошкообразные лекарственные вещества стерилизуют таким же способом, учитывая их массу и устойчивость к температуре: масса до 25 г - 30 мин при 180 С или 10 мин при 200 С, 25-100 г - 40 мин при 180 С или 20 мин при 200 С, 101 - 200 г - 60 мин при 180 С или 30 мин при 200 С.

Бумажные фильтры, салфетки, ватные тампоны и т. д. укладывают в биксы и автоклавируют при 121 С (10,78 Па) 45 мин, при таком же режиме стерилизуют мерную посуду или выдерживают ее в сушильных шкафах при 180 С 60 мин.

Растворы желательно стерилизовать не позже 1-1,5 ч после изготовления, объемом не более 1 л.

Мытье посуды и ее стерилизация. Посуду для растворов, а также других лекарственных форм предварительно очищают от механических загрязнений и остатков лекарственных средств, замачивают на 25 мин в горячих (50-60 С) растворах моющих средств, сильно загрязненную посуду можно выдерживать в них и более 2-3 ч. Моют ее с помощью ершика, затем ополаскивают не менее трех раз проточной водопроводной и дистиллированной водой. Стерилизуют в сушильных шкафах при 180 С в течение часа или автоклавируют при 121 С (10,78 Па) 45 мин. Стерильную посуду закрывают стерильными пробками и используют в течение 24 ч. Для укупорки растворов используют пробки из силиконовой резины, натурального и бутилового каучука после предварительного мытья в растворах моющих средств («Лотос», «Астра») не ниже 0,5%-ной концентрации в течение 3 мин, промывают не менее пяти раз водопроводной водой и ополаскивают дистиллированной водой. Затем кипятят 30 мин в 1 %-ном растворе натрия гидрокарбоната, промывают, ополаскивают и заливают дистиллятом, автоклавируют 1 ч (для удаления из них серы, цинка, тиурама и др.). После этого промывают в дистиллированной воде, опять автоклавируют и хранят до трех суток в биксах. Бывшие в употреблении пробки моют, два раза кипятят в дистиллированной воде (по 20 мин, сменяя воду), стерилизуют и используют.

Чистоту вымытой посуды проверяют используя красящий раствор, который готовят по следующей прописи: 70 мл 90%-ного этилового спирта подогревают до 60 С и растворяют в нем по 0,2 г краски судан III и метиленового синего, добавляют 10 мл 20-25%-ного водного раствора аммиака и 20 мл дистиллированной воды. Раствор годен в течение 6 мес.

Поверхность чистой сухой посуды смачивают 3-5 мл раствора в течение 10 с и смывают обильной струей воды. Если на поверхности не остается желтых пятен и подтеков, посуда соответствует первой степени чистоты.

Приготовление инъекционных растворов асептическим способом. Растворы для инъекций готовят придерживаясь правил асептики (максимально ограничивая их возможное загрязнение микрофлорой) не зависимо от того, будут ли они подвергаться стерилизации в дальнейшем или нет. Особого внимания требуют растворы из веществ, не подлежащих тепловой стерилизации (адреналина гидрохлорид, норадреналина гидрохлорид, апоморфина гидрохлорид, барбитал натрия, физостигмина салицилат, аминазин, гексаметиленetetрамин, дитразин и др.). в таких же условиях готовят все лекарственные средства, применяющиеся для лечения болезней глаз, лекарственные формы с антибиотиками.

С этой целью соблюдают максимальную чистоту в помещениях, применяют стерильную посуду и стерильные растворители, работают в стерильной спецодежде с марлевой повязкой, закрывающей нос и рот, тщательно моют руки.

Лекарственные препараты, из которых готовят растворы асептическим способом, должны храниться в стерильной посуде, закрытой притертыми пробками, и отвечать требованиям фармакопеи. .

Растворы готовят массо-объемным способом по общепринятой технологической схеме, пользуясь мерной посудой и учитывая коэффициенты увеличения объема при растворении сухих лекарственных веществ. Тщательно следят за отсутствием механических примесей в веществе, растворителе и готовом растворе, проверяют их физико-химические свойства и обеспечивают надлежащую фильтрацию.

Для приготовления водных растворов для инъекций используют апиrogenную воду.

Изотонирование растворов для инъекций. Изотоническими называют растворы, имеющие осмотическое давление равное таковому в плазме крови, а также в слезной, спинномозговой жидкости, т. е. 72,52 Па. Поэтому инъеклируемые растворы лекарственных веществ должны иметь аналогичное осмотическое давление, чтобы не нарушалось осмотическое равновесие в организме, что чревато тяжелыми последствиями. Например, при введении в кровь растворов с большим осмотическим давлением (гипертонических) жидкость из эритроцитов вследствие разности осмотического давления выйдет в плазму и проявится плазмолиз - эритроциты сморщатся. А если ввести раствор с меньшим осмотическим давлением (гипотонический), то жидкость будет устремлена в эритроциты, они разбухнут и могут лопнуть.

Поэтому при инъекциях лекарственных веществ растворы их должны быть изотоническими. Изотоничность проверяют по специальной методике. В ГФХ приведены изотонические эквиваленты лекарственных веществ по хлориду натрия. Изотоническим эквивалентом по натрия хлориду называется количество NaCl, создающее в одинаковых условиях осмотическое давление, равное осмотическому давлению 1 г данного препарата. Используя данные коэффициенты можно изотонировать растворы лекарственных веществ для инъекций (табл. 3).

Например, 1 г гексаметилентетрамина по своему осмотическому эффекту эквивалентен 0,225 натрия хлорида. Это значит, что эти вещества в указанных количествах изотонируют одинаковые объемы водного раствора. И если гексаметилен тетрамин назначен в определенной дозе и концентрации для инъекций, то приготовленный раствор можно изотонировать натрия

хлоридом. Так, если назначен раствор гексаметилентетрамина 3%-ной концентрации в количестве 200 мл, то расчет ведут следующим образом: для приготовления 200 мл одного хлорида натрия (изотонического раствора) понадобилось 0,9 г (на 100 мл) *2= 1,8 г, а входящие в 200 мл раствора 6 г гексаметилентетрамина эквивалентны 1,35 г NaCl:

$$\begin{array}{rcl} 1,0 - 0,225 & & \\ 6,0 - x & x = 1,35 \end{array}$$

Следовательно, натрия хлорида надо добавить 1,8-1,35 = 0,45 г на 200 мл 3%-ного раствора гексаметилентетрамина. Если проверить изотоничность гексаметилентетрамина, то $0,29 \times 140 = 40,6$ г, отсюда изотоническая концентрация его равна:

$$\begin{array}{rcl} 1000 - 40,6 & & \\ 100 - x & x = 4,06 \% \sim 4\% \end{array}$$

Если., например, нам необходимо ввести 100 мл изотонического раствора кальция хлорида, то пользуясь ранееприведенной таблицей 2 мы определяем, что:

$$\begin{array}{rcl} 1 \text{ г CaCl}_2 \text{ эквивалентен } 0,36 \text{ г NaCl} & & \\ \times 2 - 0,9 \text{ г} & x = 2,5 \text{ г.} \end{array}$$

Следовательно, изотоническая концентрация CaCl₂ будет равна 2,5 %. Дозы сильнодействующих и ядовитых веществ в водных растворах и жидкостях проверяют следующим образом:

Rp.: Coffeini - natrii benzoatis 25,0
Aquae pro injectionibus ad 125,0
M.f. solutio sterilisata
D.S. Подкожно, по 25 мл каждому животному

Проверяют количество приемов, в данном случае количество животных, каждому из которых необходимо ввести 25 мл раствора (125 : 25= 5). Доза кофеина на одно животное будет равна 25 : 5 = 5,0, следовательно, в рецепте она не завышена и можно готовить раствор. Особое внимание обращают на те рецепты, в которых лекарство будет назначаться больному животному условной мерой (ложкой, стаканом и др.).

Rp.: Codeini phosphatis 0,3
Kalii bromidi 7,5
Aquae destillatae 300 ml
M.D.S. Внутреннее. По одной ложке три раза в сутки.

В данном случае проверяем дозу выписанного кодеина фосфата на

один прием, рассчитывая количество приемов, исходя из того, что в столовой ложке содержится 15 мл водной жидкости ($300: 15=20$). При этом доза кодеина фосфата на один прием составит: $0,3: 20=0,015$, что соответствует истине и в таком случае можно изготовить и отпустить лекарство.

СОСТАВ, СТАБИЛИЗАЦИЯ, ПРИГОТОВЛЕНИЕ И

СТЕРИЛИЗАЦИЯ РАСТВОРОВ. КОЛЛОИДНЫЕ, МАСЛЯНЫЕ, СПИРТОВЫЕ РАСТВОРЫ.

Раствор анальгина 25%-ный или 50%-ный для инъекций: анальгина 25,0 г или 50,0 г, воды для инъекций до 100 мл. Стерилизация при 100 С - 30 мин или при 121 С - 8 мин, pH - 6,0-7,5.

Раствор апоморфина гидрохлорида 1 % для подкожных инъекций: апоморфина гидрохлорида 1,0 г, раствора кислоты хлористоводородной (HCl) 0,1 н. 1 мл, воды для инъекций до 100 мл. Готовят асептически перед применением. Раствор должен быть прозрачным бесцветным или со слегка зеленоватым оттенком. Хранят по списку А в темном месте.

Раствор атропина сульфата 0,1 или 0,05%-ный: атропина сульфата 0,1 или 0,05 г, децинормального раствора HCl 1 мл, воды для инъекций до 100 мл. Стерилизация при 100 С - 30 мин (121 С - 8 мин). Раствор должен быть прозрачным, бесцветным с pH 3,0-4,5. Хранение по списку А.

Раствор кислоты аскорбиновой 5%: кислоты аскорбиновой 5,0 г, натрия гидрокарбоната 2,4, натрия метабисульфита 0,1 или сульфита 0,2 г, воды для инъекций до 100,0 мл, pH 6,0-7,0. Стерилизация при 100 С - 15 мин. Хранить в темном прохладном месте не более семи дней.

Раствор гексаметилентетрамина 40%-ный: гексаметилентетрамина (уротропина) 40,0 г, воды для инъекций до 100 мл, pH 7,8-8,2. Готовят асептически, хранят при комнатной температуре.

Растворы глюкозы 5, 10, 20, 40%-ные: глюкозы безводный соответственно 50; 100; 200; 400 г; воды для инъекций до 1 л; децинормального раствора кислоты соляной до pH 3,0-4,1 (около 5 мл). Стерилизуют при 100°C-60 мин (121 °C-8-15 мин). Раствор должен быть прозрачным бесцветным или со слегка желтоватым оттенком. Используют для внутривенных инъекций (5%-ный можно вводить подкожно). Хранят при комнатной температуре.

Раствор глюкозы 40%-ный с аскорбиновой кислотой (0,1 %-ный): глюкозы безводной 400,0 г; кислоты аскорбиновой 10,0; натрия гидрокарбоната 6,0; натрия метабисульфита 2,0 г; воды для инъекций до 1 л. Стерилизация при 100С - 30 мин. Внешний вид и условия хранения такие же как растворов глюкозы.

Раствор метиленовой сини 1%-ный на 25%-ном растворе глюкозы (хромосмон): глюкозы безводной 250,0 г, метиленового синего для инъекций 10,0 г, воды для инъекций до 1 л. Стерилизация при 100 С - 60 мин; pH - 3,0-4,5. Жидкость темно-синего цвета, хранят в темном прохладном месте.

Раствор дикаина 0,1; 0,25; 0,3; 1; 2%-ный: дикаина соответственно 0,1;

0,25; 0,3; 1,0; 2,0 г; децинормального раствора кислоты хлористоводородной 1 мл, воды для инъекций до 100 мл. Стерилизация при 100С - 30 мин. Хранение по списку А.

Раствор димедрола 1%-ный: димедрола 1,0 г; воды для инъекций до 100 мл; рН - 5,0-6,5. Хранение по списку Б в темном месте.

Раствор дитилина 1%-ный: дитилина 1,0 г; воды для инъекций до 100 мл. Стерилизация при 100 С - 30 мин, рН - 5,25-6,2. Хранение по списку А.

Раствор кислоты никотиновой 1%-ный: кислоты никотиновой 1,0, натрия гидрокарбоната 0,7, воды для инъекций до 100 мл. Стерилизация при 100 С - 30 мин (121 С - 8 мин), рН=5,0-7,0. Прозрачная бесцветная жидкость. Хранение при обычных условиях.

Раствор левомецетина 0,2%-ный: левомецетина 2,0 г; натрия хлорида 9,0 г; воды для инъекций до 1 л. Стерилизация при 100 С - 30 мин, рН -5,4-5,7. Бесцветная прозрачная жидкость. Хранение в обычных условиях.

Раствор магния сульфата 20; 25%-ный: магния сульфата соответственно 20,0; 25,0 г; воды для инъекций до 1 л. Стерилизация при 100 С - 30 мин, рН=6,2-8,0. Хранение при комнатной температуре.

Раствор натрия бромида 5; 10; 20% -ный: натрия бромида соответственно 5,0; 10,0; 20,0 г; воды для инъекций до 100,0 мл. Стерилизация при 121 С - 8-12 мин, рН = 6,0-7,0. Хранение в темном прохладном месте. Бесцветная прозрачная жидкость для внутривенных инъекций.

Раствор натрия гидрокарбоната 3; 5; 7%-ный: натрия гидрокарбоната соответственно 30,0; 50,0; 70,0 г (х. ч. или ч. д. а., ГОСТ 4201-66), воды для инъекций до 1 л. Стерилизация при 100 С - 30 мин (121 С - 8 мин) в герметически закрытых флаконах из нейтрального стекла, рН=8,1-8,6. В качестве стабилизатора можно добавлять трилон Б 0,2-0,3 г на 1 л. Применяется внутривенно.

Раствор натрия йодида 5; 10; 20%-ный: натрия йодид соответственно 50; 100; 200 г; воды для инъекций до 1 л. Стерилизация при 100 С - 30 мин (121 С - 8 мин). Прозрачная бесцветная жидкость, рН=6,0-8,0. Применяется внутривенно. Хранение в темном прохладном месте.

Раствор ихтиола 10%-ный: ихтиола 100,0 г, воды для инъекций до 1 л. Стерилизация при 100 С - 30. мин (121 С - 8 мин). По внешнему виду - темно-бурая жидкость, рН=5,9-6,2. Хранить в обычных условиях.

Раствор калия хлорида 0,25; 0,5; 1%-ный: калия хлорида соответственно 2,5; 5; 10 г; раствора глюкозы 5%-ного или физиологического (0,9%-ного) раствора NaCl до 1 л. Стерилизация при 121 С - 8 мин. Прозрачная бесцветная жидкость, рН = 6,0-8,0. Раствор кальция глюконата 10%-ный: кальция глюконата 100,0 г; воды для инъекций до 1 л.

Стерилизация при 110 С 60 мин (121 С - 8 мин); pH=6,0-7,5. Прозрачная бесцветная жидкость. Хранение при комнатной температуре. Раствор кальция хлорида 10%-ный: кальция хлорида 100,0 г, воды для инъекций до 1 л. Стерилизация при 100 С - 30 мин (121 С - 8 мин), pH=5,5-7,0 (120 С - 15-20 мин). Прозрачная бесцветная жидкость, хранение при комнатной температуре. Для строго внутривенных инъекций.

Раствор кислоты борной 2%: кислоты борной 20,0 г; воды для инъекций до 1 л. Стерилизация при 119-121 С - 8-12 мин. Прозрачная бесцветная жидкость, используется для промывания глаз и в виде глазных капель. Хранение в обычных условиях.

Раствор кофеина - бензоата натрия 10; 20%-ный: кофеина-бензоата натрия, соответственно 100,0; 200,0 г; воды для инъекций до 1 л; децинормального раствора NaOH 4 мл. Стерилизация при 100 С - 30 мин, pH = 6,8-8,5. Прозрачная бесцветная жидкость, хранение по списку Б

Растворы кислоты хлористоводородной. Фармакопея (ГФХ) различает Acidum hydrochloricum 25%-ная (25%-ный раствор газа HCl в воде), Acidum hydrochloricum dilutum (8,3% раствор HCl в воде). Если в рецепте выписано Acidum hydrochloricum без указания концентрации, то отпускают Acidum hydrochloricum dilutum. Если прописан раствор соляной кислоты и не указано, что это Acidum hydrochloricum dilutum, то при расчетах берут Acidum hydrochloricum dilutum, принимая ее за единицу(100 %).

Например: Rp.: Solutionis Acidi hydrochlorici 3 % - 200,0
D.S

Для приготовления надо взять 6 мл Acidum hydrochloricum dilutum (8,3 %) и довести объем до 200 мл.

Раствор формальдегида (ГФХ, с. 619) - водный раствор формальдегида, содержащий его 36,5-37,5 % (формалин). Если в рецепте выписан раствор (формалин) другой концентрации, то для его приготовления исходный препарат (36,5-37,5 %) принимают за единицу (100 %). Если прописан не раствор формалин а раствор формальдегида определенной концентрации, то в расчетах учитывают фактическое содержание формальдегида в формалине как исходном препарате.

Например: Rp.: Solutionis Formalini 3 % - 200,0.

Для приготовления берут 194 мл Aqua destillata и 6 мл формалина.

Rp.: Sol..Formaldehydi 3 % - 200,0.

Для приготовления рассчитывают необходимое количество формалина с учетом фактической концентрации в нем формальдегида. Если она составляет, например 36 %, то:

36 - 100

6-х

$$x = \frac{600}{36} = 16,6 \text{ мл}$$

Следовательно, к 183,4 мл Aqua destillata добавляют 16,6 мл формалина.

Раствор перекиси водорода (ГФХ, с. 621) - водный раствор содержащий 2,7-3,3 % газа H_2O_2 Если в рецепте прописан раствор перекиси водорода без указания концентрации, отпускают 3%-ный, а если она указана, то требуемый раствор готовят из пергидроля, исходя из фактического содержания в нем перекиси водорода.

Например:

Rp.: Sol. Hydrogenii peroxidi 10,0,

то отпускают 3%-ный.

Rp.: Sol. Hydrogenii peroxidi 2 % - 100,0.

Для приготовления берут: 100 – 30

$$X - 2 \quad x = 66,6$$

пергидроля. Или 100 - 3

$$x - 2$$

где $x=66,6$ мл 3%-ной перекиси водорода.

Rp.: Sol. Perhydroli 3 % - 200,0.

Пергидроль - 30%-ный раствор газа H_2O_2 в воде и как исходный препарат принимается за единицу (100 %). Для приготовления берут его 6 мл и Aqua destillata 194 мл.

Раствор аммиака. Фармакопейным считается 10%-ный раствор. Если прописан раствор аммиака другой концентрации, то при расчетах исходят из фактического содержания аммиака в препарате.

Например: Rp.: Sol. Ammonii caustici 6 % - 200,0.

Для приготовления надо взять: 10 - 100

$$12 - x \quad x = 120 \text{ мл,}$$

т. е. берут 120 мл 10%-ного раствора аммиака.

Растворы кислоты уксусной готовят, исходя из фактической концентрации CH_3COOH . Например:

Rp.: Solutionis Acidi acetici 7 % - 100,0.

Если имеется 80%-ная, то: 80 - 100

$$7 - x, \quad \text{где } x=8,8 \text{ мл.}$$

Раствор желатина. Желатин - продукт частичного гидролиза коллагена из соединительной ткани, набухающий в холодной и растворяющийся в горячей воде. Для приготовления на первом этапе его поглощается вода (набухание) и объем увеличивается в 10-15 раз (ограниченное набухание), затем в горячей воде идет неограниченное набухание. Готовят чаще всего

10%-ные растворы.

Например: Rp.: Sol. Gelatinae 10 % - 200,0.

Взвешивают 20,0 г желатина, заливают 80 мл (четыrehкратным количеством) холодной воды и оставляют для набухания на 1,5-2 ч. Затем доливают остальное количество воды и нагревают на водяной бане при 40-50 С до полного растворения, фильтруют.

Раствор пепсина готовят, избегая контакта с сильной соляной кислотой, чем предупреждается инактивация его ферментных свойств. Если, например, в рецепте будет прописано пепсина 4,0 г, раствора кислоты хлористоводородной 2%-ной - 400,0 мл, то готовить его следует таким образом: взвесить 4,0 г пепсина, приготовить 80 мл соляной кислоты 1 : 10, отмерить 320 мл воды дистиллированной. В сосуд для приготовления раствора влить воду, добавить раствор соляной кислоты, смешать, внести пепсин и растворить его. Профильтровать в склянку через ватный фильтр, смоченный горячей водой.

Растворы метилцеллюлозы. Метил целлюлоза – метиловый эфир целлюлозы в виде волокнистых хлопьев бело-желтоватого цвета, растворима только в холодной воде. Для приготовления раствора взвешивают необходимое количество метилцеллюлозы, добавляют 0,2-0,5 части горячей (80-90 С) воды и остальное количество холодной воды. Перемешивают до полного растворения, которое идет интенсивнее, если раствор поместить в холодильник, лед, снег. При нагревании раствора свыше 50 С возможна коагуляция, исчезающая при охлаждении.

Растворы поливинилпирролидина. Белый, слегка желтоватый порошок со слабым специфическим запахом, легко растворим в воде и 95-ном спирте. Среднемолекулярный пировинилпирролидин - зернистый бело-желтоватый порошок без запаха, растворим в воде, медленно в спирте.

Поливиниловый спирт - белый, слегка желтоватый порошок с молекулярной массой 10 000-40 000 и более, растворим в воде при нагревании.

Коллоидные растворы. В ветеринарной практике наиболее часто используют растворы защищенных коллоидов - ихтиола, колларгола, протаргола.

Колларгол - это коллоидное серебро, защищенное продуктами гидролиза белка в виде синевато-черных или зеленоватых пластинок с металлическим блеском. При приготовлении его растворов навеску помещают в фарфоровую ступку, заливают небольшим количеством воды и растирают, затем добавляют остальное количество воды, перемешивают. Раствор фильтруют через ватный фильтр.

Протаргол - коллоидная окись серебра, защищенная продуктами гидролиза белка. Коричневый, без запаха, слабо горького вяжущего вкуса порошок. В склянку вливают требуемое количество воды, на ее поверхность всыпают навеску протаргола и оставляют на 10-15 мин (до растворения) без взбалтывания. Процеживают через ватный тампон в флаконы из темного стекла.

Имеются рецепты различных физиологических растворов, содержащих важнейшие ионы в изотонических соотношениях, равных сыворотке крови (табл. 4). Цифры указаны в граммах, количество которых необходимо брать на 1 л дистиллированной воды.

Масляные растворы (Solutiones oleosa). При изготовлении масляных растворов предварительно стерилизуют масло в герметических склянках, колбах при температуре 120 С в течение 2 ч в паровом стерилизаторе или сухим горячим воздухом в сушильном шкафу при 180 С 30 мин или при 200 С 15 мин. Теплые растворы фильтруют через стерильные бумажные фильтры, вложенные в стерильные стеклянные воронки. Для приготовления инъекционных растворов лучше использовать оливковое масло.

Спиртовые растворы - Solutiones spirituosae. В качестве растворителя для многих лекарственных веществ используется спирт этиловый - Spiritus aethylicus (ГФХ). Бесцветная прозрачная жидкость с характерным запахом и жгучим вкусом. Удельный вес 0,8 г. При смешивании с водой дает уменьшение общего объема смеси (контракция), определяемое по специальным справочным таблицам (ГФХ), регламентирующим также перевод весовых процентов содержания спирта в объемные и наоборот. Содержание этилового спирта в его растворах определяют по ГОСТ 3639-61 металлическими или стеклянными спиртометрами. Фармакопея различает 95; 90; 70 и 40%-ный спирт. Если концентрация спирта не обозначена, то применяют 90%-ный спирт, за исключением отдельных случаев приготовления спиртовых растворов по стандартным прописям.

При изготовлении спиртовых растворов часто спирт высокой концентрации приходится разбавлять водой. При этом используют два способа: по объему и по массе.

Для приготовления водно-спиртовых растворов по объему удобно пользоваться следующей формулой:

$$X = \frac{V}{a}$$

где x - необходимое количество по объему (мл) исходного (имеющегося крепкого) спирта; V - количество спирта требуемой

концентрации, мл; а - концентрация крепкого спирта, об. %; в - требуемая концентрация, об. %.

Пример: Надо получить из имеющегося 95%-ного спирта 150 мл 60%-ного спирта для обработки рук хирурга. Пользуясь формулой, расчет ведем следующим образом:

$$X = 150 * \frac{60 \text{ об.}\%}{95 \text{ об.}\%} = 94,74$$

Отмериваем 94,74. мл 95%-ного спирта в мерный цилиндр и доливаем дистиллированной водой до 150 мл. Но нельзя доливать количество воды, рассчитанное таким способом: $150 - 94,74 = 55,26$, т. к. это не будет соответствовать истине в связи с контракцией. Точное количество воды можно рассчитать, пользуясь алкоголеметрическими таблицами (ГФХ). Для внутривенных инъекций часто используют спирт не выше 33%-ной концентрации. Для расчетов можно привести следующий пример: сколько необходимо взять 96,6%-ного спирта, чтобы приготовить 500 мл 32%-ного спирта:

$$X = \frac{a}{b} = \frac{500}{\frac{32\%}{96,6\%}} = 165,63$$

Т.е.. необходимо взять 165,63 мл 96,6%-ного спирта и довести водой до 500 мл.

В некоторых случаях спиртовые растворы готовят с учетом требований нормативной документации к концентрации спирта: на 96%-ном спирте - растворы йода 1 и 2%-ные, перекиси водорода 1,5%-ный; на 95%-ном - раствор йода 10%-ный; на 70%-ном раствор кислоты салициловой 1 и 2%-ный, кислоты борной - 0,5; 2; 3%-ный; на 60%-ном - бриллиантового зеленого 1 и 2%-ный, метиленового синего 1 %-ный.

Компонент	Изотонический раствор хлорида натрия	Изотоническая жидкость	Раствор				
			Рингера	Рингера-Локка	Рихтера	Тайрод	Трунечка
Натрия хлорид	8,5	9,0	6,0-9,0	6,0-8,0	9,0	8,0	8,2
Калия хлорид	-	0,2	0,42	0,2-0,4	0,2	0,2	
Кальций хлористый	-	0,2	0,24	0,2-0,25	0,2	0,2	
Натрия гидрокарбонат		0,2	0,15	0,1-0,2	0,4	1,0	
Глюкоза			-	1,0			
Натрий фосфорнокислый	-		-	-	0,1	0,05	0,25
Магния хлорид	-	-	-		0,1	0,1	
Натрия сульфат	-			-	-		0,73
Натрий углекислый		-	-		-		0,35
Калия сульфат	-	-		-	-	-	0,67

**Таблица7 Изотонические эквиваленты лекарственных веществ по
натрия хлориду**

Препарат	Эквивалент	Препарат	Эквивалент
Адреналина гидрохлорид	0,17	Дипразин	0,18
Акрихин	0,11	Дитилин	0,11
Амизин	0,15	Имизин	0,18
Аминазин	0,1	Калия йодид	0,35
Анальгин	0,18	Калия хлорид	0,76
Антипинин	0,13	Кальция хлорид	0,36
Амидопирин	0,15	Кальция глюконат	0,16
Апоморфин гидрохлорид	0,14	Карбахолин	0,32
Ареколина гидробромид	0,23	Кардиотраст	0,11
Атропина сульфат	0,1	Квасцы	0,14
Ацеклидин	0,2	Кислота аскорбиновая	0,18
Барбамил	0,25	Кислота аминапроновая	0,27
Барбитал-натрий	0,29	Кислота борная	0,53
Бемегрид	0,2	Кислота никотиновая	0,25
Бензилпенициллин калиевая соль (натриевая соль)	0,15	Кодеина фосфат	0,12
Гексаметилен-тетрамин	0,25	Кокаина гидрохлорид	0,14
Гексенал	0,23	Кофеин бензоат натрия	0,28
Глюкоза (безводная)	0,18	Ксикаин	0,21
Глютаминная кислота	0,39	Лобелина гидрохлорид	0,14
Гоматропина гидробромид	0,18	Натрия пара-аминosalicylate	0,27
Мезатон	0,28	Димедрол	0,2
Натрия бензоат	0,4	Магния сульфат	0,14

Натрия бисульфит	0,6	Натрия метабисульфит	0,65
Натрия бромид	0,62	Натрия нитрит	0,83
Натрия гидрокарбонат	0,65	Дикаин	0,18
Натрия йодид	0,38	Морфина гидрохлорид	0,15
Натрия нитрат	0,66	Меди сульфат	0,13
сульфат	0,23	Промедол	0,22
тетраборат	0,34	Пропазин	0,18
тиосульфат	0,3	Резорцин	0,27
фосфат	0,4	Ртути дихлорид	0,13
хлорид	1	Ртути цианид	0,15
цитрат для инъекций	0,3	Серебра нитрат	0,33
Оксацелин	0,22	Скополамина гидробромид	0,11
Папаверина гидрохлорид	0,1	Совкаин	0,13
Пиридоксина гидрохлорид	0,28	Стрептомицина сульфат	0,07
Платифиллина гидротартрат	0,13	Стрихнина нитрат	0,12
Прозерин	0,19	Сульфатиазол- натрий	0,19
Хинозол	0,15	Таин	0,03
Цинка сульфат	0,12	Текодн	0,14
Эметина гидрохлорид	0,1	Тетрациклина гидрохлорид	0,14
Этилморфина гидрохлорид	0,15	Тиамин хлорид	0,21
Эуфиллин	0,17	Тиопентал- натрий	0,26
Эфедрин гидрохлорид	0,28	Тубазид (изоиназид)	0,2
Тнфен	0,16	Фенол	0,32

Флюоресцеин растворимый	0,13	Физостигмина салицилат	0,16
Тиофосфамид	0,16	Хинина гидрохлорид	0,14
Трифтазин	0,16	Тримеканн	0,2
Никотинамид	0,2	Новокаиnamид	0,22
Норадреналина гидротартрат	0,17	Новокаин	0,18

ТЕХНОЛОГИЯ ПРОИЗВОДСТВА ПЛОТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Рассмотрим технологию производства плотных лекарственных средств на примере капсул.

Большое разнообразие препаратов в форме капсул, различие физико-химических характеристик инкапсулируемых веществ требует достаточно широкого разнообразия в подходах к созданию препаратов в этой лекарственной форме. Для получения оболочек капсул применяют пленкообразующие высокомолекулярные вещества, способные давать эластичные пленки, характеризующиеся определенной механической прочностью. Такими материалами могут являться казеин, зеин, простые и сложные эфиры целлюлозы и некоторые синтетические полимеры (например, сополимер метакриламида и метакриловой кислоты.). Однако широкого практического применения для фармацевтических капсул эти вещества не нашли, и поэтому до настоящего времени фармацевтическая промышленность пользуется преимущественно желатиновыми капсулами.

Желатин представляет собой продукт частичного гидролиза коллагена — распространенного в природе вещества белковой природы, образующего главную составную часть соединительной ткани позвоночных (прежде всего в коже, костях, сухожилиях, рогах, копытах). В основе его молекулы лежит полипептидная цепь, образуемая 19 аминокислотами, основными из которых являются глицин (до 30%), а также аланин, пролин, гидроксипролин, глутамин. Коллаген костей и шкур подвергают мацерации и очистке кислотами или щелочами, которые расщепляют его гидролитически на практически неразветвленные аминокислотные цепочки различной длины, то есть желатин. В зависимости от длины цепи желатин имеет молекулярную массу от 40 000 до 100 000. Применяющийся способ разложения определяет природу конечного продукта, обозначаемого как желатин А (кислотный) или желатин В (щелочной). Эти типы отличаются между собой по некоторым физико-химическим показателям и за рубежом, в отличие от бывшего СССР, в производстве фармацевтических капсул используют смеси желатинов А и В. Смесь позволяет получить массы для изготовления оболочек капсул с наиболее оптимальными реологическими характеристиками (в частности по показателям прочности, вязкости, рН, содержанию железа). Кроме желатина, в составе оболочек присутствует целый ряд вспомогательных ингредиентов:

- пластификаторы — вещества, придающие необходимую эластичность оболочкам капсул. Наиболее широко для этих целей используется глицерин, могут также применяться сорбит, полиэтиленгликоли, ряд других веществ или их композиций. Количество пластификаторов может достигать 50% от общей массы капсул;

- консерванты — вещества, предотвращающие возможность микробной

загрязненности желатиновых капсул. Рациональнее всего для этих целей использовать смесь метил- и этилпарабена (нипагин и нипазол), возможно также применение салициловой и сорбиновой кислот, некоторых их производных;

- прочие добавки — вещества, введение которых в состав желатиновых

масс для получения оболочек капсул в ряде случаев является необходимым. Среди них следует отметить следующие:

1. красители — в настоящее время все капсулы, за редким исключением, окрашиваются для придания им более эстетичного вида. Разные окрашивания удобны и при выпуске различных наименований препаратов в форме капсул, так как позволяют различать продукцию по цвету. В качестве красителей могут использоваться вещества природного происхождения (карминовая кислота, хлорофилл, β -каротин.), неорганические пигменты (желтая, красная и черная окись железа, двуокись титана), а также органические красители, разрешенные к медицинскому применению (при этом их количество в одной капсуле не превышает, как правило, 50 мкг);

2. замутнители — вещества, позволяющие получить непрозрачные капсулы, благодаря способности образовывать в желатиновой массе устойчивую мелкодисперсную суспензию. Чаще всего для этих целей используют двуокись титана, реже — гидроксид алюминия, карбонат кальция ;

3. водопоглощающие агенты — вещества, позволяющие предотвратить возможность оттягивания влаги из оболочки капсулы гигроскопичными веществами, которые могут использоваться при наполнении капсул. Для этой цели рекомендуется использовать полипептиды, олигосахариды, крахмал и его производные, некоторые другие вещества ;

4. дезинтегранты — ингредиенты, способствующие сохранению показателя распадаемости капсул при длительном хранении (желатин, являясь продуктом переработки коллагена, обладает свойством «старения»), а также достижению быстрого высвобождения содержимого из лекарственной формы. В этом качестве могут использоваться аминокислоты, протеины, казеин, кроскармеллоза, твины, гидрокарбонат натрия.

Для достижения быстрой распадаемости оболочек капсул может быть также применена технология диспергирования некоторых газов (кислород,

азот, окись углерода, аргон и другие) в желатиновую массу (что, кроме прочего, позволяет экономить материал оболочки). Заслуживает также внимания предложенный японскими учеными оригинальный способ обработки самого желатина янтарным ангидридом;

5. скользящие — агенты, предотвращающие возможное слипание капсул (актуально прежде всего для мягких капсул, реализуемых в странах с жарким климатом и при невозможности соблюдения правил хранения этой лекарственной формы), — в частности Д-маннит, Д-сорбит, ксилит. Могут вводиться и другие добавки.

ПРИНЦИПЫ ТЕХНОЛОГИИ

За время становления капсульного производства было предложено несколько способов их получения, из которых в настоящее время в усовершенствованном виде используются три.

Метод погружения («макания»), сущность которого заключается в изготовлении оболочек капсул при помощи специальных «макальных» рам со штифтами, отображающих форму капсул. Штифты опускаются в расплав желатиновой массы, которая застывает на них тонкой оболочкой. Оболочку снимают, формуют (закрепляют форму сушкой при определенных режимах) и заполняют наполнителем, или сперва заполняют, а затем формуют — в зависимости от вида получаемых капсул: твердые или мягкие. При этом, если для получения мягких капсул (с капельной запайкой) метод низкопроизводителен, трудоемок и применяется сегодня только в лабораторных условиях, то для получения твердых капсул он нашел широкое применение в промышленности, являясь, по сути, единственным. Сегодня в мире насчитывается свыше 400 автоматов по получению твердых желатиновых капсул (выпускаются преимущественно американскими фирмами — «Elanco», «Parke-Davis», «Colton», канадской «Capsule Technology International», немецкой «Hofliger und Karg», некоторыми другими). Несмотря на разнообразие фирм, их автоматы отличаются друг от друга незначительно (количеством штифтов, формой рам-держателей, производительностью, которая колеблется от 36 до 72 тысяч капсул в час).

Метод штамповки, или современная модификация: ротационно-матричный. Применяется для производства мягких желатиновых капсул, являясь наиболее рациональным для их получения в условиях промышленного производства. Принцип метода заключается в получении первоначально желатиновой ленты (матрицы), из которой под прессом или на вальках выштамповывают капсулы сразу же после их заполнения и

запайки. Автоматы, работающие по этому методу, выполняют все операции с высокой точностью ($\pm 3\%$) и большой производительностью (от 3 до 76 тысяч капсул в час), а также позволяют получать капсулы различной формы, широкого диапазона вместимости и с наполнителями различной консистенции (преимущественно жидкими и пастообразными). В настоящее время в мире работает около 400 автоматов по изготовлению капсул ротационно-матричным методом (выпускаются итальянской фирмой «Pharmagel», канадской «Capsule Technology International», корейской «Lucky Gold Star»).

Капельный — самый молодой метод, впервые появившийся в 60-х годах (внедрен в производство голландской фирмой «Interfarm Biussum»). Позволяет получать мягкие бесшовные желатиновые капсулы строго сферической формы. Принцип его заключается в выдавливании под давлением из концентрической трубчатой форсунки одновременно расплава оболочки и жидкого наполнителя, который заполняет капсулу в результате двухфазного концентрического потока; запечатывание капсул происходит за счет естественного поверхностного натяжения желатина. Метод достаточно высокопроизводительный (до 60 тысяч капсул в час) и точный (отклонения в дозировке наполнителя не превышает $\pm 3\%$), однако с его помощью можно инкапсулировать только легкотекучие жидкие неводные наполнители с довольно малым верхним пределом дозирования (до 0,3 мл). Однако последние разработки, проводимые японскими и израильскими специалистами, уже позволили получить капсулы со значительно более высоким верхним пределом дозирования (до 0,75 мл).

Как известно, наполнитель для капсул может иметь различную консистенцию. При этом содержимое мягких капсул является легкотекучим или пастообразным — масла, масляные или иные неводные растворы, суспензии, пасто-, мазе- или гелеобразные наполнители. Некоторыми зарубежными фирмами и исследователями проводились работы по изготовлению мягких желатиновых капсул, содержащих твердый наполнитель (порошки или их смеси), однако практического распространения эти разработки не получили, оказавшись нерациональными. В то же время практическое применение находят твердые капсулы, заполняемые жидким содержимым (чаще это жирорастворимые витамины). При этом для предотвращения возможности вытекания наполнителя производят герметичное запечатывание места соединения корпуса и крышечки, что может быть достигнуто различными способами: механической термической сваркой, наложением бандажа сложнocomпонентными растворами, содержащими желатин, ультразвуковой

сваркой, низкомолекулярной термической герметизацией, нанесением пленочного покрытия на поверхность капсулы. Если при получении мягких желатиновых капсул их изготовление и наполнение производятся одновременно, то для твердых желатиновых капсул эти процессы осуществляются отдельно: сперва капсула получается и формируется, а затем заполняется наполнителем на отдельном оборудовании (и, чаще всего, на другом производстве).

Устройства по наполнению твердых желатиновых капсул обычно осуществляют следующие операции:

- ориентированная установка пустых капсул в гнезда дозаторов (крышечкой вверх);
- открывание капсул (разъединение корпуса и крышечки);
- наполнение корпуса капсул содержимым;
- закрывание капсул (плотное соединение корпуса и крышечки);
- выталкивание наполненных капсул в приемник.

Кроме того, на полностью автоматических устройствах производится также отбраковывание нераскрытых капсул, обеспыливание, удаление при помощи специальных отсосов рассыпавшегося наполнителя, чистка втулок.

Устройства по наполнению твердых капсул могут быть: ручными или полуавтоматическими, которые предназначены преимущественно для нужд аптек, лабораторий или небольших производств (возможная производительность — до 6 тысяч капсул в час). Наполнение на них осуществляется методом набивания, при этом масса для наполнения капсулы должна быть пропорциональна ее объему; полностью автоматическими — для промышленного производства; при этом применяется поршневой метод наполнения с использованием дозаторов, а наполняющие устройства могут быть с периодическим или непрерывным перемещением.

Для наполнения капсул пеллетами или микрокапсулами могут применяться устройства, производящие заполнение методами набивания, поштучного наполнения, с использованием двойной заслонки, с использованием поршня, с использованием дозировочных цилиндров, а также с использованием дозировочной трубки.

Наполнение капсул таблетками или драже (или их комбинациями) осуществляется с использованием заслонки.

В случае, если твердые желатиновые капсулы необходимо заполнить жидкостями или пастообразными наполнителями, применяются специальные насосы. Кроме фармакологически активного вещества в состав массы для наполнения капсул с целью придания ей необходимых технологических характеристик, а также задания, при необходимости, биофармацевтических

свойств вводятся вспомогательные ингредиенты, которые должны быть биологически индифферентными. Чаще всего применяются: наполнители, или разбавители — придают массе для наполнения капсул необходимый оптимальный объем. Для этих целей при изготовлении препаратов в форме твердых капсул применяются сахар молочный, микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ), кальция фосфат двухосновный и другие вещества, которые позволяют регулировать объемную плотность и придавать наполнителю необходимую сыпучесть, а МКЦ, кроме того, позволяет замедлить процесс всасывания, что важно для пролонгирования действия препарата. Для мягких желатиновых капсул в качестве индифферентного наполнителя могут использоваться растительные масла, смеси полиэтиленоксидов, значительно реже — силиконовые масла и сложнокомпонентные составы, включающие, кроме вышеуказанных, глицерин, пропиленгликоль, твин-80 и другие; скользящие — придают наполнителю для твердых капсул необходимую сыпучесть. Обычно используются кальция или магния стеарат, стеариновую кислоту, тальк. Их количество, как правило, составляет 0,5-2,0%;

дезинтегранты — вещества, способствующие деагрегации инкапсулированной порошковой массы. Установлено, что утрамбованные порошки в капсулах распадаются в 2 раза дольше, чем свободно заполненные, но разница становится незначительной при введении дезинтегрантов. В этом качестве применяют в основном аэросил (коллоидная двуокись кремния), тальк, карбонат кальция; тиксотропы — вещества, которые придают необходимую текучесть наполнителям: уменьшают вязкость пастообразных масс при допустимом нагревании (в этом качестве может, в частности, использоваться этиловый спирт), либо увеличивают вязкость легкотекучих масс для наполнения капсул (важно прежде всего для заполнения твердых желатиновых капсул, в состав масс для наполнения которых могут вводиться с этой целью полиэтиленгликоли, воски, соевый лецитин и др.); при необходимости могут вводиться и другие добавки.

ПРОГРАММИРОВАНИЕ СВОЙСТВ

Все большее распространение в последние годы находят капсулы с заданными свойствами по высвобождению действующего вещества — это кишечнорастворимые капсулы (с высвобождением лекарственной субстанции в кишечнике) и так называемые капсулы-ретард (с пролонгированным высвобождением). Создание кишечнорастворимых лекарственных форм осуществляется с целью предотвращения

высвобождения активного ингредиента в желудке (для обеспечения стабильности лекарственного вещества, предотвращения снижения его концентрации под действием желудочного сока, уменьшения возможных побочных явлений, предотвращения возможной нежелательной нейтрализации желудочного сока). Получение кишечнорастворимых капсул может осуществляться несколькими способами:

- введение так называемых отвердителей в состав массы для получения оболочки капсул. В этом качестве могут применяться некоторые альдегиды, альгинат натрия, другие вещества. Метод не получил широкого распространения;

- обработка оболочек готовых и заполненных капсул определенными веществами для придания ей большей твердости (например формальдегидом) с целью продления времени распадаемости капсулы, чтобы она успела попасть в тонкий кишечник неповрежденной. Этот метод в настоящее время также практически не применяется из-за своей нерациональности и небезопасности для производственного персонала;

- нанесение пленочных покрытий на готовую и заполненную капсулу. Для покрытия капсул используют специальные составы, основными компонентами которых чаще всего являются шеллак, производные целлюлозы (например простые или сложные эфиры), полиметакрилаты, сополимеры (стирола и малеиновой кислоты, винилацетата и капроновой кислоты) природные воски, альгинат натрия и другие;

- придание кишечнорастворимых свойств самому наполнителю — кишечнорастворимые пленочные покрытия наносятся непосредственно на гранулы, пеллеты или микрокапсулы. Наряду с предыдущим, этот метод на сегодняшний день наиболее употребим в производстве кишечнорастворимых препаратов в форме капсул.

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЕМЫ

Для придания пролонгированных свойств капсулированным препаратам используют технологические приемы введения специальных ингредиентов в состав наполнителя для капсул. Обычно применяют комбинации веществ, препятствующих быстрому высвобождению действующих компонентов лекарственной формы, среди которых наиболее употребимы индифферентные для организма человека акриловые полимеры (Eudragit нескольких марок), производные целлюлозы (микрористаллическая целлюлоза, окипропилметилцеллюлоза, метилцеллюлоза), некоторые другие вещества .

Все вышеуказанное разнообразие в подходах к созданию композиций желатиновых капсул и технологии их получения необходимо учитывать при разработке лекарственных препаратов в форме желатиновых капсул. Каждая лекарственная субстанция, обладая присущими только ей определенными физико-химическими и требуемыми фармакологическими и фармакокинетическими свойствами, требует индивидуального подхода при создании лекарственной формы. Это и принимается во внимание авторами при разработке капсулированных лекарственных препаратов.

**ФАРМАЦЕВТИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: ВЕСОВОЙ И ОБЪЕМНЫЙ
АНАЛИЗЫ; МЕТОД НЕЙТРАЛИЗАЦИИ**

1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1.1 Цель занятия: ознакомление и отработка студентами количественных методов анализа лекарственных средств: весовой и объемный анализы; метод нейтрализации.

1.2 Место работы: специализированная фармакологическая или токсикологическая лаборатория.

1.3 Необходимое оборудование: лабораторная посуда (колбы, пробирки, воронки, пипетки на 1, 2, 5 и 10 мл), ступки фарфоровые, горелки спиртовые, вата спиртовая, вата сухая, фильтровальная бумага, химические реактивы.

2. КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Существуют следующие методы количественных определений, используемые в фармацевтическом анализе: 1) весовой; 2) объемный); 3) физико-химические; 4) газовый анализ (используется в фармацевтическом анализе в единичных случаях); 5) биологические методы, которые изучаются в курсе фармакологии.

Техника приемов количественного анализа должна быть особенно точной. К реакциям, применяемым при количественном анализе, предъявляются следующие требования:

а) они должны протекать быстро, до конца и по возможности при комнатной температуре;

б) исходные вещества, вступающие в реакцию, должны реагировать в строго определенных количественных соотношениях (стехиометрически) и без побочных реакций;

в) если при реакции образуются осадки, они должны обладать очень малой растворимостью, иметь кристаллическую структуру, быть химически однородными, т.е. отвечать определенному составу, эквивалентная точка должна фиксироваться тем или иным способом резко и точно (в объемном анализе);

г) примеси, которые могут присутствовать в анализируемом веществе и переходящие вместе с основным определяемым компонентом в раствор, не должны мешать количественному анализу исходного вещества.

2.1 Весовой анализ

Весовой анализ основан на том, что из исследуемого вещества, взятого в виде точной навески на аналитических весах или в определенном объеме, отмеренном при помощи бюретки (или пипеткой), выделяют посредством химических реакций составную часть в виде осадка. Этот осадок отфильтровывают и после высушивания и прокаливания до постоянной массы (расхождение между двумя последовательными взвешиваниями не должно превышать 0,0005 г) взвешивают.

Для расчета количественного содержания вещества в препарате используют формулу:

$$P = \frac{a \times 100}{b},$$

где P – содержание определяемого компонента в процентах; a – масса определяемого компонента в навеске препарата в граммах; b – навеска препарата в граммах.

Если определяемый компонент взвешивают в той именно форме, в которой требуется выразить его содержание в процентах к исследуемому веществу, надо вместо a подставить в формулу значение массы высушенного или прокаленного осадка. В случае, когда определяемый компонент взвешивают в виде химического соединения, в состав которого он входит в определенном отношении, то для нахождения величины a по массе высушенного или прокаленного осадка g пользуются формулой $a = F \times g$, где коэффициент F (фактор пересчета, химический множитель, весовой фактор и т.д.) является отношением грамм-эквивалента определяемой составной части к грамм-эквиваленту взвешенного соединения.

В качестве примеров приводим количественное определение некоторых фармакопейных препаратов.

Соли алкалоидов, как правило, могут быть определены после осаждения основания щелочью (весовая форма – основание алкалоида) или после взаимодействия с некоторыми общеалкалоидными (осадочными) реактивами.

Определение содержания хинина гидрохлорида: Точную навеску препарата (около 0,5 г) растворяют в делительной воронке в воде и добавляют раствор едкого натра. Выделившееся основание извлекают хлороформом, хлороформный слой отделяют, растворитель отгоняют, остаток сушат и взвешивают.

Этим же методом проводится количественное определение хинина дигидрохлорида и хинина сульфата.

При количественном определении натриевых солей барбитуратов в качестве весовой формы используют их кислотные формы, которые получают при взаимодействии натриевых солей барбитуратов с соляной кислотой.

Определение содержания барбитал-натрия. Растворяют около 0,5 г препарата (точная навеска) в 50 мл воды, прибавляют 10 мл разведенной соляной кислоты и встряхивают последовательно с несколькими порциями хлороформа (каждая по 25 мл) до полного извлечения барбитуровой кислоты. Хлороформные извлечения объединяют, промывают двумя порциями воды по 5 мл, фильтруют через кусочек ваты или другой фильтр, отгоняют хлороформ и остаток сушат до постоянной массы при 90 °С. Каждый грамм остатка соответствует 1,119 г препарата.

Таким же методом определяют концентрацию тиопентал-натрия.

Определение содержания прогестерона основано на образовании 2,4-динитрофенилгидразона при взаимодействии препарата с 2,4-динитрофенилгидразином.

Определение содержания магния трисиликата основано на выделении соляной кислотой кремневой кислоты, которая после прокаливания превращается в двуокись кремния SiO_2 (весовая форма).

2.2 Объемный анализ

Объемный анализ во многих случаях предпочитают весовому. При количественном исследовании лекарственных средств объемно-аналитические методы применяются широко, так как при использовании этих методов отпадает ряд длительных операций, таких, как фильтрование, высушивание и взвешивание осадка.

Сущность основного приема объемного анализа – титрования – заключается в том, что к раствору определяемого вещества постепенно приливают из бюретки титрованный раствор до тех пор, пока не будет достигнута точка эквивалентности. Точку эквивалентности обнаруживают чаще всего по изменению окраски раствора или физико-химических свойств титруемого раствора, по изменению окраски индикатора.

Индикаторами называются вещества, применяемые в объемном анализе для определения точки эквивалентности, т.е. момента, когда

количество прибавленного титрованного раствора станет эквивалентно содержанию определяемого вещества в анализируемом растворе.

Действие индикатора в точке эквивалентности может проявляться в изменении окраски раствора, в образовании осадка или, наоборот, в исчезновении мути, в изменении цвета осадка, выпавшего при титровании (при использовании адсорбционных индикаторов).

Индикаторы могут быть разделены на три группы: 1) кислотно-основные, применяющиеся для реакции нейтрализации (ациди- и алкалиметрии); 2) индикаторы, применяющиеся для реакций осаждения; 3) индикаторы, применяющиеся для окислительно-восстановительных реакций.

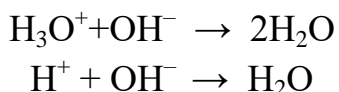
В ациди- и алкалиметрии во многих случаях для титрования используют смеси нескольких индикаторов (1-й тип), а также смеси их с некоторыми красителями (2-й тип). Это так называемые смешанные индикаторы. Они дают более узкий интервал перехода, и поэтому при титровании изменение окраски происходит резче.

Примером первого типа смешанных индикаторов может служить смесь растворов фенолфталеина (интервал перехода рН 8,2–10,0) и тимолфталеина (интервал перехода рН 9,3–10,5).

Примером второго типа смешанных индикаторов может служить смесь растворов метилового красного и метиленового синего, изменяющая свою окраску от зеленой в щелочной среде до красно-фиолетовой – в кислой среде.

2.3 Метод нейтрализации

Метод нейтрализации основан на взаимодействии ионов водорода (гидроксония) и ионов гидроксила. Основным уравнением процесса нейтрализации в водных растворах является взаимодействие ионов гидроксония (или водорода) с ионами гидроксила, сопровождающееся образованием слабодиссоциированных молекул воды:



Метод кислотно-основного титрования в неводных средах также основан на реакциях нейтрализации.

Метод нейтрализации позволяет количественно определять кислоты (с помощью титрованных растворов щелочей), основания (с помощью титрованных растворов кислот), соли слабых оснований и сильных кислот (с

помощью титрованных растворов щелочей), соли слабых кислот и сильных оснований (с помощью титрованных растворов кислот).

При кислотно-основном титровании наиболее часто применяются следующие титрованные растворы:

- 0,1 N, 0,05 N и 0,02 N растворы соляной кислоты;
- 1,0 N и 0,1 N растворы серной кислоты;
- 0,5 N, 0,1 N и 0,05 N растворы едкого натра;
- 0,5 N и 0,1 N спиртовой раствор едкого кали.

При кислотно-основном титровании в неводных растворителях в качестве титрантов используют:

- 0,1 N, 0,05 N растворы хлорной кислоты в ледяной уксусной кислоте;
- 0,1 N раствор метилата натрия;
- 0,1 N раствора едкого натра в смеси метилового спирта и бензола и др.

В таблице 7 представлены интервалы pH и изменения цвета некоторых индикаторов, которые применяются в методе нейтрализации.

Таблица 7. Интервалы pH и изменения цвета некоторых широко применяемых индикаторов

Индикатор	Интервал pH перехода цвета	Изменение цвета
Тимоловый синий	1,2 – 2,8	Красный – желтый
Тропеолин 00	1,3 – 3,2	Красный – желтый
Метиловый фиолетовый	1,5 – 3,2	Зеленый – фиолетовый
Метиловый оранжевый	3,0 – 4,4	Красный – желтый
Бромфеноловый синий	3,0 – 4,6	Желтый – фиолетово-синий
Метиловый красный	4,2 – 6,3	Красный – желтый
Лакмид	4,0 – 6,4	Красный – синий
Бромкрезоловый пурпуровый	5,2 – 6,8	Бледно-желтый – пурпурно-фиолетовый
Бромтимоловый синий	6,0 – 7,6	Желтый – синий
Нейтральный красный	6,8 – 8,0	Красный – желтый
Феноловый красный	6,8 – 8,4	Желтый – красный
Тимоловый синий	8,0 – 9,6	Желтый – синий
Фенолфталеин	8,2 – 10,0	Бесцветный – красный

Тимолфталейн	9,3 – 10,5	Бесцветный – синий
--------------	------------	--------------------

2.3.1 Титрование кислот и солей слабых оснований и сильных кислот основаниями.

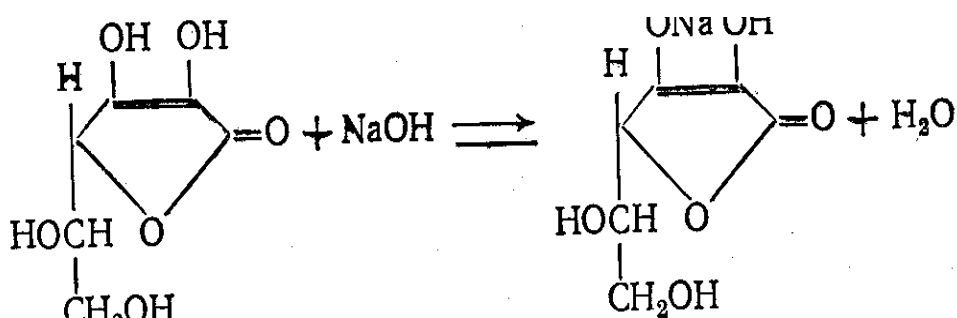
Сильные кислоты, например хлористоводородную кислоту, титруют раствором щелочи по метиловому оранжевому.

Ход определения: В небольшую коническую колбу с притертой пробкой наливают 10 мл воды и точно взвешивают, затем добавляют 3 мл соляной кислоты или 10 мл разведенной соляной кислоты, закрывают пробкой и снова точно взвешивают. Полученный раствор титруют 1N раствором едкого натра (индикатор – метиловый оранжевый).

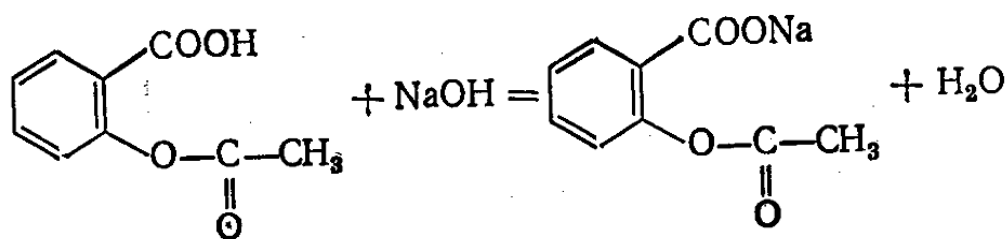
1 мл 1 N раствора едкого натра соответствует 0,03646 г HCl, которой в препаратах должно быть не менее 24,8% и не более 25,2% (кислота хлористоводородная), не менее 8,2 и не более 8,4% (кислота хлористоводородная разведенная).

Слабые кислоты титруют по фенолфталейну, препарат растворяют либо в воде (кислоты аскорбиновая, никотиновая), либо в спирте (кислоты салициловая, бензойная).

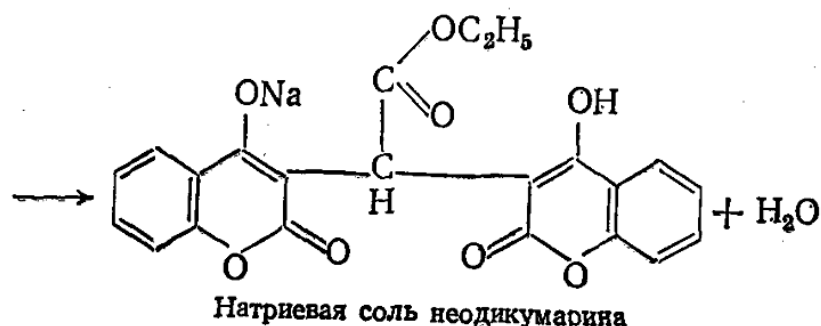
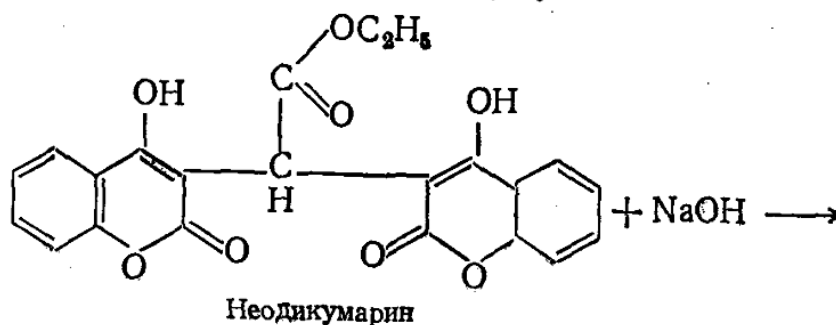
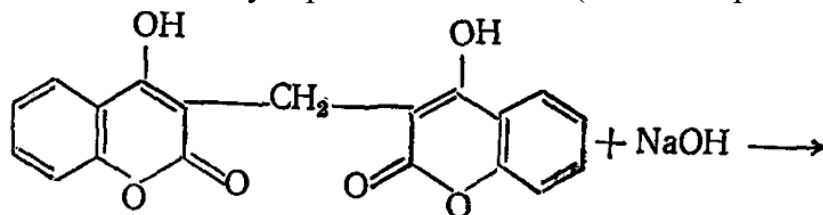
Определение содержания кислоты аскорбиновой: Около 0,3 г препарата (точная навеска) растворяют в 25 мл воды и титруют 0,1 N раствором едкого натра до розового окрашивания (индикатор – фенолфталейн). 1 мл 0,1 N раствора едкого натра соответствует 0,01761 г кислоты аскорбиновой.



Так же проводится количественное определение кислоты никотиновой. Кислоту ацетилсалициловую во избежание гидролиза растворяют в охлажденном до 8–10 °С нейтральном спирте и титруют 0,1 N раствором щелочи по фенолфталейну (навеска около 0,5 г). 1 мл 0,1 N раствора едкого натра соответствует 0,01802 г ацетилсалициловой кислоты:

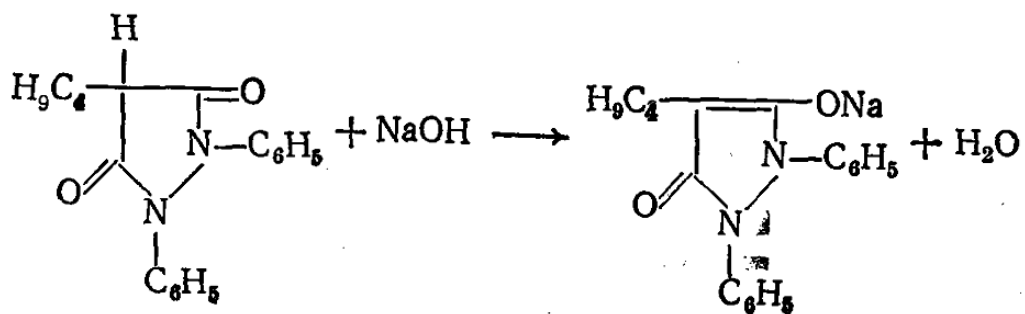


Дикумарин и неодикумарин по ГФХ титруют щелочью как одноосновные кислоты (дикумарин растворяют в пиридине, индикатор – бромтимоловый синий неодикумарин – в ацетоне (индикатор смешанный):

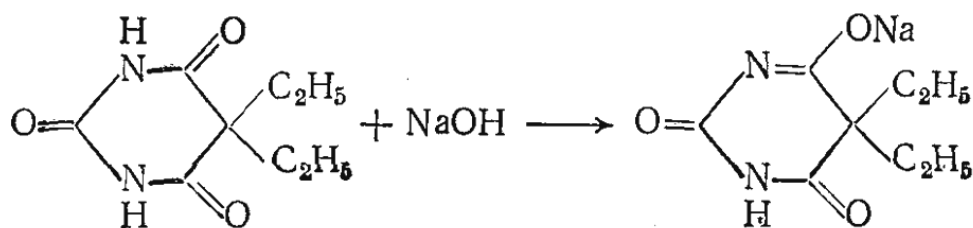


Методом неводного титрования дикумарин и неодикумарин могут быть определены как двухосновные кислоты.

Определение содержания бутадиона проводится в ацетоновом растворе (0,5:30) путем титрования 0,1 N раствором едкого натра по фенолфталеину:



Барбитураты как очень слабые кислоты определяют путем растворения точной навески (около 0,5 г) в нейтрализованном по тимолфталейну спирте и титрования полученного раствора по тому же индикатору до голубого окрашивания:



Барбитал

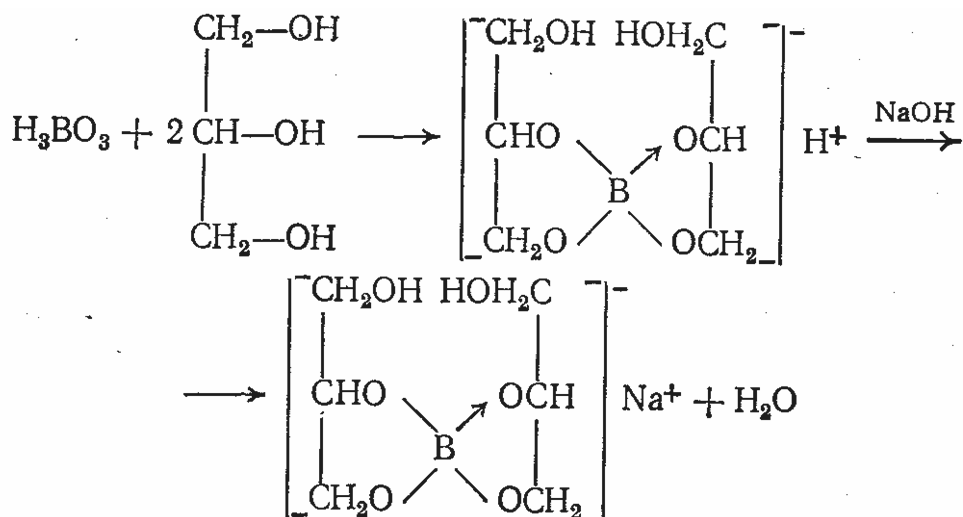
Барбитал-натрий

Барбитал — кислота с константой диссоциации $3,7 \times 10^{-8}$; титруется щелочью как одноосновная кислота с образованием однозамещенной соли сильного основания и слабой кислоты, которая легко гидролизуется, образуя растворы щелочной реакции. Спирт несколько уменьшает гидролиз натриевой соли барбитала, вследствие чего рН барбитал-натрия при концентрации, близкой к 0,1 N, лежит в пределах 9,3–10,5. Поэтому в качестве индикатора при титровании барбитала и других подобных производных барбитуровой кислоты применяют тимолфталейн.

Аналогично определяют и другие производные барбитуровой кислоты (в кислотной форме), например фенобарбитал (5-фенил-5-этилбарбитуровая кислота).

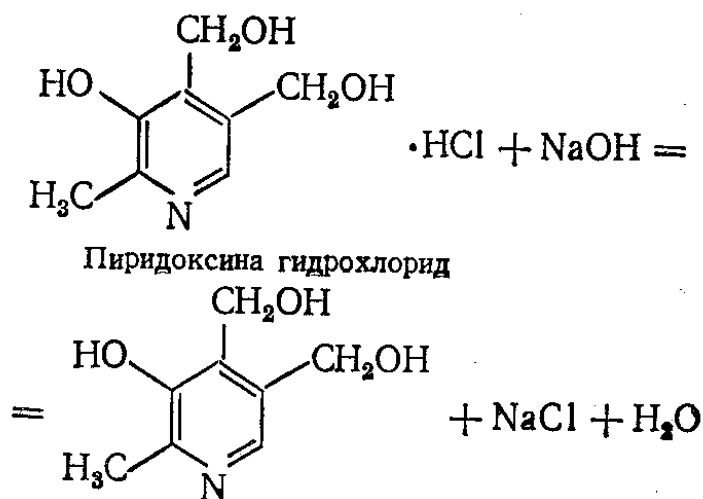
Кислота борная принадлежит к очень слабым кислотам: константа диссоциации ее равна 6×10^{-10} (при 20 °C). Соли, образующиеся при титровании кислоты борной щелочью, очень сильно гидролизуются, и щелочная реакция раствора наступает значительно раньше достижения эквивалентной точки. Поэтому борную кислоту можно непосредственно титровать щелочью только в присутствии индикаторов, интервал перехода которых находится в пределах рН 11–13, например тропеолин 00 (рН 11–13), нитрамин (рН 10,7–13), ализариновый желтый (рН 10,1–12,1). Концентрация борной кислоты должна быть примерно 1 г-экв в 1 мл раствора.

Известные методы определения борной кислоты основаны, как правило, на том, что она реагирует с многоатомными спиртами, образуя более сильные комплексные кислоты, которые можно точно титровать по фенолфталеину. Для этой цели предложено добавлять нейтральный глицерин:



Кроме глицерина, можно применять и другие многоатомные спирты, например маннит.

Соли органических оснований (соли алкалоидов, пиридоксина гидрохлорид, хинозол, дипразин) можно титровать раствором едкого натра и определять, таким образом, препараты по кислотной части молекулы. В качестве индикатора чаще всего применяют фенолфталеин:



Условия количественного определения некоторых фармацевтических препаратов, представляющих собой соли органических оснований, представлены в таблице 8.

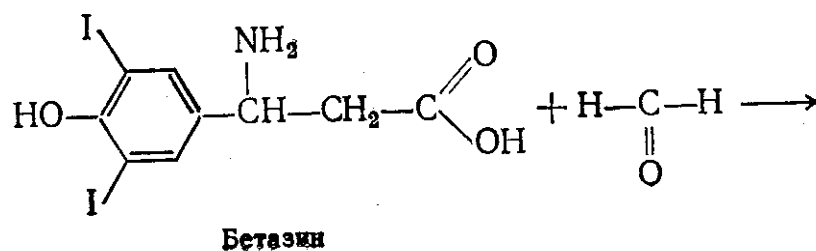
Аминокислоты жирного ряда (глутаминовая кислота, метионин, диiodтирозин, бетаин) могут быть оттитрованы как кислоты (по карбоксильной группе) 0,1 N раствором едкого натра. Во избежание

мешающего влияния аминогруппы (образование внутренней соли – бетаина) добавляют раствор формальдегида или применяют в качестве растворителя спирт.

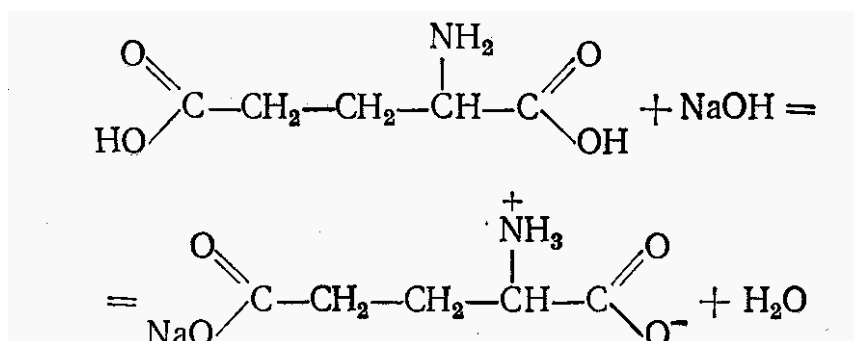
Таблица 8. Условия количественного определения некоторых солей органических оснований (титрант – 0,1N раствор едкого натра)

Препарат	Навеска, г	Растворитель	Индикатор
Хинозол	0,5	Вода (добавляют хлороформ)	Фенолфталеин
Дипразин	0,25	Спирт	Фенолфталеин
Хинина гидрохлорид (дигидрохлорид, сульфат)	0,5	Смесь спирта и хлороформа	Фенолфталеин
Стрихнина нитрат	0,3	Смесь спирта и хлороформа	Фенолфталеин
Секуринина нитрат	0,2	Вода (добавляют хлороформ)	Фенолфталеин
Физиостигмина салицилат	0,3	Смесь спирта и хлороформа	Фенолфталеин
Пиридоксина гидрохлорид	0,1	Вода	Бромтимоловый синий

При добавлении к раствору препарата раствора формальдегида образуется N-метиленовое производное и таким образом устраняется влияние аминогруппы на карбоксильную группу. Например, при количественном определении бетаина точную навеску препарата (около 0,2 г) помещают в колбу с притертой пробкой, растворяют в 25 мл 0,1 N раствора едкого натра, прибавляют 5 мл раствора формальдегида и 1 мл раствора тимол-фталеина. Избыток едкого натра оттитровывают 0,1 N раствором соляной кислоты до окраски раствора контрольного опыта, состоящего из 25 мл 0,1 N раствора едкого натра, 5 мл раствора формальдегида, 1 мл тимолфталеина и предварительно оттитрованного 0,1 N раствором соляной кислоты до бледно-голубого окрашивания.

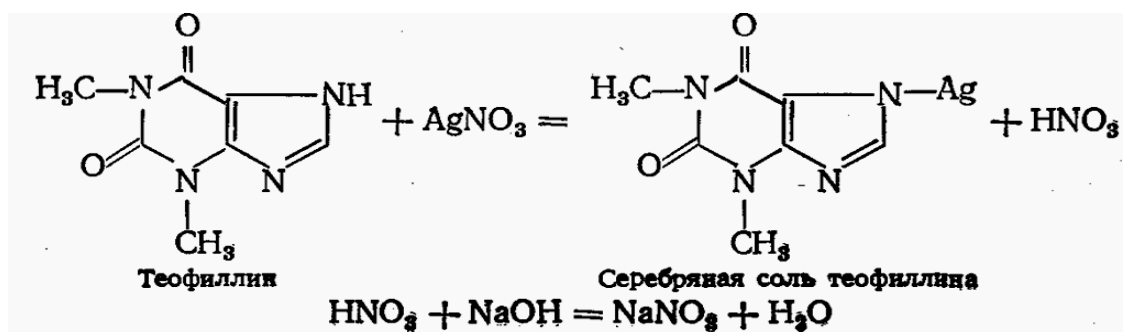


Двухосновная аминокислота – глутаминовая – может быть оттитрована как одноосновная в водном растворе (индикатор – бромтимоловый синий):



В присутствии раствора формальдегида или в спиртовом растворе глутаминовая кислота титруется раствором щелочи как двухосновная.

Косвенный метод нейтрализации, основанный на выделении азотной кислоты при взаимодействии препаратов с раствором нитрата серебра, применяется для количественного определения теобромина и теофиллина (ГФХ). Выделившуюся азотную кислоту титруют раствором едкого натра:



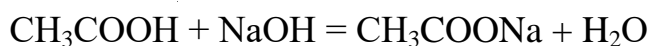
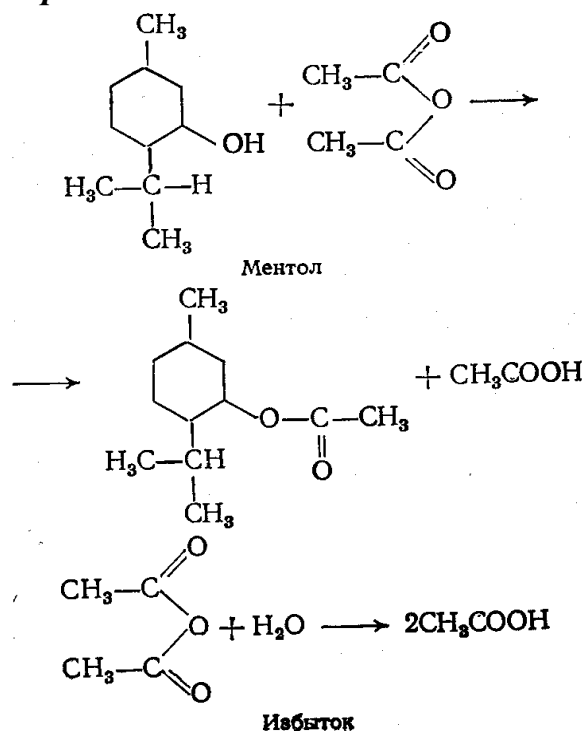
Определение содержания теofilлина: Около 0,4 г предварительно высушенного препарата (точная навеска) растворяют в 100 мл кипящей воды (предварительно прокипяченной в течение 5 мин). К охлажденному раствору прибавляют 25 мл 0,1 N раствора нитрата серебра, 1–1,5 мл раствора фенолового красного и титруют 0,1 N раствором едкого натра до появления фиолетово-красного окрашивания.

1 мл 0,1 N раствора едкого натра соответствует 0,01802 г $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$, которого в высушенном препарате должно быть не менее 99,0%.

Этот же метод лежит в основе количественного определения теofilлина в эуфилине, теобромина в темисале.

На реакции ацетилирования спиртового или фенольного гидроксильных групп уксусным ангидридом с последующим превращением путем добавления воды избытка уксусного ангидрида в уксусную кислоту и титрованием последней раствором едкого натра основано количественное определение ментола, синэстрола, диэтилстильбэстрола (ГФХ).

Определение содержания ментола:

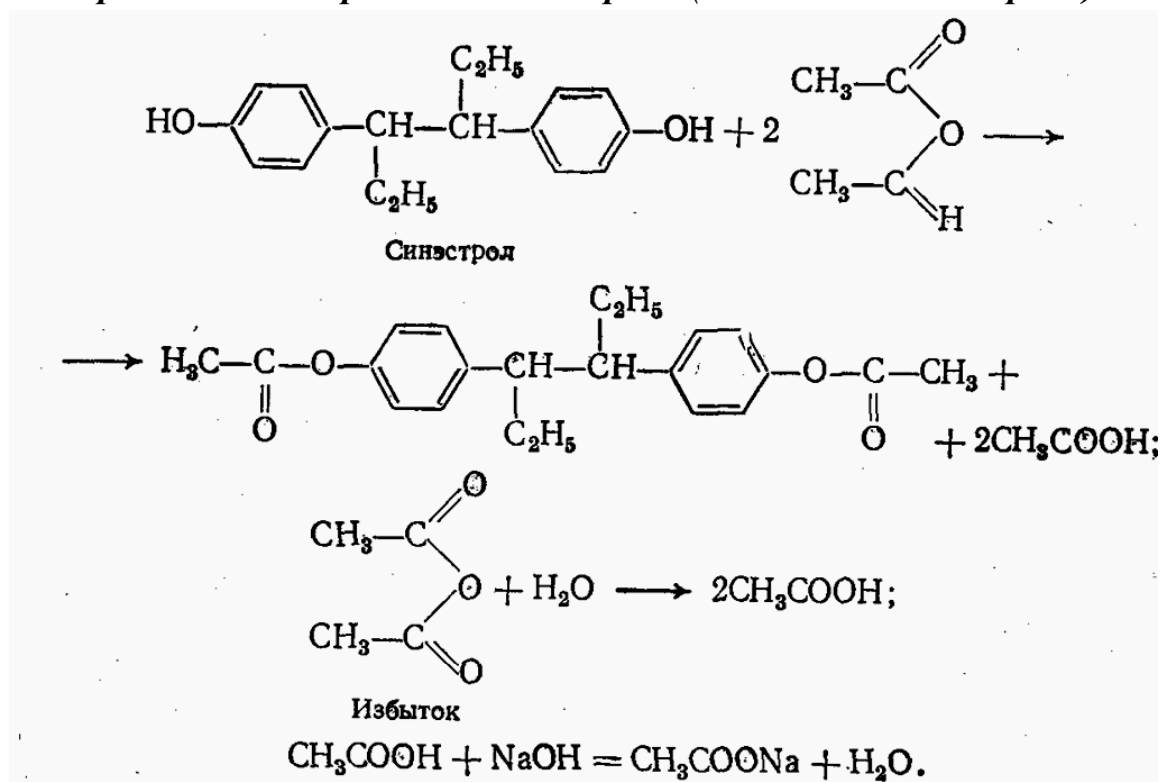


Ход определения: Около 0,7 г препарата (точная навеска) помещают в колбу для ацетилирования, приливают туда же точно отмеренные 10 мл раствора уксусного ангидрида в безводном пиридине. Нагревают в течение 2 ч на песчаной бане с обратным холодильником при слабом кипении жидкости. Затем прибавляют через холодильник 25 мл воды и после охлаждения титруют образовавшуюся уксусную кислоту 0,5 N раствором едкого натра (индикатор – фенолфталеин).

Параллельно проводят контрольный опыт при комнатной температуре.

1 мл 0,5 N раствора едкого натра соответствует 0,07814 г $C_{18}H_{26}O$, которого в препарате должно быть не менее 99,0%.

Определение содержания синэстрола (диэтилстильбэстрола):



Ход определения: Около 0,5 г препарата (точная навеска) помещают в колбу для ацетилирования емкостью 200–250 мл, прибавляют пипеткой 5 мл раствора уксусного ангидрида в пиридине, присоединяют колбу к обратному холодильнику и нагревают в течение 45 мин на кипящей водяной бане. Раствор охлаждают, прибавляют через холодильник 25 мл воды и через 10–15 мин титруют при энергичном перемешивании 0,5 N раствором едкого натра (индикатор – фенолфталеин).

Параллельно проводят контрольный опыт.

Разность между количеством миллилитров 0,5 N раствора едкого натра, израсходованного на титрование контрольного опыта и исследуемого раствора, пересчитывают на синэстрол (диэтилстильбэстрол).

1 мл 0,5 N раствора едкого натра соответствует 0,06759 г $C_{18}H_{22}O_2$ (синэстрола), которого в препарате должно быть не менее 98,5% или 0,06709 г $C_{18}H_{20}O_2$ (диэтилстильбэстрола), которого в препарате должно быть не менее 99,0% и не более 101,5%.

2.3.2 Титрование оснований, солей слабых кислот и сильных оснований кислотами

Количественное содержание фармацевтических препаратов, относящихся к неорганическим и органическим основаниям, а также солей сильных оснований и слабых кислот может быть определено путем титрования растворами соляной кислоты (0,1 N или 0,5 N).

Алкалоиды кодеин и цитизин как более сильные основания титруют по индикатору метиловому красному.

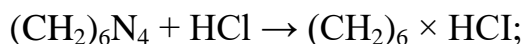
Определение содержания цитизина. Около 0,3 г препарата (точная навеска) растворяют в 20 мл воды и титруют 0,1 N раствором соляной кислоты до розового окрашивания (индикатор – метиловый красный).

1 мл 0,1 N раствора соляной кислоты соответствует 0,01902 г $C_{11}H_{14}N_2O$, которого в препарате должно быть не менее 99,0% (ГФХ, ст. 199).

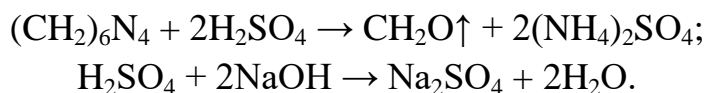
Определение содержания кодеина: Около 0,3 г препарата (точная навеска) растворяют при слабом нагревании в 2 мл спирта, нейтрализованного по метиловому красному, прибавляют 20 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды и титруют 0,1 N раствором соляной кислоты до розового окрашивания (индикатор – метиловый красный).

1 мл 0,1 N раствора соляной кислоты соответствует 0,02994 г $C_{18}H_{21}NO_3$, которого в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 99,0% (ГФХ, ст. 170).

Определение содержания гексаметилентетрамина можно проводить двумя методами: а) титрованием 0,1 N раствором соляной кислоты как однокислотного основания:



б) путем разложения препарата избытком 0,1 N раствора серной кислоты с последующим титрованием избытка 0, 1 N раствора серной кислоты 0,1 N раствором едкого натра:



Ход определения:

а) Около 0,2 г препарата (точная навеска) растворяют в 20 мл воды, прибавляют 2 капли раствора метилового оранжевого, одну каплю метиленового синего и титруют 0,1 N раствором соляной кислоты до фиолетового окрашивания. 1 мл 0,1 N раствора соляной кислоты соответствует 0,0140 г гексаметилентетрамина.

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

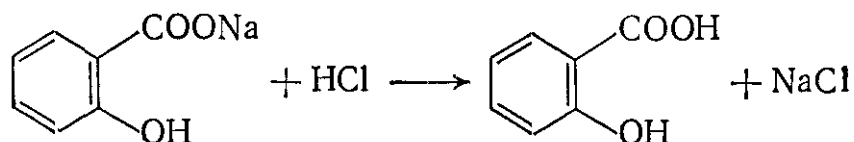
Параллельно проводят контрольный опыт. 1 мл 0,1 N раствора серной кислоты соответствует 0,003505 г $C_6H_{12}N_4$, которого в препарате должно быть не менее 99,0%.

Определение содержания натрия гидрокарбоната:

Около 1 г препарата (точная навеска) растворяют в 20 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды и титруют 0,5 N раствором соляной кислоты (индикатор – метиловый оранжевый). 1 мл 0,5N раствора соляной кислоты соответствует 0,04200 г $NaHCO_3$) которого в препарате должно быть не менее 99,0% (ГФХ).

Определение содержания натрия тетрабората: Около 0,5 г препарата (точная навеска) растворяют в 30 мл воды и титруют 0,1 N раствором соляной кислоты до розовато-оранжевого окрашивания (индикатор – метиловый оранжевый). 1 мл 0,1 N раствора соляной кислоты соответствует 0,01907 г $Na_2B_4O_7 \times 10H_2O$, которого в препарате должно быть не менее 99,5% и не более 103,0% (ГФХ).

Определение содержания натрия бензоата и натрия салицилата проводится путем титрования водных растворов препаратов 0,5 N раствором соляной кислоты по смешанному индикатору в присутствии эфира (для извлечения выделяющихся бензойной или салициловой кислот):



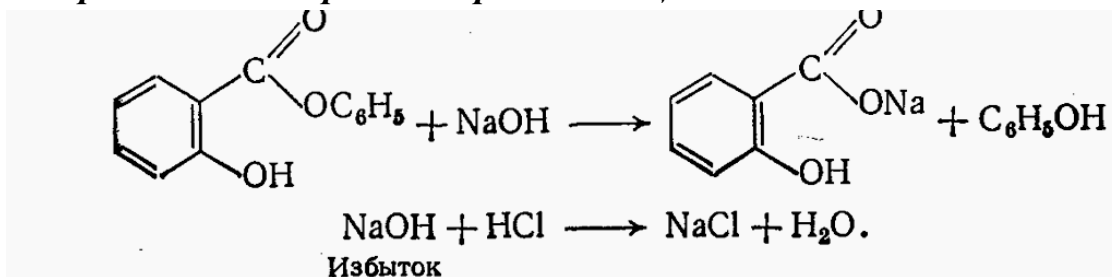
Ход определения: Около 1,5 г препарата (точная навеска) растворяют в 20 мл воды в колбе с притертой пробкой емкостью 250 мл, прибавляют 45 мл эфира, 3–4 капли смешанного индикатора (1 мл раствора метилового

оранжевого и 1 мл раствора метиленового синего) и титруют 0,5 N раствором соляной кислоты до появления сиреневой окраски в водном слое. В конце титрования содержимое колбы хорошо встряхивают. 1 мл 0,5 N раствора соляной кислоты соответствует 0,07205 г $C_7H_5NaO_2$ (натрия бензоата), которого в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 99,0%, или 0,08005 г $C_7H_5NaO_3$ (натрия салицилата), которого в препарате должно быть не менее 99,5% (ГФХ).

Определение содержания натриевых солей барбитуратов (барбитал-натрия, барбамила, этаминал-натрия, гексенала): Около 0,5 г препарата (точная навеска) растворяют в 30 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды и титруют 0,1 N раствором соляной кислоты до появления розового окрашивания (индикатор – метиловый оранжевый). 1 мл 0,1 N раствора соляной кислоты соответствует 0,02483 г $C_{11}H_{11}N_2NaO_3$ (этаминал-натрий); 0,02062 г $C_8H_{11}N_2NaO_3$ (барбитал-натрий); 0,02483 г $C_{11}H_{17}N_2NaO_3$, (барбамил); 0,02582 г $C_{12}H_{15}NaO_3$ (гексенал). При наличии в препарате свободной щелочи из найденного процентного содержания препарата вычитают процентное содержание свободной щелочи, умноженное на коэффициенты; 6,21 (для этаминал-натрия и барбамила); 5,15 (для барбитал-натрия); 6,46 (для гексенала). Содержание этаминал-натрия и барбамила в препаратах в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 99,0%, барбитал-натрия – не менее 98,5%, гексенала – не менее 98,0%.

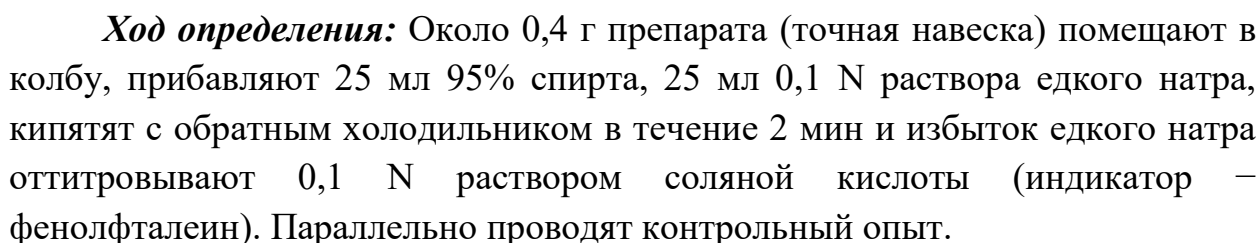
Содержание препаратов, имеющих в своем составе сложноэфирную группу (например, метилсалицилат, фенолсалицилат) или являющихся лактонами (например, сантонин), можно определить с помощью реакции щелочного гидролиза и последующего титрования избытка щелочи.

Определение содержания фенолсалицилата:



Ход определения: Около 1 г препарата (точная навеска) помещают в коническую колбу емкостью 100 мл, прибавляют 25 мл 0,5 N раствора едкого натра, соединяют колбу с обратным холодильником и, погрузив колбу в кипящую водяную баню, нагревают до исчезновения маслянистых капель (1–1½ ч). Раствор охлаждают и избыток щелочи оттитровывают 0,5 N

1 мл 0,5 N раствора едкого натра соответствует 0,1071 г $C_{13}H_{10}O_3$ (фенилсалицилата), которого в препарате должно быть не менее 99,0% (ГФХ).

CC1=C(C(=O)O)C2=C(C1)C(=O)C3=C(C2)C(=O)C=C3C + NaOH → CC1=C(C(=O)[O-])C2=C(C1)C(=O)C3=C(C2)C(=O)C=C3C + Na⁺

Косвенный метод нейтрализации после взаимодействия препаратов с йодидом калия применяется для количественного определения неорганических препаратов окисной ртути.

$$\begin{aligned}\text{HgO} + 4\text{KI} + \text{H}_2\text{O} &= \text{K}_2\text{HgI}_4 + 2\text{KOH}; \\ 2\text{KOH} + 2\text{HCl} &= 2\text{KCl} + 2\text{H}_2\text{O}.\end{aligned}$$

Ход определения: Около 0,2 г препарата (точная навеска) встряхивают с 5 мл воды, прибавляют 2 г йодида калия и снова встряхивают до полного растворения. Затем прибавляют 20 мл воды и титруют 0,1 N раствором соляной кислоты до появления розового окрашивания (индикатор –

метиловый красный). 1 мл 0,1 N раствора соляной кислоты соответствует 0,01083 г HgO, которой в препарате должно быть не менее 99,0%.

Определение содержания ртути амидохлорида. Количественное определение протекает по уравнению:



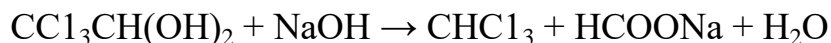
Образовавшийся аммиак и едкое кали связываются 0,1 N раствором соляной кислоты, избыток которой оттитровывают щелочью. Таким образом, на титрование 1 моля HgNH₂Cl расходуется 2 эквивалента кислоты. Поэтому грамм-эквивалент HgN₂Cl равен $M/2 = 126,04$ г.

Соляную кислоту следует прибавлять раньше, чем йодид калия, чтобы избежать потери аммиака.

Ход определения: Около 0,25 г (точная навеска) предварительно тонко растертого препарата встряхивают вращательным движением с 24 мл 0,1 N раствора соляной кислоты в колбе с притертой пробкой, прибавляют 2 г йодида калия и взбалтывают до полного растворения осадка. Прибавляют 2 капли раствора метилового красного и титруют 0,1 N раствором едкого натра до появления желтого окрашивания. Затем осторожно титруют 0,1 N раствором соляной кислоты до появления розового окрашивания.

Из общего количества израсходованного 0,1 N раствора соляной кислоты вычитают количество израсходованного 0,1 N раствора едкого натра, разность пересчитывают на амидохлорид ртути. 1 мл 0,1 N раствора соляной кислоты соответствует 0,01260 г NH₄HgCl, которого в препарате должно быть не менее 97,0%.

Определение содержания хлоралгидрата. При действии водного раствора щелочи хлоралгидрат расщепляется с образованием хлороформа и муравьиной кислоты. Содержание хлоралгидрата вычисляют по количеству щелочи, израсходованной на нейтрализацию муравьиной кислоты. Реакция протекает согласно уравнению:



Грамм-эквивалент хлоралгидрата равен его грамм-молекуле.

Ход определения: Около 0,3 г препарата (точная навеска) растворяют в 35 мл 0,1 N раствора едкого натра, перемешивают и через 2 мин избыток 0,1 N раствора едкого натра оттитровывают 0,1 N раствором соляной кислоты (индикатор – фенолфталеин).

Параллельно проводят контрольный опыт. 1 мл 0,1 N раствора соляной кислоты соответствует 0,01654 г C₂H₃Cl₃O₂, которого в препарате должно быть не менее 99,0% и не более 101,0%.

ФАРМАЦЕВТИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: ТИТРОВАНИЕ В СРЕДЕ НЕВОДНЫХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ

1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1.1 Цель занятия: ознакомление и отработка студентами количественных методов анализа лекарственных средств: титрования в среде неводных растворителей.

1.2 Место работы: специализированная фармакологическая или токсикологическая лаборатория.

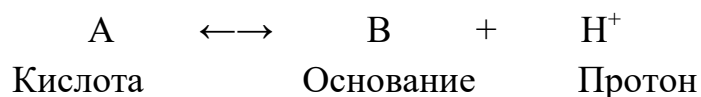
1.3 Необходимое оборудование: лабораторная посуда (колбы, пробирки, воронки, пипетки на 1, 2, 5 и 10 мл), ступки фарфоровые, горелки спиртовые, вата спиртовая, вата сухая, фильтровальная бумага, химические реактивы.

2. Титрование в среде неводных растворителей

Метод кислотно-основного титрования в неводных растворителях применяется для количественного определения слабых кислот (барбитураты, сульфаниламидные препараты и др.), слабых оснований (кофеин, резерпин и др.), солей органических оснований (соли алкалоидов и др.). Этот метод позволяет с большой точностью определить содержание многих фармацевтических препаратов, которые при титровании в водных растворах не дают резких конечных точек титрования. Титрование анализируемых неводных растворов может проводиться индикаторным, потенциометрическим, кондуктометрическим, амперометрическим и другими методами.

Согласно теории электролитической диссоциации Аррениуса, кислотами называются электролиты, диссоциирующие в водных растворах с образованием ионов водорода, основаниями – электролиты, образующие в водных растворах ионы гидроксидов. Взаимодействие ионов водорода и гидроксидов с образованием воды называется реакцией нейтрализации. Но это определение неприменимо к неводным растворам, где нет ионов водорода и гидроксидов.

Согласно протонной теории Бренстеда и Лоури, кислотой называется вещество, способное отдавать протон, а основанием – вещество, способное принимать протон от кислоты. В основе этой теории лежит следующая схема взаимодействия:



Нейтрализация на основе этой теории рассматривается как процесс, сопровождающийся переходом протона кислоты к основанию.

Кислота и основание, молекулы которых отличаются содержанием протона, называются сопряженными, например H_2O и OH^- ; NH_4^+ и NH_3 ; CH_3COOH и CH_3COO^- .

Протонная теория кислот и оснований расширила область кислотно-основных реакций, показала, что сила кислот и оснований зависит от природы растворителя, т.е. от его способности принимать или отдавать протон.

Под влиянием неводных растворителей резко изменяются свойства различных веществ. В зависимости от растворителя одно и то же вещество может быть кислотой, основанием или вообще не проявлять кислотно-основных свойств.

Основным недостатком этой теории является то, что она исключает возможность проявления кислого характера веществами, не содержащими водорода, например, AlCl_3 ; SO_2 , SnCl_4 и др.

Более широкую концепцию кислот и оснований, основанную на электронной теории, представил Льюис. Согласно теории Льюиса, основанием является химическое соединение, обладающее необобществленной парой электронов, склонной к образованию устойчивой электронной группировки другого атома; кислотой является вещество, в молекуле которого не хватает пары электронов до устойчивой электронной группировки и которое склонно к обобществлению свободной пары электронов основания. Следовательно, основания являются донорами, а кислоты – акцепторами пары электронов. Реакция нейтрализации – это образование координационной связи между кислотой и основанием.

Сила кислоты или основания определяется степенью их взаимодействия с растворителем.

По характеру участия в кислотно-основном процессе Н.А. Измайлов делит все растворители на две большие группы – апротонные и протолитические.

Апротонные растворители – это химические соединения нейтрального характера, молекулы которых не ионизированы и неспособны ни отдавать, ни присоединять протон. Апротонные растворители не вступают во взаимодействие с растворенным веществом; к таким растворителям относятся многие углеводороды (бензол, толуол, гексан) и их

галогенопроизводные (хлороформ, четыреххлористый углерод, дихлорэтан и др.). Апротонные растворители часто добавляют к так называемым ионизирующим растворителям для подавления сольволиза (термин, сравнимый с гидролизом в водной среде) – продукта нейтрализации, что способствует более четкому установлению конца титрования.

Протолитические растворители – это химические соединения, молекулы которых способны отдавать или присоединять протоны, они участвуют в кислотно-основном процессе. К ним относятся все растворители, не вошедшие в апротонные растворители. Протолитические растворители в свою очередь можно разделить на три группы. Первая группа – амфипротные (амфотерные) растворители, которые могут как отдавать, так и присоединять протоны. К ним относятся спирты, кетоны, нитрилы и др. Вторую группу составляют протогенные, или кислые, растворители, у которых способность к отдаче протона значительно превышает способность к его присоединению. К этой группе относятся муравьиная, уксусная, пропионовая и другие кислоты. В кислых растворителях, отличающихся склонностью отдавать свои протоны, ионизация по типу оснований усиливается. Третья группа растворителей – протофильные, или основные растворители. Это химические соединения основного характера, которые отличаются ярко выраженным сродством к протону. У основных растворителей акцепторные свойства по отношению к протону преобладают над донорными. К основным растворителям относятся жидкий аммиак, пиридин, диметилформамид, этилендиамин, диоксан и др. В основных растворителях, отличающихся склонностью к присоединению протонов, ионизация по типу кислот усиливается.

По характеру влияния растворителей на относительную силу кислот, оснований, солей и по их способности изменять соотношения в силе электролитов все растворители делятся на две группы – нивелирующие и дифференцирующие. В нивелирующих растворителях разные кислоты, основания и соли уравниваются по своей силе. В дифференцирующих растворителях проявляется значительное различие в силе электролитов (кислот, оснований, солей).

2.1 Определение содержания оснований и их солей

В качестве растворителя при количественном определении оснований и их солей обычно применяют безводную или ледяную уксусную кислоту, которая усиливает основные свойства слабых оснований. Условия титрования в уксусной кислоте значительно улучшаются при добавлении уксусного ангидрида, повышающего кислотность и диэлектрическую

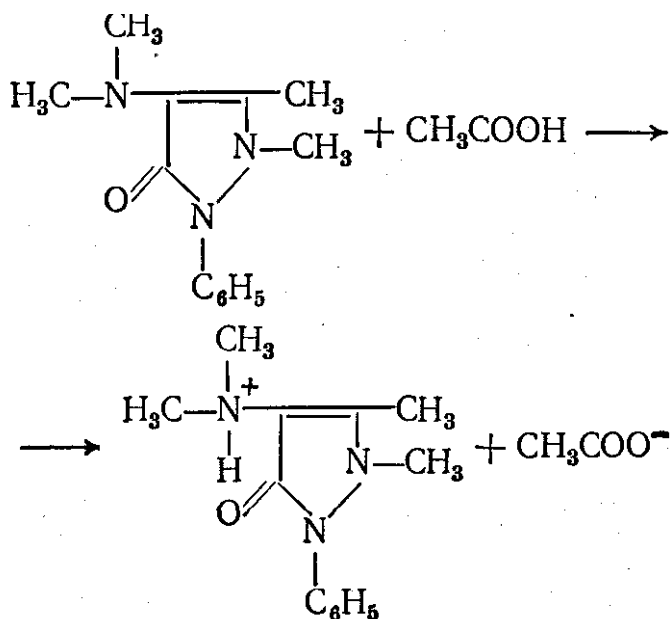
проницаемость среды, а также апротонных растворителей (бензола, дихлорэтана, хлороформа), снижающих ионное произведение среды.

Титрантом при неводном титровании оснований и их солей является 0,1 N раствор хлорной кислоты в безводной уксусной кислоте. Н.А. Измайлов показал, что хлорная кислота является самой сильной кислотой в среде безводной уксусной кислоты:

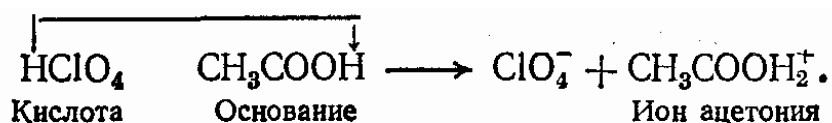
$$K_{\text{HClO}_4} = 1,6 \times 10^{-4}; \quad K_{\text{HCl}} = 1,4 \times 10^{-7}$$

В качестве индикатора чаще всего используют 0,1% раствор кристаллического фиолетового в безводной уксусной кислоте, который имеет переход окраски при неводном титровании от фиолетовой (щелочная среда) через сине-зеленую (нейтральная среда) к желтовато-зеленой (кислая среда). Реже применяют насыщенный раствор метилового оранжевого в ацетоне (титруют от желтой до розовой окраски), 0,1% раствор метилового фиолетового в безводной уксусной кислоте (от фиолетовой до зеленой окраски), 0,1% раствор тропеолина 00 в метиловом спирте (титруют до фиолетовой окраски).

При растворении слабых оснований и их солей (кроме солей галогеноводородных кислот и солей четвертичных оснований с галогенид-ионом) в кислом растворителе – безводной уксусной кислоте, молекулы которой отличаются ярко выраженной склонностью отдавать свои протоны, основность указанных соединений увеличивается до основности сильного основания. Например, слабое основание амидопирин в среде безводной уксусной кислоты становится сильным основанием:



В растворе титранта (0,1 N раствор хлорной кислоты в безводной уксусной кислоте) уксусная кислота проявляет свойства основания, т.е. принимает протон от более сильной кислоты – хлорной:

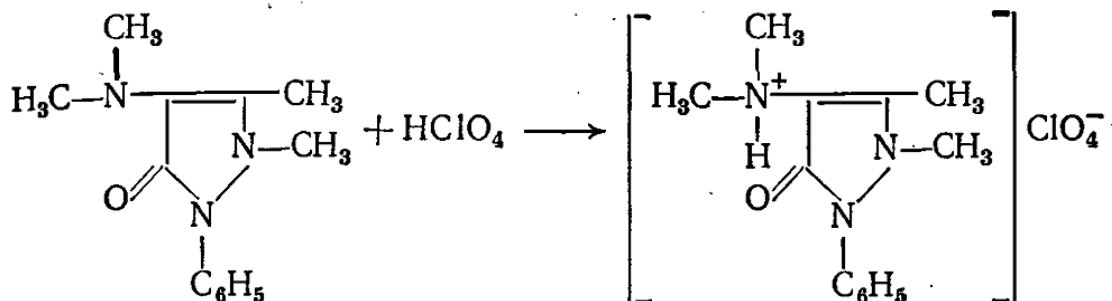


При титровании раствора амидопирина в безводной уксусной кислоте раствором хлорной кислоты происходит реакция нейтрализации: ацетат-ионы, обуславливающие в безводной уксусной кислоте щелочность раствора, нейтрализуются ионами ацетония, обуславливающими в том же растворителе кислотность раствора:



Реакция нейтрализации сопровождается образованием молекул того растворителя, в среде которого протекает данная реакция.

Реакцию нейтрализации амидопирина можно записать суммарно:



2.1.1 Определение содержания амидопирина

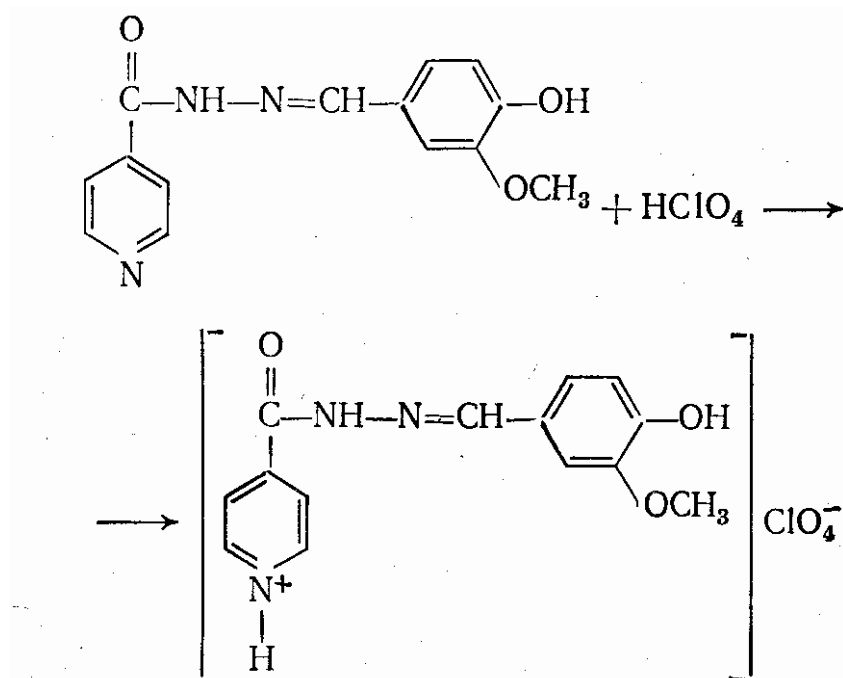
Ход определения: Около 0,25 г препарата (точная навеска) растворяют в 10 мл безводной уксусной кислоты, прибавляют 25 мл дихлорэтана и титруют 0,1 N раствором хлорной кислоты до получения ярко-фиолетового окрашивания (индикатор – раствор тропеолина 00 в метиловом спирте). Параллельно проводят контрольный опыт. 1 мл 0,1 N раствора хлорной кислоты соответствует 0,02313 г $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$, которого в препарате должно быть не менее 99,0%.

Кроме амидопирина, методом неводного титрования могут быть определены как основания другие производные пиразолона (антипирин,

анальгин), производные пиридина (никотинамид, изониазид, фтивазид), алкалоиды (резерпин, кофеин, теобромин, теофиллин).

2.1.2 Определение содержания фтивазида

В основе определения содержания, фтивазида лежит следующая реакция:



Ход определения: Около 0,15 г препарата (точная навеска) помещают в коническую колбу емкостью 100 мл, растворяют в 5 мл ледяной уксусной кислоты, добавляют 40 мл безводного хлороформа, 8 капель раствора кристаллического фиолетового и титруют из полумикробюретки 0,1 N раствором хлорной кислоты до перехода окраски от красно-коричневой к серо-зеленой. Параллельно проводят контрольный опыт (переход окраски от фиолетовой к синей). 1 мл 0,1 N раствора хлорной кислоты соответствует 0,02713 г C₁₄H₁₃N₃O₃ (безводного фтивазида), которого в препарате в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 98,0% (ГФХ, ст. 528).

2.1.3 Определение содержания никотинамида

Около 0,15 г предварительно высушенного препарата (точная навеска) растворяют в 20 мл безводной уксусной кислоты и титруют 0,1 N раствором хлорной кислоты до появления изумрудно-зеленого окрашивания (индикатор – кристаллический фиолетовый). Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 N раствора хлорной кислоты соответствует 0,01221 г $C_6H_6N_2O$, которого в высушенном препарате должно быть не менее 99,0% (ГФХ).

2.1.5 Определение содержания кофеина

Анализ очень слабых оснований с PK_{BH_2O} более 12, к которым относится кофеин ($PK_{BH_2O} = 13,39$), не может быть проведен в безводной уксусной кислоте с достаточной точностью, так как усиление основных свойств веществ недостаточно велико. В уксусном ангидриде такие основания значительно увеличивают свою силу, что позволяет использовать уксусный ангидрид как растворитель для, очень слабых оснований. Для получения более четкого перехода окраски индикатора титрование лучше проводить после высушивания препаратов до постоянной массы и, кроме того, добавлять апротонный растворитель – бензол.

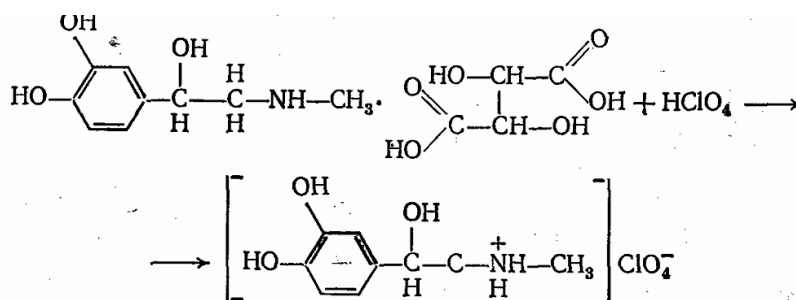
Ход определения: Около 0,15 г (точная навеска) предварительно высушенного при 80 °С до постоянной массы препарата растворяют в 10 мл уксусного ангидрида при нагревании на водяной бане, прибавляют 20 мл бензола, 5 капель кристаллического фиолетового и титруют 0,1 N раствором хлорной кислоты до получения желтого окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт. 1 мл 0,1 N раствора хлорной кислоты соответствует 0,01942 г $C_8H_{10}N_4O_2$ (безводного кофеина), которого в высушенном препарате должно быть не менее 99,0% (ГФХ, ст. 172).

Количественное определение солей (кроме солей галоидных кислот) проводится по тому же принципу, что и определение оснований, так как кислоты (фосфорная, молочная, виннокаменная и др.), образующие данные соли, в безводной уксусной кислоте не проявляют кислотных свойств.

2.1.6 Определение содержания адреналина и норадреналина гидротартратов

В основе определения, например, количества адреналина гидротартрата лежит следующая реакция:



Ход определения: Около 0,15 г тонкоизмельченного и высушенного препарата (точная навеска) растворяют в 20 мл ледяной уксусной кислоты, слегка нагревая до 40 °С в случае медленного растворения, и титруют 0,1 N раствором хлорной кислоты до голубовато-зеленого окрашивания (индикатор – метиловый фиолетовый). Параллельно проводят контрольный опыт. 1 мл 0,1 N раствора хлорной кислоты соответствует 0,03333 г $C_9H_{13}NO_3 \times C_4H_6O_6$ (адреналина гидротартрат), которого в препарате должно быть не менее 98,0% и не более 101,0%, и 0,03193 г $C_8H_{11}NO_3 \times C_4H_6O_6$ (безводного норадреналина гидротартрата), которого в пересчете на сухое вещество Должно быть не менее 97,0% и не более 101,0% (ГФХ).

2.1.7 Определение содержания хингамина

Около 0,2 г препарата (точная навеска) растворяют в 30 мл безводной уксусной кислоты и титруют 0,1 N раствором хлорной кислоты до зеленого окрашивания (индикатор – кристаллический фиолетовый).

Параллельно проводят контрольный опыт. 1 мл 0,1 N хлорной кислоты соответствует 0,02580 г $C_{18}H_{26}ClN_3 \times 2H_3PO_4$, которого в препарате должно быть не менее 98,5% (ГФХ).

2.1.8 Определение содержания кодеина фосфата

Около 0,25 г препарата (точная навеска), предварительно высушенного при 100–105 °С до постоянной массы, растворяют в 20 мл безводной уксусной кислоты при слабом нагревании на водяной бане. После охлаждения титруют 0,1 N раствором хлорной кислоты до голубовато-зеленого окрашивания (индикатор – кристаллический фиолетовый). Параллельно проводят контрольный опыт. 1 мл 0,1 N раствора хлорной кислоты соответствует 0,03974 г $C_{18}H_{21}NO_3 \times H_3PO_4$, которого в высушенном препарате должно быть не менее 99,0% и не более 101,0%.

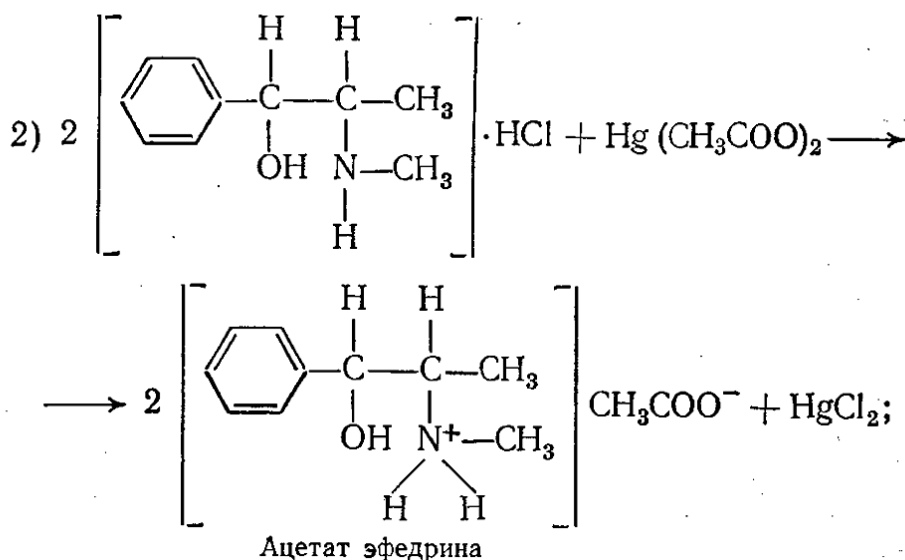
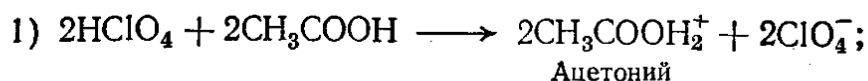
2.1.9 Определение содержания калия ацетата

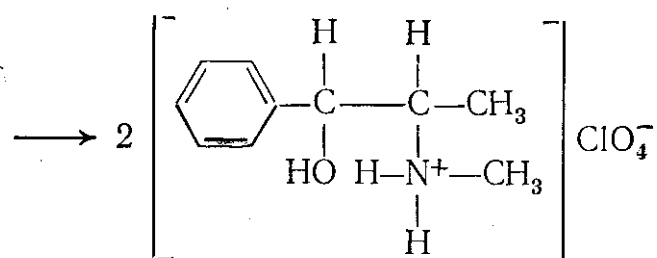
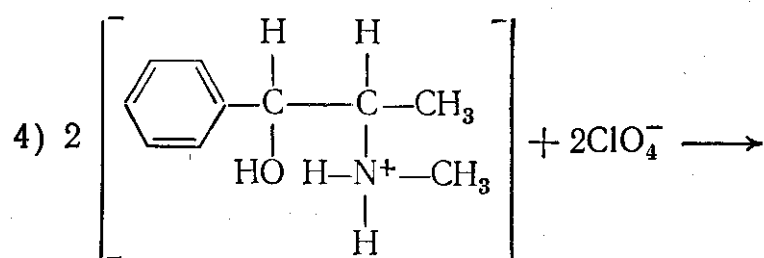
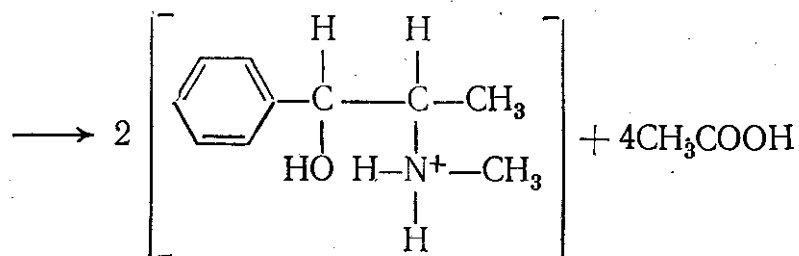
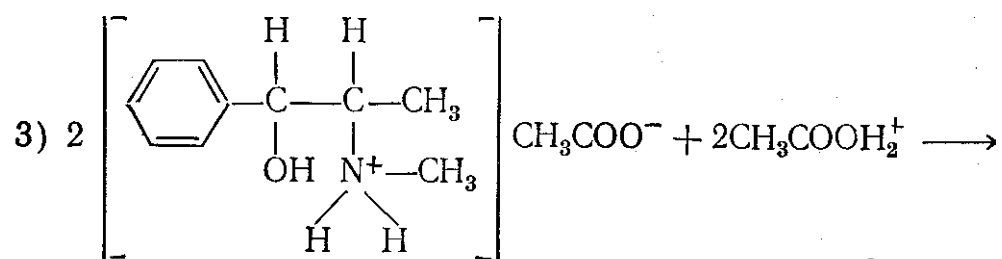
Около 0,08 г препарата (точная навеска), предварительно высушенного при 110°С до постоянной массы, растворяют в 10 мл ледяной уксусной кислоты и титруют 0,1 N раствором хлорной кислоты до зеленовато-желтой окраски (индикатор – кристаллический фиолетовый). Параллельно проводят контрольный опыт. 1 мл 0,1 N раствора хлорной кислоты соответствует

0,009815 г CH_3COOK , которого в высушенном препарате должно быть не менее 99,0% (ГФХ).

При титровании в безводной уксусной кислоте хлорной кислотой солей галогеноводородных кислот, а также солей четвертичных аммониевых оснований (галогенидов) для связывания галоида прибавляют 5% раствор ацетата окисной ртути, так как галоидные соли являются кислыми в среде безводной уксусной кислоты. При добавлении раствора ацетата окисной ртути галогенид-ион связывается в малодиссоциированное соединение (дихлорид, дибромид или диiodид ртути) и замещается эквивалентным количеством ацетат-иона. Полученный ацетат основания титруют хлорной кислотой.

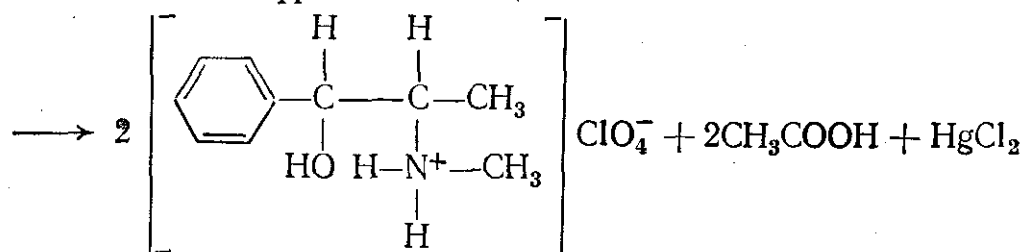
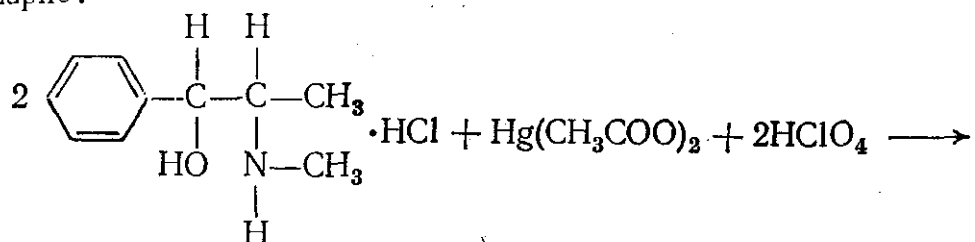
Рассмотрим в качестве примера определение эфедрина гидрохлорида:





Перхлорат эфедрина

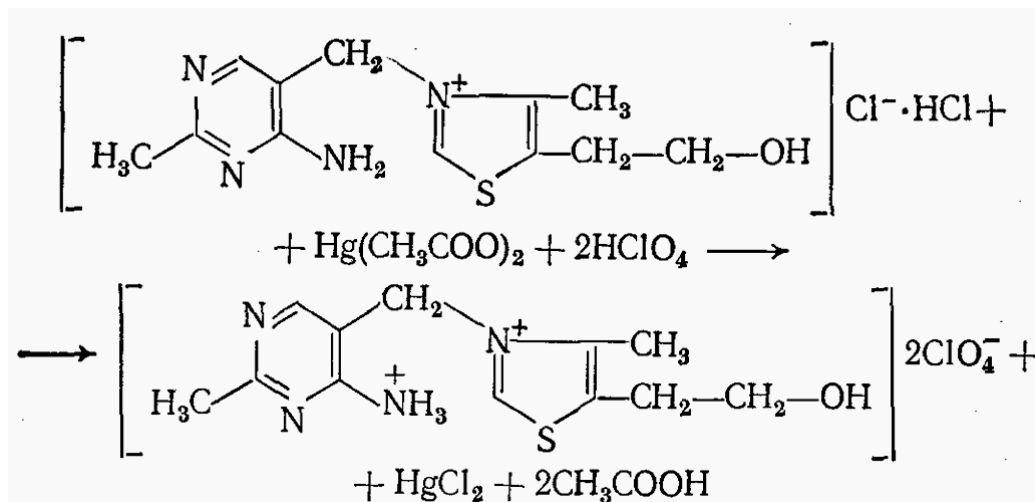
Суммарно:



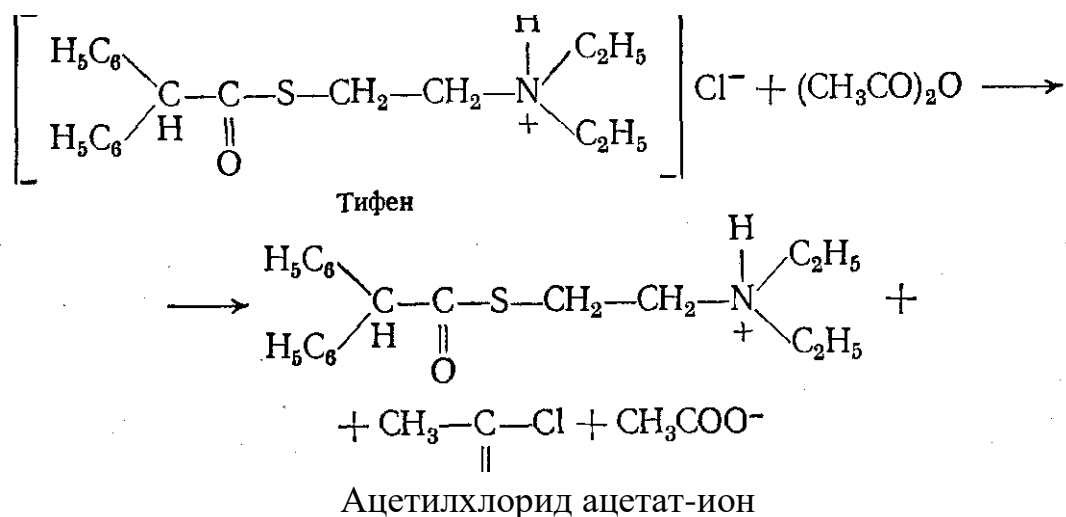
2.1.9 Определение содержания эфедрина гидрохлорида

Около 0,1 г препарата (точная навеска) растворяют при нагревании в 10 мл ледяной уксусной кислоты, после охлаждения добавляют 5 мл предварительно нейтрализованного раствора ацетата окисной ртути и титруют 0,1 N раствором хлорной кислоты до голубого окрашивания (индикатор – кристаллический фиолетовый). 1 мл 0,1 N раствора хлорной кислоты соответствует 0,02017 г $C_{10}H_{15}NO \times HCl$ (эфедрина гидрохлорид), которого в препарате должно быть не менее 99,0% (ГФХ). Этот принцип лежит в основе количественного определения многих фармакопейных препаратов: производных фенотиазина, солей алкалоидов, витаминов и др.

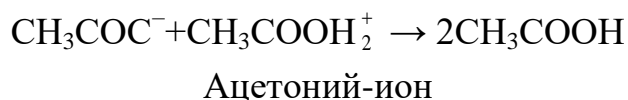
2.1.10 Определение содержания тиамина хлорида



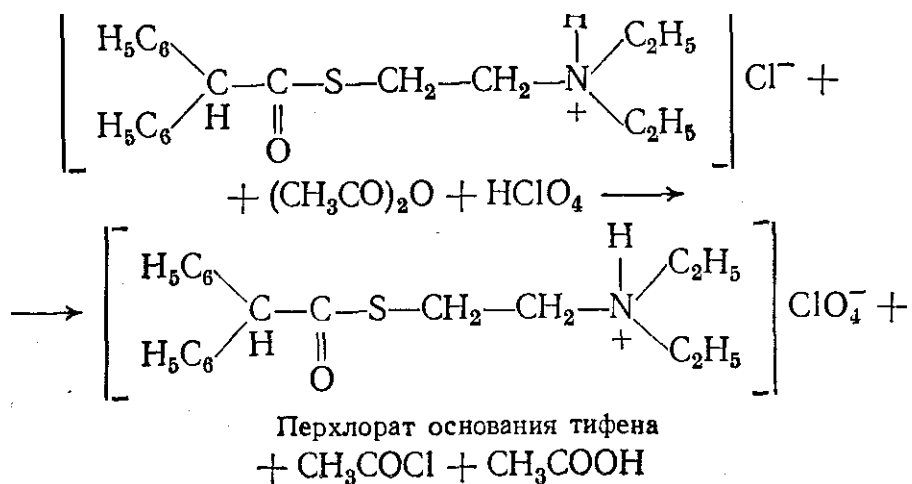
Ход определения: Около 0,1 г препарата (точная навеска) растворяют в 20 мл безводной уксусной кислоты при слабом нагревании. Раствор охлаждают, прибавляют 5 мл раствора ацетата окисной ртути и титруют 0,1 N раствором хлорной кислоты до изумрудно-зеленой окраски (индикатор – кристаллический фиолетовый). Параллельно проводят контрольный опыт. 1 мл 0,1 N раствора хлорной кислоты соответствует 0,01686 г $C_{12}H_{17}ClN_4OS \times HCl$ (тиамина хлорида), которого в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 98,0%. Некоторые гидрохлориды органических оснований могут быть оттитрованы хлорной кислотой в среде уксусного ангидрида без добавления ацетата окисной ртути (совкаин, тифен) (ГФХ). Уксусный ангидрид реагирует с гидрохлоридом основания с образованием протонированного основания, ацетилхлорида (хлорангидрида уксусной кислоты) и ацетат-иона:



Ацетат-ион реагирует с ионом ацетония:



Суммарно эту реакцию можно записать следующим образом:



2.1.11 Определение содержания тифена

Ход определения: Около 0,5 г (точная навеска) препарата растворяют в 30 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 N раствором хлорной кислоты до зеленого окрашивания (индикатор — кристаллический фиолетовый). Параллельно проводят контрольный опыт. 1 мл 0,1 N раствора хлорной кислоты соответствует 0,03640 г $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NOS} \times \text{HCl}$ (тифена), которого в препарате должно быть не менее 98,0% и не более 101,0%.

2.1.12 Определение амидопирина в таблетках по 0,25 г

Неводное титрование лекарственных веществ в таблетках по ГФХ иногда проводится без отделения от наполнителей (например, таблетки амидопирина, эфедрина гидрохлорида). Иногда лекарственное вещество извлекают из таблеток в органический растворитель (хлороформ) и после удаления растворителя проводят количественное определение (например, таблетки папаверина гидрохлорида, дибазола).

Ход определения: К точной навеске (около 0,3 г) растертых в порошок таблеток прибавляют 10 мл безводной уксусной кислоты, 25 мл дихлорэтана и титруют 0,1 N раствором хлорной кислоты до ярко-фиолетового окрашивания (индикатор – раствор тропеолина 00 в метиловом спирте). Параллельно проводят контрольный опыт. 1 мл 0,1 N раствора хлорной кислоты соответствует 0,02313 г $C_{13}H_{17}N_3O$ (амидопирина), которого должно быть 0,238–0,262 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

2.1.13 Определения эфедрина гидрохлорида в таблетках по 0,025 г

Ход определения: К точной навеске (около 0,8 г) растертых в порошок таблеток прибавляют при нагревании 10 мл ледяной уксусной кислоты, после охлаждения добавляют 5 мл предварительно нейтрализованного раствора ацетата окисной ртути и титруют 0,1 N раствором хлорной кислоты до голубого окрашивания (индикатор – кристаллический фиолетовый). 1 мл 0,1 N раствора хлорной кислоты соответствует 0,02017 г $C_{10}H_{15}NO \times HCl$ (эфедрина гидрохлорида), которого должно быть 0,0225–0,0275 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

ФАРМАЦЕВТИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: МЕТОДЫ ОКИСЛЕНИЯ- ВОССТАНОВЛЕНИЯ (ЙОДОМЕТРИЯ, ЙОДХЛОРМЕТРИЯ, ПЕРМАНГНАТОМЕТРИЯ)

1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1.1 Цель занятия: ознакомление и отработка студентами количественных методов анализа лекарственных средств: методом окисления-восстановления (йодометрия, йодхлорметрия, перманганатометрия).

1.2 Место работы: специализированная фармакологическая или токсикологическая лаборатория.

1.3 Необходимое оборудование: лабораторная посуда (колбы, пробирки, воронки, пипетки на 1, 2, 5 и 10 мл), ступки фарфоровые, горелки спиртовые, вата спиртовая, вата сухая, фильтровальная бумага, химические реактивы.

2. МЕТОДЫ ОКИСЛЕНИЯ – ВОССТАНОВЛЕНИЯ

В основе методов лежит применение окислительно-восстановительных реакций. Определяемое вещество должно быть или окислителем, или восстановителем, а титрованный раствор должен соответственно содержать или восстановитель, или окислитель. Точка эквивалентности чаще всего определяется с помощью специальных обратимых окислительно-восстановительных индикаторов; в некоторых случаях индикатором служит титрант или определяемый раствор.

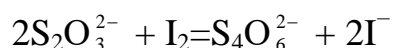
Методами окисления – восстановления может быть определено количественное содержание многих фармацевтических препаратов, которые в достаточной степени проявляют окислительные или восстановительные свойства; применение косвенных методов позволяет проводить количественное определение препаратов, не обладающих окислительно-восстановительными свойствами.

В фармацевтическом анализе в настоящее время применяется большое число методов объемного определения, основанных на реакциях окисления – восстановления: йодометрия, йодатометрия, броматометрия, периметрия, перманганатометрия и др.

2.1 Йодометрия

Метод йодометрии основан на использовании в качестве титрованных растворов раствора йода и раствора тиосульфата натрия. Йод является слабым окислителем, нормальный окислительно-восстановительный потенциал системы $I_2/2I^-$ равен 0,54 в. Из уравнения $I_2 + 2e^- = 2I^-$ следует, что грам-эквивалентная масса йода равна его атомному весу.

Тиосульфат натрия является восстановителем, окисляющимся йодом до тетрагидратата натрия:



Нормальный окислительно-восстановительный потенциал системы $S_4O_6^{2-}/2S_2O_3^{2-}$ равен 0,17 в.

Из уравнения $2S_2O_3^{2-} - 2e^- \longleftrightarrow S_4O_6^{2-}$ видно, что грам-эквивалентная масса тиосульфата натрия в этой реакции равна его относительной молекулярной массе.

В качестве индикатора в йодометрии используется раствор крахмала в воде. При взаимодействии с йодом крахмал образует окрашенное в интенсивно синий цвет адсорбционное соединение. Индикатор добавляют только перед концом титрования раствора йода раствором тиосульфата натрия, так как при высокой концентрации йода образуется трудно обесцвечивающееся адсорбционное соединение между йодом и зернами крахмала.

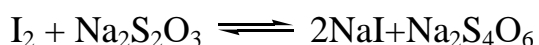
Методом йодометрии можно определять как окислители, так и восстановители. При определении окислителей в раствор, содержащий окислитель, вводят избыток йодида калия. В результате взаимодействия йодид-ионов с окислителем выделяется эквивалентное количество йода, который титруют раствором тиосульфата натрия (определение калия перманганата, натрия арсената). При определении восстановителей применяется как прямое, так и обратное титрование. Этим методом определяют многие фармацевтические препараты, являющиеся восстановителями, например тиосульфат натрия, аскорбиновую кислоту, метионин, изониазид, фурацилин, анальгин, раствор формальдегида и др. йодометрический метод используется для количественного определения суммы пенициллинов в солях бензилпенициллина. Метод основан на окислении йодом продуктов щелочного гидролиза пенициллина.

Для определения антипирина используется реакция замещения; для определения кофеина – реакция образования периодида, в обоих случаях применяют способ обратного титрования.

Йодометрический метод служит также для определения йодосодержащих органических соединений после перевода йода в ионогенное состояние путем окисления до йодата (тиреоидин, сергозин и др.).

2.1.1 Определение содержания йода

Ход определения: В точно взвешенную колбу с притертой пробкой, содержащую 10 мл раствора йодида калия, всыпают около 0,2 г растертого препарата и снова взвешивают. Полученный раствор разводят водой до 20 мл и титруют 0,1 N раствором тиосульфата натрия до обесцвечивания (индикатор – крахмал). 1 мл 0,1 N раствора тиосульфата натрия соответствует 0,01269 г I, которого в препарате должно быть не менее 99,5%.



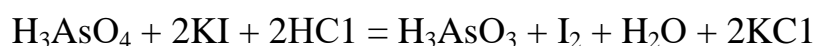
На этой же реакции основано определение количества йода в растворах йода спиртовых 5% и 10%, а также тиосульфата натрия.

2.1.2 Определение содержания натрия тиосульфата

Ход определения: Около 0,5 г препарата (точная навеска) растворяют в 25 мл воды и титруют 0,1 N раствором йода (индикатор – крахмал). 1 мл 0,1 N раствора йода соответствует 0,02482 г $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, которого в препарате должно быть не менее 99,0% и не более 102,0%.

2.1.3 Определение содержания натрия арсената

Определение содержания натрия арсената основано на окислительно-восстановительной реакции:

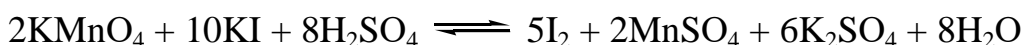


Ход определения: Около 0,3 г препарата (точная навеска) растворяют в 7,5 мл воды в колбе с притертой пробкой емкостью 200 мл, прибавляют 2,5 мл соляной кислоты, раствор нагревают до 40 °C и вносят 3 г йодида калия,

колбу закрывают пробкой и оставляют в темном месте на 30 мин. К раствору прибавляют 50 мл воды и титруют 0,1 N раствором тиосульфата натрия (индикатор – крахмал). Параллельно проводят контрольный опыт. 1 мл 0,1 N раствора тиосульфата натрия соответствует 0,01560 г $\text{Na}_2\text{HAsO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$, которого в препарате должно быть не менее 99,0%.

2.1.4 Определение содержания калия перманганата

В основе определения лежит реакция:

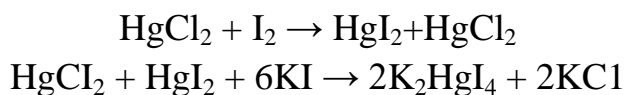


Ход определения: Около 0,3 г препарата (точная навеска) растворяют в воде в мерной колбе емкостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки. 25 мл этого раствора переносят в склянку с притертой пробкой, содержащую 10 мл 20% раствора йодида калия, и прибавляют 5 мл разведенной серной кислоты. Склянку закрывают пробкой, смоченной раствором йодида калия, и оставляют на 10 мин в темном месте, затем разводят 100 мл воды (обмывают пробку) и выделившийся йод титруют 0,1 N раствором тиосульфата натрия до обесцвечивания (индикатор – крахмал).

1 мл 0,1 N раствора тиосульфата натрия соответствует 0,003161 г KMnO_4 , которого в препарате должно быть не менее 99,0%.

2.1.5 Определение содержания ртути монохлорида (каломель)

Определение содержания ртути монохлорида (каломель) основано на окислении Hg^+ до Hg^{2+} йодом и последующем растворении HgI_2 и KI с образованием комплексной соли:

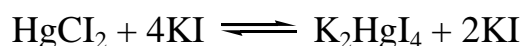


Ход определения: Около 0,35 г препарата (точная навеска) смешивают с 10 мл воды в колбе с притертой пробкой, прибавляют 25 мл 0,1 N раствора йода и 2 г йодида калия, растворенные в 5 мл воды. Колбу закрывают пробкой, смоченной раствором йодида калия. Смесь перемешивают вращательными движениями до полного растворения осадка, затем избыток йода титруют 0,1 N раствором тиосульфата натрия (индикатор – крахмал). 1

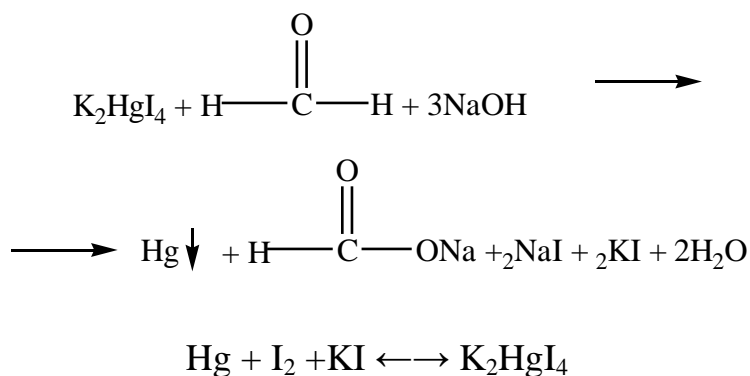
мл 0,1 N раствора йода соответствует 0,02361 г монохлорида ртути, которого в препарате должно быть не менее 99,5% и не более 100,5%.

2.1.6 Определение содержания ртути дихлорида

Вначале дихлорид ртути переводят в тетраиод-меркуриат калия (при взаимодействии с йодидом калия):



Последний восстанавливают раствором формальдегида в щелочной среде до металлической ртути, которую окисляют избытком титрованного раствора йода в кислой среде в присутствии избытка йодида калия:



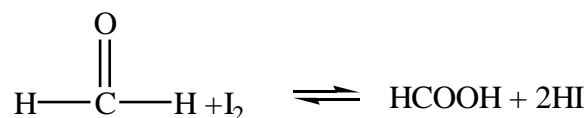
Избыток титранта (I_2) оттитровывают раствором тиосульфата натрия.

Ход определения: Около 0,2 г препарата (точная навеска) растворяют в 85 мл воды в колбе емкостью 300 мл, прибавляют 10 мл свежеприготовленного раствора йодида калия, 10 мл 10% раствора хлорида кальция, 3,5 мл раствора формальдегида и 12 мл раствора едкого натра. Встряхивают в течение 2 мин. Прибавляют 20 мл разведенной уксусной кислоты и 25 мл 0,1 N раствора йода, смесь встряхивают до растворения ртути, прибавляют 10 мл разведенной соляной кислоты и избыток йода оттитровывают 0,1 N раствором тиосульфата натрия. К концу титрования прибавляют 2 мл раствора крахмала.

1 мл 0,1 N раствора йода соответствует 0,01357 г HgCl_2 , которого в препарате должно быть не менее 99,5%.

2.1.7 Определение содержания формальдегида

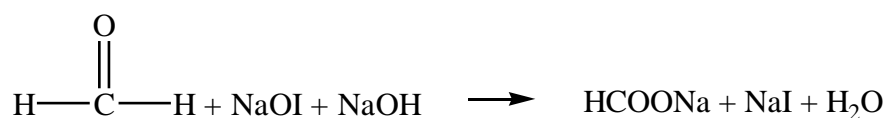
Определение содержания раствора формальдегида идет по схеме:



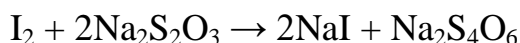
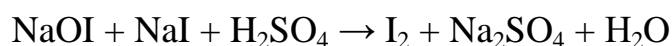
Ввиду того, что эта реакция обратима, определение ведут в присутствии щелочи, тогда образуются соли NaI и HCOONa и реакция протекает количественно, йод реагирует со щелочью:



Образовавшийся гипойодид окисляет формальдегид:



После того как весь формальдегид окислится, прибавляют серную кислоту, чтобы выделить йод из NaOI, не вступившего в реакцию взаимодействия с CH₂O и оттитровывают йод раствором тиосульфата натрия:

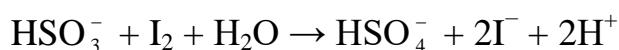


Как видно из приведенных реакций, 1 моль CH₂O эквивалентен 1 молю (двум эквивалентам) йода, поэтому грамм-эквивалент CH₂O равен M/2.

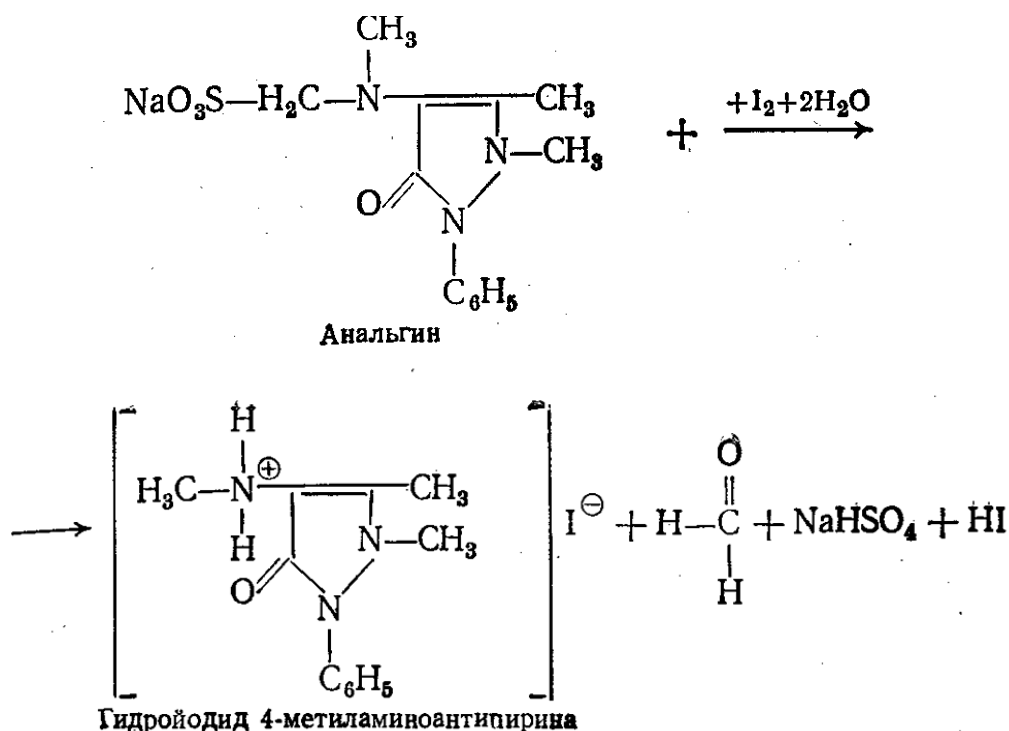
Ход определения: Около 1 г препарата (точная навеска) помещают в мерную колбу емкостью 100 мл и разводят водой до объема 100 мл. К 5 мл этого раствора в колбе с притертой пробкой прибавляют 20 мл 0,1 N раствора йода и 10 мл 1,N раствора едкого натра, взбалтывают и оставляют в темном месте на 10 мин. Затем прибавляют 11 мл 1 N раствора серной кислоты и выделившийся йод титруют 0,1 N раствором тиосульфата натрия до обесцвечивания (индикатор – крахмал). 1 мл 0,1 N раствора йода соответствует 0,001501 г CH₂O, которого в препарате должно быть 36,5–37,5%.

2.1.8 Определение содержания анальгина

В основе определения лежит реакция окисления серы сульфитной до сульфатной:



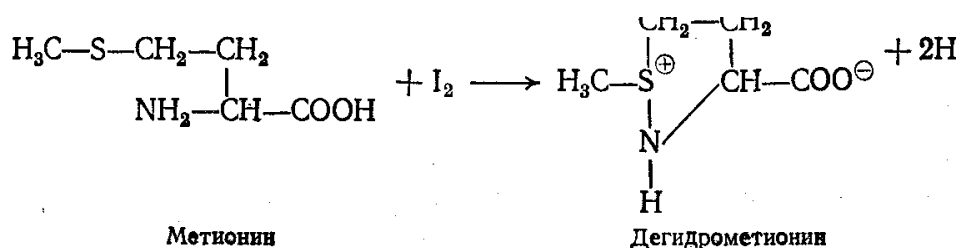
или



Ход определения: Около 0,2 г препарата (точная навеска) помещают в сухую колбу, прибавляют 20 мл спирта, 5 мл 0,01 N раствора соляной кислоты, перемешивают до растворения и титруют 0,1 N раствором йода до появления желтой окраски раствора, не исчезающей в течение 30 с. 1 мл 0,1 N раствора йода соответствует 0,01667 г $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{NaO}_4\text{S}$ (безводный анальгин), которого в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 99,0%.

2.1.9 Определение содержания метионина

Определение содержания метионина основано на окислении его раствором йода в фосфатном буфере до дегидрометионина:

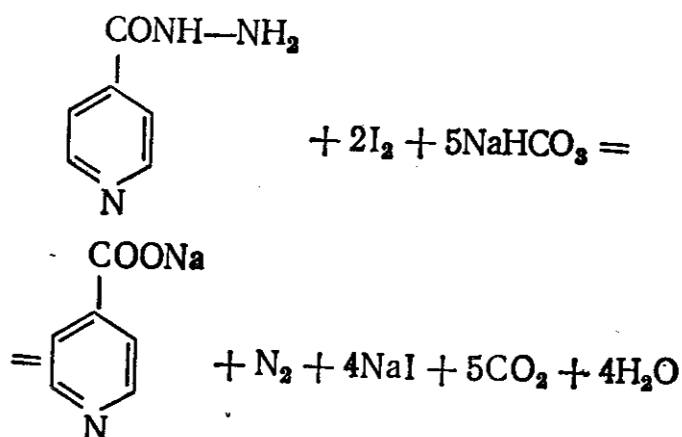


На окисление 1 моля метионина требуется 2 эквивалента йода, поэтому грамм-эквивалент метионина равен его молекулярной массе, деленной на 2.

Ход определения: Около 0,3 г препарата (точная навеска) помещают в коническую колбу емкостью 250 мл, растворяют в 100 мл воды, прибавляют 5 г фосфата калия двузамещенного, 2 г фосфата калия однозамещенного, 2 г йодида калия и взбалтывают до полного растворения. Затем прибавляют точно 50 мл 0,1 N раствора йода, закрывают колбу, хорошо перемешивают и оставляют на 30 мин. Избыток йода оттитровывают 0,1 N раствором тиосульфата натрия, прибавляя в конце титрования раствор крахмала. Параллельно проводят контрольный опыт. 1 мл 0,1 N раствора йода соответствует 0,007461 г $C_5H_{11}NO_2S$, которого в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 98,5%.

2.1.10 Определение содержания изониазида

Определение содержания изониазида основано на реакции:



Ход определения: Около 0,1 г препарата (точная навеска) помещают в коническую колбу емкостью 500 мл притертой пробкой, растворяют в 100 мл воды. Прибавляют 2 г гидрокарбоната натрия, 50 мл 0,1 N растворе йода и оставляют на 30 мин при 38–40 °С в темном месте. После этого ставят на 10 мин в баню со льдом и затем прибавляют небольшими порциями 20 мл смеси состоящей из 1 объема концентрированной соляной кислоты и 2 объемов воды (при охлаждении раствора). Избыток йода оттитровывают 0,1 N раствором тиосульфата натрия (индикатор — крахмал). Параллельно проводят контрольный опыт. 1 мл 0,1 N раствора йода соответствует 0,003428 г $C_6H_7N_3O$, которого в препарате должно быть не менее 98,0%.

2.1.11 Определение содержания кислоты аскорбиновой

Определение содержания аскорбиновой кислоты может проводиться йодометрическим или йодатометрическим методом, основанным на ее восстанавливающих свойствах.

Методика йодометрического определения. Около 0,4 г препарата (точная навеска) растворяют в смеси 100 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды и 25 мл разведенной серной кислоты. Сразу же титруют раствор 0,1 N раствором йода, используя в качестве индикатора раствор крахмала, который добавляют в конце реакции. Каждый миллилитр 0,1 N раствора йода соответствует 0,008806 г $C_6H_8O_6$ (аскорбиновая кислота), которой в препарате должно быть не менее 99,0%.

Методика йодатометрического определения. Около 0,5 г препарата (точная навеска) растворяют в воде в мерной колбе емкостью 50 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. К 10 мл приготовленного раствора прибавляют 0,5 мл 1% раствора йодида калия, 2 мл раствора крахмала и 1 мл 2% раствора соляной кислоты и титруют 0,1 N раствором йодата калия до появления стойкого слабо синего окрашивания. 1 мл 0,1 N раствора йодата калия соответствует 0,008806 г $C_6H_8O_6$ (аскорбиновая кислота), которой в препарате должно быть не менее 99,0%.

2.1.12 Определение содержания меди сульфата

При добавлении йодида калия к слабокислому раствору препарата происходит реакция:



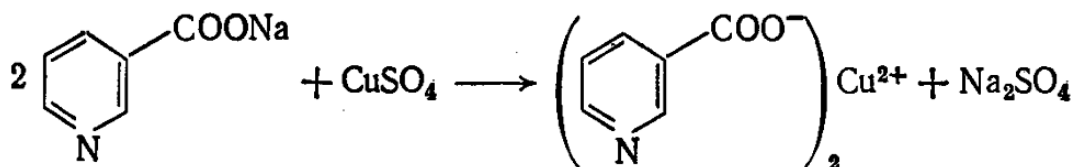
Выделившийся йод оттитровывают раствором тиосульфата натрия.

Ход определения: Около 0,5 г препарата (точная навеска) растворяют в 25 мл воды, прибавляют 2 мл разведенной серной кислоты, 1,5 г йодида калия и выделившийся йод титруют 0,1 N раствором тиосульфата натрия (индикатор – крахмал). 1 мл 0,1 N раствора тиосульфата натрия соответствует 0,02497 г $CuSO_4 \times 5H_2O$, которого в препарате должно быть не менее 98,0% и не более 101,0%.

2.1.13 Определение содержания кислоты никотиновой

в 1% растворе для инъекций

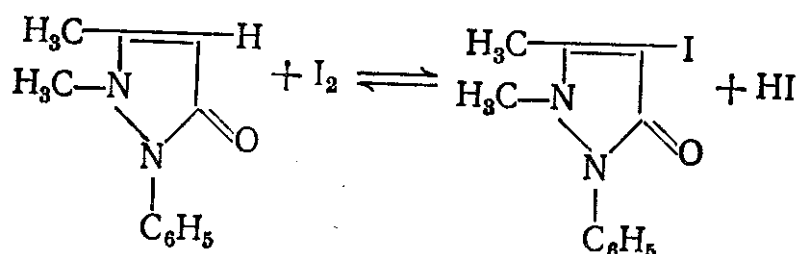
После нейтрализации препарата щелочью добавляют раствор сульфата меди. Образовавшийся осадок никотината меди отфильтровывают, а в части фильтрата определяют избыток сульфата меди, как в предыдущем определении:



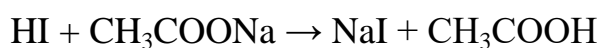
Ход определения: 20 мл препарата помещают в мерную колбу емкостью 100 мл, прибавляют 2 капли раствора фенолфталеина, 0,1 N раствора едкого натра до розового окрашивания, 10 мл 5% раствора сульфата меди и оставляют на 10 мин, после чего доводят объем раствора водой до метки. Раствор фильтруют, отбрасывают первые 25 мл фильтрата; 50 мл фильтрата помещают в коническую колбу с притертой пробкой емкостью 100–150 мл, прибавляют 10 мл разведенной соляной кислоты, 2 г йодида калия, колбу закрывают пробкой и оставляют в темном месте на 10 мин. Выделившийся йод титруют 0,1 N раствором тиосульфата натрия (индикатор – крахмал). Параллельно проводят контрольный опыт. 1 мл 0,1 N раствора тиосульфата натрия соответствует 0,02462 г $\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$ (никотиновая кислота), которой в 1 мл препарата должно быть 0,0097–0,0103 г.

2.1.14 Определение содержания антипирина

Определение содержания антипирина основано на реакции:



Реакция в кислой среде обратима: чтобы этого избежать, прибавляют ацетат натрия:

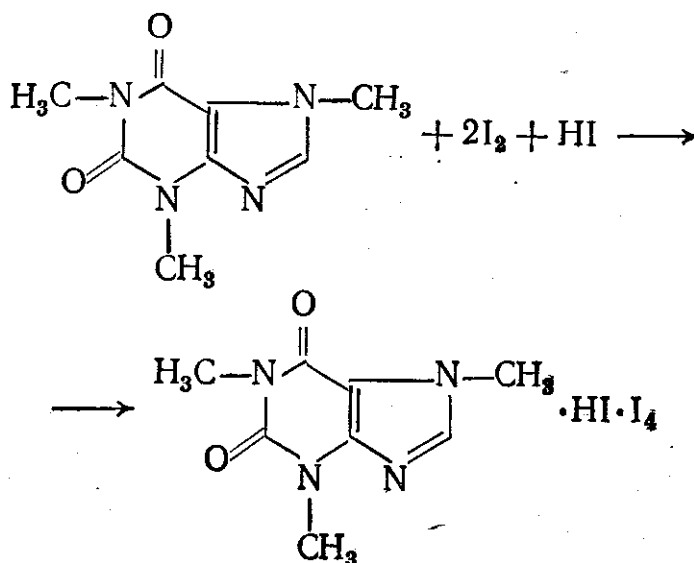


Образующийся осадок йодантипирина белого цвета но он адсорбирует йод и при этом очень быстро темнеет, поэтому прибавляют хлороформ, который растворяет образующийся йодопирин. 1 моль антипирина эквивалентен 1 молю йода, поэтому грамм-эквивалент его равен молекулярной массе, деленной на 2.

Ход определения: Около 0,25 г препарата (точная навеска) растворяют в 25 мл воды в колбе с притертой пробкой емкостью 250 мл, прибавляют 2 г ацетата натрия, 50 мл 0,1 N раствора йода и 0,2 мл разведенной уксусной кислоты. Раствор сильно взбалтывают и через 5 мин добавляют 15 мл хлороформа. Полученный раствор перемешивают до полного растворения осадка и избыток йода оттитровывают 0,1 N раствором тиосульфата натрия (индикатор – крахмал). Параллельно проводят контрольный опыт. 1 мл 0,1 N раствора йода соответствует 0,009411 г $C_{11}H_{12}N_2O$ (антипирин), которого в препарате должно быть не менее 99,2%.

2.1.15 Определение содержания кофеина в кофеинбензоате

Определение содержания кофеина, в кофеин-бензоате натрия основано на образовании осадка перйодида кофеина при взаимодействии с избытком титрованного раствора йода. После отфильтрования осадка в части фильтрата определяют избыток йода путем титрования раствором тиосульфата натрия:

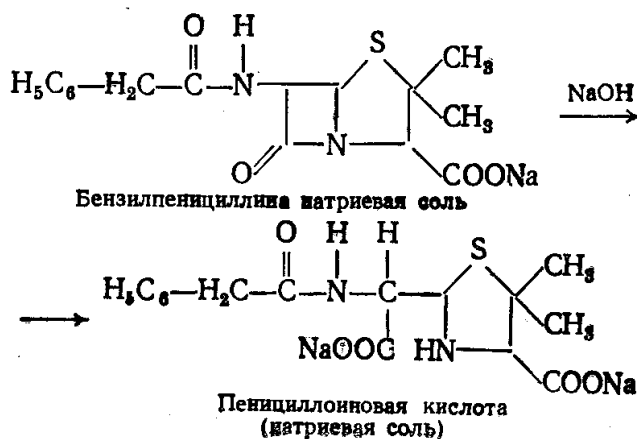


Ход определения: Около 0,3 г препарата (точная навеска) растворяют в 30 мл воды в мерной колбе емкостью 100 мл. К раствору приливают 10 мл

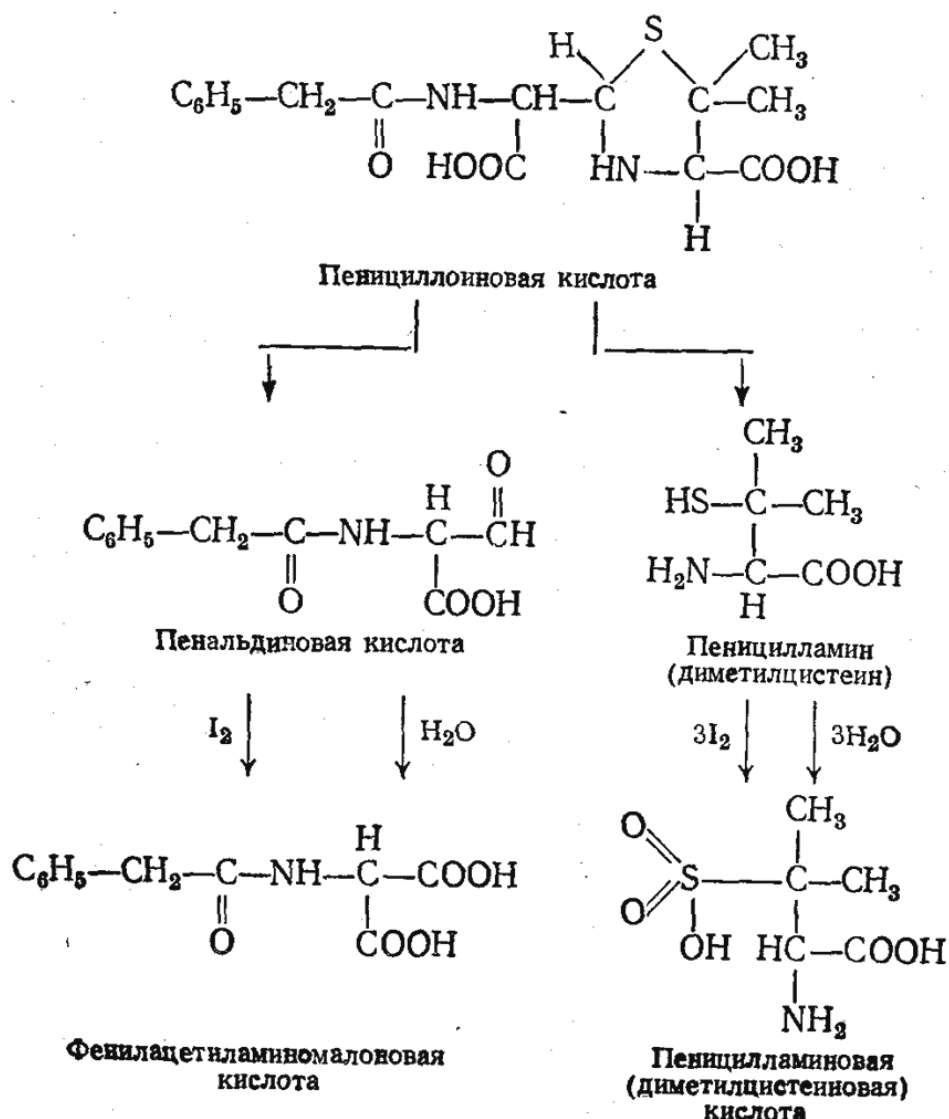
разведенной серной кислоты, 50 мл 0,1 N раствора йода, доводят объем раствора водой до метки и тщательно перемешивают. После отстаивания в течение 15 мин раствор быстро фильтруют через небольшой комочек ваты в сухую колбу, прикрыв воронку часовым стеклом. Первые 10–15 мл фильтрата отбрасывают. В 50 мл фильтрата избыток йода оттитровывают 0,1 N раствором тиосульфата натрия, прибавляя в конце титрования раствор крахмала. Параллельно проводят контрольный опыт. 1 мл 0,1 N раствора йода соответствует 0,004855 г $C_8H_{10}N_4O_2$ (безводный кофеин), которого в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 38,0% и не более 40,0%.

2.1.16 Определение суммы пенициллинов в калиевой и натриевой солях бензилпенициллина

Соль бензилпенициллина подвергают щелочному гидролизу, при этом образуется пенициллоиновая кислота:



После добавления соляной кислоты и избытка титрованного раствора йода происходит разложение пенициллоиновой кислоты до пенилдиновой и пеницилламина (диметилцистеина). Последние окисляются йодом соответственно до фенилацетиламиномалоновой кислоты и пеницилламиновой (диметилцистеиновой) кислоты. Избыток йода оттитровывают раствором тиосульфата натрия.



Ход определения: Около 0,06 г препарата (точная навеска) растворяют в воде в мерной колбе емкостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. 5 мл полученного раствора переносят в коническую колбу с притертой пробкой емкостью 250 мл, прибавляют 2 мл 1 N раствора едкого натра и оставляют на 20 мин. Затем к смеси прибавляют 2 мл 1 N раствора соляной кислоты, 5 мл 0,3 M раствора ацетатного буфера (pH 4,50±0,05), 20 мл 0,01 N раствора йода и оставляют на 20 мин в темном месте. Избыток йода оттитровывают 0,01 N раствором тиосульфата натрия до слабожелтого цвета, затем прибавляют раствор крахмала и титруют до обесцвечивания.

В контрольную колбу переносят 5 мл раствора пенициллина, прибавляют 5 мл 0,3 M раствора ацетатного буфера (pH 4,50±0,05), 20 мл 0,01 N раствора йода, оставляют на 20 мин в темном месте, после чего избыток йода оттитровывают 0,01 N раствором тиосульфата натрия, как описано выше.

Разность в объемах между титрованиями соответствует содержанию суммы пенициллинов в препарате.

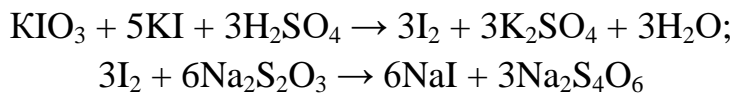
Проводят йодометрическое определение (как описано выше) стандартного образца натриевой соли бензилпенициллина и рассчитывают эквивалент (Э) анализируемого пенициллина, соответствующий 1 мл 0,01 N раствора йода.

Содержание суммы пенициллинов в препарате в процентах (X) вычисляют по следующей формуле:

$$X = \frac{V \times K \times 100 \times C}{a \times 5} \times 100,$$

где V – разность в объемах 0,01 N раствора йода между контрольным и опытным титрованием в миллилитрах; K – поправка 0,01 N раствора тиосульфата натрия; Э – величина эквивалента 1 мл 0,01 N раствора йода в граммах стандартного образца натриевой соли бензилпенициллина; C – коэффициент пересчета стандартного образца натриевой соли бензилпенициллина на исследуемый пенициллин, указанный в соответствующей частной статье; а – навеска препарата в граммах.

Определение количества йодосодержащих органических соединений (сергозина, тиреоидина) основано на переводе йода путем окисления исследуемого препарата в ионогенное состояние (йодат). Для окисления применяют концентрированную серную кислоту и перманганат калия, избыток которого обесцвечивают (восстанавливают) раствором нитрита натрия, а избыток последнее удаляют раствором мочевины. Затем йодат калия, взаимодействуя с добавленным KI, выделяет йод, который оттитровывают раствором тиосульфата натрия:



Методика определения тиреоидина. Около 0,4 г препарата (точная навеска) помещают в колбу емкостью 700 мл и последовательно, при перемешивании, приливают 10 мл разведенной серной кислоты 1:1 (по объему), 4 мл пергидроля и 10 мл концентрированной серной кислоты (прибавляют под тягой по стенке колбы в один прием); раствор перемешивают и после охлаждения вводят 10 мл 5% раствора перманганата калия, через 5 мин прибавляют медленно по одной капле через 2–3 с раствор нитрита натрия до полного обесцвечивания содержимого колбы и

растворения взвеси двуокиси марганца. Затем вводят 1 г мочевины, раствор перемешивают в течение 1–2 мин, разводят 300 мл воды, тщательно промывая стенки колбы, прибавляют 1 мл раствора йодида калия и выделившийся йод оттитровывают 0,01 N раствором тиосульфата натрия (индикатор – крахмал). 1 мл 0,01 N раствора тиосульфата натрия соответствует 0,0002115 г I, которого в препарате должно быть 0,17–0,23%.

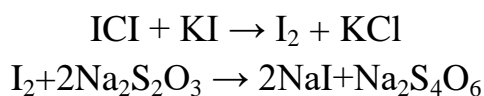
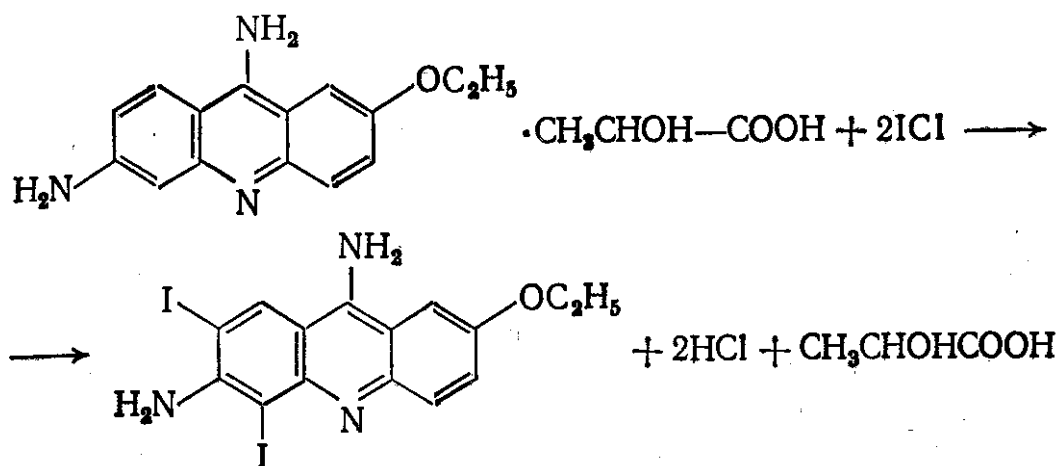
Методика определения сергозина. Около 0,4 г предварительно высушенного препарата (точная навеска) помещают в мерную колбу емкостью 100 мл, растворяют в воде, доводят объем раствора водой до метки, тщательно перемешивают. 10 мл полученного раствора помещают в колбу емкостью 250 мл, прибавляют 5 мл 5% раствора перманганата калия и осторожно, по стенкам колбы, при перемешивании прибавляют 10 мл концентрированной серной кислоты – по 0,5–1 мл и оставляют на 10 мин. Затем медленно прибавляют по одной капле через 2–3 с при энергичном перемешивании раствора нитрита натрия до обесцвечивания жидкости и растворения двуокиси марганца. После этого сразу прибавляют 10 мл 10% раствора мочевины и перемешивают до полного исчезновения пузырьков, смывая при этом со стенок колбы нитрит натрия. Затем к раствору прибавляют 100 мл воды, 10 мл свежеприготовленного раствора йодида калия и выделившийся йод титруют 0,1 N раствором тиосульфата натрия (индикатор – крахмал). 1 мл 0,1 N раствора тиосульфата натрия соответствует 0,004066 г. $\text{CH}_2\text{INaO}_3\text{S}$, которого в высушенном препарате должно быть не менее 98,0%.

2.2 Йодхлорометрия

Многие лекарственные препараты, способные йодироваться, количественно определяют йодхлорометрически. Йодирующим агентом в этом методе является солянокислый раствор хлористого йода.

2.2.1 Определение содержания этакридина лактата

Определение содержания этакридина лактата проводят по следующей реакции:

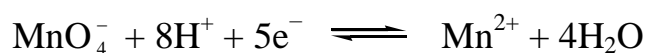


Ход определения: Около 0,2 г препарата (точная навеска) растворяют в 20–25 мл теплой воды в мерной колбе емкостью 200 мл, прибавляют воды до 100 мл, 50 мл 0,1 N раствора йодмоноклорида и оставляют на 15–20 мин. Затем объем раствора доводят водой до метки, хорошо перемешивают и фильтруют. Первые порции фильтрата отбрасывают, к 100 мл фильтрата прибавляют 1 г йодида калия, и выделившийся йод титруют 0,1 N раствором тиосульфата натрия (индикатор – крахмал). Параллельно проводят контрольный опыт: в мерную колбу емкостью 200 мл помещают 50 мл 0,1 N раствора йодмоноклорида, доводят водой до метки и фильтруют. Далее поступают, как описано выше; 1 мл 0,1 N раствора йодмоноклорида соответствует 0,008585 г $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O} \times \text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3$ (этакридина лактат), которого в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 99,0%.

2.3 Перманганатометрия

Метод основан на применении в качестве титранта раствора перманганата калия в сильноокислой среде. Перманганат-ионы в кислой среде восстанавливаются до ионов Mn^{2+} .

Нормальный окислительно-восстановительный потенциал $\text{MnO}_4^-/\text{Mn}^{2+}$ равен 1,51 в. Из уравнения



следует, что эквивалентная масса перманганата калия в сильноокислой среде равна молекулярной массе, деленной на 5. Индикатором в

перманганатометрии может служить сам титрованный раствор, так как перманганат-ионы окрашивают бесцветные растворы в розовый цвет. В точке эквивалентности, когда титруемый восстановитель будет полностью окислен, первая избыточная капля титраната окрасит раствор в слабо-розовый цвет.

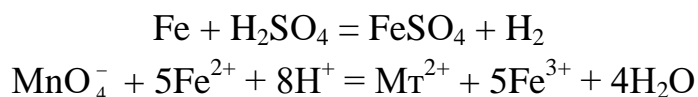
Методом перманганатометрии определяют количественное содержание фармакопейных препаратов таких, как раствор перекиси водорода, магния перекись, железо восстановленное.

2.3.1 Определение содержания железа восстановленного

Ход определения: 1 г препарата растворяют в 25 мл разведенной серной кислоты при нагревании на водяной бане в колбе, закрытой бунзеновским клапаном. По растворении железа жидкость быстро охлаждают, переносят в мерную колбу емкостью 100 мл и доводят до метки свежeproкипяченной и охлажденной водой. К 20 мл этого раствора прибавляют 10 мл разведенной серной кислоты и титруют 0,1 N раствором перманганата калия до розовой окраски, не исчезающей в течение пол-минуты.

1 мл 0,1 N раствора перманганата калия соответствует 0,005585 г Fe, которого в препарате должно быть не менее 99,0%.

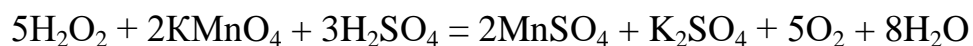
Метод основан на окислении ионов двухвалентного железа, которые образовались при растворении железа в серной кислоте перманганат-ионами в присутствии серной кислоты:



2.3.2 Определение содержания раствора перекиси водорода

Ход определения: 10 мл препарата помещают в мерную колбу емкостью 100 мл и доводят объем раствора до метки. К 10 мл полученного раствора прибавляют 5 мл разведенной серной кислоты и титруют 0,1 N раствором перманганата калия до слабо-розового окрашивания. 1 мл 0,1 N раствора перманганата калия соответствует 0,001701 г H_2O_2 , которого в препарате должно быть 2,7-3,3%.

В основе этого метода лежит реакция:



2.3.3 Определение содержания перекиси магния

Ход определения: Около 0,2 г препарата (точная навеска) растворяют в 10 мл разведенной серной кислоты и титруют 0,1 N раствором перманганата калия до розового окрашивания. 1 мл 0,1 N раствора перманганата калия соответствует 0,002816 г MgO_2 , которой в препарате должно быть не менее 25%.

ФАРМАЦЕВТИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И НАЛИЧИЯ В НИХ ПРИМЕСЕЙ: РЕАКЦИИ КАТИОНОВ И АНИОНОВ

1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1.1 Цель занятия: ознакомление и отработка студентами способов определения подлинности лекарственных веществ органической и неорганической природы на основании постановки реакций на катионы и анионы.

1.2 Место работы: специализированная фармакологическая или токсикологическая лаборатория

1.3. Необходимое оборудование: лабораторная посуда (колбы, пробирки, воронки, пипетки на 1, 2, 5 и 10 мл), ступки фарфоровые, горелки спиртовые, вата спиртовая, вата сухая, фильтровальная бумага, химические реактивы.

2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ НЕОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

При анализе неорганических лекарственных веществ в большинстве случаев приходится иметь дело с водными растворами электролитов, поэтому анализ сводится не к определению растворенного вещества в целом, а к определению отдельных ионов (катионов и анионов).

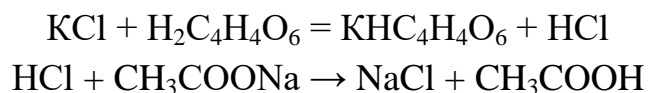
Ниже рассмотрены в соответствии с требованиями фармацевтического анализа реакции обнаружения катионов и анионов, которые входят в состав лекарственных веществ.

2.1 Реакции катионов

2.1.1 Калий (K^+)

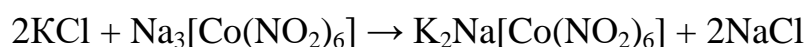
1) Реакция окрашивание пламени. При внесении солей, содержащих K^+ , в бесцветное пламя горелки, происходит окрашивание пламени в фиолетовый цвет.

2) Винная кислота $H_2C_4H_4O_6$ (20% раствор) дает с K^+ в присутствии ацетата натрия осадок виннокислой соли:



Ход определения: К 2 мл раствора соли калия добавляют 1 мл раствора винной кислоты, 1 мл раствора ацетата натрия. При охлаждении и потирании стеклянной палочкой о стенки пробирки выпадает белый кристаллический осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах и растворах едких щелочей и нерастворимый в уксусной кислоте.

3) Гексанитрокобальтиат натрия (кобальтинитрит натрия) $\text{Na}_3[\text{Co}(\text{NO}_2)_6]$ в нейтральной или слабокислой среде с ионом K^+ образует мелкокристаллический желтый осадок:

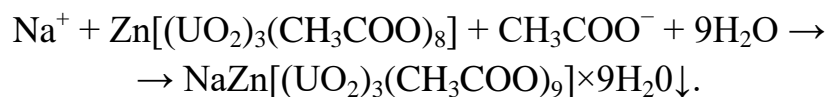


Ход определения: Для выполнения этой реакции в пробирку помещают 2 мл раствора соли калия, предварительно прокаленной для удаления солей аммония (соли аммония также дают осадок с кобальтинитритом натрия), прибавляют 3–4 капли уксусной кислоты и 1 мл кобальтинитрита натрия – выпадает желтый кристаллический осадок.

2.1.2 Натрий (Na^+)

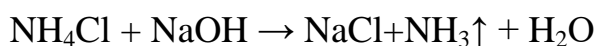
1) Окрашивание пламени. Крупинки соли натрия, внесенные в бесцветное пламя горелки, окрашивают его в желтый цвет.

2) Цинкуранилацетат $\text{Zn}[(\text{UO}_2)_3(\text{CH}_3\text{COO})_8]$. 1 мл раствора соли натрия подкисляют разведенной уксусной кислотой и прибавляют 0,5 мл раствора цинкуранилацетата – выпадает кристаллический осадок натрийцинкуранилацетата зеленовато-желтого цвета:

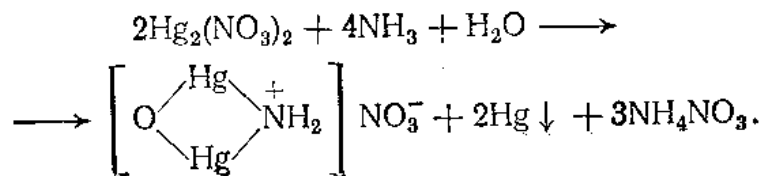


2.1.3. Аммоний (NH_4^+)

1) Разложение при нагревании. Аммониевые соли легко разлагаются при нагревании с растворами едких щелочей, при этом выделяется аммиак:

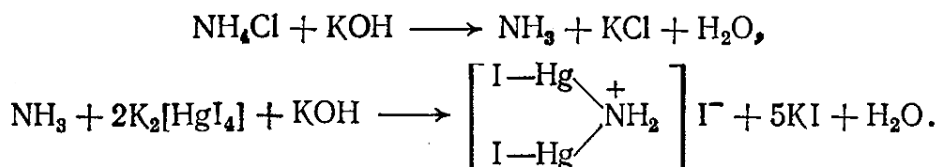


Выделяющийся аммиак обнаруживают по запаху, окрашиванию влажной красной лакмусовой бумажки в синий цвет, а также по почернению фильтровальной бумаги, смоченной раствором нитрата ртути. При этом бумагу следует держать над пробиркой, не касаясь стекла во избежание попадания щелочи на бумагу.



Ход определения. В пробирку помещают 3–5 капель исследуемого раствора соли аммония или крупинку твердого вещества, 4–5 капель раствора едкой щелочи и осторожно нагревают.

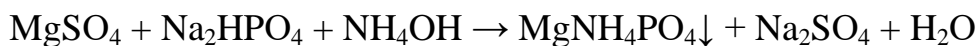
2) Реактив Несслера – $\text{K}_2[\text{HgI}_4]$. При взаимодействии реактива Несслера с солями аммиака образуется осадок состава $\text{NH}_2\text{Hg}_2\text{I}_3$ красно-бурого цвета. При незначительном содержании соли аммония (или примеси в лекарственных препаратах) осадка не образуется, а раствор окрашивается в желтый или бурый цвет:



Реакции мешают все те катионы, которые со щелочами образуют окрашенные осадки гидроокисей, например Fe^{3+} Cr^{3+} Ni^{2+} и др.

2.1.4. Магний (Mg^{2+})

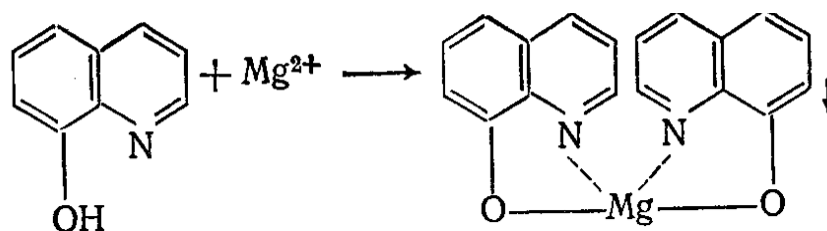
1) Моногидрофосфат натрия Na_2HPO_4 в присутствии NH_4OH и NH_4Cl осаждает из растворов солей магния белый кристаллический осадок двойного фосфата магния и аммония $\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \times 6\text{H}_2\text{O}$. Хлорид аммония предупреждает образование осадка $\text{Mg}(\text{OH})_2$, а также препятствует осаждению кальциевых солей и дает возможность обнаружить Mg^{2+} в присутствии Ca^{2+} .



Для получения характерного осадка реакцию рекомендуется проводить следующим образом. К 1–2 мл испытуемого раствора (содержащего производные магния, растворимые в воде) прибавляют по 1 мл растворов аммиака и хлорида аммония, чтобы выпавший осадок $\text{Mg}(\text{OH})_2$ растворился. К прозрачному раствору добавляют по каплям раствор Na_2HPO_4 , перемешивая содержимое пробирки, выпадает белый кристаллический осадок двойного фосфата магния и аммония. Если производное магния нерастворимо в воде (MgO , MgCO_3), испытуемый раствор подкисляют разбавленной соляной кислотой, прибавляют раствор Na_2HPO_4 , нагревают до кипения и осторожно прибавляют (в присутствии фенолфталеина) раствор аммиака до щелочной реакции, т.е. до появления розового окрашивания. В присутствии Mg^{2+} выделяется белый кристаллический осадок двойного фосфата магния и аммония.

При нейтрализации соляной кислоты аммиаком образуется необходимый для реакции хлорид аммония.

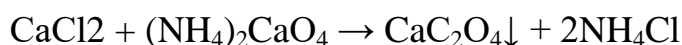
2) 8-Оксихинолин с аммиачными растворами солей магния образует зеленовато-желтый кристаллический осадок внутрикомплексной соли – оксихинолята магния – по схеме:



Этот осадок растворяется в минеральных кислотах и уксусной кислоте.

2.1.5. Кальций (Ca^{2+})

1) Оксалат аммония $(\text{NH}_4)_2\text{C}_2\text{O}_4$ осаждает из растворов солей кальция белый кристаллический осадок оксалата кальция:

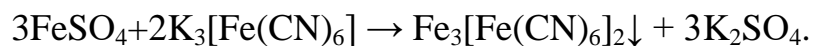


Ход определения: К 1 мл раствора соли кальция прибавляют 1 мл раствора оксалата аммония, образуется белый осадок, нерастворимый в уксусной кислоте, но растворимый в минеральных кислотах.

2) Соль кальция, внесенная в бесцветное пламя горелки, окрашивает пламя в кирпично-красный цвет.

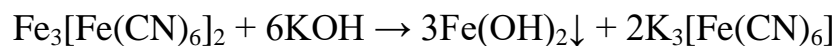
2.1.6 Железо (Fe^{2+})

1) Феррицианид калия (красная кровяная соль) $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ с растворами солей закиси железа (Fe^{2+}) выделяет темно-синий осадок турнбулиевой сини:



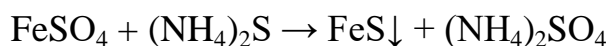
Ход определения: К 1 мл исследуемого раствора соли закисного железа (Fe^{2+}) добавляют 1 мл 2 N раствора соляной кислоты и 1 мл раствора феррицианида калия – выпадает осадок темно-синего цвета.

Осадок нерастворим в минеральных кислотах, но разрушается щелочами с выделением гидрата закиси железа:



Реакция очень чувствительна. При малых концентрациях образуется коллоидный раствор $\text{Fe}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]_2$ синего цвета.

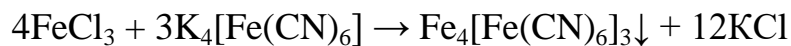
2. Сульфид аммония $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ образует с солями закиси железа Fe^{2+} черный осадок сернистого железа FeS :



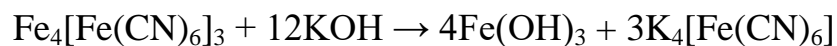
Осадок растворим в минеральных кислотах.

2.1.7. Железо (Fe^{3+})

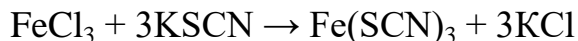
1) Ферроцианид калия $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, или желтая кровяная соль, осаждает из нейтральных или кислых растворов солей окисного железа Fe^{3+} аморфный осадок темно-синего цвета (берлинская лазурь):



Ход определения: К 1 мл исследуемого раствора приливают 2–3 капли 2 N раствора разведенной соляной кислоты и 2–3 капли раствора ферроцианида калия. В присутствии Fe^{3+} выпадает темно-синего цвета осадок, нерастворимый в кислотах, но разлагающийся щелочами с образованием гидроокиси железа (III):

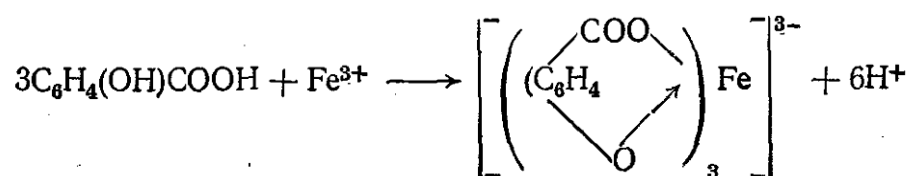


2) Роданид калия (KSCN) или аммония (NH_4SCN) образует с солями, окисного железа роданид железа кроваво-красного цвета:



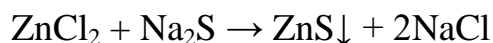
Ход определения: В пробирку помещают 1 мл исследуемого раствора, прибавляют 1 мл разведенной соляной кислоты и 4–5 капель раствора роданида калия или аммония, появляется кроваво-красное окрашивание.

3) Салициловая кислота с препаратами, производными трехвалентного железа, образует фиолетово-красные или фиолетовые (в зависимости от концентрации) растворы феррилсалицилатных комплексов.



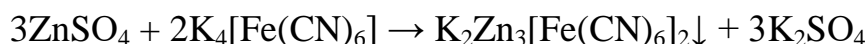
2.1.8. Цинк (Zn^{2+})

1) Сульфид натрия (Na_2S) выделяет из растворов солей цинка (в отличие от солей других тяжелых металлов) белый осадок сульфида цинка:



Ход определения: К 2 мл нейтрального раствора соли цинка добавляют 0,5 мл раствора сульфида натрия, образуется белого цвета осадок, нерастворимый в уксусной кислоте и легко растворимый в разбавленной соляной кислоте.

2) Ферроцианид калия $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ осаждает белый кристаллический осадок двойной соли $\text{K}_2\text{Zn}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]_2$, нерастворимый в разбавленных минеральных кислотах, но растворимый в щелочах:



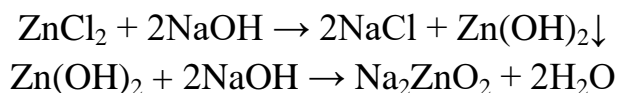
Ход определения: К 2 мл раствора соли цинка прибавляют 0,5 мл кислого раствора ферроцианида калия, образуется белый студенистый осадок.

3) Реакция образования зелени Ринмана. Окись цинка при прокаливании с небольшим количеством $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$ дает характерное зеленое окрашивание:



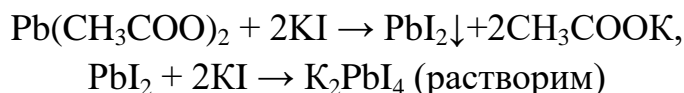
Ход определения: Фильтровальную бумагу смачивают последовательно несколькими каплями испытуемого раствора, разведенной соляной кислотой и 1–2 каплями раствора нитрата кобальта. Затем бумагу подсушивают и озоляют. В присутствии солей цинка зола окрашивается в зеленый цвет вследствие образования CoZnO_2 .

4) Едкие щелочи осаждают из цинковых солей белый студенистый осадок $\text{Zn}(\text{OH})_2$, растворимый в избытке реактива с образованием цинкатов:



2.1.9. Свинец (Pb^{2+})

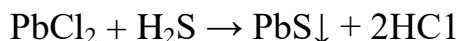
1) Соли свинца дают желтый осадок при добавлении раствора йодида калия. Осадок растворяется в избытке реактива.



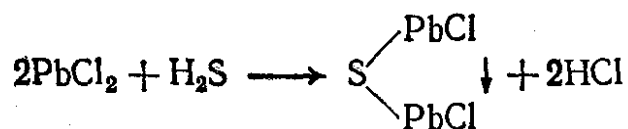
Осадок PbI_2 растворим в горячей воде, но при охлаждении снова выделяется осадок в виде золотисто-желтых чешуек.

Ход определения: К 1 мл исследуемого раствора соли свинца добавляют 4–5 капель раствора йодида калия, выпадает желтый осадок. Смесь нагревают до кипения. Если осадок растворяется не полностью, его отделяют. Фильтрат переносят в другую пробирку и медленно охлаждают, выпадают золотисто-желтые чешуйчатые кристаллы PbI_2 .

2) Сероводород H_2S или раствор сульфида натрия выделяют из подкисленных, нейтральных и щелочных растворов солей свинца черный осадок сульфида свинца:



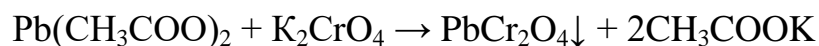
При избытке соляной кислоты выделяется оранжево-красный осадок сульфохлорида свинца (неполное осаждение):



При дальнейшем действии сероводорода или раствора сульфида натрия осадок чернеет вследствие образования сульфида свинца (осаждение полное).

Реакция очень чувствительна. Принята ГФХ для определения незначительных примесей свинца.

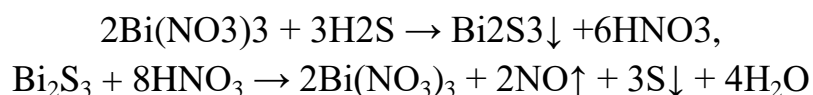
3) Хромат (K_2CrO_4) и бихромат калия ($\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$) образуют с растворами солей свинца желтый осадок хромата свинца:



Осадок нерастворим в соляной и уксусной кислотах, слабо растворим в растворах едких щелочей.

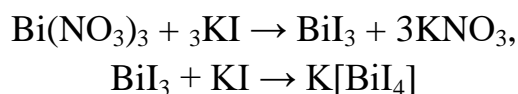
2.1.10. Висмут (Bi^{3+})

1) Сероводород H_2S или сульфид натрия Na_2S выделяют из кислых растворов солей висмута темно-коричневый осадок сульфида висмута. Осадок растворяется в 2 мл раствора азотной кислоты с выделением окислов азота и выпадением в осадок свободной серы:



Ход определения: Исследуемый препарат висмута взбалтывают с 3 мл разведенной соляной кислоты и добавляют 1 мл раствора сульфида натрия, выпадает темно-коричневый осадок или образуется темно-коричневое окрашивание в зависимости от концентрации исследуемого препарата.

2) Йодид калия выделяет из подкисленных растворов препаратов висмута темный осадок йодида висмута, который растворяется в избытке реактива и раствор принимает желто-оранжевый цвет:



Ход определения: Небольшое количество препарата висмута взбалтывают с 0,5 мл разведенной серной кислоты и фильтруют. К фильтрату

добавляют 2 капли раствора йодида калия – выпадает черный осадок, растворимый в избытке реактива с образованием $K[BiI_4]$ желто-оранжевого цвета.

2.1.11. Ртуть закисная (Hg_2^{2+}) и ртуть окисная (Hg^{2+})

Ртуть закисная и ртуть окисная в препаратах ртути обнаруживаются одними и теми же реактивами, но результаты реакции дают возможность дифференцировать их по характеру образующихся продуктов реакции, что представлено в таблице 9.

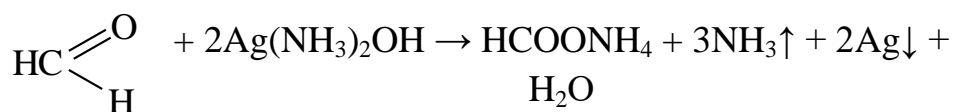
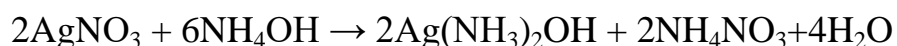
9. Реакции идентификации на препараты ртути закисной и ртути окисной

Реактив	Результаты реакции с		Методика проведения реакции
	Hg_2^{2+}	Hg^{2+}	
10% раствор NaOH	Почернение осадка вследствие образования Hg_2O	Желтый осадок окиси ртути (HgO)	К 2 мл раствора соли окисной ртути прибавляют 0,5 мл раствора NaOH. Выпадает осадок желтого цвета. При смачивании небольшого количества соли закисной ртути (на часовом стекле) раствором NaOH происходит почернение смеси.
10% раствор KI	Зелено-желтый цвет (HgI_2) с последующим выделением Hg черного цвета	Красный осадок (HgI_2)	К 1 мл раствора соли окисной ртути добавляют по каплям раствор KI – образуется осадок красного цвета, растворимый в избытке реактива с образованием $K_2[HgI_4]$. Реакцию с солями закисной ртути проводят на часовом стекле. Образуется осадок темного цвета, обусловленный выделением свободной ртути.

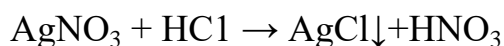
2% раствор Na ₂ S	Черного цвета осадок, обусловленный выделением HgS+Hg	Коричнево- черный осадок HgS	К раствору соли окисной ртути добавляют 0,5 мл раствора сульфида натрия. Образуется коричнево-черный осадок, нерастворимый в разбавленной HNO ₃ . Реакцию с солями закисной ртути проводят на часовом стекле.
5% раствор NH ₄ OH	Почернение осадка, обусловленное выделением Hg	Белый осадок амидохлорной ртути NH ₂ HgCl	К раствору соли окисной ртути добавляют по каплям раствор аммиака – выделяется белый осадок. Реакцию с солями закиси ртути проводят на часовом стекле, при этом осадок амидохлорной ртути окрашен в темный цвет за счет выделения свободной ртути.

2.1.12. Серебро (Ag⁺)

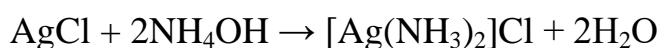
1) Реакция образования серебряного зеркала. К испытуемому раствору добавляют раствор аммиака (до растворения образующегося вначале осадка), 2–3 капли формалина и нагревают. Через некоторое время на стенках пробирки образуется блестящий налет металлического серебра:



2) Разведенная соляная кислота и ее соли из растворов солей серебра выделяют белый творожистый осадок хлорида серебра:



Осадок не растворяется в азотной и серной кислотах, но растворяется в растворах аммиака и тиосульфата натрия с образованием комплексов:

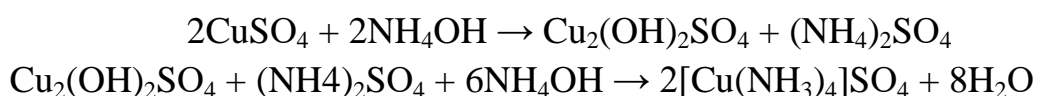




Ход определения: К 1 мл раствора соли серебра прибавляют 2–3 капли разведенной соляной кислоты или раствора хлорида натрия – образуется белый творожистый осадок хлорида серебра (AgCl), растворимый в растворах аммиака и тиосульфата натрия.

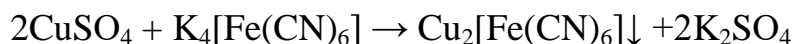
2.1.13. Медь (Cu^{2+})

1) Раствор аммиака, добавленный в избытке к раствору солей меди, образует комплекс – аммиакат меди интенсивно темно-синего цвета:



Ход определения: К 1 мл испытуемого раствора соли окисной меди по каплям добавляют раствор аммиака – выпадает сине-зеленый осадок основной соли меди. При действии избытка раствора аммиака появляется темно-синяя окраска аммиаката меди $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]\text{SO}_4$.

2) Ферроцианид калия – $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ – образует с солями меди (II) красно-бурый осадок железистосинеродистой меди:

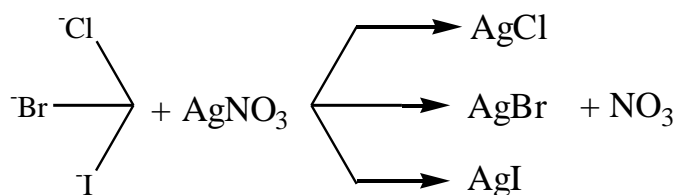


Осадок нерастворим в разбавленных кислотах, но растворяется в растворе аммиака с образованием комплекса аммиаката меди.

2.2 РЕАКЦИИ АНИОНОВ

Для обнаружения хлоридов (Cl^-), бромидов (Br^-) и йодидов (I^-) наиболее характерны две реакции.

а) Осаждение раствором AgNO_3



Ход определения: К 2 мл испытуемых растворов хлорида, бромида или йодида прибавляют по 0,5 мл разведенной азотной кислоты и раствора нитрата серебра – выпадают творожистые осадки: белого (AgCl), слегка желтоватого (AgBr), желтого (AgI) цвета. Все осадки нерастворимы в разведенной азотной кислоте и растворимы в растворе тиосульфата натрия (таблица 10). В отличие от бромидов и йодидов серебра осадок (AgCl) растворим в растворах гидрата окиси аммония и карбоната аммония с образованием комплексов:

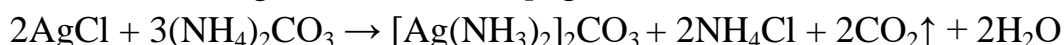


Таблица 10. Растворимость галогенидов серебра в растворах NH_4OH , $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$, HNO_3 и $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$

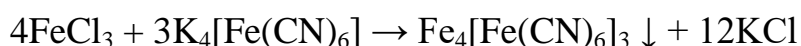
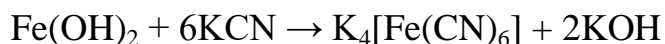
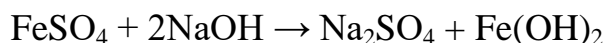
Галоген серебра	Растворимость осадков галогенов серебра в:			
	NH_4OH	$(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$	HNO_3
AgCl	+	+	+	—
AgBr	Трудно	—	+	—
AgI	+	—	+	—

Условные обозначения: + «растворим»; — «нерастворим».

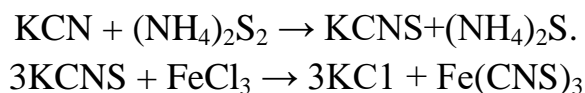
б) Окисление до элементарного галогена. Хлориды, бромиды, йодиды в кислой среде окисляются с выделением свободных галогенов, имеющих различную окраску в хлороформе, кроме (Cl_2), который летуч, и поэтому эта реакция не используется для открытия хлоридов.

2.2.1. Цианид-ион

1) Реакция получения берлинской лазури. К испытуемому раствору прибавляют небольшие количества растворов едкого натра и сульфата закисного железа, кипятят, подкисляют разведенной соляной кислотой до кислой реакции на лакмус. Затем прибавляют 2–3 капли раствора хлорида окисного железа – образуется синий осадок берлинской лазури; при малом содержании цианидов раствор окрашивается в зеленый цвет:



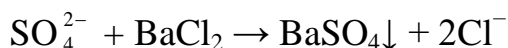
2) Цветная реакция с хлоридом окисного железа. На часовом стекле смешивают каплю испытуемого раствора цианида с каплей раствора $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2$, осторожно нагревают до появления желтой окраски и затем прибавляют 2 капли раствора хлорида окисного железа – появляется интенсивное красное окрашивание вследствие образования роданида железа:



2.2.2. Сульфат-ион (SO_4^{2-})

1) Хлорид бария (BaCl) из растворов сульфатов выделяет белый осадок сульфата бария, нерастворимый ни в воде, ни в минеральных кислотах, ни в щелочах (даже при нагревании).

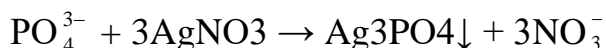
Некоторые другие анионы (карбонаты, фосфаты и др.) с хлоридом бария также образуют нерастворимые соли, выпадающие в виде белого осадка, но последние в отличие от сульфата бария растворяются в разведенной соляной кислоте. Поэтому при проведении реакции на SO с раствором хлорида бария надо обязательно добавлять соляную кислоту:



Ход определения: К 1 мл раствора бромида добавляют 1 мл разбавленной HCl и по капле 0,1 N раствор KBrO_3 . Добавляют хлороформ, который после взбалтывания смеси окрашивается в желто-бурый цвет.

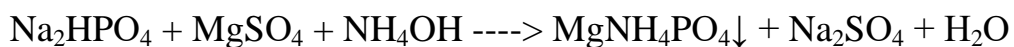
2.2.3. Фосфат-ион (PO_4^{3-})

1) Раствор AgNO_3 осаждает из растворов фосфатов желтый осадок Ag_3PO_4 :



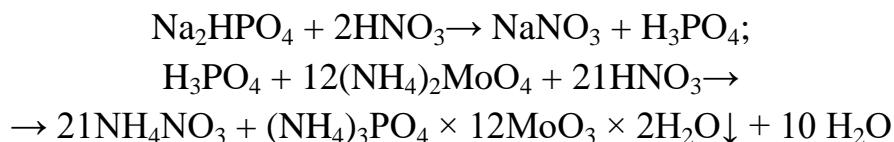
Ход определения: К 1 мл раствора фосфата добавляют несколько капель раствора нитрата серебра – образуется желтый осадок, растворимый в разведенной азотной кислоте и растворе аммиака.

2) Магнезиальная смесь (водный раствор соли магния, содержащий NH_4Cl и NH_4OH) осаждает из растворов фосфатов кристаллический белый осадок MgNH_4PO_4 легко растворимый в кислотах:



Ход определения: К 1 мл раствора добавляют 1 мл раствора хлорида аммония, 1 мл раствора аммиака и 0,5 мл раствора сульфата магния – образуется белый кристаллический осадок.

3) Молибдат аммония в азотнокислых растворах фосфатов при нагревании осаждает фосфомолибдат аммония $(\text{NH}_4)_3\text{PO}_4 \times 12\text{MoO}_3 \times 2\text{H}_2\text{O}$ желтого цвета:

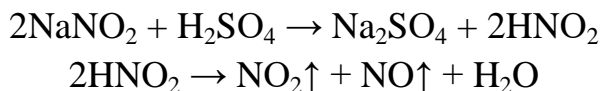


Чувствительность реакции повышается от добавления твердого нитрата аммония, так как одноименный ион (NH_4^+) понижает растворимость осадка.

Ход определения: К 1 мл раствора фосфата в разведенной азотной кислоте добавляют 0,5 г нитрата аммония и 2 мл раствора молибдата аммония и нагревают – раствор окрашивается в желтый цвет и постепенно выделяется желтый кристаллический осадок.

2.2.4. Нитрит-ион (NO_2^-)

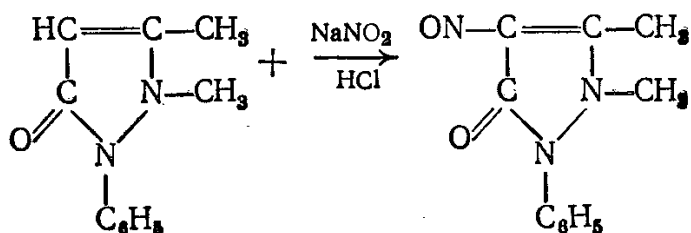
1) Серная кислота при добавлении к препарату, содержащему (NO_2^-), выделяет желто-бурые пары окислов азота:



2) Раствор дифениламина $\text{C}_6\text{H}_5-\overset{\text{H}}{\text{N}}-\text{C}_6\text{H}_5$ при добавлении к препарату, содержащему (NO_2^-), окрашивает смесь в синий цвет.

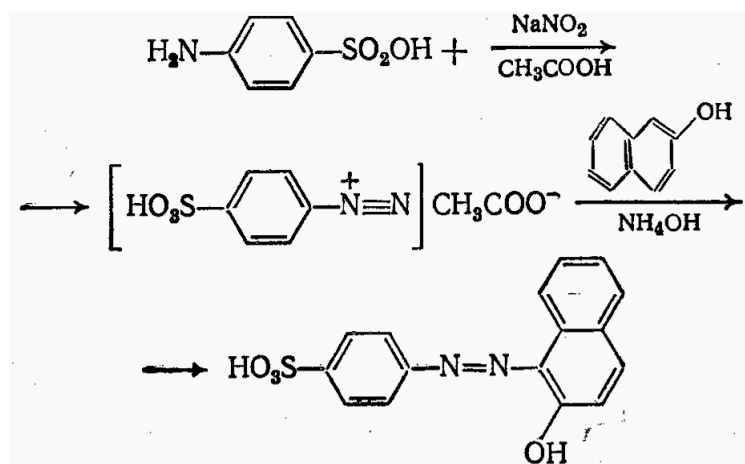
3) Реакция с антипирином. Несколько кристалликов антипирина растворяют в фарфоровой чашке в двух каплях разведенной соляной кислоты

и добавляют 2 капли раствора нитрита натрия – появляется зеленое окрашивание, обусловленное образованием нитрозоантипирина:



4) Реакция с сульфаниловой кислотой и β -нафтолом.

Ход определения: К 10 мл испытуемого раствора добавляют 2–3 мл уксуснокислого раствора сульфаниловой кислоты и 1 мл щелочного раствора (β -нафтола – тотчас появляется красное окрашивание (азокраситель).



Азокраситель

2.2.5. Нитрат-ион (NO_3^-)

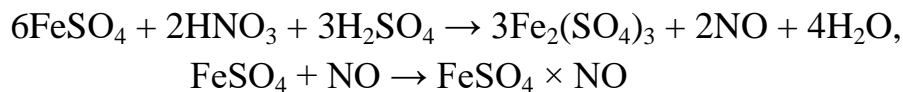
1) Дифениламин с нитратами дает интенсивно синее окрашивание. Реакция чувствительна, но неспецифична, так как такое же окрашивание дают и другие окислители (нитраты, хроматы, перманганаты).

На часовое стекло помещают кристаллик дифениламина, прибавляют 1 мл концентрированной серной кислоты и 1–2 капли испытуемого раствора нитрата – смесь окрашивается в синий цвет.

2) Реакция с раствором сульфата закисного железа и концентрированной серной кислоты.

Ход определения: Испытуемый раствор смешивают с равным объемом раствора FeSO_4 и затем осторожно, по стенке пробирки, приливают концентрированную серную кислоту. На границе двух жидкостей появляется

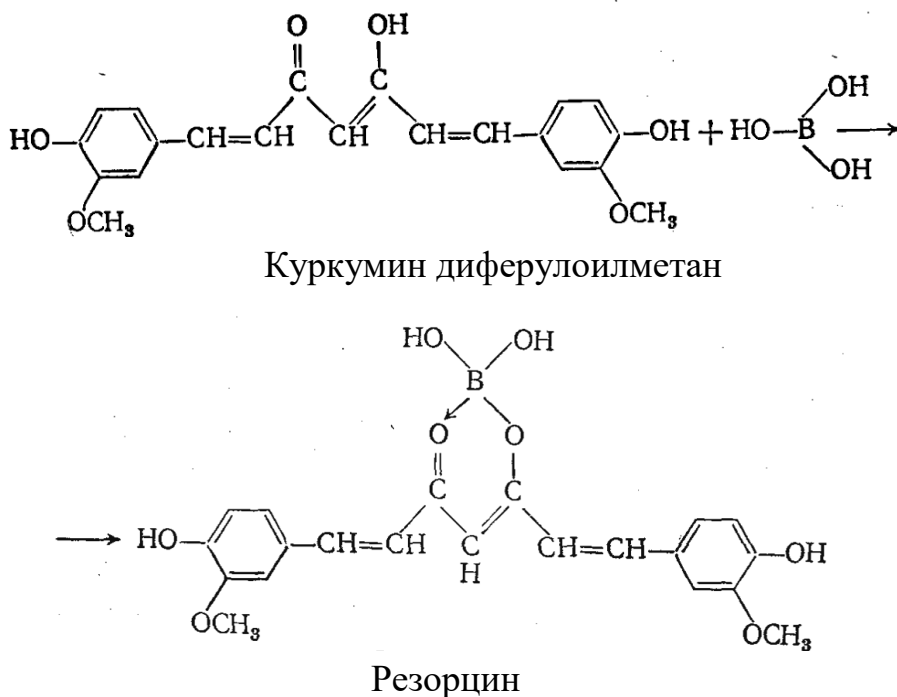
бурое кольцо вследствие образования комплексного соединения ($\text{FeSO}_4 \times \text{NO}$):



3) Нитраты в отличие от нитритов не обесцвечивают раствор KMnO_4 , подкисленный серной кислотой,

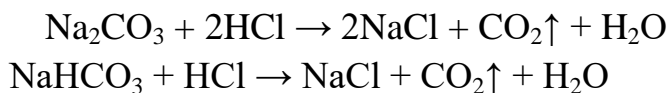
2.2.6. Борат-ион (BO_3^{3-}) и ($\text{B}_2\text{O}_7^{2-}$)

1) Куркумовая бумага, смоченная раствором серной кислоты или ее производных, подкисленных соляной кислотой, окрашивается борат-ионом в красно-бурый цвет, а затем при смачивании 1% раствором аммиака, становится буровато-зеленой:



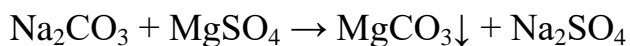
2.2.7. Карбонат-ион (CO_3^{2-}) и (HCO_3^-)

1) Разбавленные минеральные кислоты разлагают карбонаты (гидрокарбонаты) с выделением CO_2 :



Ход определения: К 0,2 г или к 2 мл раствора карбоната (гидрокарбоната) добавляют 0,5 мл разведенной кислоты – выделяются пузырьки газа (CO₂).

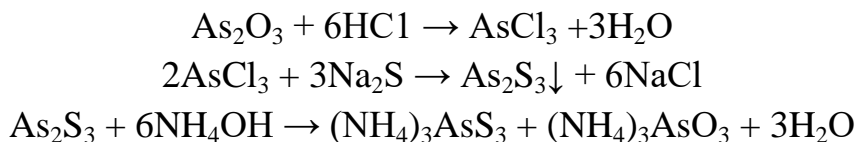
2) Сульфат магния образует белый осадок с карбонатами на холоду, с гидрокарбонатами – при кипячении:



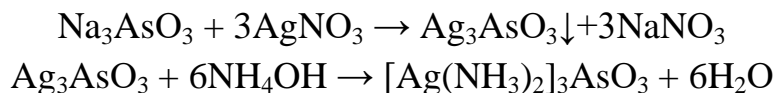
Ход определения: К 2 мл раствора карбоната (1:10) добавляют 5 капель насыщенного раствора MgSO₄ – выпадает белый осадок.

2.2.8. Арсенит-ион (AsO₃³⁻)

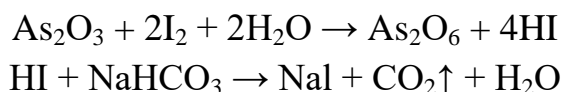
1) Реакция с сульфидом натрия (Na₂S). К 0,3 мл раствора соли трехвалентного мышьяка добавляют 0,5 мл разведенной соляной кислоты до кислой реакции по индикатору и 1–2 капли раствора сульфида натрия – наблюдается желтый осадок As₂S₃, нерастворимый в концентрированной соляной кислоте, растворимый в растворах NH₄OH и (NH₄)₂CO₃ и в избытке Na₂S:



2) Реакция с AgNO₃. К 0,3 мл раствора соли трехвалентного мышьяка добавляют 1–2 капли раствора AgNO₃, выпадает осадок желтого цвета Ag₃AsO₃, растворимый в азотной кислоте и растворе аммиака:

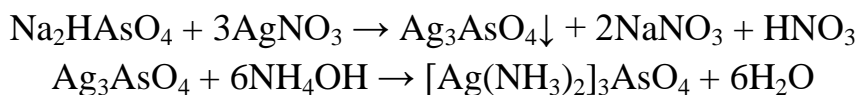


3) Раствор йода окисляет производные As³⁺ до As⁵⁺, при этом происходит обесцвечивание раствора. Реакция проходит в присутствии гидрокарбоната натрия:



2.2.9. Арсенат-ион (AsO_4^{3-})

1) Реакция с AgNO_3 . В отличие от солей трехвалентного мышьяка арсенаты образуют с раствором AgNO_3 осадок шоколадного цвета, растворимый в растворе аммиака (методику проведения реакции).



3.ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Большинство органических соединений не является электролитами, поэтому для их анализа не могут быть применены реакции ионного типа. Исключение составляют лишь соли органических кислот, которые диссоциируют в водных растворах и могут определяться реакциями на соответствующие анионы и катионы (калия ацетат, кальция глюконат, натрия салицилат, натрия цитрат, натрия бензоат и др.).

Для идентификации большинства органических лекарственных веществ применяют специфические реакции, основанные на химических свойствах функциональных групп, содержащихся в этих веществах.

Часто в состав молекулы органических веществ входят, помимо углерода и водорода, другие элементы: кислород, азот, сера, хлор, бром, йод, фосфор. Для открытия этих элементов в органическом соединении последнее подвергают минерализации, чтобы перевести азот, серу, галогены и другие элементы в неорганические соединения, которые затем определяют обычными методами качественного неорганического анализа.

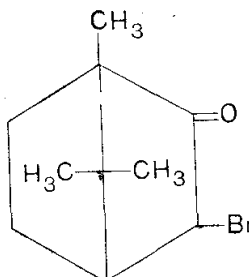
Для разложения органических веществ используют различные методы: сжигание, окисление, сплавление со щелочными металлами и щелочами.

В результате сплавления органического соединения, например, со щелочью (NaOH) сера превращается в Na_2S , азот в NaCN , галогены – соответственно в NaCl , NaBr , NaI и т. д.

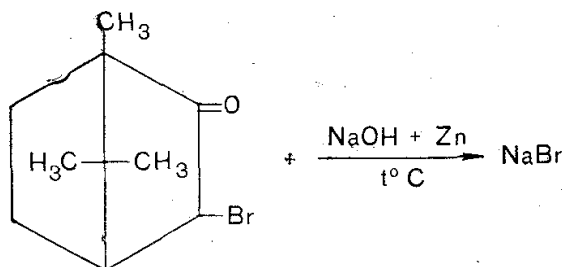
В полученных неорганических соединениях указанные выше элементы определяются обычными аналитическими реакциями.

3.1 Обнаружение галогенов в молекулах органических лекарственных препаратов

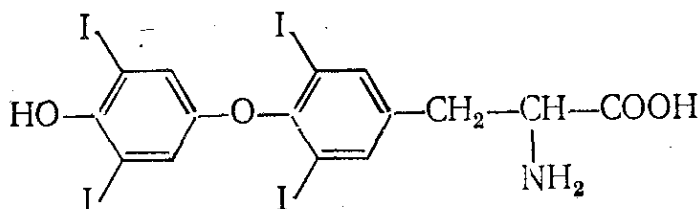
1) Bromcamphora. Бромкамфора.



Ход определения: 0,1 г препарата растворяют в 3 мл спирта, прибавляют 1 мл раствора едкого натра и 0,3 г цинковой пыли. Смесь кипятят и после охлаждения фильтруют. В фильтрате определяют (Br^-):



2) Thyreoidimim. Тиреоидин (препарат гормона тироксина).



Ход определения: 0,5 г препарата смешивают с 2 г смеси селитры (KNO_3) и карбоната натрия (Na_2CO_3) и прокаливают до обугливания. Остаток по охлаждении растворяют в 20 мл воды и фильтруют. В фильтрате NaI определяется известными на него реакциями.

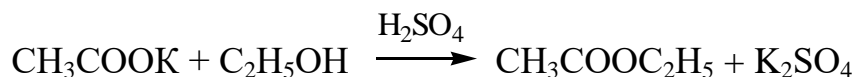
3.2 Определение подлинности органических кислот по анионам

3.2.1. Ацетат-ион (CH_3COO)

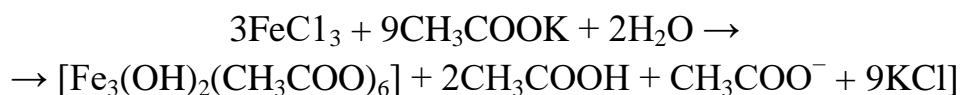
Фармакопейным препаратом является калия ацетат, в котором ацетат-ион обнаруживается следующими реакциями.

1) Реакция образования уксусно-этилового эфира.

Ход определения: 2 мл раствора калия ацетата нагревают с равным объемом концентрированной серной кислоты и 0,5 мл спирта – ощущается запах этилацетата (ГФХ):



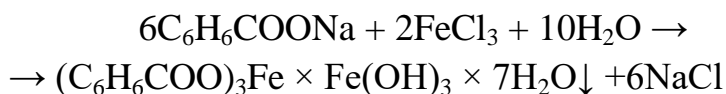
2) Реакция с раствором FeCl_3 . К 2 мл нейтрального раствора калия ацетата добавляют 0,5 мл раствора хлорида окисного железа – наблюдается красно-бурое окрашивание. При дальнейшем нагревании смеси выпадает осадок основного ацетата железа:



3.2.2. Бензоат-ион ($\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}^-$)

Фармакопейными препаратами являются кислота бензойная, натрия бензоат, в которых бензоат-ион обнаруживается реакцией с солями тяжелых металлов, например, с растворами хлорида окисного железа и сульфата меди.

Ход определения: К 2 мл нейтрального раствора бензоата добавляют несколько капель растворов хлорида окисного железа – осадок розовато-желтого цвета, сульфата меди – осадок бирюзового цвета:



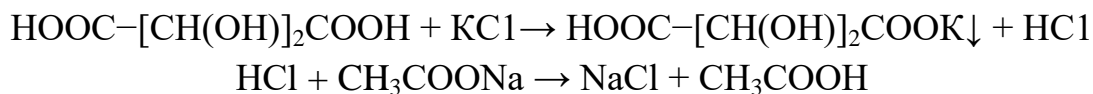
3.2.3. Тартрат-ион (HOCHCOO^-)₂

Фармакопейными препаратами являются адреналина и норадреналина гидротартраты, платифиллина гидротартрат. В этих препаратах тартрат-ион обнаруживается реакциями:

1) Образование кислого виннокаменнокислого калия.

Ход определения: К 1 мл раствора тартрата прибавляют кристаллик KCl , 0,5 мл спирта и потирают стеклянной палочкой о стенки сосуда, охлаждая его под струей холодной воды. Выделяется белый кристаллический осадок, растворимый в минеральных кислотах и растворах едких щелочей.

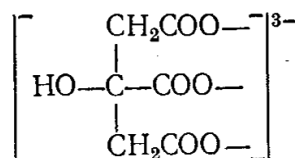
Реакция проводится в присутствии ацетата натрия (для связывания выделяющейся HCl) (ГФХ):



2) Реакция окрашивания с резорцином. Небольшое количество тартрата нагревают в фарфоровой чашечке с 1 мл концентрированной серной кислоты и несколькими кристалликами резорцина – появляется вишнево-красное окрашивание (ГФХ).

3) Восстановление аммиачной окиси серебра. К небольшому количеству тартрата добавляют по 2 мл растворов нитрата серебра и аммиака, перемешивают – тотчас появляется бурое окрашивание. При нагревании и кипячении в течение минуты выпадает осадок серебра черного цвета/

3.2.4. Цитрат-ион



Фармакопейными препаратами являются натрия цитрат для инъекций (тринатриевая соль лимонной кислоты), натрия гидроцитрат (двузамещенный) для инъекций (ГФХ), меди цитра. В этих препаратах цитрат-ион обнаруживается следующими реакциями.

1) Реакция осаждения хлоридом кальция.

Ход определения: При добавлении к 1 мл нейтрального раствора цитрата 1 мл раствора хлорида кальция раствор остается прозрачным. При нагревании (кипячении) выпадает белый осадок, который при охлаждении растворяется. Осадок растворяется и в соляной кислоте (ГФХ).

2) Реакция образования пентабромацетона.

Ход определения: К водному раствору цитрата добавляют 1 мл 10% серной кислоты и несколько капель бромной воды. Через 4–5 мин выпадает кристаллический осадок пентабромацетона. При стоянии осадок растворяется:

3.2.5. Лактат-ион $[\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COO}^-]$

Фармакопейными препаратами являются кальция лактат, этакридина лактат, железа лактат. Лактат-ион в этих препаратах обнаруживается реакцией с раствором KMnO_4

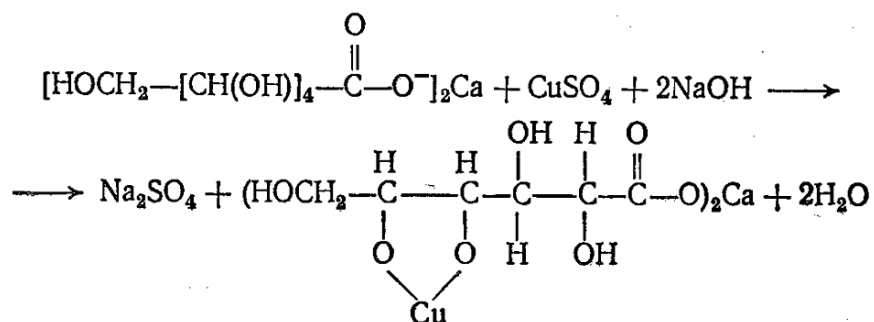
Ход определения: 0,25 г лактата растворяют в 5 мл воды, добавляют разведенную серную кислоту и раствор KMnO_4 до красно-фиолетового окрашивания реакционной смеси. Нагревают, при этом раствор обесцвечивается и ощущается запах ацетальдегида (ГФХ):

3.2.6. Глюконат-ион $[\text{HOCH}_2-\text{[CH(OH)]}_4-\text{COO}^-]$

Фармакопейными препаратами являются кальция глюконат, кальция пангамат. В этих препаратах глюконат-ион определяется по образованию окрашенных комплексных соединений с раствором хлорида окисного железа, гидратом окиси меди.

1) Реакция с раствором хлорида окисного железа. К раствору препарата (кальция глюконата) в концентрации 1:50 прибавляют несколько капель раствора хлорида окисного железа. Наблюдается светло-зеленое окрашивание раствора (ГФХ).

2) Реакция с растворами сульфата меди и аммиака. К раствору кальция глюконата той же концентрации добавляют равные объемы (1–2 мл) растворов сульфата меди и аммиака, наблюдается зеленое окрашивание раствора (ГФХ):



ОБЩИЕ И ЧАСТНЫЕ РЕАКЦИИ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В АНАЛИЗЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ. РЕАКЦИИ ПОДЛИННОСТИ НА АЛКАЛОИДЫ И ГЛИКОЗИДЫ

1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1.1 Цель занятия: ознакомление и отработка студентами способов определения подлинности лекарственных веществ, содержащих алкалоиды и сердечные гликозиды.

1.2 Место работы: специализированная фармакологическая или токсикологическая лаборатория

1.3. Необходимое оборудование: лабораторная посуда (колбы, пробирки, воронки, пипетки на 1, 2, 5 и 10 мл), ступки фарфоровые, горелки спиртовые, вата спиртовая, вата сухая, фильтровальная бумага, химические реактивы.

2. Общие и частные реакции, применяемые в анализе лекарственных препаратов природного происхождения. Реакции подлинности на алкалоиды и гликозиды

2.1 Реакции подлинности на алкалоиды

2.1.1 Общие реакции

Алкалоиды, подобно многим другим азотсодержащим органическим основаниям, образуют нерастворимые соли, комплексные соединения с некоторыми кислотами, солями тяжелых металлов, перйодидами и др. Предложено большое количество так называемых общих алкалоидных реактивов; наиболее распространенными из них являются растворы йода в йодиде калия, йодида ртути в йодиде калия, йодида висмута в йодиде калия, растворы кислот — фосфорновольфрамовой, фосфорно-молибденовой, кремневольфрамовой, пикриновой, растворы сулемы. Чувствительность отдельных алкалоидов к перечисленным выше реактивам неодинакова (см. Приложения). Так, пикриновая кислота не образует осадка с кофеином, теобромином, морфином, атропином (последний может быть осажден пикриновой кислотой лишь в концентрированных растворах. Осаждение алкалоидов пикриновой кислотой нужно производить без избытка щелочей и

минеральных кислот. Нерастворимые в воде пикраты алкалоидов разлагаются более сильными основаниями, чем осаждаемый алкалоид, а минеральные кислоты вытесняют пикриновую кислоту и она при этом выпадает в осадок. Некоторые группы алкалоидов в кислой среде образуют перийодиды состава $\text{Alk} \times \text{HI} \times \text{I}_4$, например алкалоиды пуринового ряда.

Общеалкалоидными реактивами можно воспользоваться и для идентификации отдельных алкалоидов. Производные различных алкалоидов, сходные по внешнему виду, могут отличаться по величине какой-либо физической константы, например температуры плавления.

2.1.2. Частные реакции на алкалоиды

Большинство алкалоидов, применяющихся в качестве лекарственных препаратов, легко вступают в окислительно-восстановительные реакции, реакции бромирования, нитрования, конденсации с образованием специфически окрашенных соединений. С одним и тем же реагентом ряд алкалоидов образует различно окрашенные продукты реакции. В качестве таких реагентов для определения подлинности отдельных алкалоидов или групп алкалоидов применяются азотная кислота, концентрированная серная кислота, бромная вода, раствор формальдегида в концентрированной серной кислоте, фосфорномолибденовая кислота и др. (таблица 11).

Таблица 11. Цветные реакции некоторых алкалоидов и их аналогов с концентрированной азотной и серномолибденовой кислотами

Алкалоид	Окраска продукта реакции	
	с концентрированной серной кислотой	с серномолибденовой кислотой
Морфин	Кроваво-красная	Фиолетовая, переходящая в зеленую
Кодеин	Буро-красноватая, затем оранжевая, переходящая в желтую	Грязно-зеленая, затем синяя и далее бледно-желтая
Папаверин	Желто-оранжевая	Зеленая, при нагревании фиолетовая
Сальсолин	Красная	
Сальсолидин	Темно-оранжевая	
Фетидин	Зеленая, переходящая в	

	коричневую от прибавления воды	
Апоморфин	Кроваво-красная	
Налорфин	Красная	
Леморан	Красная	
Деморфан	Красная	

2.1.2.1 Методы определения алкалоидов

1) Реакция с азотной кислотой: около 0,0001 г препарата смачивают 1–2 каплями концентрированной азотной кислоты или к 1 мл 0,5% раствора препарата в воде приливают 0,5 мл концентрированной азотной кислоты, полученный раствор окрашивается, как указано в таблице 1.

2) Реакция с раствором молибдата аммония в концентрированной серной кислоте быстро реагируют алкалоиды, в молекулах которых имеются легко окисляющиеся функциональные группы; смачивание этим раствором кристалликов алкалоида (0,0001 г) приводит в указанных случаях к появлению окраски (таблица 1).

3) Реакция с раствором формальдегида в серной кислоте (реактив Марки) является для некоторых алкалоидов очень чувствительной и показательной, особенно для алкалоидов – производных изохинолина: морфина, кодеина, их аналогов.

Ход определения: 2–3 капли раствора формальдегида в концентрированной серной кислоте прибавляют к испытуемому препарату в виде порошка или кристаллика (около 0,0001 г), реакционная смесь окрашивается, как указано в таблице 12.

Таблица 12. Алкалоиды и их производные, образующие характерные окрашивания с реактивом Марки

Название алкалоида или его производного	Окраска продукта реакции
Апоморфин	Фиолетовая, переходящая в зеленую
Этилморфин	Зеленая, переходящая в синюю или фиолетово-красную
Кодеин	Сине-фиолетовая
Морфин	Красно-фиолетовая, при стоянии переходящая в сине-фиолетовую

Папаверин	Вишнево-красная
Наркотин	Сине-фиолетовая, переходящая в красновато-желтую, затем в ярко-желтую, светло-желтую и, наконец, в кроваво-красную
Эметин	Зеленая
Сальсолин	Желто-зеленая, появляющаяся постепенно
Текодин	Интенсивно желтая, быстро переходящая в фиолетово-синюю

2.1.2.2. Методика анализа отдельных групп алкалоидов

1) Атропина сульфат, скополамина бромид, тропацин, тропafen нитруются с образованием полинитросоединений. Характерной особенностью этих полинитросоединений является окраска солей их оци-форм (реакция Витали–Морена).

Ход определения: 0,01–0,001 г препарата смачивают в фарфоровой чашке 2–3 каплями концентрированной азотной кислоты и выпаривают на водяной бане досуха. К остатку прибавляют несколько капель 0,5 N спиртового раствора едкого кали и ацетона – появляется фиолетовое окрашивание, исчезающее через некоторое время.

2) Производные тропана конденсируются с *n*-диметиламинобензальдегидом с образованием веществ, окрашенных в красный цвет, изменяющийся постепенно в фиолетовый.

Ход определения: В фарфоровой чашке на водяной бане нагревают 0,0001 г препарата или 2–3 капли 0,1% раствора препарата с 0,1 мл раствора *n*-диметиламинобензальдегида – реакционная смесь окрашивается в красный цвет, переходящий при охлаждении в красно-фиолетовый и фиолетовый.

3) Хинина гидрохлорид, хинина дигидрохлорид и хинина сульфат характеризуются голубой флюоресценцией водных растворов в присутствии серной кислоты (таллейохинная проба).

Ход определения:

- ✓ К 5мл 0,05% препарата в воде прибавляют 2–3 капли разведенной серной кислоты – наблюдается голубая флюоресценция.
- ✓ 5 мл 0,05% раствора препарата в воде смешивают с 1 мл разбавлен-ной (1:4) бромной воды и добавляют 2 мл (избыток) раствора аммиака – появляется зеленое окрашивание.

4) Морфина гидрохлорид характеризуется реакциями, типичными для фенолов, и особенно легко проходящими с морфином реакциями окисления.

Ход определения:

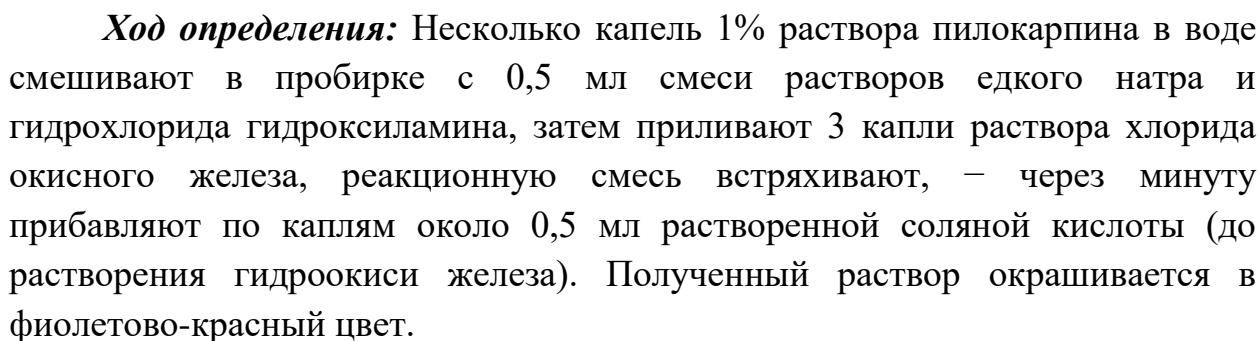
- ✓ К 5 мл 2% раствора препарата прибавляют одну каплю раствора аммиака – образуется белый кристаллический осадок, растворяющийся при добавлении избытка раствора едкого натра.
- ✓ Реакции с раствором формальдегида в серной кислоте и раствором молибдата аммония в концентрированной серной кислоте см. таблицы 1 и 2.
- ✓ К 0,5 мл 1% водного раствора препарата прибавляют 1 мл 1% водного раствора йодата калия, 0,2 мл разведенной соляной кислоты и 1 мл хлороформа. Хлороформ окрашивается от выделяющегося йода в красно-фиолетовый цвет.
- ✓ К 0,1 мл 0,1% раствора препарата прибавляют несколько капель растворов гексацианоферриата калия и хлорида окисного железа – наблюдается синяя окраска раствора или образуется синий осадок.
- ✓ В водных нейтральных растворах морфин с раствором хлорида окисного железа образует растворы синего цвета, легко обесцвечивающиеся при нагревании или прибавлении спирта.
- ✓ С концентрированной серной кислотой морфин реагирует с образованием веществ бледно-розового цвета. При растворении морфина (0,001 г) в концентрированной серной кислоте (5 мл) в присутствии раствора хлорида окисного железа (одна капля) раствор окрашивается в синий цвет, при добавлении к раствору одной капли разведенной азотной кислоты синий цвет переходит в красный.

5) При определении подлинности на кодеин используют:

- ✓ с раствором формальдегида в серной кислоте. Реакция является одной из самых чувствительных для открытия кодеина (таблица 2);
- ✓ с концентрированной азотной кислотой. Реакция помогает отличить кодеин от морфина и других опийных алкалоидов (таблица 1).
- ✓ с концентрированной серной кислотой в присутствии небольших количеств раствора хлорида окисного железа (общая реакция с морфином и этилморфином).

6) Пилокарпина гидрохлорид определяется по реакции с перекисью водорода и бихроматом калия в кислой среде. Образующиеся перекисные соединения отличаются характерной окраской и извлекаются хлороформом.

Ход определения: 0,01 г препарата растворяют в 5 мл воды, прибавляют одну каплю разведенной серной кислоты, 1 мл раствора перекиси водорода, одну каплю раствора бихромата калия и 1 мл хлороформа. Смесь энергично встряхивают – хлороформный слой окрашивается в сине-фиолетовый цвет. Эта реакция в анализе алкалоидов применяется только на пилокарпин.



Ход определения: 0,01 г препарата растворяют в фарфоровой чашке в 10 каплях концентрированной серной кислоты, прибавляют несколько крупинок (β-нафтола и нагревают на водяной бане – появляется зеленое окрашивание.

Ход определения: К 0,001 г препарата прибавляют по капле насыщенных спиртовых растворов гидроксиламина гидрохлорида и едкого кали. Смесь нагревают до начала кипения. После охлаждения пробирки к

раствору прибавляют 2 капли спиртового раствора соляной кислоты. Избыток соляной кислоты нейтрализуют карбонатом кальция – прибавляют несколько крупинок; после прекращения выделения углекислоты добавляют одну каплю раствора хлорида окисного железа – появляется темно-фиолетовое окрашивание.

8) Кофеин, теобромин и их производные (эуфиллин, дипрофиллин и др.) определяются реакцией образования мурексида.

Ход определения: Около 0,01 г препарата помещают в фарфоровую чашку, прибавляют 10 капель разведенной соляной кислоты, 10 капель пергидроля и выпаривают на водяной бане досуха. Остаток смачивают 1–2 каплями раствора аммиака – появляется пурпурно-красное окрашивание. Для проведения реакции образования мурексида с кофеином бензоата натрия препарат предварительно подщелачивают и кофеин извлекают хлороформом; хлороформ отгоняют и с остатком проводят реакцию образования мурексида по общей методике.

9) Амфотерные свойства теобромина и теофиллина позволяют легко отличать эти препараты от кофеина.

Ход определения: 0,05 г теобромина растворяют в 2 мл 0,1 N раствора едкого натра (встряхивают в течение 2–3 мин), фильтруют. К фильтрату прибавляют 3 капли раствора хлорида кобальта и перемешивают – появляется быстро исчезающее фиолетовое окрашивание и образуется осадок серовато-голубого цвета.

Теофиллин в этих же условиях реакции образует белый осадок с розоватым оттенком.

10) Для теобромина и теофиллина характерно образование серебряных солей, которые могут быть получены в виде студенистой массы в присутствии растворов аммиака и едкого натра.

Ход определения: 0,05 г препарата растворяют в 3 мл воды и 6 мл едкого натра, добавляют по одному мл раствора аммиака и 10% раствора нитрата серебра, хорошо перемешивают, встряхивают – образуется студенистая масса. Чувствительность реакции 0,01 мкг теобромина или теофиллина.

11) Резерпин дает цветные реакции, характерные для индола с ванилином в концентрированной серной или соляной кислоте – розово-фиолетовое окрашивание; с нитритом натрия – зеленую флюоресценцию; с перекисью водорода – желто-сиреневую; с хлорной водой – пурпуровую окраску; с раствором перманганата калия – темно-лиловую и т. д.

Ход определения: К 0,001 г препарата прибавляют 0,2 мл раствора ванилина в соляной кислоте – постепенно появляется розовое окрашивание. 0,001 г препарата растворяют в 5 мл 95% спирта, прибавляют 1 мл 0,5 N

раствора серной кислоты и 0,5 мл 0,1 М раствора нитрита натрия через 1–2 мин появляется зеленая флюоресценция.

12) Стрихнина нитрат дает характерные реакции с $K_2Cr_2O_7$ и H_2SO_4 .

Ход определения: Несколько кристалликов стрихнина растворяют в фарфоровой чашке в 1 мл концентрированной серной кислоты и прибавляют кристаллик бихромата калия. Если чашку время от времени наклонять, то в тот момент, когда кислота стекает с кристалликов алкалоида, можно заметить тянущиеся от них сине-фиолетовые полосы. Реакция весьма чувствительна, при помощи ее удастся обнаружить 0,001 мг стрихнина. Нитраты и тартраты дают зеленую окраску, мешающую обнаружить синюю окраску стрихнина. Перманганат калия дает со стрихнином такое же окрашивание, но реакция более чувствительна к органическим примесям.

2.2 Реакции подлинности на гликозиды сердечного действия

Для гликозидов сердечного действия, агликонами которых являются производные циклопентанпергидрофенантрена есть ряд общих реакций, которые обусловлены наличием агликона гликозидов и сахарным остатком.

Реакции на агликон можно также разделить на две группы:

1) общие для структуры циклопентанпергидрофенантрена (реакция Либермана);

2) зависящие от наличия двойной связи лактонного кольца (в группе корденолидов – β -замещенного лактона γ -оксиизокротеновой кислоты) (таблицы 13 и 14):

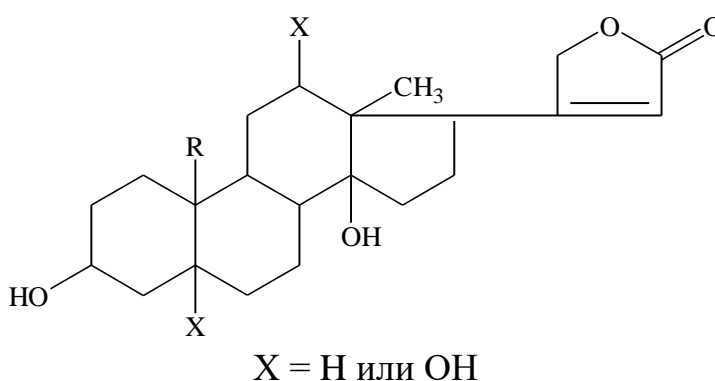


Таблица 13. Реакции агликона гликозида, обусловленные наличием α - или β -связи в лактоном кольце

Реактив и название реакции	Концентрация гликозида, мкг/мл	Окраска продукта реакции	Время появления интенсивной окраски, мин	t° течения реакции, °C	λ_{max} поглощения продуктов реакции
Щелочной раствор пикриновой кислоты (реакция Бальета)	1–5	Оранжево-красная	20	20	495
Щелочной раствор 3,5-динитробензойной кислоты в 95% спирте	1–8	Пурпурно-вишневая	4	20	539
Щелочной раствор динитробензола в 50% спирте (реакция Раймонда)	1–10	Розовая	10	0	620
Щелочной раствор нитропруссид натрия в пиридине (реакция Легалья)	1–10	Темно-красная	10	20	610
Щелочной раствор 1,3,5-три-нитробензола в метаноле (реакция Кимуры)	1–10	Красная	35	20	550

Таблица 14. Реакции, обусловленные наличием сахарного остатка в гликозиде

Реактив и название реакции	Концентрация гликозида, мкг/мл	Окраска продукта реакции	Время появления интенсивной окраски, мин	t° течения реакции, °С	λ_{max} поглощения продуктов реакции
Раствор хлорида окисного железа в уксусной кислоте с добавлением конц. H_2SO_4 (реакция Келлера-Килиани)	1–6	Оранжево-красная	40	20	470–590
Ортофосфорная кислота, плотность 1,70 (реакция Пезеца)	0,2–0,8	Желтая	120	20	470

2.2.1. Общие реакции на гликозиды сердечного действия

1) 1–2 мг препарата растворяют в 2мл ледяной уксусной кислоты, содержащей 0,05% хлорида окисного железа.

Полученный раствор осторожно, по стенке, вливают в пробирку с 2 мл концентрированной серной кислоты – на границе двух слоев появляется бурое окрашивание. Верхний слой постепенно окрашивается в сине-зеленый или синий цвет.

2) К раствору 1–2 мл препарата в 1 мл 95% спирта прибавляют 1 мл раствора нитропрусида натрия и 1–2 капли раствора едкого натра, появляется постепенно исчезающее красное окрашивание.

3) К раствору 1–2 мг препарата в 1 мл 95% спирта прибавляют 1 мл 1% спиртового раствора м-динитробензола и 2 капли раствора едкого натра – появляется постепенно исчезающее красно-фиолетовое окрашивание.

2.2.2. Частные реакции на гликозиды сердечного действия

1) Дигитоксин.

- ✓ Несколько кристаллов дигитоксина растворяют в 3 мл уксусной кислоты, добавляют каплю раствора хлорида окисного железа (1:1000) и подслаивают жидкость, слегка окрашенную в желтый цвет, равным объемом концентрированной серной кислоты. Появляется зона грязновато-коричнево-зеленого цвета, разделяющаяся на два слоя, нижний – коричневатого-красного цвета, а верхний – синевато-зеленого, через некоторое время изменяющегося в индиго-синий.
- ✓ Препарат (около 0,001 г) окрашивается 1% раствором ванилина в соляной кислоте (плотность 1,19) сначала в зеленый, затем в синий цвет.

2) С-строфантин. К раствору 0,01 г препарата в 1 мл воды приливают концентрированную серную кислоту: слой кислоты окрашивается в розовый цвет, переходящий в красный, а водный слой мутнеет и приобретает грязно-зеленый цвет.

3) К-строфантин.

- ✓ Раствор нескольких кристалликов препарата в концентрированной серной кислоте в присутствии резорцина окрашивается в красный цвет.
- ✓ С 1% раствором ванилина в концентрированной соляной кислоте появляется зеленая окраска, переходящая при стоянии в синюю.
- ✓ 1–2 мг препарата смачивают 2–3 каплями концентрированной серной кислоты – смесь окрашивается в зеленый цвет.
- ✓ 1–2 мг препарата растворяют в 1 мл уксусного ангидрида. Раствор осторожно вливают в пробирку с 1 мл концентрированной серной кислоты – слой уксусного ангидрида окрашивается в зеленый цвет.

ОБЩИЕ И ЧАСТНЫЕ РЕАКЦИИ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В АНАЛИЗЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ: РЕАКЦИИ ПОДЛИННОСТИ НА ВИТАМИНЫ И АНТИВИТАМИНЫ

1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1.1 Цель занятия: ознакомление и отработка студентами общих и частных реакций, применяемых в анализе лекарственных препаратов: реакции подлинности на витамины и антивитамины.

1.2 Место работы: специализированная фармакологическая или токсикологическая лаборатория

1.3. Необходимое оборудование: лабораторная посуда (колбы, пробирки, воронки, пипетки на 1, 2, 5 и 10 мл), ступки фарфоровые, горелки спиртовые, вата спиртовая, вата сухая, фильтровальная бумага, химические реактивы.

2. Общие и частные реакции, применяемые в анализе лекарственных препаратов: реакции подлинности на витамины и антивитамины

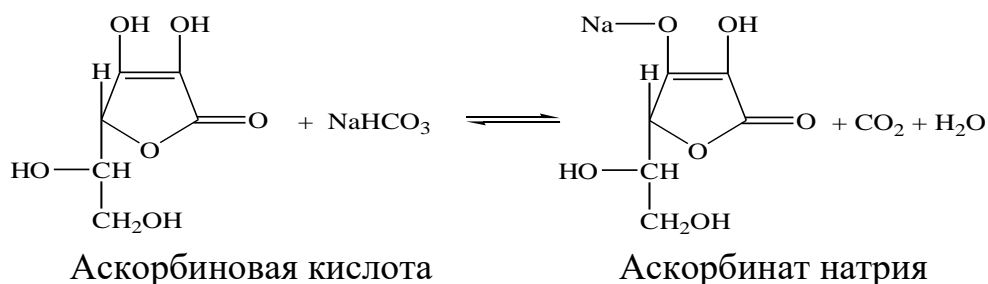
2.1 Кислота аскорбиновая

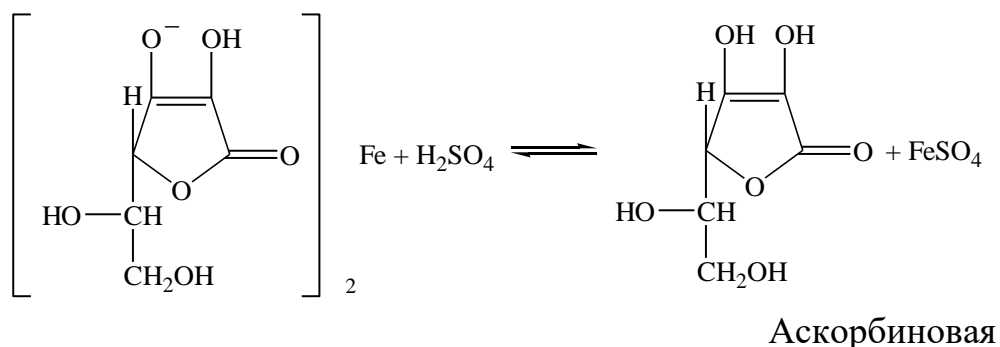
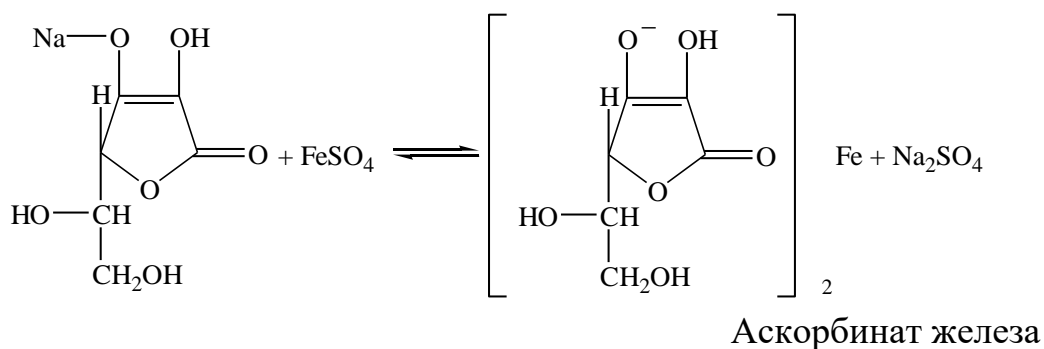
1) Аскорбиновая кислота обладает кислыми свойствами, главным образом за счет фенольной группы в положении 3, поэтому водные растворы ее имеют кислую реакцию среды.

а) 2% водный раствор препарата окрашивает синюю лакмусовую бумажку в красный цвет.

б) При действии на аскорбиновую кислоту солью двухвалентного железа образуется фиолетового цвета аскорбинат железа.

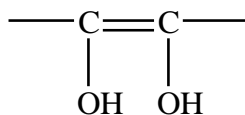
Ход определения: К 2 мл 2% раствора препарата прибавляют 2 мл воды, 0,1 г гидрокарбоната натрия и 0,02 г сульфата закисного железа, встряхивают и оставляют стоять – появляется темно-фиолетовое окрашивание, которое исчезает при добавлении 3 мл разведенной серной кислоты:





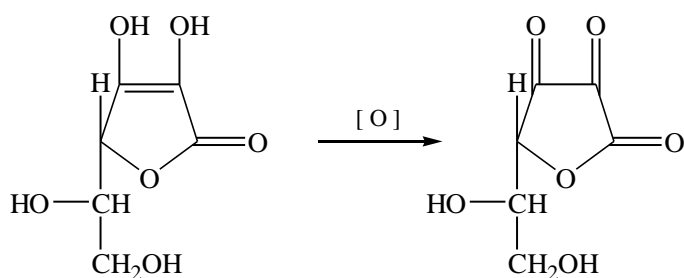
кислота

2) Аскорбиновая кислота благодаря наличию в ее молекуле ендиольной (диенольной) группы

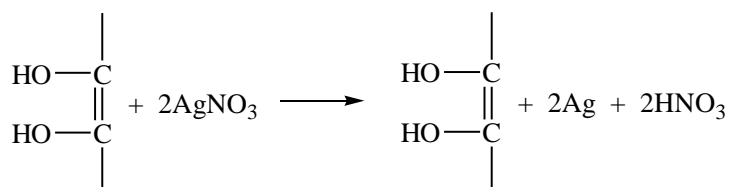


легко окисляется, т.е. является сильным восстановителем. Это свойство аскорбиновой кислоты используется для ее идентификации. В качестве окислителей могут быть применены: а) нитрат серебра, б) 2,6-дихлорфенолиндофенол, в) раствор йода, г) перманганат калия, д) реактив Фелинга, д) феррицианид калия и др.

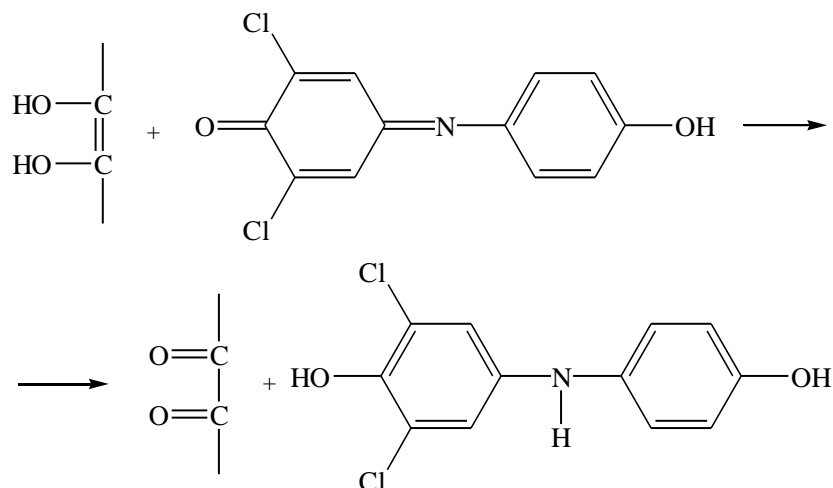
При окислении аскорбиновая кислота превращается в дегидроаскорбиновую:



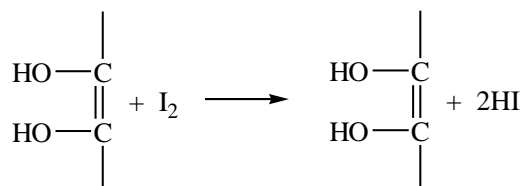
Ход определения: а) К 2 мл 2% раствора препарата прибавляют 0,5 мл раствора нитрата серебра – выпадает темный осадок металлического серебра:



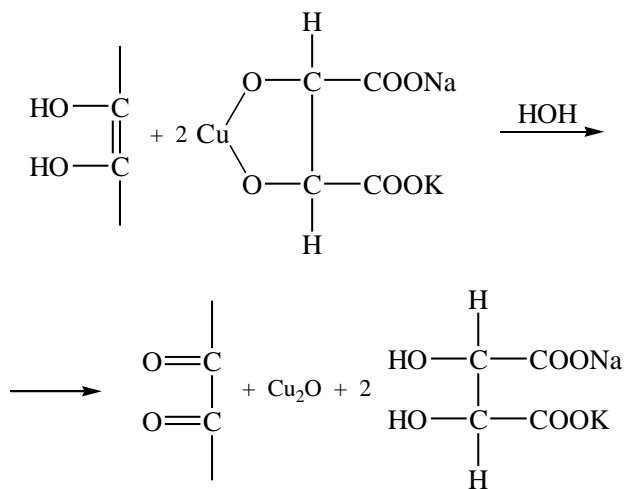
б) При добавлении к 5 мл водного раствора препарата (1 : 1000) по каплям раствора 2,6-дихлорфенолиндофенола синяя окраска последнего исчезает, так как происходит восстановление до бесцветной лейкоформы:



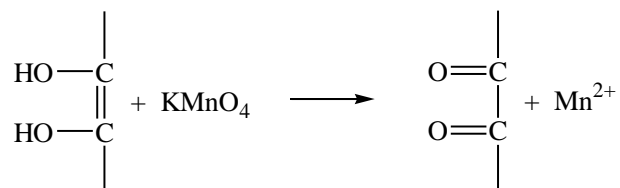
в) При добавлении к 5 мл водного раствора препарата (1:1000) по каплям 0,1 N раствора йода происходит обесцвечивание последнего:



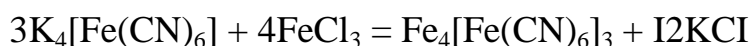
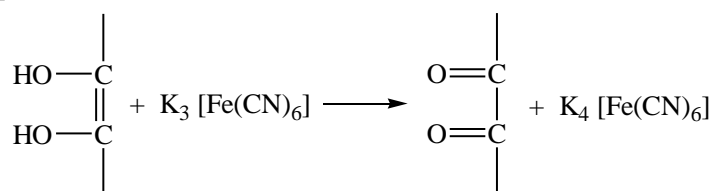
г) При добавлении к 5 мл 2% раствора аскорбиновой кислоты 4 мл реактива Фелинга происходит образование оранжево-желтого осадка закиси меди:



д) При добавлении к 5 мл раствора препарата (1: 1000) по каплям раствора перманганата калия происходит обесцвечивание последнего:



е) При добавлении к 2 мл 2% водного раствора препарата 2–3 каплей разведенной соляной кислоты, 1 мл 5% раствора феррицианида калия и 2 мл раствора хлорида окисного железа образуется синее окрашивание – берлинская лазурь:



2.2 Ретинола ацетат

Подлинность препарата устанавливается реакцией с хлоридом сурьмы.

Ход определения: 1 мг препарата растворяют в 1 мл хлороформа. К полученному раствору добавляют 5 мл насыщенного раствора хлорида сурьмы – появляется синее окрашивание.

2.3 Раствор эргокальциферола в масле 0,125%

а) Эргокальциферол дает оранжево-розовое окрашивание с раствором хлорида сурьмы.

Ход определения: 0,1 мл препарата растворяют в 1 мл хлороформа, прибавляют 6 мл раствора хлорида сурьмы, содержащего 2% ацетилхлорида – появляется оранжево-розовое окрашивание.

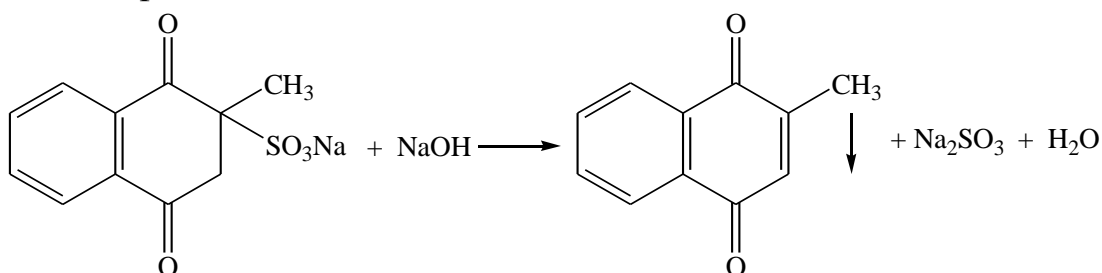
б) Эргокальциферол дает реакцию Либермана–Бурхардта на стеринный цикл.

Ход определения: К 1 мл препарата добавляют 1 мл уксусного ангидрида и вливают полученный раствор в пробирку с 1 мл концентрированной серной кислоты.

Слой уксусного ангидрида окрашивается в буро-красный цвет, быстро переходящий в зеленый.

2.4 Викасол

а) Под действием раствора едкого натра викасол превращается в 2-метил-1,4-нафтохинон – осадок желтого цвета.



Ход определения: К 5 мл 5% водного раствора препарата прибавляют 2 мл 1 N раствора едкого натра – образуется желтый осадок.

б) Остаток SO₃Na открывают по выделению сернистого газа при действии на раствор препарата концентрированной серной кислоты.

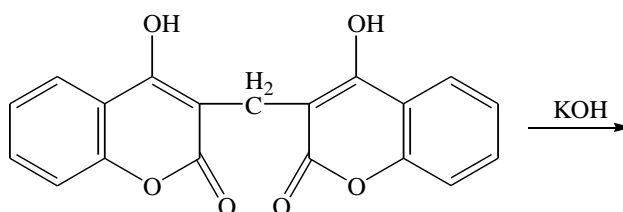
Ход определения: К 5 мл раствора препарата (1:50) прибавляют 2 мл концентрированной серной кислоты – ощущается запах сернистого газа.

в) Препарат дает реакцию на ион натрия (по окрашиванию пламени горелки в желтый цвет).

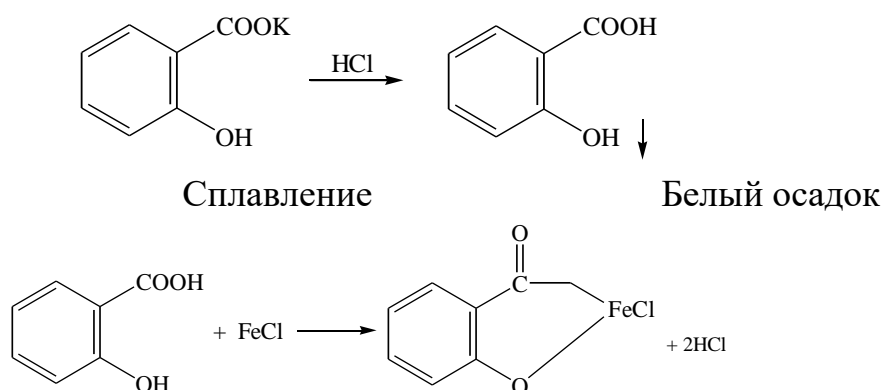
2.5 Дикумарин

При сплавлении с едким кали дикумарин разрушается с образованием салицилата калия, который после подкисления дает салициловую кислоту (белый осадок), открываемую с раствором хлорида окисного железа.

Ход определения: 0,2 г препарата сплавляют с 0,2 г едкого кали. Сплав охлаждают, растворяют в горячей воде и фильтруют. Фильтрат подкисляют соляной кислотой (25%) – образуется белый кристаллический осадок салициловой кислоты. К реакционной смеси прибавляют 1–2 капли раствора хлорида окисного железа – содержание пробирки окрашивается в сине-фиолетовый цвет (реакция на салицилат-ион с образованием комплексного соединения):

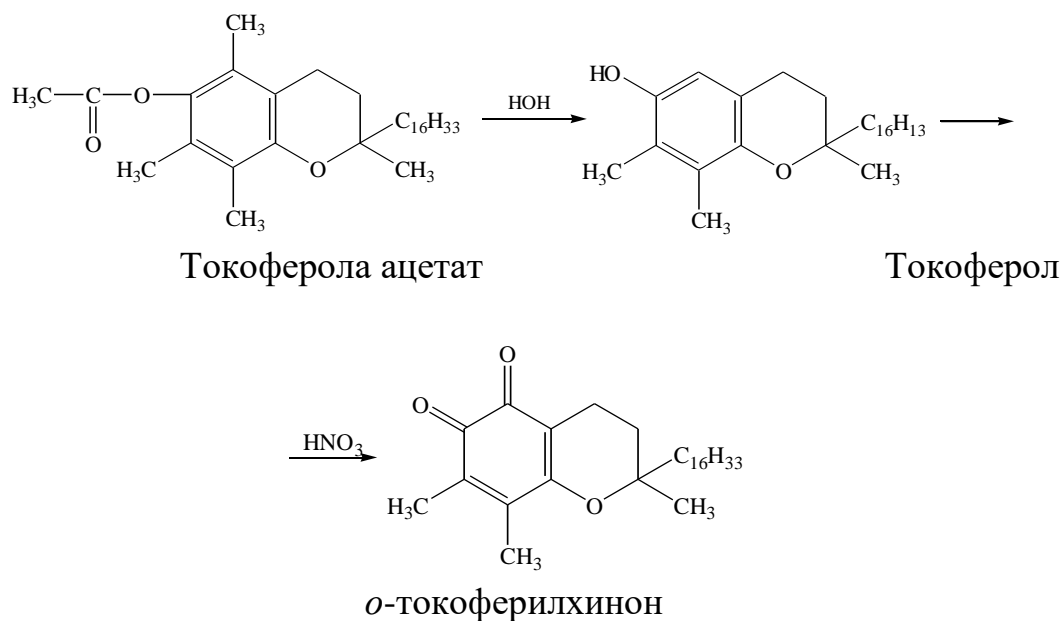


Дикумарин



2.6 Токоферола ацетат

Токоферола ацетат легко окисляется как сильными, так и слабыми окислителями. Под действием слабых окислителей, например, хлорида окисного железа образуется желтого цвета *n*-токоферилхинон. При действии на токоферол сильных окислителей, например, концентрированной азотной кислоты, образуется красного цвета *o*-токоферилхинон:

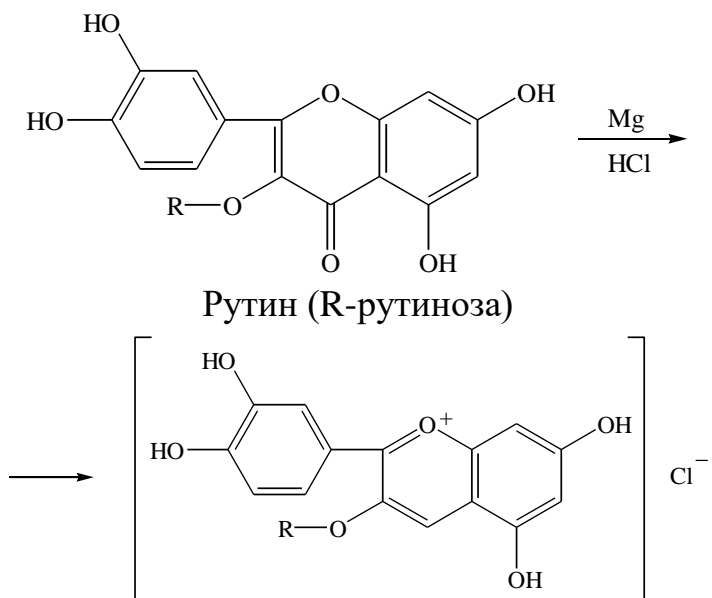


Ход определения: Около 0,02 г препарата растворяют в 10 мл абсолютного спирта, добавляют 2 мл концентрированной азотной кислоты и нагревают в течение 15 мин на водяной бане при температуре около 80 °С – появляется красное окрашивание.

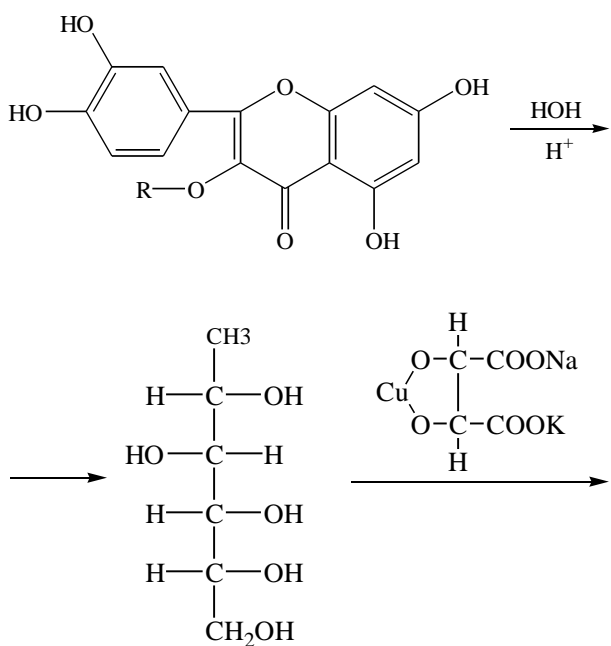
2.7 Рутин

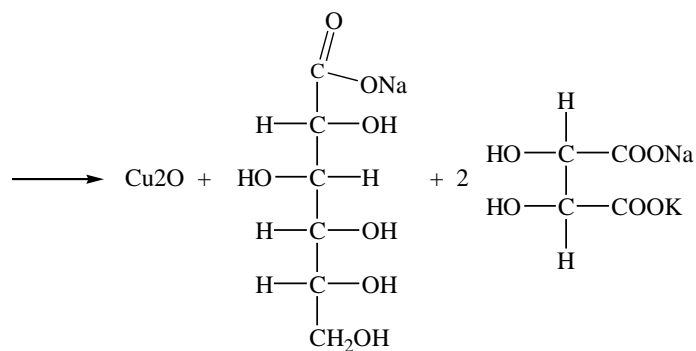
а) При восстановлении рутина металлическим магнием или цинком в присутствии концентрированной соляной кислоты образуются цианидин-хлорид и цианин-хлорид (соли бензопирилия или бензопироксония).

Ход определения: 10 мг препарата растворяют при нагревании на водяной бане в 3 мл 95% спирта, добавляют 2 капли концентрированной соляной кислоты и 20 мг порошка магния или магниевой стружки – постепенно появляется малиновое окрашивание:



б) Рутин как гликозид легко гидролизуется под действием разведенных кислот с образованием Сахаров (глюкозы и рамнозы), которые обладают восстанавливающими свойствами и дают положительную реакцию с реактивом Фелинга:





Глюконат натрия

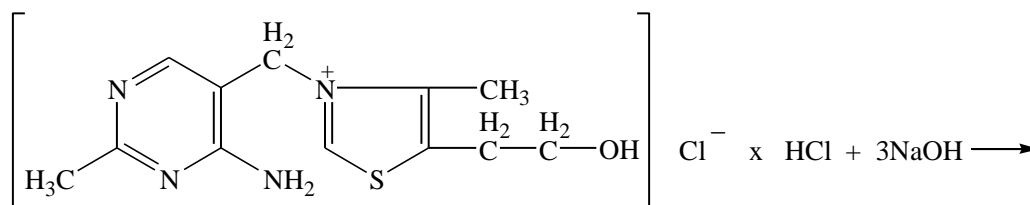
Ход определения: 0,5 г препарата кипятят с 50 мл 0,5% раствора соляной кислоты и фильтруют. К 5 мл фильтрата прибавляют 0,3 мл раствора едкого натра и 3 мл реактива Фелинга – при кипячении смеси образуется красный осадок.

в) Рутин способен давать комплексные соли с некоторыми тяжелыми металлами, например с солями свинца.

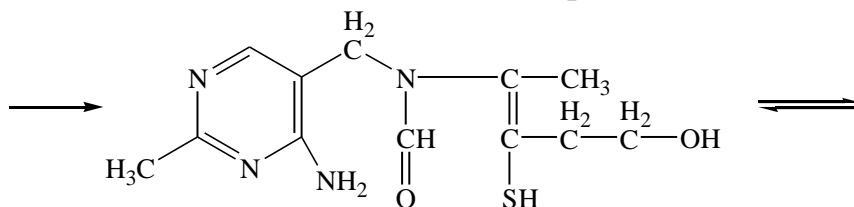
Ход определения: 10 мг препарата растворяют в 5 мл горячей воды, прибавляют по каплям раствор основного ацетата свинца – выпадает оранжевый осадок комплексной свинцовой соли рутина.

2.8 Тиамин хлорид (бромид)

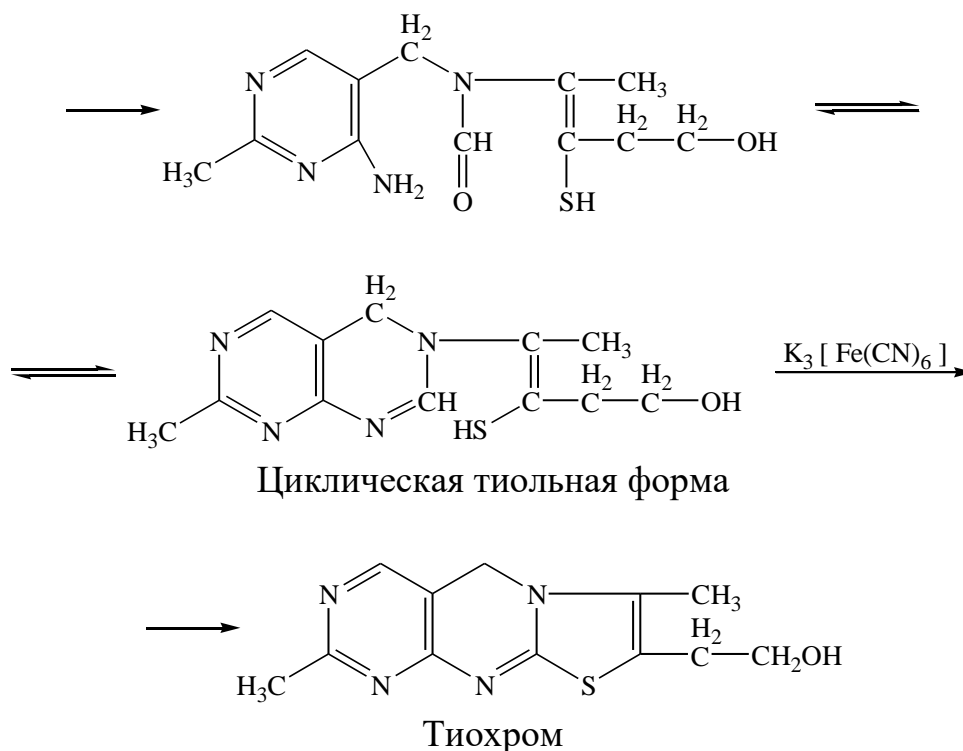
На способности тиазолового кольца подвергаться расщеплению в щелочной среде с последующим окислением основана реакция образования тиохрома:



Тиамин хлорид



Тиольная форма тиамина



Ход определения: К 0,5 мл 0,2% раствора препарата прибавляют 2 мл раствора феррицианида калия, 1 мл раствора едкого натра, 5 мл изоамилового спирта, встряхивают и дают отстояться. В верхнем слое возникает наблюдаемая в ультрафиолетовом свете синяя флюоресценция, исчезающая при подкислении и вновь возникающая при подщелачивании раствора.

2.9 Рибофлавин

а) Водный раствор рибофлавина флюоресцирует. Интенсивная зеленая флюоресценция исчезает при добавлении соляной кислоты или щелочи; при добавлении гидросульфита натрия исчезает и флюоресценция и окраска.

Ход определения: 1 мл 0,1% раствора препарата разводят водой до 100 мл и наблюдают флюоресценцию.

б) Гетероциклический атом азота обуславливает реакцию с осадочными (общеалкалоидными) реактивами, например с реактивом Драгендорфа.

Ход определения: К 1 мл 0,1% раствора рибофлавина прибавляют одну каплю реактива Драгендорфа – образуется красно-бурый осадок.

в) Наличие рибитильной цепочки обуславливает образование сложных эфиров, в частности с концентрированной серной кислотой.

Ход определения: Крупинка препарата, смоченная одной каплей концентрированной серной кислоты (в фарфоровой чашке) дает вишнево-красное окрашивание.

г) Способность рибофлавина к комплексообразованию, в частности с раствором нитрата серебра, можно также использовать для его идентификации.

Ход определения: К 2 мл 1% раствора рибофлавина прибавляют 1 мл 2% раствора нитрата серебра – появляется оранжевое окрашивание, переходящее спустя некоторое время в красное.

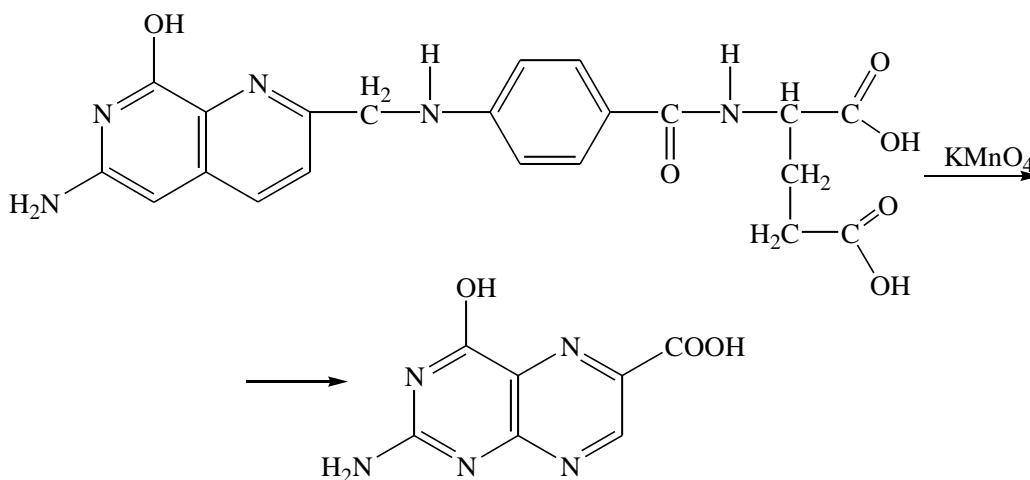
2.10 Кислота фолиевая

а) с солями тяжелых металлов кислота фолиевая образует нерастворимые соли (серебряные, свинцовые, цинковые) или окрашенные комплексные соединения (с солями двухвалентной меди, кобальта, трехвалентного железа).

Ход определения: 10 мг препарата растворяют в 2,5 мл 0,01 N раствора едкого натра, фильтруют, прибавляют 1 мл 5% раствора сульфата меди – образуется осадок желто-зеленого цвета.

б) Одним из свойств кислоты фолиевой является способность к окислению. Так, при окислении перманганатом калия образуется птеридин-6-карбоновая кислота, обладающая голубой флюоресценцией.

Ход определения: 10 мг препарата растворяют в 10 мл воды, добавляют одну каплю раствора карбоната натрия, 1 мл разведенной соляной кислоты, 1 мл 1% раствора перманганата калия и нагревают на водяной бане 2–4 мин, после охлаждения добавляют 1–2 капли пергидроля до обесцвечивания. В ультрафиолетовом свете наблюдают голубую флюоресценцию.



ОБЩИЕ И ЧАСТНЫЕ РЕАКЦИИ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В АНАЛИЗЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ: РЕАКЦИИ ПОДЛИННОСТИ НА ГОРМОНЫ И ИХ СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ АНТИБИОТИКОВ

1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1.1 Цель занятия: ознакомление и отработка студентами общих и частных реакций, применяемых в анализе лекарственных препаратов: реакции подлинности на гормоны и их синтетические аналоги. Определение подлинности на антибиотики.

1.2 Место работы: специализированная фармакологическая или токсикологическая лаборатория

1.3 Необходимое оборудование: лабораторная посуда (колбы, пробирки, воронки, пипетки на 1, 2, 5 и 10 мл), ступки фарфоровые, горелки спиртовые, вата спиртовая, вата сухая, фильтровальная бумага, химические реактивы.

2 Общие и частные реакции, применяемые в анализе лекарственных препаратов: реакции подлинности на гормоны и их синтетические аналоги.

Определение подлинности антибиотиков

2.1 Стероидные гормоны и их синтетические аналоги (по действию)

Все стероидные гормоны и их синтетические аналоги по действию дают окрашенные продукты реакции с концентрированной серной кислотой. Часто окрашенные продукты реакции имеют характерную флюоресценцию в ультрафиолетовой области спектра. Для некоторых препаратов рекомендуется наблюдать изменение окраски и флюоресценции после добавления к реакционной смеси воды, иногда после воды добавляют хлороформ и наблюдают окраску в водном и хлороформном слоях. Эти реакции позволяют отличать указанные препараты один от другого.

Ход определения:

а) 2 мг препарата (кортизона ацетат, преднизон, преднизолон, метандростенолон, этинилэстрадиол) растворяют в 2 мл концентрированной серной кислоты – наблюдают окраску, а через 20 мин – флюоресценцию в ультрафиолетовом свете (таблица 15).

Таблица 15. Результаты взаимодействия некоторых стероидных гормонов с концентрированной серной кислотой

Препарат	Окраска	Флюоресценция
Кортизона ацетат	Желтая	Желтая
Преднизон	Зелено-желтая	Желто-зеленая
Преднизолон	Красная	—
Метандростенолон	Красная	—
Этинилэстрадиол	Оранжево-красная	Желто-зеленая

б) 2 мг препарата (метилтестостерон, метиландростендиол) растворяют в 2 мл концентрированной серной кислоты – наблюдают окраску и флюоресценцию. Прибавляют 1,5 мл воды, встряхивают, добавляют 1,5 мл воды и вновь встряхивают – наблюдают окраску и флюоресценцию (таблица 16).

Таблица 16. Результаты взаимодействия метилтестостерона и метиландростендиола с концентрированной серной кислотой

Препарат	После добавления серной кислоты		После добавления воды	
	окраска	флюоресценция	окраска	флюоресценция
Метилтестостерон	Светлая желтовато-оранжевая	—	Желто-оранжевая	Зеленая
Метиландростендиол	Желто-оранжевая	Зеленая	Желто-оранжевая	—

в) *Ход определения:* 10 мг препарата (диэтилстильбэстрол, октэстрол) растворяют в 2 мл концентрированной серной кислоты – наблюдают окраску. После добавления 10 мл воды снова наблюдают окраску (таблица 17).

Таблица 16. Результаты взаимодействия диэтилстильбэстрола и октэстрола с концентрированной серной кислотой

Препарат	Окраска после добавления	
	концентрированная серная кислота	вода
Диэтилбэстрол	Ярко-оранжевая	Бесцветная
Октэстрол	Светло-оранжевая	Светло-желтая

г) **Ход определения:** 2 мг препарата (дезоксикортикостерона ацетат, прогестерон, прегнин) растворяют в 2 мл концентрированной серной кислоты. Прибавляют 1,5 мл воды, встряхивают, добавляют еще 1,5 мл воды и вновь встряхивают – наблюдают окраску и флюоресценцию. После охлаждения раствора приливают 3 мл хлороформа и энергично встряхивают – наблюдают окраску нижнего и верхнего слоев.

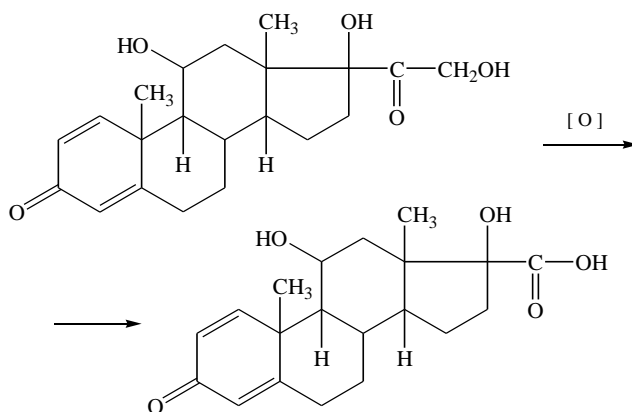
Результаты представлены в таблице 18.

Таблица 18. Результаты взаимодействия некоторых стероидных гормонов с концентрированной серной кислотой (с последующим добавлением воды и хлороформа)

Препарат	После добавления серной кислоты		После добавления воды	
	окраска	флюоресценция	окраска	флюоресценция
Дезоксикортикостерона ацетат	Вишневая	Зеленовато-коричневая	Желтая	Зеленая
Прогестерон	Желтая	Зеленая	Бесцветная	Бесцветная
Прегнин	Малиновая	Зеленая	Оранжевая	Почти бесцветная

2.1.1 Кортикостероиды

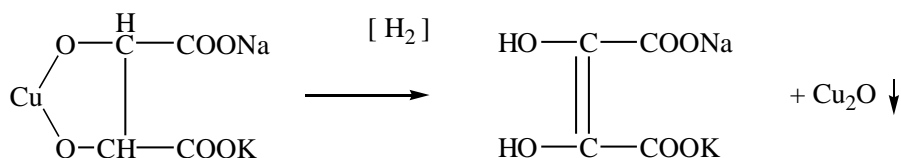
Все кортикостероиды (кортизона ацетат, дезоксикортикостерона ацетат, гидрокортизон и др.) благодаря наличию α -кетольной (20-кето-21-гидроксигруппы) в их молекулах обладают восстанавливающими свойствами. При окислении кортикостероидов 20-кето-21-гидроксигруппа окисляется до карбоксильной группы.



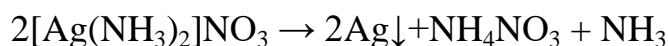
В качестве окислителей могут быть использованы аммиачный раствор нитрата серебра (реакция серебряного зеркала), реактив Фелинга (выделение закиси меди), соли тетразолия (образование продуктов восстановления – окрашенных формазанов) и др.

Ход определения:

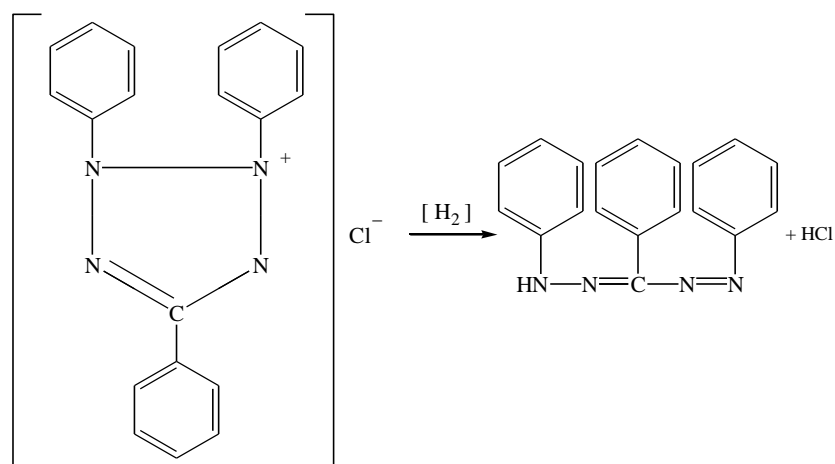
а) К 1 мл 1% раствора препарата в метиловом спирте прибавляют 1 мл реактива Фелинга и нагревают на кипящей водяной бане – образуется красно-оранжевый осадок закиси меди:



б) **Ход определения:** К 1 мл 1% раствора препарата в метиловом спирте прибавляют 2 мл аммиачного раствора нитрата серебра, нагревают на кипящей водяной бане в течение 4–5 мин – образуется металлическое зеркало (серебро):

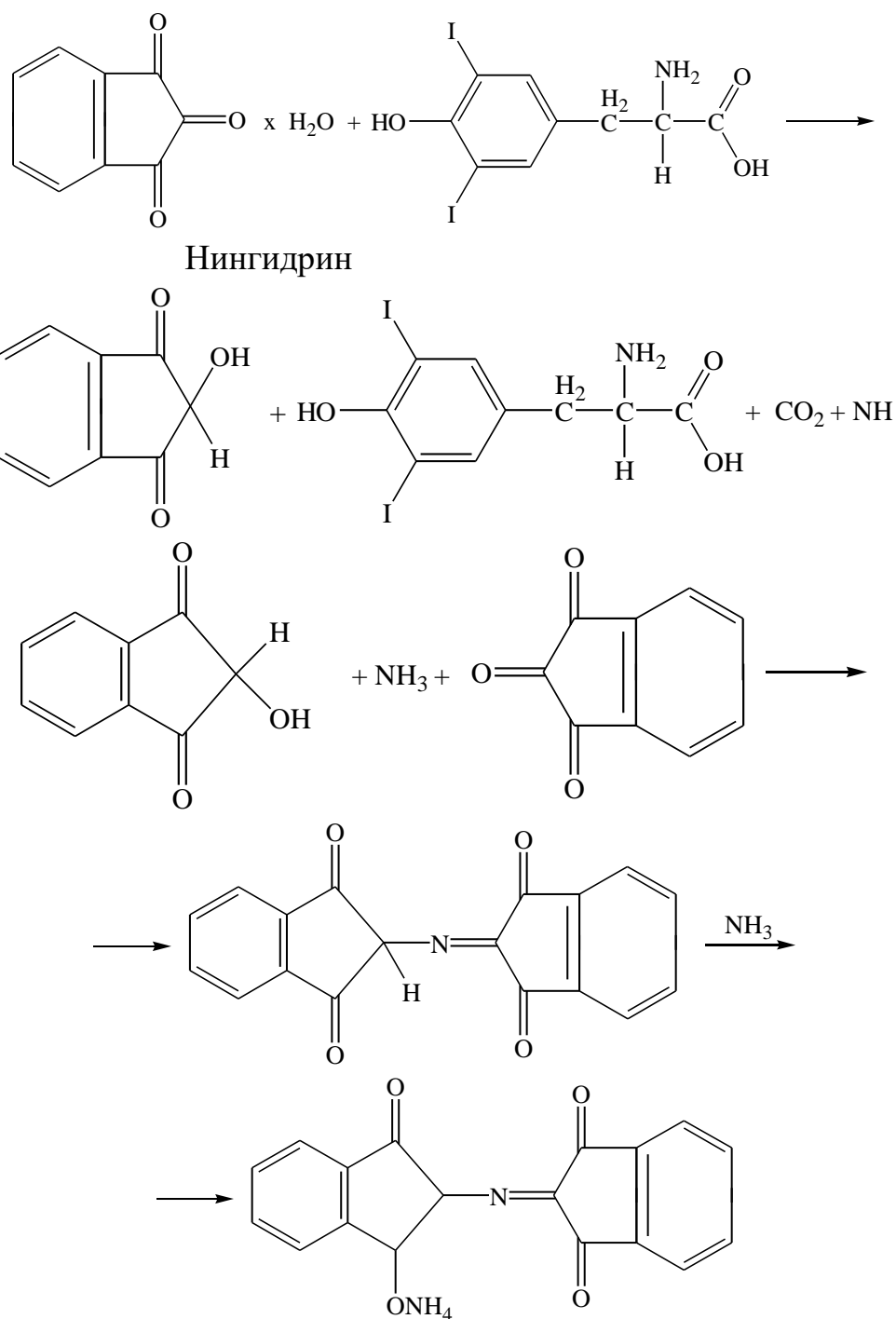


в) **Ход определения:** К 5 мл 0,05% раствора препарата в 95% спирте прибавляют 2 мл свежеприготовленного 0,5% спиртового раствора хлорида 2,3,5-трифенилтетразолия и 0,5 мл 0,5 N спиртового раствора едкого кали – появляется красное окрашивание (красный формазан):



2.1.2 Реакции подлинности на дийодтирозин

Дийодтирозин как производное α-аминокислоты алифатического ряда дает реакцию с нингидрином:



1. Ход определения: К раствору 0,02 г дийодтирозина в 10 мл воды прибавляют 1 мл свежеприготовленного раствора нингидрина и кипятят в течение 2 мин – появляется темно-фиолетовое окрашивание. Эту реакцию можно использовать и при анализе таблеток дийодтирозина.

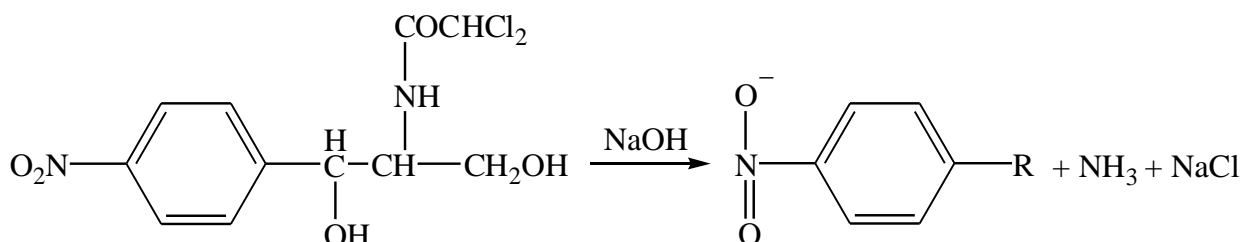
2. Ход определения: 0,1 г растертых в порошок таблеток взбалтывают с 5 мл воды и фильтруют. К фильтрату прибавляют 0,5 мл свежеприготовленного раствора нингидрина, кипятят в течение 2–3 мин. При охлаждении появляется сине-фиолетовое окрашивание.

2.2 Определение подлинности антибиотиков

2.2.1 Определение левомицетина

Подлинность определяется довольно специфическими реакциями, но необходимо характеризовать препарат и физическими константами, особенно величиной удельного вращения.

Из реакций, которые свойственны молекуле левомицетина, очень показательна реакция со щелочью. Эта реакция позволяет подтвердить многие характерные особенности структуры левомицетина: характеризуется ни-трофенильный радикал молекулы, ковалентно связанный атом хлора (переводится в ионогенный), выделяется аммиак (характеризуется аминогруппа, находящаяся в молекуле рядом с оксиметиленом).



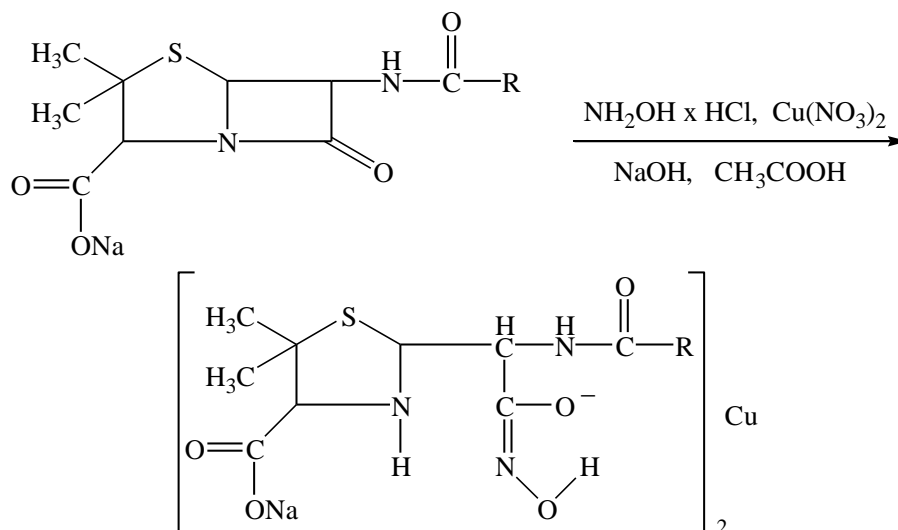
Ход определения:

- ✓ К 0,1 г препарата прибавляют 5 мл раствора едкого натра и нагревают – появляется желтое окрашивание, переходящее при дальнейшем нагревании в красно-оранжевое. При кипячении раствора окраска усиливается и выделяется кирпично-красный осадок, появляется запах аммиака. Фильтрат подкисляют азотной кислотой, прибавляют раствор нитрата серебра – выделяется белый творожистый осадок, растворяющийся в растворе аммиака.
- ✓ б) 0,01 г препарата нагревают с концентрированной серной кислотой – раствор окрашивается в синий цвет.
- ✓ в) К 0,01 г препарата прибавляют 2 мл соляной кислоты и около 0,005 г цинковой пыли, полученную смесь нагревают в течение 5 мин, затем добавляют 2 капли 10% раствора нитрата натрия, встряхивают и в полученный раствор приливают 3 мл щелочного раствора β-нафтола – появляется красное окрашивание.

Удельное вращение от +18 до +21° (5% раствора в 95% спирте).

2.2.2 Реакции подлинности на антибиотики пенициллинового ряда

Определение подлинности пенициллинов основано на реакции образования гидроксамата меди. Реакция образования пенициллинами гидроксамовой кислоты проходит очень легко, что является следствием быстро протекающего щелочного гидролиза β -лактамного кольца пенициллинов:



Ход определения: Несколько кристаллов препарата помещают на предметное стекло или в фарфоровую чашечку, прибавляют одну каплю раствора, состоящего из 1 мл 1 N раствора гидроксилamina гидрохлорида и 0,3 мл 1N раствора едкого натра. Через 2–3 мин к смеси прибавляют одну каплю раствора уксусной кислоты, тщательно перемешивают, затем прибавляют одну каплю раствора нитрата меди – выпадает осадок зеленого цвета.

2.2.3. Реакции подлинности на стрептомицин

Подлинность стрептомицинов может быть установлена по реакциям на стрептидин и стрептобиозамин.

а) Стрептобиозамин состоит из двух моносахаридов, поэтому специфической реакцией является мальтольная проба, в основе которой лежит превращение гликозильной части молекулы (стрептозы) в производное пирана (α -метил-, β -окси-, γ -пиран), образующее окрашенный комплекс с ионами трехвалентного железа.

Ход определения: К 5 мл 0,5% раствора препарата прибавляют 0,5 мл 0,5 N раствора едкого натра и нагревают на кипящей водяной бане в течение 4 мин. Затем охлаждают и прибавляют 4 мл 1% раствора железоммониевых

квасцов в 1 N растворе серной кислоты – появляется фиолетовое окрашивание.

б) Стрептидин как производное гуанидина определяется по образованию красителя.

Ход определения: К 5 мл 0,5% раствора препарата прибавляют 1 мл раствора едкого натра и 1 мл 0,5 раствора α -нафтола в 40% спирте. Затем охлаждают до 15°C и прибавляют 3 капли 5% раствора гипобромита натрия – появляется фиолетово-красное окрашивание.

2.2.4 Реакции подлинности на тетрациклины

Тетрациклины – амфотерные соединения, они образуют окрашенные соли. Разлагаются с образованием окрашенных веществ в концентрированных растворах кислот и щелочей (таблица 19).

Таблица 19. Цветные реакции подлинности на некоторые тетрациклины

Препарат	Реагент	Методика	Окраска
Тетрациклин	Конц. H_2SO_4	К 0,05 г препарата прибавляют 2 мл концентрированной серной кислоты, по одной капле воды и раствора хлорида окисного железа	Фиолетовая, темно-желтая, красно-коричневая
	NaOH	0,1 г препарата растворяют в 1 мл раствора едкого натрия	Буро-коричневая
	$FeCl_3$	—	—
Окситетрациклина дигидрат и окситетрациклина гидрохлорид	Конц. H_2SO_4	К 0,05 г. Препарата прибавляют 5 мл концентрированной серной кислоты	Пурпурно-красная
	NaOH	—	—
	$FeCl_3$	К 1 мл 0,5%-ного раствора или суспензии	Коричневая

		препарата прибавляют 2 капли раствора, состоящего из одной части раствора хлорида окисного железа и 9 частей 95%-ного спирта	
Хлортетрациклина гидрохлорид	Конц. H_2SO_4	К 0,2 г препарата прибавляют 7 мл концентрированной серной кислоты. Затем прибавляют 1 мл воды	Цвет кобальтовый синий, переходящий в зеленый. Золотисто-оранжевый
	NaOH	К 5–10 мл 5%-ного раствора препарата прибавляют раствор гидроксида натрия до pH 7,0–9,0 и нагревают на кипящей водяной бане в течение одной минуты	Голубая флюоресценция, наблюдаемая в УФ области спектра
	FeCl_3	К 1 мл 0,01%-ного спиртового раствора препарата прибавляют 2 капли раствора хлорида окисного железа	Коричневая, переходящая в красную

АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПО РЕАКЦИИ ОСАЖДЕНИЯ. КОМПЛЕКСОНОМЕТРИЯ. НИТРИТОМЕТРИЯ

1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1.1 Цель занятия: ознакомление и отработка студентами метода анализа лекарственных препаратов по реакции осаждения, комплексонометрии и нитритометрии.

1.2 Место работы: специализированная фармакологическая или токсикологическая лаборатория

1.3 Необходимое оборудование: лабораторная посуда (колбы, пробирки, воронки, пипетки на 1, 2, 5 и 10 мл), ступки фарфоровые, горелки спиртовые, вата спиртовая, вата сухая, фильтровальная бумага, химические реактивы.

2. Анализ лекарственных препаратов по реакции осаждения. Комплексонометрия. Нитритометрия

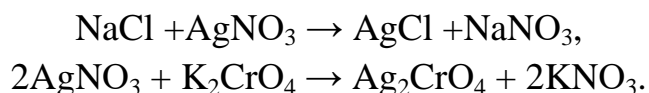
2.1 Анализ лекарственных препаратов по реакции осаждения

Для количественного анализа лекарственных препаратов наибольшее применение нашла реакция осаждения раствором нитрата серебра и раствором роданида аммония.

Среди лекарственных препаратов имеется большое количество соединений галогенов. Многие из них количественно характеризуются по реакции осаждения раствором нитрата серебра – аргентометрия. Применяется для их анализа и меркурометрический способ, но более ограниченно вследствие ядовитости ртутных соединений.

Аргентометрия используется для количественного определения неорганических и органических препаратов. В зависимости от физико-химических свойств препарата, реакции среды и концентрации растворов, в которых определяют препарат, применяют различные аргентометрические способы: прямое титрование, которое можно осуществлять, пользуясь различными индикаторами; обратное титрование, позволяющее более избирательно определять галогениды в присутствии других анионов (метод Фольгарда). Индивидуальные препараты – хлориды, бромиды, имеющие в титруемых растворах нейтральную реакцию, можно определять

аргентометрически прямым титрованием с применением индикатора хромата калия (метод Мора).



Определение содержания натрия хлорида в изотоническом 0,9% растворе для инъекций. 10 мл препарата титруют 0,1 N раствором нитрата серебра до оранжево-желтого окрашивания (индикатор – хромат калия). 1 мл 0,1 N раствора нитрата серебра соответствует 0,005844 г натрия хлорида, которого в 1 мл препарата должно быть 0,0087 – 0,0093 г.

Определение содержания калия бромида или натрия бромида. Около 0,2 г препарата (точная навеска), предварительно высушенного при 110°C в течение 4 ч, растворяют в 20 мл воды и титруют 0,1 N раствором нитрата серебра до оранжево-желтого окрашивания. 1 мл 0,1 N раствора нитрата серебра соответствует 0,01190 г калия бромида (или 0,01029 г натрия бромида), которого в высушенном препарате Должно быть не менее 99,0% и не более 100,6%.

Хлориды и бромиды, особенно если нужно обнаружить малые их концентрации, можно прямо оттитровать с адсорбционными индикаторами (бромфеноловым синим или бромкрезоловым синим).

Определение содержания эфедрина гидрохлорида в 5% растворе. 2 мл препарата разбавляют 10 мл воды, прибавляют 2 капли раствора бромфенолового синего и 1–2 капли разведенной уксусной кислоты до получения зеленовато-желтого окрашивания. Полученный раствор титруют из полумикробюретки 0,05 N раствором нитрата серебра до появления фиолетовой окраски и в растворе, и в осадке. 1 мл 0,05 N раствора нитрата серебра соответствует 0,01009 г эфедрина гидрохлорида, которого в 1 мл препарата должно быть 0,0485–0,0515 г.

Иодиды, образующие желтого цвета йодид серебра, титруются аргентометрически или с адсорбционным индикатором – эозинатом натрия либо методом обратного титрования (по Фольгарду), который может применяться независимо от цвета осаждаемых галогенидов серебра.

Определение содержания калия йодида или натрия йодида. Около 0,3 г препарата (точная навеска), предварительно высушенного при 110°C в течение 4 ч, растворяют в 30 мл воды, прибавляют 1,5 мл разбавленной уксусной кислоты, 4 капли 0,1% раствора эозината натрия и титруют 0,1 N раствором нитрата серебра до перехода окраски осадка от желтой до розовой. 1 мл 0,1 N раствора нитрата серебра соответствует 0,01660 г KI (калия йодида), которого в высушенном препарате должно быть не менее 99,5%, или

0,01799 г натрия йодида, которого в высушенном препарате должно быть не менее 99,0%.

Определение содержания калия йодида в препарате «Раствор йода спиртовой 5%». Состав: йода 50 г, калий йодида 20 г, воды и спирта 95% поровну до 1 л. 2 мл препарата помещают в коническую колбу емкостью 200 мл с притертой пробкой и титруют 0,1 N раствором тиосульфата натрия до обесцвечивания (без индикатора). 1 мл 0,1 N раствора тиосульфата натрия соответствует 0,01269 г йода, которого в препарате должно быть 4,9–5,2%. К полученному раствору прибавляют 25 мл воды, 2 мл разведенной уксусной кислоты, 5 капель эозината натрия и титруют 0,1 N раствором нитрата серебра до перехода окраски осадка от желтой в розовую.

Разность между количеством миллилитров раствора нитрата серебра и количеством миллилитров раствора тиосульфата натрия рассчитывают на йодид калия. 1 мл 0,1 N раствора нитрата серебра соответствует 0,01660 г KI, которого в препарате должно быть 1,3–2,1%.

Аргентометрическое определение галогенопроизводных органических веществ (в их молекулах галоген связан с углеродом ковалентно) проводится после переведения ковалентно связанного галогена в ионогенное состояние. В этих случаях раствор, в котором должен определяться образовавшийся галогенид, содержит и другие анионы. Поэтому осаждение проводится в азотнокислой среде избытком раствора нитрата серебра, который затем оттитровывают раствором роданида аммония (индикатор – раствор железоаммониевых квасцов). Не вошедший в реакцию нитрат серебра оттитровывается или в присутствии осадка (осажденного нитратом серебра галогенида), или в фильтрате после удаления галогенида серебра фильтрованием (способ Фольгарда). Таким образом, определяется галоген в препаратах: бромизовале, карбромале, бромкамфоре и др.

Ход определения:

а) Около 0,3 г препарата (точная навеска) бромизовала или карбромала помещают в коническую колбу емкостью 250 мл, прибавляют 20 мл 1 N раствора едкого натра и нагревают на водяной бане (кипящей) с обратным холодильником в течение 15 мин. По охлаждении разбавляют 50 мл воды, прибавляют 15 мл разведенной азотной кислоты, 25 мл 0,1 N раствора нитрата серебра, энергично перемешивают и избыток нитрата серебра оттитровывают 0,1 N раствором роданида аммония (индикатор – раствор железоаммониевых квасцов). Параллельно проводят контрольный опыт. В определении бромизовала 1 мл 0,1 N раствора нитрата серебра соответствует 0,02231 г $C_6H_{11}BrN_2O_2$, которого в препарате должно быть не менее 97,5%. При определении карбромала 1 мл 0,1 N раствора нитрата серебра

соответствует 0,02371 г $\text{CBr}_7\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_2$, которого в препарате должно быть не менее 98,5%.

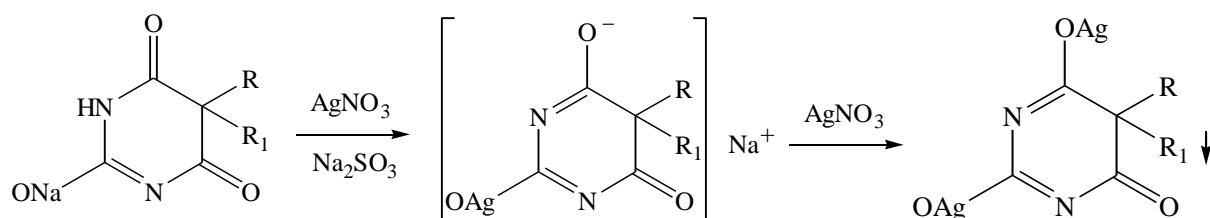
б) Около 2 г препарата или порошка растертых таблеток бромкамфоры (точная навеска) растворяют в 25 мл 95% спирта в конической колбе емкостью 100 мл, прибавляют 10 мл свежеприготовленного 30% раствора едкого кали, 2 капли раствора сульфата меди и 2 г цинковой пыли. Колбу соединяют с обратным холодильником и оставляют на 30–40 мин. Затем содержимое колбы кипятят на водяной бане в течение 30 мин.

Кипячение прекращают, холодильник промывают 5 мл 95% спирта и смесь снова кипятят в течение 5 мин.

После охлаждения жидкость сливают с осадка в мерную колбу емкостью 100 мл, осадок переносят на фильтр и промывают небольшими порциями воды в ту же мерную колбу до полного извлечения бромида, доводят водой до метки. Полученный раствор фильтруют через вату в сухую колбу. Первые 10–15 мл фильтрата отбрасывают. К 10 мл фильтрата прибавляют 5 мл разведенной азотной кислоты, 5 капель раствора железоаммониевых квасцов, 0,1 мл 0,1 N раствора роданида аммония и титруют 0,1 N раствором нитрата серебра до исчезновения красноватого окрашивания. Из объема 0,1 N раствора нитрата серебра, израсходованного на титрование, вычитают 0,1 мл (количество прибавленного 0,1 N раствора роданида аммония) и полученную разность пересчитывают на бромкамфору. 1 мл 0,1 N раствора нитрата серебра соответствует 0,02311 г $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{BrO}$, которой в препарате должно быть не менее 99,0%.

2.1.1 Аргентометрическое количественное определение производных диоксопиримидина – барбитуратов

Для лекарственных препаратов, производных барбитуровой кислоты, аргентометрическое определение основано на том, что производные диоксопиримидина, имеющие имидные группы, образуют при определенном pH раствора однозамещенные серебряные комплексы, растворимые в воде, и двузамещенные нерастворимые, появление осадка (двузамещенная соль) является показателем конца титрования.



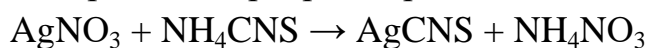
Растворимый в воде комплекс

Ход определения: Около 0,15–0,2 г (точная навеска) препарата и 0,75–1,0 г безводного карбоната натрия растворяют в 25–30 мл воды и титруют 0,1 N раствором нитрата серебра до образования мути, не исчезающей при взбалтывании. 1 мл 0,1 N раствора нитрата серебра соответствует количеству граммов препарата, вычисленного по формуле:

$$X = \frac{M_{\text{в}}}{2 \times 10 \times 1000},$$

2.1.2 Анализ препаратов соединений серебра по реакции осаждения роданидом аммония

Определение содержания серебра нитрата.



Ход определения: Около 0,1 г препарата (точная навеска) растворенного в 15 мл воды (или 5 мл 2% раствора), разбавляют 10 мл воды, прибавляют 5 мл разведенной азотной кислоты и титруют 0,1 N раствором роданида аммония. 1 мл 0,1 N раствора роданида аммония соответствует 0,001699 г AgNO_3 , которого в препарате должно быть не менее 99,75%.

2.1.2.1 Определение содержания протаргола

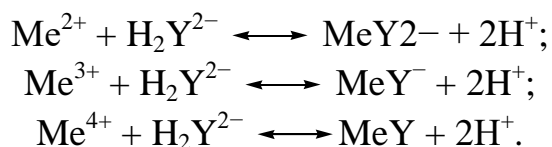
Ход определения. Около 1 г препарата (точная навеска) помещают в колбу Кьельдаля емкостью 100 мл, прибавляют 10 мл концентрированной серной кислоты, колбу закрывают воронкой и кипятят в течение 5 мин. Затем осторожно, по каплям, прибавляют 3 мл концентрированной азотной кислоты и нагревают смесь в течение 30 мин, не доводя до кипения. Добавляют еще 1 мл концентрированной азотной кислоты и кипятят, пока раствор не станет светло-желтым. Охлажденный раствор, который должен быть обесцвеченным, переносят в коническую колбу емкостью 250 мл, прибавляют 100 мл воды и титруют 0,1 N раствором роданида аммония до

желтовато-розового окрашивания. 1 мл 0,1 N раствора роданида аммония соответствует 0,01079 г серебра, которого в препарате должно быть не менее 7,8% и не более 8,3%.

2.2 Комплексометрия

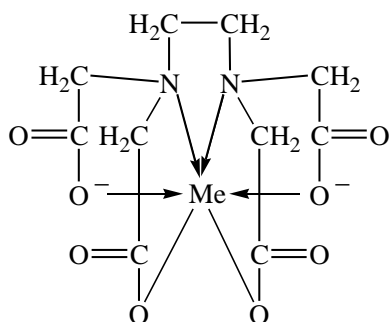
Комплексометрический метод анализа лекарственных препаратов основан на широко применяемой в практике химического анализа реакции образования комплексонов с натриевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты – трилоном Б. Этот точный и просто выполняемый объемный метод анализа используется для количественного определения фармакопейных препаратов соединений кальция и др.

Известны методики для анализа этим способом органических препаратов, которые могут давать соединения с ионами металлов, образующими комплексы с трилоном Б. Комплексное соединение образуется в результате реакций иона металла с полностью диссоциированным анионом комплексона. Схематически это можно представить следующим образом:

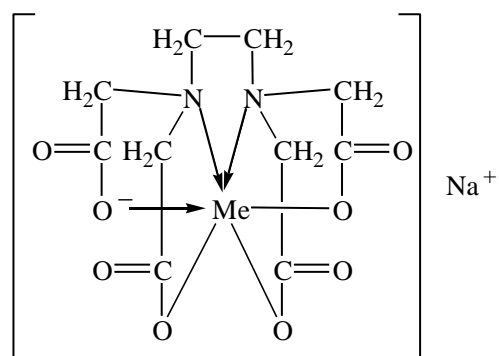


Это уравнение показывает, что один атом металла независимо от его валентности связывает одну молекулу комплексона.

Комплексы, образуемые трилоном Б с катионами, принадлежат к типу клешневидных; их можно представить в следующем виде:



Me – двухвалентный металл



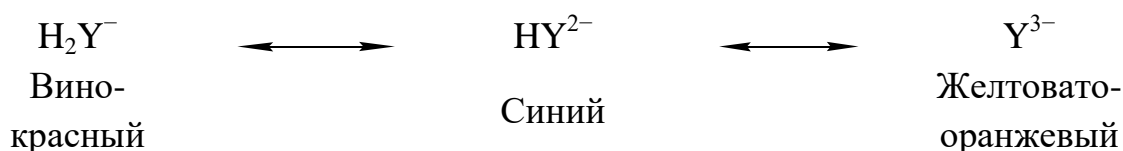
Me – трехвалентный металл

Титрование трилоном Б должно проводиться при определенном рН раствора, так как от этого зависит устойчивость комплекса иона металла с трилоном Б, с индикатором, а также изменение окраски индикатора.

Например, титрование ионов цинка, кальция, магния трилоном Б может происходить при рН 7–10 с индикатором кислотным хром черным специальным. Необходимое значение рН среды создается прибавлением буферного раствора – смеси гидроокиси и хлорида аммония.

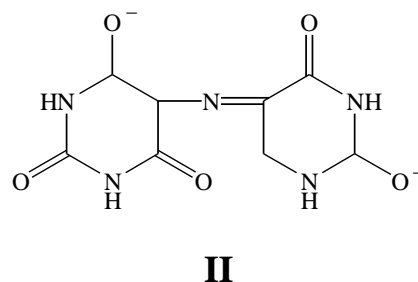
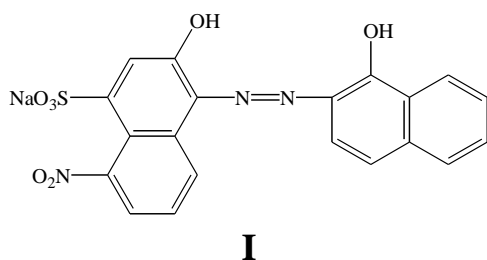
В этих условиях с названными ионами металлов хром черный специальный (Т) образует комплексы красно-фиолетового цвета, но менее устойчивые, чем комплекс иона металла с трилоном Б. Поэтому в конце титрования трилон Б вытесняет индикатор из его комплекса с металлом (металл связывается в более устойчивый комплекс с трилоном Б). Окраска изменяется, раствор окрашивается характерно для окраски индикатора при данном рН раствора.

Кислотный хром черный специальный в зависимости от рН раствора существует в виде трех окрашенных форм. При рН 6,0 он имеет винно-красный цвет; при рН 7,0–11,0 – синий, а при рН 11,5 – желтовато-оранжевый. Это явление объясняют постепенной диссоциацией протонов фенольных групп. Если обозначить этот краситель в виде аниона, то переход окраски можно схематично представить следующим образом:



Соединения магния в сильно щелочной среде не образуют комплекса с трилоном Б; соединения же кальция титруются при рН 13,0, в этих условиях соединения кальция можно оттитровать с индикатором – мурексидом (II).

Соединения висмута трилонометрически можно титровать только в кислой среде в присутствии соответствующих индикаторов, например пирокатехинового фиолетового (III):



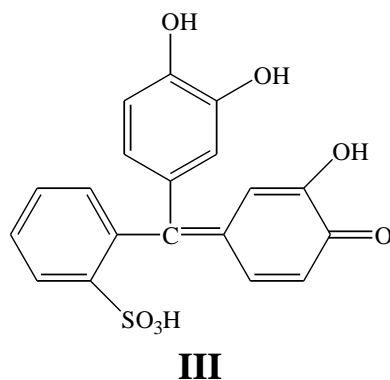
Для соединений, которым трудно подобрать индикатор или которые реагируют с трилоном Б во времени, применяют метод обратного титрования.

2.2.1 Определение содержания цинка окиси

Ход определения:

а) Около 0,7 г препарата (точная навеска) помещают в мерную колбу емкостью 100 мл, растворяют в 50 мл разведенной соляной кислоты и доводят объем раствора водой до метки. 10 мл полученного раствора переносят в колбу емкостью 250 мл, нейтрализуют раствором аммиака в присутствии одной капли раствора метилового красного, прибавляют 5 мл аммиачного буферного раствора, 90 мл воды и титруют 0,05 М раствором трилона Б до синего окрашивания (индикатор – кислотный хром черный специальный). 1 мл 0,05 М раствора трилона Б соответствует 0,004069 г ZnO, которой в препарате должно быть не менее 99,0%.

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



1 мл 0,05 М раствора трилона Б соответствует 0,01488 г $\text{ZnSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$, которого в препарате должно быть не менее 99,6% и не более 101,9%.

2.2.2 Определение содержания висмута нитрата основного

Ход определения : Около 0,1 г препарата (точная навеска) помещают в колбу емкостью 300 мл, растворяют в 3 мл горячей азотной кислоты, прибавляют 200 мл воды, 4–5 капель раствора ксиленолового оранжевого или 6–7 капель пирокатехинового фиолетового и титруют при взбалтывании

0,05 М раствором трилона Б до перехода красной или синей окраски в желтую. 1 мл 0,05 М раствора трилона Б соответствует 0,01165 г Bi_2O_3 , которого в препарате должно быть не менее 79,0% и не более 83,0%.

2.2.3 Определение содержания раствора кальция 10% для инъекций

Ход определения: 10 мл препарата помещают в мерную колбу емкостью 100 мл и доводят объем раствора до метки. 10 мл полученного раствора переносят в коническую колбу, добавляют 15 мл воды, 5 мл аммиачного буферного раствора, 0,1 г индикаторной смеси (смесь кислотного хрома темно-синего или хром черный специальный с хлоридом натрия 1:10) или 7 капель раствора кислотного хрома темно-синего (0,5 г индикатора в 10 мл аммиачного буферного раствора) и титруют 0,05 М раствором трилона Б до сине-фиолетового окрашивания. 1 мл 0,05 М раствора трилона Б соответствует 0,01095 г $\text{CaCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$, которого в 1 мл препарата должно быть 0,087–0,103 г.

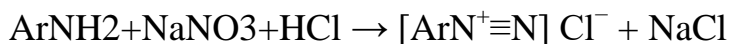
2.2.4 Определение содержания раствора магния сульфата 20% или 25% для инъекций

Ход определения: 5 мл препарата помещают в мерную колбу емкостью 250 мл и доводят объем раствора водой до метки. К 50 мл полученного раствора прибавляют 5 мл аммиачного буферного раствора и титруют при энергичном перемешивании 0,05 М раствором трилона Б до синего окрашивания (индикатор – кислотный хром черный специальный). Параллельно проводят контрольный опыт. 1 мл 0,05 М раствора трилона Б соответствует 0,01232 г $\text{MgSO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$, которого в 1 мл препарата должно быть соответственно 0,194–0,200 г или 0,242–0,258.

2.3 Нитритометрия

При количественном анализе фармакопейных препаратов нитритометрия применяется главным образом для анализа лекарственных препаратов – соединений первичных ароматических аминов, их ацилированных производных или ароматических нитропроизводных, которые легко могут быть восстановлены до ароматических аминов. Нитритометрическое количественное определение этих препаратов основано на специфической для ароматических аминов реакции диазотирования,

которая осуществляется непосредственным титрованием нитритом натрия в определенных условиях:



Реакция диазотирования – сравнительно медленно проходящая реакция с выделением тепла, титрование проводят при охлаждении.

Для количественного определения фармакопейных препаратов – производных парааминобензойной кислоты и сульфаниламидов методика их нитритометрического анализа унифицирована.

Ход определения: Точную навеску препарата (около 0,001 грамм-моля) растворяют в конической колбе или стакане емкостью 200–250 мл в смеси 10 мл воды и 10 мл разведенной соляной кислоты. Добавляют воды до общего объема 80 мл, 1 г бромида калия. Колбу с полученным раствором помещают в сосуд со льдом и при постоянном перемешивании титруют 0,1 М раствором нитрита натрия, добавляя его по каплям так, чтобы скорость титрования не превышала в начале титрования 2 мл в минуту, а к концу титрования 0,05 мл в минуту (температура реакционной смеси должна быть 0–10 °С). Параллельно проводят контрольный опыт.

Конец титрования можно определять потенциометрически, внешним индикатором – йодкрахмальной бумагой и внутренними индикаторами – некоторые красители (таблица 20).

Таблица 20. Внутренние индикаторы, рекомендуемые в нитрометрии

Индикаторы, условия применения	Препараты, при титровании которых применяются внутренние индикаторы	Молекулярная масса препарата
Нейтральный красный 0,5%-ный раствор прибавляют к титруемому раствору 2 капли в начале титрования и 2 капли в конце титрования. Интервал времени прибавления титрованного раствора в конце титрования не должен быть меньше 2 минут	Анестезин	165,19
	Новокаин	272,78
	Стрептоцид	172,21
	Сульфацил натрий (кристаллогидрат с одной молекулой воды)	254,24
Тропелин 00 в смеси с метиленовым синим (4 капли раствора тропеолина 00 и 2 капли раствора метиленового синего)	Сульфадимезин	278,33
	Норсульфазол	255,32
	Этазол	284,36
	Анестезин	
	Новокаин	
	Стрептоцид	

	Стрептоцид растворимый	288,28
	Сульгин (кристаллогидрат с одной молекулой воды)	232,26
	Уросульфан (кристаллогидрат с одной молекулой воды)	233,25

Йодкрахмальная бумага, как внешний индикатор может быть применена во всех известных случаях количественного определения фармакопейных препаратов по реакции диазотирования. Внутренние индикаторы указываются конкретно в частных статьях ГФХ. При потенциометрическом титровании в качестве индикаторного электрода применяют платиновый электрод, электродом сравнения служит насыщенный каломельный электрод.

2.3.1 Методика титрования с внешним индикатором (йодкрахмальная бумага)

Индикатор йодкрахмальная бумага — это пропитанная водными растворами крахмала и йодида калия фильтровальная бумага.

Титруемую жидкость стеклянной палочкой (во время титрования она опущена в титруемый раствор) наносят на полоску йодкрахмальной бумаги. Немедленно появляющееся синее пятно указывает на конец реакции диазотирования, т.е. на образовавшееся уже в титруемой жидкости избыточное количество азотистой кислоты, которая при нанесении ее раствора на индикаторную бумагу окисляет йодид до йода.

2.3.2 Нитритометрическое определение стрептоцида растворимого

Около 0,3 г препарата (точная навеска) помещают в стакан емкостью 300 мл, приливают 5 мл раствора едкого натра, перемешивают до растворения и выпаривают при нагревании на водяной бане. Остаток растворяют в 10 мл воды и 20 мл разведенной соляной кислоты. Кипятят в течение 10 мин, охлаждают и затем проводят нитритометрическое определение, как указано в общей методике.

1 мл 0,1 М раствора нитрита натрия соответствует 0,02883 г $C_7H_9N_2O_5S_2$, которого в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 99,0%.

2.3.3 Определение содержания левомецетина

Около 0,5 г препарата (точная навеска) помещают в коническую колбу емкостью 200–250 мл, прибавляют 20 мл концентрированной соляной кислоты и осторожно небольшими порциями 5 г цинковой пыли. Затем прибавляют еще 10 мл концентрированной соляной кислоты, обмывая стенки колбы; после полного растворения цинковой пыли (можно подогреть) раствор количественно переносят в стакан для диазотирования, охлажденный льдом, прибавляют 3 г бромиды калия и медленно титруют 0,1 М раствором нитрита натрия. Конец титрования определяют внешним индикатором.

ПОРЯДОК ВЕДЕНИЯ КАССОВЫХ ОПЕРАЦИЙ В АПТЕЧНЫХ ПУНКТАХ И ЗООСАЛОНАХ

1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1.1 Цель занятия: ознакомление студентов с особенностями по использованию данных учета выручки, полученных с применением контрольно-кассовых машин, при осуществлении контроля за полнотой и своевременностью поступления выручки, уплаты налогов и других поступлений в бюджеты российской федерации.

1.2 Место работы: кабинет фармакологии.

2. Порядок ведения кассовых операций в Аптечных пунктах и зоосалонах

1. Прием наличных денег от населения при осуществлении торговых операций или оказании услуг населению на территории Российской Федерации производится всеми предприятиями (в том числе физическими лицами, осуществляющими предпринимательскую деятельность без образования юридического лица), в случае осуществления ими торговых операций или оказания услуг, организациями, учреждениями, их филиалами и другими обособленными подразделениями (далее - предприятиями) через кассу кассирами (кассирами-контролерами) с обязательным применением контрольно-кассовых машин.

Исключение из этого порядка допускается только для предприятий, включенных в Перечень отдельных категорий предприятий, которые в силу специализации своей деятельности либо особенностей местонахождения могут осуществлять денежные расчеты с населением без применения контрольно-кассовых машин, утверждаемый Советом Министров - Правительством Российской Федерации по согласованию с Верховным

Советом Российской Федерации.

2. При денежных расчетах с покупателями предприятиями применяются модели (типы) контрольно-кассовых машин, допускаемые к использованию на территории Российской Федерации и внесенные в Государственный реестр контрольно-кассовых машин, серийные образцы которых прошли испытания в установленном порядке.

3. Контрольно-кассовые машины, используемые для расчетов с населением, подлежат регистрации в налоговом органе по месту нахождения предприятия.

4. Чеки контрольно-кассовых машин действительны только в день их выдачи покупателю.

5. При работе на всех контрольно-кассовых машинах в обязательном порядке применяется контрольно-кассовая лента.

Контрольная лента оформляется на начало и конец дня, при этом на ней проставляется число, время начала работы, номер контрольно-кассовой машины, клише и сумма выручки за день, которые заверяются подписями кассира и представителями администрации предприятия.

Если в процессе работы произошел обрыв контрольной ленты, то проставляется время обрыва, указанные выше реквизиты и подписи.

6. Предприятия, осуществляющие расчеты с покупателями с использованием контрольно-кассовых машин, ведут для учета поступающей выручки книгу кассира-операциониста.

7. В книге кассира-операциониста в обязательном порядке указываются показания счетчика кассовой машины на начало и конец рабочего дня, а также сумма поступившей за день выручки. Записи в книге производятся в хронологическом порядке чернилами, без помарок, подчисток и неоговоренных исправлений, с подписями кассира и представителями администрации предприятия.

8. Книга кассира-операциониста должна быть пронумерована, прошнурована и скреплена подписями руководителя и главного (старшего) бухгалтера и печатью предприятия.

9. На предприятиях, где имеется несколько контрольно-кассовых машин, на каждую из них должна быть заведена отдельная книга кассира-операциониста.

10. Показатели счетчиков недействующих контрольно-кассовых машин, находящихся в запасе, ремонте актируются и заверяются подписями бригадира-механика и представителя администрации предприятия.

11. По окончании работы предприятия или по прибытию инкассатора банка, если он по графику прибывает до закрытия предприятия, кассир

обязан:

- подготовить денежную выручку и другие платежные документы;
- составить кассовый отчет и сдать выручку вместе с кассовым отчетом по приходному ордеру старшему (главному) кассиру (в небольших магазинах с одной - двумя кассами кассир сдает деньги непосредственно инкассатору банка).

Представитель администрации в присутствии кассира-операциониста снимает показания секционных и контрольных счетчиков (регистров), вынимает из кассовой машины использованную в течение дня контрольную ленту или получает ее распечатку и подписывает конец контрольной ленты (распечатку), указывая на ней тип и номер машины, показания секционных и контрольных счетчиков (регистров), дневную выручку, дату и время окончания работы.

По показаниям секционных счетчиков (регистров) контрольно-кассовых машин на начало, и конец дня определяется сумма выручки, которая должна соответствовать показаниям всех денежных суммирующих счетчиков и контрольной ленте и совпадать с суммой, сданной кассиром-операционистом старшему кассиру (или уложенной в инкассаторскую сумку).

После снятия показаний счетчиков (регистров), либо распечатки, определения и проверки фактической суммы выручки делается запись в книге кассира-операциониста, которая скрепляется подписями кассира и представителя администрации.

В соответствии с установленным Порядком ведения кассовых операций в Российской Федерации в кассовой книге делается запись о фактической сумме выручки по предприятию.

12. При расхождении результатов сложения сумм на контрольной ленте с выручкой, определенной по счетчикам (регистрам), представитель администрации с кассиром должен выяснить причину расхождений.

Выявленные недостачи или излишки заносятся в соответствующие графы книги кассира-операциониста.

По результатам работы администрация предприятия, в случае недостачи денежных средств, должна принять меры к взысканию ее с виновных лиц в установленном порядке, а при наличии излишков денежных средств - оприходовать их по учету с отнесением на результаты хозяйственной деятельности.

13. В соответствии с Законом Российской Федерации от 18 июня 1993 года № 5215-1 «О применении контрольно-кассовых машин при осуществлении денежных расчетов с населением» контроль за соблюдением

правил использования контрольно-кассовых машин, полнотой учета выручки денежных средств на предприятиях осуществляют налоговые органы.

14. При осуществлении контроля за соблюдением Правил использования контрольно-кассовых машин и полнотой учета выручки денежных средств на предприятиях налоговые органы вправе:

- иметь беспрепятственный доступ к контрольно-кассовым машинам;
- проверять документы, связанные с применением контрольно-кассовых машин, расчетные и платежные документы по использованию данных учета выручки и дохода, исчислению и уплате налогов, получать необходимые объяснения, справки и сведения по вопросам, возникающим в процессе проверки.

При проведении проверки налоговые органы используют следующие первичные документы:

- паспорт контрольно-кассовой машины установленной формы, в который заносятся сведения о вводе машины в эксплуатацию и ее ремонтах;
- книгу кассира-операциониста;
- использованные контрольные ленты за отчетный период;
- ежедневную кассовую книгу или сводный кассовый (товарный) отчет;
- расчетные и платежные документы по учету выручки и дохода.

15. Налоговые органы обязаны применять санкции к предприятиям, физическим лицам, виновным в нарушении Закона Российской Федерации «О применении контрольно-кассовых машин при осуществлении денежных расчетов с населением» в размерах, установленных ст. 7 указанного Закона.

16. При организации контроля работники налоговых органов учитывают, что постановлением Верховного Совета Российской Федерации «О порядке введения в действие Закона Российской Федерации», «О применении контрольно-кассовых машин при осуществлении денежных расчетов с населением» от 18 июня 1993 г. № 5216-1 установлены дифференцированные сроки введения этого Закона (п.п. 1, 2 указанного Постановления).

17. Коммерческие банки при осуществлении проверок соблюдения Порядка ведения кассовых операций на предприятиях используют бухгалтерские документы, служащие основой для совершения кассовых операций.

3. Порядок ведения кассовых операций в российской федерации

3.1 Общие положения

1. Предприятия, объединения, организации и учреждения (в дальнейшем - предприятия) независимо от организационно-правовых форм и сферы деятельности обязаны хранить свободные денежные средства в учреждениях банков (далее - банках).

2. Предприятия производят расчеты по своим обязательствам с другими предприятиями, как правило, в безналичном порядке через банки или применяют другие формы безналичных расчетов, устанавливаемые Банком России в соответствии с законодательством Российской Федерации.

3. Для осуществления расчетов наличными деньгами каждое предприятие должно иметь кассу и вести кассовую книгу по установленной форме.

Прием наличных денег предприятиями при осуществлении расчетов с населением производится с обязательным применением контрольно-кассовых машин.

4. Наличные деньги, полученные предприятиями в банках, расходуются на цели, указанные в чеке.

5. Предприятия могут иметь в своих кассах наличные деньги в пределах лимитов, установленных банками, по согласованию с руководителями предприятий. При необходимости лимиты остатков касс пересматриваются.

6. Предприятия обязаны сдавать в банк всю денежную наличность сверх установленных лимитов остатка наличных денег в кассе в порядке и сроки, согласованные с обслуживающими банками.

Наличные деньги могут быть сданы в дневные и вечерние кассы банков, инкассаторам и в объединенные кассы при предприятиях для последующей сдачи в банк, а также предприятиям связи для перечисления на счета в банках на основе заключенных договоров.

7. Предприятия, имеющие постоянную денежную выручку, по согласованию с обслуживающими их банками могут расходовать ее на оплату труда и выплату социально-трудовых льгот (в последующем - оплата труда), закупку сельскохозяйственной продукции, скупку тары и вещей у населения.

Предприятия не имеют права накапливать в своих кассах наличные деньги сверх установленных лимитов для осуществления предстоящих расходов, в том числе на оплату труда.

8. Выдача денег из выручки одних предприятий, имеющих постоянную денежную выручку, на нужды других допускается в отдаленных местностях, где нет банков, на основе договора между предприятиями по согласованию с банками, обслуживающими эти предприятия.

9. Предприятия имеют право хранить в своих кассах наличные деньги сверх установленных лимитов только для оплаты труда, выплаты пособий по социальному страхованию и стипендий не свыше 3 рабочих дней (для предприятий, расположенных в районах Крайнего Севера и приравненных к ним местностях, - до 5 дней), включая день получения денег в банке.

10. Выдача наличных денег под отчет производится из касс предприятий.

При временном отсутствии у предприятий кассы разрешается выдавать по согласованию с банком кассирам предприятий или лицам, их заменяющим, чеки на получение наличных денег непосредственно из кассы банка.

11. Предприятия выдают наличные деньги под отчет на хозяйственно-операционные расходы, а также на расходы экспедиций, геологоразведочных партий, уполномоченных предприятий и организаций, отдельных подразделений хозяйственных организаций, в том числе филиалов, не состоящих на самостоятельном балансе и находящихся вне района деятельности организаций в размерах и на сроки, определяемые руководителями предприятий.

Выдача наличных денег под отчет на расходы, связанные со служебными командировками, производится в пределах сумм, причитающихся командированным лицам на эти цели.

Лица, получившие наличные деньги под отчет, обязаны не позднее 3 рабочих дней по истечении срока, на который они выданы, или со дня возвращения их из командировки, предъявить в бухгалтерию предприятия отчет об израсходованных суммах и произвести окончательный расчет по ним.

Выдача наличных денег под отчет производится при условии полного отчета конкретного подотчетного лица по ранее выданному ему авансу.

Передача выданных под отчет наличных денег одним лицом другому запрещается.

12. Кассовые операции оформляются типовыми межведомственными формами первичной учетной документации для предприятий и организаций, которые утверждаются Госкомстатом Российской Федерации по согласованию с Центральным банком Российской Федерации и Министерством финансов Российской Федерации.

3.2 Прием, выдача наличных денег и оформление кассовых документов

1. При приеме денежных билетов и монеты в платежи кассиры предприятий обязаны руководствоваться установленными Центральным банком Российской Федерации Признаками и правилами определения платежности банковских билетов (банкнот) и монет Банка России.

Прием наличных денег кассами предприятий производится по приходным кассовым ордерам, подписанным главным бухгалтером или лицом на это уполномоченным письменным распоряжением руководителя предприятия.

О приеме денег выдается квитанция к приходному кассовому ордеру за подписями главного бухгалтера или лица, на это уполномоченного, и кассира, заверенная печатью (штампом) кассира или оттиском кассового аппарата.

2. Выдача наличных денег из касс предприятий производится по расходным кассовым ордерам или надлежаще оформленным другим документам (платежным ведомостям (расчетно-платежным), заявлениям на выдачу денег, счетам и др.) с наложением на этих документах штампа с реквизитами расходного кассового ордера. Документы на выдачу денег должны быть подписаны руководителем, главным бухгалтером предприятия или лицами на это уполномоченными.

В тех случаях, когда на прилагаемых к расходным кассовым ордерам документах, заявлениях, счетах и др. имеется разрешительная надпись руководителя предприятия, подпись его на расходных кассовых ордерах не обязательна.

Заготовительные организации могут производить выдачу наличных денег сдатчикам сельскохозяйственной продукции и сырья с последующим составлением по окончании рабочего дня общего расходного кассового ордера на все выданные за день суммы по заготовительным квитанциям.

В централизованных бухгалтериях на общую сумму выданной заработной платы составляется один расходный кассовый ордер, дата и номер которого проставляются на каждой платежной (расчетно-платежной) ведомости.

3. При выдаче денег по расходному кассовому ордеру или заменяющему его документу отдельному лицу кассир требует предъявления документа (паспорта или другого документа), удостоверяющего личность получателя, записывает наименование и номер документа, кем и когда он выдан и отбирает расписку получателя. Если заменяющий расходный

кассовый ордер документ составлен на выдачу денег нескольким лицам, то получатели также предъявляют указанные документы, удостоверяющие их личность, и расписываются в соответствующей графе платежных документов. Однако в последнем случае запись о данных документа, удостоверяющего личность, на денежном документе, заменяющем кассовый расходный ордер, не производится.

На предприятии выдача денег может производиться по удостоверению, выданному данным предприятием, при наличии на нем фотографии и личной подписи владельца.

Расписка в получении денег может быть сделана получателем только собственноручно чернилами или шариковой ручкой с указанием полученной суммы: рублей - прописью, копеек - цифрами. При получении денег по платежной (расчетно-платежной) ведомости сумма прописью не указывается.

4. Выдача денег лицам, не состоящим в списочном составе предприятия, производится по расходным кассовым ордерам, выписываемым отдельно на каждое лицо, или по отдельной ведомости на основании заключенных договоров.

Выдача денег лицам, привлекаемым на сельскохозяйственные и погрузочно-разгрузочные работы, а также для ликвидации последствий стихийных бедствий, может производиться по ведомости. Ведомости составляются отдельно по каждой организации, работники которой были направлены на указанные работы, и заверяются, кроме подписи руководителя и главного бухгалтера предприятия - организатора работ, подписью уполномоченного соответствующей организации.

Выдачу денег кассир производит только лицу, указанному в расходном кассовом ордере или заменяющем его документе. Если выдача денег производится по доверенности, оформленной в установленном порядке, в тексте ордера после фамилии, имени и отчества получателя денег бухгалтерией указывается фамилия, имя и отчество лица, которому доверено получение денег. Если выдача денег производится по ведомости, перед распиской в получении денег кассир делает надпись: "По доверенности". Выдача денег по доверенности производится в соответствии с требованиями, предусмотренными в пункте 15. Доверенность остается в документах дня, как приложение к расходному кассовому ордеру или ведомости.

5. Оплата труда, выплата пособий по социальному страхованию и стипендий производится кассиром по платежным (расчетно-платежным) ведомостям без составления расходного кассового ордера на каждого получателя.

На титульном (заглавном) листе платежной (расчетно-платежной)

ведомости делается разрешительная надпись о выдаче денег за подписями руководителя и главного бухгалтера предприятия или лиц на это уполномоченных.

В аналогичном порядке могут оформляться и разовые выдачи денег на оплату труда (при уходе в отпуск, болезни и др.), а также выдача депонированных сумм и денег под отчет на расходы, связанные со служебными командировками, нескольким лицам.

Разовые выдачи денег на оплату труда отдельным лицам производятся, как правило, по расходным кассовым ордерам.

6. По истечении установленных пунктом 9 сроков оплаты труда, выплаты пособий по социальному страхованию и стипендий кассир должен:

а) в платежной (расчетно-платежной) ведомости против фамилии лиц, которым не произведены указанные выплаты, поставить штамп или сделать отметку от руки: "Депонировано";

б) составить реестр депонированных сумм;

в) в конце платежной (расчетно-платежной) ведомости сделать надпись о фактически выплаченных и подлежащих депонированию суммах, сверить их с общим итогом по платежной ведомости и скрепить надпись своей подписью. Если деньги выдавались не кассиром, а другим лицом, то на ведомости дополнительно делается надпись: "Деньги по ведомости выдавал (подпись)". Выдача денег кассиром и раздатчиком по одной ведомости запрещается;

г) записать в кассовую книгу фактически выплаченную сумму и поставить на ведомости штамп: "Расходный кассовый ордер № ____".

Бухгалтерия производит проверку отметок, сделанных кассиром в платежных (расчетно-платежных) ведомостях, и подсчет выданных и депонированных по ним сумм.

Депонированные суммы сдаются в банк, и на сданные суммы составляется один общий расходный кассовый ордер.

7. Приходные кассовые ордера и квитанции к ним, а также расходные кассовые ордера и заменяющие их документы должны быть заполнены бухгалтерией четко и ясно чернилами, шариковой ручкой или выписаны на машине (пишущей, вычислительной). Подчистки, помарки или исправления в этих документах не допускаются.

В приходных и расходных кассовых ордерах указывается основание для их составления и перечисляются прилагаемые к ним документы.

Выдача приходных и расходных кассовых ордеров или заменяющих их документов на руки лицам, вносящим или получающим деньги,

запрещается только в день их составления.

8. При получении приходных и расходных кассовых ордеров или заменяющих их документов кассир обязан проверить:

а) наличие и подлинность на документах подписи главного бухгалтера, а на расходном кассовом ордере или заменяющем его документе разрешительной надписи (подписи) руководителя предприятия или лиц на это уполномоченных;

б) правильность оформления документов;

в) наличие перечисленных в документах приложений.

В случае несоблюдения одного из этих требований кассир возвращает документы в бухгалтерию для надлежащего оформления. Приходные и расходные кассовые ордера или заменяющие их документы немедленно после получения или выдачи по ним денег подписываются кассиром, а приложенные к ним документы погашаются штампом или надписью "Оплачено" с указанием даты (числа, месяца, года).

9. Приходные и расходные кассовые ордера или заменяющие их документы до передачи в кассу регистрируются бухгалтерией в журнале регистрации приходных и расходных кассовых документов. Расходные кассовые ордера, оформленные на платежных (расчетно-платежных) ведомостях на оплату труда и других приравненных к ней платежей регистрируются после их выдачи.

Регистрация приходных и расходных кассовых документов может осуществляться с применением средств вычислительной техники. При этом в машинограмме "Вкладной лист журнала регистрации приходных и расходных кассовых ордеров", составляемой за соответствующий день, обеспечивается также формирование данных для учета движения денежных средств по целевому назначению.

3.3 Ведение кассовой книги и хранение денег

1. Все поступления и выдачи наличных денег предприятия учитывают в кассовой книге.

2. Каждое предприятие ведет только одну кассовую книгу, которая должна быть пронумерована, прошнурована и опечатана сургучной или мастичной печатью*. Количество листов в кассовой книге заверяется подписями руководителя и главного бухгалтера данного предприятия.

Записи в кассовой книге ведутся в, 2-х экземплярах через копировальную бумагу чернилами или шариковой ручкой. Вторые экземпляры листов должны быть отрывными и служат отчетом кассира. Первые

экземпляры листов остаются в кассовой книге. Первые и вторые экземпляры листов нумеруются одинаковыми номерами.

Подчистки и неоговоренные исправления в кассовой книге не допускаются. Сделанные исправления заверяются подписями кассира, а также главного бухгалтера предприятия или лица, его заменяющего.

3. Записи в кассовую книгу производятся кассиром сразу же после получения или выдачи денег по каждому ордеру или другому заменяющему его документу. Ежедневно в конце рабочего дня, кассир подсчитывает итоги операций за день, выводит остаток денег в кассе на следующее число и передает в бухгалтерию в качестве отчета кассира второй отрывной лист (копию записей в кассовой книге за день) с приходными и расходными кассовыми документами под расписку в кассовой книге.

4. На предприятиях при условии обеспечения полной сохранности кассовых документов кассовая книга может вестись автоматизированным способом, при котором ее листы формируются в виде машинограммы "Вкладной лист кассовой книги". Одновременно с ней формируется машинограмма "Отчет кассира". Обе названные машинограммы должны составляться к началу следующего рабочего дня, иметь одинаковое содержание и включать все реквизиты, предусмотренные формой кассовой книги.

Нумерация листов кассовой книги в этих машинограммах осуществляется автоматически в порядке возрастания с начала года.

В машинограмме "Вкладной лист кассовой книги" последним за каждый месяц должно автоматически печататься общее количество листов кассовой книги за каждый месяц, а в последней за календарный год - общее количество листов кассовой книги за год.

Кассир после получения машинограмм "Вкладной лист кассовой книги" и "Отчет кассира" обязан проверить правильность составления указанных документов, подписать их и передать отчет кассира вместе с приходными и расходными кассовыми документами в бухгалтерию под расписку во вкладном листе кассовой книги. В целях обеспечения сохранности и удобства использования машинограммы "Вкладной лист кассовой книги" в течение года хранятся кассиром отдельно за каждый месяц. По окончании календарного года (или по мере необходимости) машинограммы "Вкладной лист кассовой книги" брошюруются в хронологическом порядке. Общее количество листов за год заверяется подписями руководителя и главного бухгалтера предприятия и книга опечатывается.

5. Контроль за правильным ведением кассовой книги возлагается на

главного бухгалтера предприятия.

6. Выдача денег из кассы, не подтвержденная распиской получателя в расходном кассовом ордере или другом заменяющем его документе, в оправдание остатка наличных денег в кассе не принимается. Эта сумма считается недостачей и взыскивается с кассира. Наличные деньги, не подтвержденные приходными кассовыми ордерами, считаются излишком кассы и зачисляются в доход предприятия.

8. Главный (старший) кассир перед началом рабочего дня выдает другим кассирам авансом необходимую для расходных операций сумму наличных денег под расписку в книге учета принятых и выданных кассиром денег.

Кассиры в конце рабочего дня обязаны отчитаться перед главным (старшим) кассиром в полученном авансе и в деньгах, принятых по приходным документам, и сдать остаток наличных денег и кассовые документы по произведенным операциям (главному) старшему кассиру под расписку в книге учета принятых и выданных кассиром денег.

По авансам, полученным для оплаты труда и выплаты стипендий, кассир обязан отчитаться в срок, указанный в платежной ведомости, для их выплаты. До истечения этого срока кассиры обязаны ежедневно сдавать в кассу остатки наличных денег, не выданных по платежным ведомостям. Эти деньги сдаются в опечатанных кассирами сумках, пакетах и других упаковках главному (старшему) кассиру под расписку, с указанием объявленной суммы.

9. В соответствии с пунктом 3 руководители предприятий обязаны оборудовать кассу (изолированное помещение, предназначенное для приема, выдачи и временного хранения наличных денег) и обеспечить сохранность денег в помещении кассы, а также при доставке их из учреждения банка и сдаче в банк. В тех случаях, когда по вине руководителей предприятий не были созданы необходимые условия, обеспечивающие сохранность денежных средств при их хранении и транспортировке, они несут в установленном законодательством порядке ответственность.

Помещение кассы должно быть изолировано, а двери в кассу во время совершения операций - заперты с внутренней стороны. Доступ в помещение кассы лицам, не имеющим отношения к ее работе, воспрещается.

Кассы предприятий могут быть застрахованы в соответствии с действующим законодательством.

10. Все наличные деньги и ценные бумаги на предприятиях хранятся, как правило, в несгораемых металлических шкафах, а в отдельных случаях - в комбинированных и обычных металлических шкафах, которые по

окончании рабочего дня закрываются ключом и опечатываются печатью кассира. Ключи от металлических шкафов и печати хранятся у кассиров, которым запрещается оставлять их в условленных местах, передавать посторонним лицам либо изготавливать неучтенные дубликаты.

Учтенные дубликаты ключей в опечатанных кассирами пакетах, шкатулках и др. хранятся у руководителей предприятий. Не реже одного раза в квартал проводится их проверка комиссией, назначаемой руководителем предприятия, результаты ее фиксируются в акте.

При обнаружении утраты ключа руководитель предприятия сообщает о происшествии в органы внутренних дел и принимает меры к немедленной замене замка металлического шкафа.

Хранение в кассе наличных денег и других ценностей, не принадлежащих данному предприятию, запрещается.

11. Перед открытием помещения кассы и металлических шкафов кассир обязан осмотреть сохранность замков, дверей, оконных решеток и печатей, убедиться в исправности охранной сигнализации.

В случае повреждения или снятия печати, поломки замков, дверей или решеток кассир обязан немедленно доложить об этом руководителю предприятия, который сообщает о происшествии в органы внутренних дел и принимает меры к охране кассы до прибытия их сотрудников.

В этом случае руководитель, главный бухгалтер или лица, их заменяющие, а также кассир предприятия после получения разрешения органов внутренних дел производят проверку наличия денежных средств и других ценностей, хранящихся в кассе. Эта проверка должна быть произведена до начала кассовых операций.

О результатах проверки составляется акт в 4-х экземплярах, который подписывается всеми участвующими в проверке лицами. Первый экземпляр акта передается в органы внутренних дел, второй -отсылается в страховую компанию, третий - высылается в вышестоящую организацию (в случае ее наличия), а четвертый - остается у предприятия.

12. После издания приказа (решения, постановления) о назначении кассира на работу руководитель предприятия обязан под расписку ознакомить его с Порядком ведения кассовых операций в Российской Федерации, после чего с кассиром заключается договор о полной материальной ответственности.

13. Кассир в соответствии с действующим законодательством о материальной ответственности рабочих и служащих несет полную материальную ответственность за сохранность всех принятых им ценностей и за ущерб, причиненный предприятию как в результате умышленных

действий, так и в результате небрежного или недобросовестного отношения к своим обязанностям.

14. Кассиру запрещается передоверять выполнение порученной ему работы другим лицам.

15. На предприятиях, имеющих одного кассира, в случае необходимости временной его замены, исполнение обязанностей кассира возлагается на другого работника по письменному приказу руководителя предприятия (решению, постановлению). С этим работником заключается договор.

В случае внезапного оставления кассиром работы (болезнь и др.) находящиеся у него под отчетом ценности немедленно пересчитываются другим кассиром, которому они передаются, в присутствии руководителя и главного бухгалтера предприятия или в присутствии комиссии из лиц, назначенных руководителем предприятия. О результатах пересчета и передачи ценностей составляется акт за подписями указанных лиц.

16. На предприятиях, имеющих большое количество подразделений или обслуживаемых централизованными бухгалтериями, оплата труда, выплаты пособий по социальному страхованию, стипендий могут производиться по письменному приказу руководителя предприятия (решению, постановлению) другими, кроме кассиров, лицами, с которыми заключается договор, предусмотренный пунктом 32, и на которых распространяются все права и обязанности, установленные настоящим Порядком для кассиров.

На малых предприятиях, не имеющих в штате кассира, обязанности последнего могут выполняться главным бухгалтером или другим работником по письменному распоряжению руководителя предприятия при условии заключения с ним договора, предусмотренного пунктом 32.

3.4 Ревизия кассы и контроль за соблюдением кассовой дисциплины

1. В сроки, установленные руководителем предприятия, а также при смене кассиров на каждом предприятии производится внезапная ревизия кассы с полным полистным пересчетом денежной наличности и проверкой других ценностей, находящихся в кассе. Остаток денежной наличности в кассе сверяется с данными учета по кассовой книге. Для производства ревизии кассы приказом руководителя предприятия назначается комиссия, которая составляет акт. При обнаружении ревизией недостачи или излишка ценностей в кассе в акте указывается их сумма и обстоятельства возникновения.

В условиях автоматизированного ведения кассовой книги должна производиться проверка правильности работы программных средств обработки кассовых документов.

2. Учредители предприятий, вышестоящие организации (в случае их наличия), а также аудиторы (аудиторские фирмы) в соответствии с заключенными договорами при производстве документальных ревизий и проверок на предприятиях производят ревизию кассы и проверяют соблюдение кассовой дисциплины. При этом особое внимание должно уделяться вопросу обеспечения сохранности денег и ценностей.

3. Ответственность за соблюдение Порядка ведения кассовых операций возлагается на руководителей предприятий, главных бухгалтеров и кассиров.

4. Лица, виновные в неоднократном нарушении кассовой дисциплины, привлекаются к ответственности в соответствии с законодательством Российской Федерации.

5. Банки систематически проверяют соблюдение предприятиями требований Порядка ведения кассовых операций.

Проверки Порядка ведения кассовых операций в бюджетных организациях осуществляются соответствующими финансовыми органами.

6. Органы внутренних дел в пределах своей компетенции проверяют техническую укрепленность касс и кассовых пунктов, обеспечение условий сохранности денег и ценностей на предприятиях.

7. Предложения и рекомендации по устранению выявленных в ходе проверок кассовой дисциплины недостатков, а также причин и условий, способствующих совершению хищений и злоупотреблений, обязательны к выполнению предприятиями.

8. Настоящий Порядок ведения кассовых операций применяется всеми предприятиями на территории Российской Федерации, кроме учреждений банков, учреждений и предприятий Федерального управления почтовой связи при Министерстве связи Российской Федерации.

3. БИБЛИОГРАФИЯ

1. Жуленко В. Н. Фармакология: учебник для студ. вузов, обуч. по спец. «Ветеринария»: рек. МСХ РФ /В. Н. Жуленко, Г. И. Горшков. – М.: КолосС, 2008. – 512 с.: портр., рис.;
2. Исмагилова А.Ф., Чудов И.В. Ветеринарная фармация: учеб. пособие для студ. вузов, обуч. по спец. 111201 «Ветеринария» /А.Ф. Исмагилова, И.В. Чудов. –Уфа: БашГАУ, 2008. –368 с.;
3. Набиев Ф. Г. Практикум по ветеринарной рецептуре с основами технологии лекарственных форм: учеб. пособие для студ. вузов, обуч. по спец. «Ветеринария»: рек. МСХ РФ/ Ф. Г. Набиев, Э. И. Ямаев. - М.: КолосС, 2008. - 176 с.;
4. Соколов В.Д. Ветеринарная фармация: учеб. пособие для студ. вузов, обуч. по спец. «Ветеринария» : рек. МСХ РФ /В.Д. Соколов –М.: Колос, 2003. –386 с.
5. Харкевич Д.А. Фармакология. – М.: Медицина, 2008. –648 с.;
6. Беликов Г.В. Фармацевтическая химия: учеб. пособие для студ. вузов. / Г.В. Беликов –М.: МедПресс-Информ, 2007. –624 с.;
7. Государственная фармакопея СССР, XI изд. - Ч. 1.- М.: Медицина, 1987;
8. Государственная фармакопея СССР, XI изд. - Ч. 2.- М.: Медицина, 1990;
9. Машковский М.Д. Лекарственные средства: Справочник. – Т.1 и 2. – М.: Медицина, 2008. –1024 с.
10. Соколов В.Д. Ветеринарная фармация: учеб. пособие для студ. вузов, обуч. по спец. 111201 «Ветеринария» /В.Д. Соколов. –М.: Колос, 2008. –516 с.;
11. Сухинина В.А. Фармацевтический бизнес в нормативных документах (нормативные документы, комментарии, консультации). –М.: МЦФЭР, 2006. –486 с.;
12. Нормативная документация Федеральной службы по ветеринарному и фитосанитарному надзору РФ «Россельхознадзор» <http://www.fsvps.ru>.