

**ПЯТИГОРСКИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ
– ФИЛИАЛ ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

КАФЕДРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ И ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ

**СБОРНИК
УЧЕБНЫХ ФАРМАКОПЕЙНЫХ СТАТЕЙ
для практических занятий
по фармацевтической химии
3 курс, 6 семестр**

ПЯТИГОРСК, 2016

УДК: 615.1:54(078)

ББК 52/81я73

Д 28

Рецензент: доцент, к.ф.н. С.П.Сенченко

А.Г. Курегян, Т.Т. Лихота, О.М. Маркова

Д28 Сборник учебных фармакопейных статей для практических занятий по фармацевтической химии (3 курс, 6 семестр) / А.Г. Курегян, Т.Т. Лихота, О.М. Маркова – Пятигорск: ПМФИ, 2016. - 44 с.

Настоящий сборник учебных фармакопейных статей составлен в соответствии с примерной программой по дисциплине «Фармацевтическая химия» для студентов 3 курса (6 семестр) очной формы обучения и 3 курса заочного обучения. Сборник содержит максимально приближенные к действующей нормативной документации и гармонизированные с требованиями ГФ XIII учебные фармакопейные статьи и рекомендуется для использования в учебном процессе при проведении практических занятий по фармацевтической химии.

Кафедра фармацевтической и токсикологической химии
Зав. кафедрой доктор фармацевтических наук,
профессор Д.С. Лазарян

Допущено к внутривузовскому изданию.

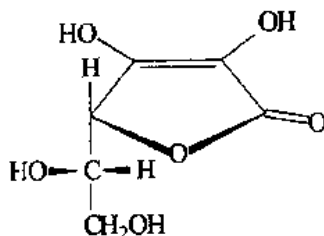
УДК: 615.1:54(078)
ББК 52/81я73

© Пятигорский медико-фармацевтический институт, 2016

Содержание

№ п/п	НД	Стр.
1	Аскорбиновая кислота (<i>Учебная ФС.3.6.0001.16</i>)	4
2	Глюкоза, раствор 5%, 10%, 20% и 40% для внутривенного вливания (<i>Учебная ФС.3.6.0002.16</i>)	7
3	Кальция глюконат, таблетки 500 мг (<i>Учебная ФС.3.6.0003.16</i>)	11
4	Глютаминовая кислота, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 0,25 г (<i>Учебная ФС.3.6.0004.16</i>)	14
5	Аминалон, таблетки, покрытые оболочкой, 250 мг (<i>Учебная ФС.3.6.0005.16</i>)	19
6	Резорцин (<i>Учебная ФС.3.6.0006.16</i>)	22
7	Ацетилсалициловая кислота (<i>ФС.2.1.0006.15</i>)	26
8	Новокаин, раствор 0,25%; 0,5%; 1 % и 2 % для инъекций (<i>Учебная ФС.3.6.0007.16</i>)	30
9	Левомецетин (<i>Учебная ФС.3.6.0008.16</i>)	33
10	Сульфацил-натрий, раствор 20% в тубик-капельницах, глазные капли (<i>Учебная ФС.3.6.0009.16</i>)	37
11	«Нитритометрия» (<i>ОФС.1.2.3.0013.15</i>)	40
12	«Общие реакции на подлинность» (фрагмент) (<i>ОФС.1.2.2.0001.15</i>)	42

(5R)-5-[(1S)-1,2-Дигидроксиэтил]-3,4-дигидроксифуран-2(5H)-он



$C_6H_8O_6$

М.м. 176,12

Содержит не менее 99,0 % $C_6H_8O_6$.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы; на свету постепенно темнеет.

Растворимость. Легко растворим в воде, практически нерастворим в хлороформе (ОФС «Растворимость»).

Подлинность.

1. *ИК-спектр.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 cm^{-1} по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра аскорбиновой кислоты (Приложение 1).

2. *УФ-спектр.* Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты в области от 230 до 300 нм должен иметь максимум при 243 нм.

3. *Качественная реакция.* 0,05 г субстанции растворяют в 2 мл воды и прибавляют 0,5 мл раствора серебра нитрата; выпадает темный осадок.

4. *Качественная реакция.* К 1 мл 5 % раствора субстанции прибавляют 2 мл 0,05 М раствора йода; реактив обесцвечивается.

Прозрачность раствора. Раствор 1 г субстанции в 20 мл воды должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен выдерживать сравнение с эталоном ВУ₇ (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

Удельное вращение. От +20,5 до +21,5⁰ (10% раствор, определяют тотчас после приготовления испытуемого раствора, ОФС «Поляриметрия»).

pH. От 2,1 до 2,6 (5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Кислота щавелевая. Не более 0,2%.

Испытуемый раствор. 0,25 г субстанции растворяют в 5 мл воды, нейтрализуют по лакмусовой бумаге 10% раствором натрия гидроксида, прибавляют 1 мл 12% раствора уксусной кислоты и 0,5 мл 7,35% раствора кальция хлорида.

Раствор сравнения. 0,070 г щавелевой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл, растворяют в воде, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. К 5 мл полученного раствора прибавляют 1 мл раствора уксусной кислоты разведенной 12% и 0,5 мл 7,35% раствора кальция хлорида. Раствор готовят одновременно с испытуемым раствором.

Через 1 ч опалесценция испытуемого раствора не должна превышать опалесценцию раствора сравнения.

Медь. Не более 0,0005%. (ОФС «Атомно-эмиссионная спектрометрия»).

Железо. Не более 0,0002 % (ОФС «Атомно-эмиссионная спектрометрия»).

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 1) в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола»).

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

Бактериальные эндотоксины. Не более 1,2 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции (концентрация 50 мг/мл), а затем разводят его не менее чем в 100 раз.

Испытание проводят для субстанции, предназначенной для приготовления инъекционных лекарственных форм.

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

Количественное определение. Около 0,1 г (точная навеска) субстанции растворяют в 20 мл воды, прибавляют 0,5 мл 1% раствора калия йодида, 1 мл 2% раствора хлористоводородной кислоты и титруют 0,0167 М раствором калия йодата до появления стойкого слабо-синего окрашивания (индикатор - 2 мл раствора крахмала).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,0167 М раствора калия йодата соответствует 8,824 мг $C_6C_8O_6$.

Альтернативная методика

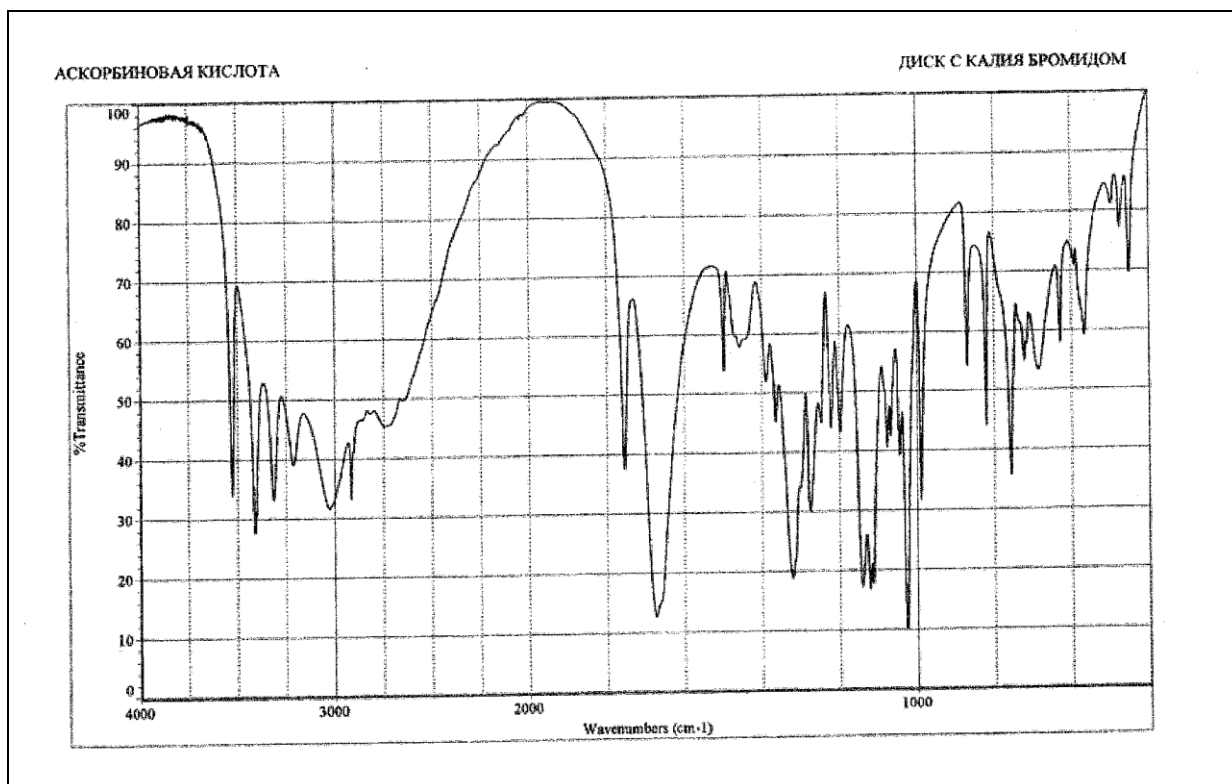
Около 0,15 г (точная навеска) субстанции растворяют в 10 мл серной кислоты разведенной 10% и 80 мл воды, свободной от углекислоты, прибавляют 1 мл крахмала и титруют 0,05М раствором йода до стойкого сине-фиолетового окрашивания.

1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 8,81 мг $C_6C_8O_6$.

Хранение. В сухом, защищенном от света месте, в хорошо укупоренной неметаллической таре.

Приложение 1

ИК-СПЕКТР АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ



ГЛЮКОЗА,
раствор 5%, 10%, 20% и 40% для внутривенного вливания

Учебная ФС.3.6.0002.16

*Декстроза**

Состав.

Глюкозы	- 50 г	100 г	200 г	400 г
Натрия хлорида	- 0,26 г			
0,1 М раствора				
хлористоводородной кислоты	- до рН 3,0 – 4,1			
Воды для инъекций	- до 1 л			

Описание. Прозрачная бесцветная или слегка окрашенная жидкость.

Подлинность.

1. *Качественная реакция.* К 1 мл препарата прибавляют 5 мл реактива Фелинга и нагревают до кипения; образуется кирпично-красный осадок (глюкоза, альдегидная группа).

2. *Качественная реакция.* 5 мл препарата, упаренные до 1 мл, дают характерную реакцию Б на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

3. *Качественная реакция.* 2 мл препарата дают характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

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

Цветность. Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном ВУ₆ (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

рН. От 3,1 до 4,1 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

Механические включения. Препарат должен выдерживать требования ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

Посторонние примеси – 5-гидроксиметилфурфурол и родственные соединения. В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают точно измеренный объем раствора глюкозы, эквивалентный 1,0 г глюкозы (20 мл, 10 мл, 5 мл, 2,5 мл для 5%, 10%, 20% и 40% раствора соответственно) и доводят объем раствора водой до метки.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора при длине волны 284 нм в кювете с толщиной рабочего слоя 10 мм, используют в качестве раствора сравнения воду.

Оптическая плотность раствора не должна превышать 0,25.

Тяжелые металлы. Не более 0,005%. 20 мл 5% раствора глюкозы, упаренные на водяной бане до 10 мл, 10 мл 10% раствора глюкозы, 5 мл 20% или 2,5мл 40% раствора глюкозы, разбавленные водой до 10 мл, должны выдерживать испытания на тяжелые металлы (ОФС «Тяжелые металлы», метод 1).

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

Пирогенность. Препарат должен быть апиrogenным (ОФС «Пирогенность»). Тест – доза для 5% и 10% растворов – 10 мл на 1 кг массы животного. При испытании 20% и 40% растворов глюкозы препарат разводят водой апиrogenной до концентрации 10%. Тест-доза приготовленного раствора – 10 мл на 1 кг массы животного.

Токсичность. Препарат должен быть нетоксичным. Тест-доза – 0,5 мл препарата внутривенно на мышь (ОФС «Аномальная токсичность»).

Стерильность. Препарат должен быть стерильным. Испытание проводят методом мембранной фильтрации (ОФС «Стерильность»).

Количественное определение. Метод 1. Испытуемый препарат и стакан с водой помещают возле рефрактометра в сосуд с водой температуры $20 \pm 0,3^\circ\text{C}$ на 30 мин. Через рефрактометр в течение 30 мин перед определением и в процессе определения пропускают воду очищенную с температурой $20 \pm 0,3^\circ\text{C}$.

На призму рефрактометра наносят несколько капель воды и измеряют показатель преломления воды с точностью до 0,0002. Вытирают призму досуха, наносят на нее несколько капель испытуемого раствора и измеряют его показатель преломления, который определяют 3–4 раза, каждый раз беря новую порцию раствора. Для расчета используют среднее значение из всех определений.

Содержание глюкозы в препарате в г (X) рассчитывают по формуле:

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

где n – показатель преломления препарата;

n_0 – показатель преломления воды;

0,00142 – величина прироста показателя преломления при увеличении концентрации глюкозы на 1%.

Содержание $C_6H_{12}O_6$ (глюкозы) в 1 мл препарата должно быть от 0,0485 до 0,0515 г – для 5% раствора;

от 0,0970 до 0,1030 г – для 10% раствора;

от 0,1940 до 0,2060 г – для 20% раствора;

от 0,3880 до 0,4120 г – для 40% раствора.

Метод 2. Точно измеренный откалиброванной пипеткой объем препарата, содержащего от 2 до 5 г глюкозы ($C_6H_{12}O_6$), помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, добавляют 0,2 мл раствора аммиака концентрированного, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Содержание глюкозы в препарате в г (X) определяют поляриметрически и рассчитывают по следующей формуле:

$$X = \frac{\alpha \cdot 100}{52,7 \cdot l \cdot V},$$

где: α – угол вращения испытуемого препарата, в градусах;

l – длина кюветы, дм;

52,7 – удельное вращение глюкозы, в градусах;

100 – объем раствора в мерной колбе, мл;

V – объем препарата, взятого на анализ, мл.

Содержание $C_6H_{12}O_6$ (глюкозы) в 1 мл препарата должно быть от 0,0485 до 0,0515 г – для 5% раствора;

от 0,0970 до 0,1030 г – для 10% раствора;

от 0,1940 до 0,2060 г – для 20% раствора;

от 0,3880 до 0,4120 г – для 40% раствора.

Упаковка. По 200, 400мл в бутылки стеклянные для крови и кровезаменителей вместимостью 250 мл, 450 мл, закупоренные пробками из резиновой смеси, обжатые алюминиевыми колпачками. По 100, 200, 250, 400, 500 мл в емкости из полиэтилена низкой плотности с толщиной стенок не менее 0,5 мм.

На бутылки и полиэтиленовые емкости наклеивают этикетки.

Маркировка. На этикетке и пачке указывают предприятие-изготовитель и его товарный знак, название препарата на русском языке, международное непатентованное название, лекарственную форму, состав, объем в миллилитрах, «Стерильно», «Апирогенно», «Для внутривенного введения», регистрационный номер, номер серии, срок годности, условия хранения, штрих-код.

На этикетках ящиков дополнительно указывают количество бутылок и полиэтиленовых емкостей.

Хранение. В сухом месте при температуре не выше 25°C.

Срок годности. 2 года.

Средство углеводного питания.

КАЛЬЦИЯ ГЛЮКОНАТ, таблетки 500 мг

Учебная ФС.3.6.0003.16

Состав на одну таблетку.

Кальция глюконата	- 0,5 г
Вспомогательных веществ (крахмал картофельный, кальция стеарат, тальк)	- до получения таблетки массой 0,53 г

Описание. Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрические с риской и фаской. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ОФС «Таблетки».

Подлинность.

1. *Качественная реакция.* 0,2 г порошка растертых таблеток взбалтывают с 10 мл воды в течение 10 мин и фильтруют. К 5 мл прибавляют 0,1 мл раствора железа(III) хлорида, наблюдается светло-зеленое окрашивание (глюконат-ион).

2. *Качественная реакция.* 1 мл фильтрата дает характерную реакцию А на ионы кальция (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Однородность массы. Выдерживают требования, указанные в ОФС «Однородность массы дозированных лекарственных форм».

Тальк. Не более 3 % (ОФС «Таблетки»).

Истираемость. Выдерживают требования, указанные в ОФС «Истираемость таблеток».

Растворение. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм», используя прибор типа «Вращающаяся корзинка».

Среда растворения – 0,01 М раствор хлористоводородной кислоты, объем среды растворения – 900 мл, скорость вращения корзинки – 100 об/мин, время растворения – 45 мин, температура – $(37 \pm 0,5)^{\circ}\text{C}$.

Для проведения испытания берут одну таблетку. Через 45 мин отбирают 100 мл раствора и фильтруют через бумажный фильтр, отбрасывая первые 10 мл фильтрата.

50 мл фильтрата, отобранные пипеткой Мора, помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 10 мл

аммиачного буферного раствора рН 9,5-10,0, около 0,1 г индикаторной смеси эриохрома черного Т или 0,25 мл раствора кислотного хромового темно-синего.

Титруют 0,05М раствором трилона Б (эдетата натрия) из микробюретки до синего окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

Количество кальция глюконата, перешедшее в раствор в процентах (X) от указанного на этикетке, рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{(V_{\text{пр}} - V_{\text{к}}) \cdot K \cdot 0,02242 \cdot 900 \cdot 100}{50 \cdot 0,5} = (V_{\text{пр}} - V_{\text{к}}) \cdot K \cdot 80,712,$$

где $V_{\text{пр}}$ – объем 0,05 М раствора трилона Б, пошедший на титрование испытуемого раствора, в мл;

$V_{\text{к}}$ – объем 0,05 М раствора трилона Б, пошедший на титрование контрольного раствора, в мл;

K – поправочный коэффициент к 0,05 М раствору трилона Б.

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75% (Q) кальция глюконата.

Посторонние примеси. 0,53 г растертых таблеток помещают в коническую колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 10 мл воды и 2 мл хлористоводородной кислоты разведенной. Раствор нагревают до 30⁰С на водяной бане и встряхивают в течение 5 мин, затем прибавляют 8 мл раствора натрия карбоната, выдерживают 5 мин и фильтруют через бумажный фильтр.

К 5 мл фильтрата прибавляют 5 мл реактива Фелинга и помещают на 1 мин в кипящую водяную баню. Не должно образовываться красного осадка (отсутствие декстрина, сахарозы).

Микробиологическая чистота. Выдерживают требования, указанные в ОФС «Микробиологическая чистота». Препарат в условиях проведения испытания (разведение 1:10) не обладает антимикробным действием.

Количественное определение. Около 2,4 г (точная навеска) порошка растертых таблеток помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 10 мл кислоты хлористоводородной разведенной, 50 мл воды и нагревают на кипящей водяной бане в течение 10 мин. После охлаждения доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют.

20 мл фильтрата переносят в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 10 мл аммиачного буферного раствора, около 0,1 г индикаторной смеси или 0,25 мл раствора кислотного хромового темно-синего и титруют 0,05 М раствором трилона Б (натрия эдетата) до синего окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора трилона Б соответствует 22,42 мг $C_{12}H_{22}CaO_{14} \cdot H_2O$ (кальция глюконата), которого должно быть от 0,475 г до 0,525 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

Упаковка. По 10 таблеток в контурную безъячейковую упаковку из бумаги с полимерным покрытием, разрешенными к применению в РФ.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной, или светозащитной импортной и фольги алюминиевой печатной.

Маркировка. На контурной упаковке и этикетке для групповой упаковки указывают предприятие-изготовитель, его товарный знак и адрес, название препарата на русском языке и его международное непатентованное название, дозировку, количество таблеток в упаковке, "Перед употреблением измельчать", регистрационный номер, номер серии, срок годности, штрих-код. Допускается использовать предупредительные надписи: "Отпускают без рецепта врача", "Беречь от детей".

На этикетке групповой упаковки дополнительно указывают количество упаковок.

Хранение. В сухом месте, при температуре не выше 25⁰С.

Срок годности 5 лет.

Общеукрепляющее средство.

ГЛЮТАМИНОВАЯ КИСЛОТА

таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 250 мг

Учебная ФС.3.6.0004.16

Состав на одну таблетку

Ядро

Кислоты глютаминовой	- 0,2500 г
Крахмала картофельного	- 0,0292 г
Талька	- 0,0090 г
Кальция стеариновокислого	- 0,0030 г
Желатина	- 0,0088 г
	- 0,3000 г

Оболочка

Ацетилфталилцеллюлозы	- 0,0100 г
	- 0,3100 г

Описание. Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, белого или белого с едва заметным желтоватым оттенком цвета. Должны соответствовать требованиям ОФС «Таблетки».

Подлинность.

1. *Качественная реакция.* 0,5 г порошка растертых таблеток растворяет при нагревании в 1 мл воды очищенной, прибавляют 1 мл свежеприготовленного 0,25% раствора нингидрина; появляется сине-фиолетовое окрашивание (глютаминовая кислота).

2. *Качественная реакция.* 2,0 г порошка растертых таблеток смешивают с 2 мг резорцина, с 5 каплями концентрированной серной кислоты и нагревает до появления зелено-коричневого окрашивания. Охлаждают, прибавляют 5 мл воды и 5 мл раствора аммиака; появляется красно-фиолетовое окрашивание с зеленой флуоресценцией (глютаминовая кислота).

Однородность массы. Выдерживают требования, указанные в ОФС «Однородность массы дозированных лекарственных форм».

Тальк. Не более 3 % (ОФС «Таблетки»).

Распадаемость. Таблетки не должны распадаться и обнаруживать признаки растрескивания и размягчения в течение 1 часа в растворе кислоты хлороводородной (0,1 М). Кислоту заменяют фосфатным буферным раствором pH 6,8. Таблетки

должны распадаться в течение 1 ч (ОФС «Распадаемость таблеток и капсул»).

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм». Растворение проводят в две стадии.

В первой стадии растворения используют 0,1М раствор хлористоводородной кислоты, объем – 900 мл, скорость вращения корзинки – 100 об/мин.

В сухую корзинку помещают одну таблетку. Через 1 ч растворитель удаляют из сосуда, таблетку промывают водой и проводят вторую стадию растворения в 0,02 М растворе натрия гидроксида, объем – 900 мл, скорость вращения корзинки – 200 об/мин.

Через 45 мин после начала испытания отбирают пробу раствора, фильтруют через фильтры «Владипор» или «Миллипор», или бумажный фильтр (желтая или белая лента), отбрасывая первые 15 мл фильтрата.

В первую пробирку помещают 5 мл фильтрата, во вторую – 5 мл раствора стандартного образца кислоты глутаминовой, в третью – 5 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида. Во все пробирки прибавляют по 5 мл раствора нингидрина, перемешивают, помещают в кипящую водяную баню и выдерживают 20 мин. Затем пробирки вынимают, охлаждают и содержимое пробирки количественно переносят водой в мерные колбы вместимостью 200 мл и доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Измеряют оптическую плотность полученных растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 565нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве раствора сравнения содержимое третьей колбы.

Содержание кислоты глутаминовой, перешедшее в раствор, в процентах (X), вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot 900 \cdot 200 \cdot a_0 \cdot 5 \cdot 100}{A_0 \cdot 1 \cdot 5 \cdot 200 \cdot 200 \cdot P} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 450}{A_0 \cdot P},$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность раствора СО глутаминовой кислоты;

a_0 – навеска СО глутаминовой кислоты, в граммах;

P – содержание глютаминовой кислоты, указанное на этикетке, в граммах.

В раствор через 45 минут должно перейти не менее 70% глютаминовой кислоты от количества, указанного на этикетке.

Примечание. Приготовление раствора стандартного образца глютаминовой кислоты. Около 0,05г (точная навеска) глютаминовой кислоты, в пересчете на 100% вещество, помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, растворяют в 150 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида, доводят раствор тем же растворителем до метки и перемешивают. Срок годности раствора 1 сут.

Остаточные органические растворители. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Одну таблетку сушат при 55⁰С в течение 15 мин. Потеря в массе при высушивании не должна превышать 0,5%. Проводят не менее 5 определений.

Посторонние примеси.

Испытуемый раствор А. 0,124 г порошка растертых таблеток взбалтывают с 5 мл 2 М раствора аммиака в течение 10 мин, доводят объем раствора до 10 мл водой, перемешивают и фильтруют.

Испытуемый раствор В. 1 мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Раствор СО₁. 0,01 г СО глютаминовой кислоты растворяют в воде в мерной колбе вместимостью 50 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Раствор СО₂. 5 мл раствора СО₁ разбавляют водой до 20 мл.

Раствор СО₃. 0,01 г глютаминовой и 0,01 г L-аспарагиновой кислот растворяют в воде в мерной колбе вместимостью 25 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

На линию старта хроматографической пластинки типа АТСХ на стеклянной подложке с силикагелем КСК с толщиной слоя 110-150мкм или аналогичного качества наносят по 5 мкл испытуемых растворов А (50 мкг), В (1 мкг). Рядом в качестве свидетелей наносят по 5 мкл растворов СО₁ (1 мкг), СО₂ (0,25 мкг) и СО₃ (смеси кислот глютаминовой и L-аспарагиновой).

Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 15 мин, затем помещают в камеру со смесью растворителей: уксусная кислота ледяная – вода - н-бутанол (20:20:60). Когда фронт

подвижной фазы дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 20 мин, опрыскивают 0,2% раствором нингидрина в смеси н-бутанола и 2 М раствора уксусной кислоты ледяной (95:5), нагревают при температуре 100–105⁰С в течение 10 мин.

На хроматограмме испытуемого образца (50 мкг) возможно наличие пятна примеси, величина и интенсивность окрашивания которого не должны превышать пятно СО₂ (не более 0,5% в препарате).

Результаты анализа считаются достоверными при получении на хроматограмме раствора СО₃ двух четких отдельных пятен.

Микробиологическая чистота. Выдерживают требования, указанные в ОФС «Микробиологическая чистота». Препарат в условиях проведения испытания (разведение 1:10) обладает антимикробным действием. Для посева на среду № 1 используют разведение 1:50, на среду № 8 – разведение 1:20.

Количественное определение. Около 0,31 г (точная навеска) порошка растертых таблеток помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл и при слабом нагревании растворяют в 50 мл свежепрокипяченной воды. К охлажденному раствору прибавляют 0,2 мл спиртового раствора бромтимолового синего и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до перехода желтой окраски в голубовато-зеленую.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 14,71 мг С₅Н₉NO₄ (глутаминовой кислоты), которой в одной таблетке должно быть от 0,238 до 0,262 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

Упаковка. По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или импортной и фольги алюминиевой печатной и лакированной.

4 контурные упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары.

100 контурных ячейковых упаковок с равным количеством инструкций по применению помещают в коробку картонную (для стационаров).

Маркировка. На контурной ячейковой упаковке указывают название препарата на русском языке, дозировку, номер серии, срок годности.

На пачке и контурной ячейковой упаковке без пачки указывают предприятие-изготовитель, его товарный знак, адрес, название препарата на русском языке, МНН, дозировку, условия отпуска из аптек, количество таблеток в упаковке, условия хранения, «Применять по назначению врача», регистрационный номер, номер серии, срок годности, штриховой код.

На этикетке групповой упаковки дополнительно указывают количество упаковок.

На этикетке коробки картонной с упаковками без пачек дополнительно указывают: «Для стационаров».

Хранение. В защищенном от света месте.

Срок годности. 3 года

Ноотропное средство.

АМИНАЛОН
таблетки, покрытые оболочкой, 250 мг
Учебная ФС.3.6.0005.16

Состав на одну таблетку

Аминалона	- 0,25 г
Вспомогательных веществ (сахароза, магния стеарат)	- до получения ядра массой 0,28 г
Вспомогательных веществ Сахароза, магния карбонат основной, мука пшеничная, титана диоксид, масло подсолнечное рафинированное дезодорированное, воск	- до получения таблетки, покрытой оболочкой, массой 0,48 г

Описание. Таблетки, покрытые оболочкой, белого или белого с кремоватым оттенком цвета. На поперечном разрезе видны два слоя. Должны соответствовать требованиям ОФС «Таблетки».

Подлинность. *Тонкослойная хроматография.*

Испытуемый раствор. 0,2 г порошка растертых таблеток встряхивают с 10 мл спирта 70% в конической колбе вместимостью 25 мл в течение 5 мин и фильтруют через бумажный фильтр.

Раствор сравнения. 0,5 г аминалона растворяют в 30 мл спирта 70% в мерной колбе вместимостью 50 мл, доводят объем раствора спиртом 70% до метки и перемешивают.

На линию старта пластинки Силуфол УФ 254 или Сорбфил УФ 254, или другой подходящей пластинки размером 7,5 x 15 см наносят 0,002 мл (20 мкг) испытуемого раствора и 0,002 мл (20 мкг) раствора сравнения.

Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе в течение 5 мин, а затем помещают в камеру со смесью растворителей спирт 96%–вода (3:1) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт растворителя пройдет 10 см, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 15 мин, опрыскивают 0,2 % раствором нингидрина в спирте 96 % и нагревают при температуре от 100 до 110°C в течение от 5 до 10 мин.

Пятно на хроматограмме испытуемого препарата должно соответствовать по положению, цвету и интенсивности окраски пятну на хроматограмме раствора сравнения.

Примечание. Приготовление 0,2% раствора нингидрина в спирте 96 %. 0,05 г нингидрина растворяют в 20 мл спирта 96% в мерной колбе вместимостью 25 мл, доводят объем раствора спиртом 96% до метки и перемешивают.

Однородность массы. Выдерживают требования, указанные в ОФС «Однородность массы дозированных лекарственных форм».

Распадаемость. Не более 30 мин (ОФС «Распадаемость таблеток и капсул»).

Растворение. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм», используя прибор типа «Вращающаяся корзинка».

Среда растворения – вода очищенная, объем среды растворения – 500 мл, скорость вращения корзинки – 100 об/мин, время растворения – 45 мин, температура – $(37 \pm 0,5)^{\circ}\text{C}$.

Для проведения испытания берут 5 таблеток. Через 45 мин отбирают 100 мл раствора и фильтруют через бумажный фильтр, отбрасывая первые 10 мл фильтрата.

50 мл фильтрата, отобранные пипеткой Мора, помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл и нейтрализуют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты (индикатор – раствор фенолфталеина, 0,2 мл); затем прибавляют 10 мл раствора формальдегида, предварительно нейтрализованного 0,1 М раствором натрия гидроксида с тем же индикатором до слабо-розового окрашивания, и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до розового окрашивания.

Количество аминалона, перешедшее в раствор в процентах (Q) от указанного на этикетке, рассчитывают по формуле:

$$Q = \frac{V \cdot K \cdot 500 \cdot 10,31 \cdot 100}{5 \cdot 50 \cdot 0,25 \cdot 1000} = V \cdot K \cdot 8,248$$

где V – объем 0,1 М раствора натрия гидроксида, пошедший на титрование испытуемого раствора, в мл;

K – поправочный коэффициент к 0,1 М раствору натрия гидроксида.

Через 45 минут в раствор должно перейти не менее 75% (Q) аминалона.

Микробиологическая чистота. Выдерживают требования, указанные в ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. 5 таблеток помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл воды и встряхивают до полного распадаения таблеток. Прибавляют 0,5 мл спирта 95 %, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют, отбрасывая первые 25 мл фильтрата.

10 мл полученного фильтрата помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл и нейтрализуют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты (индикатор – раствор фенолфталеина, 0,2 мл); затем прибавляют 10 мл раствора формальдегида, предварительно нейтрализованного 0,1 М раствором натрия гидроксида с тем же индикатором до слабо-розового окрашивания, и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до розового окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 10,31 мг $C_4H_9NO_2$ (аминалона), содержание которого в одной таблетке должно быть, от 0,238 до 0,262 г.

Упаковка. По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 50 или 100 таблеток в банки полимерные в комплекте с крышками, или в банки из стекломассы с винтовой горловиной с навинчиваемыми пластмассовыми крышками и прокладками картонными уплотнительными с двусторонним полиэтиленовым покрытием. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной.

Маркировка. На контурной ячейковой упаковке указывают товарный знак предприятия-изготовителя, название препарата, дозировку, номер серии, срок годности.

На этикетке для банки и пачке указывают предприятие-изготовитель, его товарный знак, название препарата, международное непатентованное название, лекарственную форму, дозировку, количество таблеток в упаковке, условия хранения, условия отпуска, "Применять по назначению врача", регистрационный номер, номер серии, срок годности.

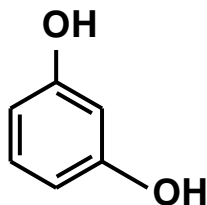
На пачку дополнительно наносят штриховой код, адрес, телефон, факс.

Хранение. Список Б. В сухом защищенном от света месте при температуре не выше 25⁰С.

Срок годности. 3 года

Препарат нейротропного действия.

1,3-Дигидроксибензол



$C_6H_6O_2$

М.м. 110,11

Препарат содержит не менее 99,0 % $C_6H_6O_2$.

Описание. Белый или белый со слабым розоватым оттенком кристаллический порошок со слабым характерным запахом. Под влиянием света и воздуха постепенно окрашивается в розовый цвет. При хранении допускается изменение цвета порошка до желтоватого или розоватого.

Растворимость. Очень легко растворим в воде и спирте 96 %, легко растворим в эфире, очень мало растворим в хлороформе (ОФС «Растворимость»).

Подлинность.

1. *ИК-спектр.* Инфракрасный спектр препарата, снятый в виде таблетки с калия бромидом (6 мг препарата в 450 мг калия бромида) в области от 4000 см до 400 см⁻¹ должен иметь полное совпадение полос поглощения с полосами поглощения прилагаемого спектра по положению и относительным интенсивностям полос.

2. *УФ-спектр.* Ультрафиолетовый спектр 0,003% раствора препарата в смеси спирт 96 % - вода (1 : 2) в области от 250 до 350 нм имеет максимум поглощения при 275 нм ± 2 нм. Допускается наличие плеча в области от 278 нм до 280 нм.

3. *Качественная реакция.* 0,05 г препарата растворяют в 5 мл воды, прибавляют 0,1 мл 3% раствора железа(III) хлорида; появляется сине-фиолетовое окрашивание, переходящее в буровато-желтое от прибавления 0,1 мл раствора аммиака.

4. *Качественная реакция.* 0,02 г препарата сплавляют в фарфоровой чашке с 0,02 г калия гидрофталата до образования плава желто-красного цвета, охлаждают, прибавляют 1 мл 10% раствора натрия гидроксида и 10

мл воды, встряхивают до растворения: появляется интенсивная зеленая флюоресценция.

Температура плавления. От 109°C до 112°C (без предварительного подсушивания, ОФС «Температура плавления»).

Прозрачность раствора. 1 г препарата растворяют в 20 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды. Полученный раствор должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном ВУ₇ (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

рН. От 4,5 до 6,5 (5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Фенол. 1 г препарата нагревают с 2 мл воды на водяной бане (температура бани от 40°C до 50°C); не должен ощущаться запах фенола.

Пирокатехин. Не более 0,1 %.

Испытуемый раствор. К 1 мл раствора, полученного в испытании на «Прозрачность раствора» прибавляют 1 мл 2 % раствора аммония молибдата.

Раствор сравнения. Около 0,5 г (точная навеска) пирокатехина помещают в мерную колбу, вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки. 1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки. К 1 мл раствора сравнения прибавляют 1 мл 2 % раствора аммония молибдата.

Окраска испытуемого раствора не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения.

Посторонние примеси. Не более 0,3 % в препарате.

Испытуемый раствор. 0,1 г препарата растворяют в 5 мл спирта метилового.

Раствор сравнения. 0,3 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора спиртом метиловым до метки.

0,005 мл (100 мкг) испытуемого раствора наносят в точку А на линии старта пластинки Мерк или Сорбфил 10 x 15 см. Рядом наносят в точки В и С соответственно по 0,005 мл (0,3 мкг) и 0,002 мл (0,12 мкг) раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, затем помещают в камеру со смесью растворителей гексан-этилацетат (60:40) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт растворителей дойдет до конца пла-

стинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе до исчезновения запаха растворителей и проявляют в парах йода.

На хроматограмме испытуемого раствора, помимо пятна основного вещества, допускается наличие одного постороннего пятна, которое по совокупности величины и интенсивности окраски не должно превышать пятна Б свидетеля.

Хроматографическая система считается пригодной, если

- на хроматограмме пятна В (0,12 мкг) наблюдается четкое пятно;
- на хроматограмме испытуемого раствора основное пятно наблюдается на уровне пятна раствора сравнения.

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре от 50°C до 55°C в течение 2 ч.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 1) в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола»).

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

Количественное определение. Около 0,2 г препарата (точная навеска) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 20 мл воды и доводят объем раствора водой до метки. 10 мл полученного раствора переносят в склянку для бромирования с притертой пробкой, прибавляют 20 мл 0,0167 М раствора калия бромата, 5 мл 10% раствора калия бромида, 5 мл 50 % раствора кислоты серной, перемешивают и оставляют на 15 мин. Затем к смеси прибавляют 10 мл 10% раствора калия йодида, сильно взбалтывают и оставляют на 10 мин в темном месте. Выделившийся йод титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата, индикатор 1 мл раствора крахмала.

Параллельно проводят контрольный опыт.

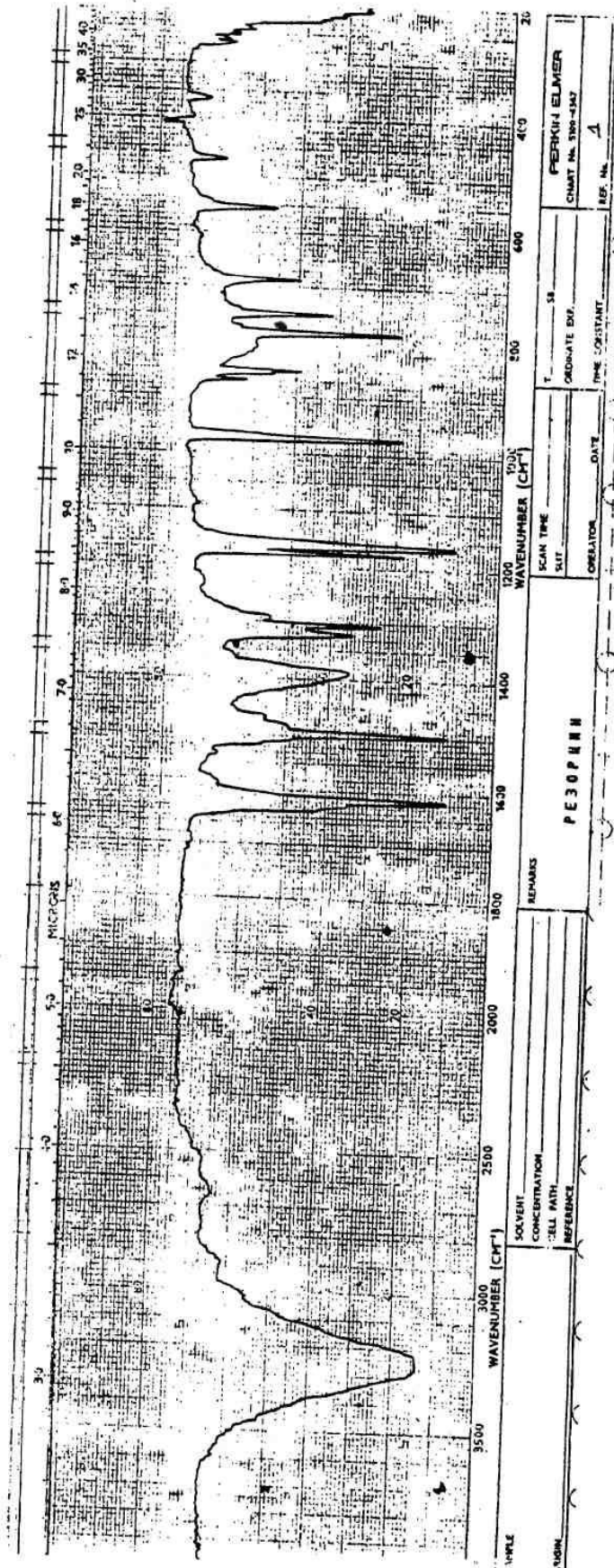
1 мл 0,0167 М раствора калия бромата соответствует 1,839 мг $C_6H_6O_2$.

Хранение. В сухом, защищенном от света месте.

Срок годности. 3 года.

Антисептическое средство.

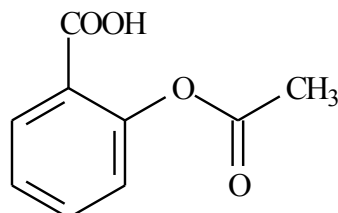
ИК СПЕКТР РЕЗОРЦИНА



SAMPLE SOLVENT CONCENTRATION CELL PATH REFERENCE	REMARKS 	PERKIN ELMER CHART No. 100-1342 REF. No. 1
SCAN TIME DATE OPERATOR DATE	COORDINATE DIV. TIME CONSTANT	58

Ацетилсалициловая кислота	ФС.2.1.0006.15
Аспирин	Взамен ГФ XII, ч. 1, ФС 42-0220-07
Acidum acetylsalicylicum	взамен ФС 42-0040-00

2-(Ацетилокси)бензойная кислота



$C_9H_8O_4$

М. м. 180,16

Содержит не менее 99,5% ацетилсалициловой кислоты $C_9H_8O_4$ в пересчете на сухое и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы без запаха или со слабым запахом.

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

Подлинность

1. *ИК-спектр.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области частот от 4000 до 400 cm^{-1} , по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра стандартного образца ацетилсалициловой кислоты (Приложение).

2. *УФ-спектр.* Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,007% раствора субстанции в хлороформе в области от 260 до 350 нм должен иметь максимум поглощения при 278 нм.

3. *УФ-спектр.* Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,001% раствора субстанции в 0,1 М растворе серной кислоты в области от 220 до 350 нм должен иметь максимумы поглощения при 228 нм и 276 нм и минимум поглощения при 257 нм.

4. *Качественная реакция.* 0,5 г субстанции кипятят в течение 3 мин с 5 мл раствора натрия гидроксида, охлаждают, нейтрализуют серной кислотой разведенной 16%; образуется белый

кристаллический осадок. К осадку прибавляют 0,1 мл раствора железа(III) хлорида; должно появиться фиолетовое окрашивание.

5. *Качественная реакция.* К 0,2 г субстанции прибавляют 0,5 мл серной кислоты концентрированной, перемешивают, прибавляют 0,1 мл воды; должен появиться запах уксусной кислоты. Прибавляют 0,1 мл формалина; должно появиться розовое окрашивание.

Прозрачность раствора. Раствор 2 г субстанции в 20 мл спирта 96 % должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

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

Вещества, нерастворимые в растворе натрия карбоната. 0,5 г субстанции растворяют в 10 мл теплого 10 % раствора натрия карбоната. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ.

Испытуемый раствор. Около 0,1 г субстанции (точная навеска) помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в ацетонитриле и доводят объем раствора ацетонитрилом до метки.

Раствор сравнения. Около 0,05 г стандартного образца салициловой кислоты (точная навеска) помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в подвижной фазе (ПФ) и доводят объем раствора ПФ до метки. 1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора ПФ до метки.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. 0,01 г стандартного образца салициловой кислоты растворяют в 10 мл ПФ. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 0,2 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора ПФ до метки.

Используют свежеприготовленные растворы.

Хроматографические условия

Колонка 15 × 0,46 см с
октадецилсилилсиликагелем (C18),
5 мкм;

ПФ	фосфорная кислота концентрированная – ацетонитрил – вода (1:200:300);
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 237 нм;
Объем пробы	10 мкл.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы. Разрешение (R) между пиками ацетилсалициловой кислоты и салициловой кислоты должно быть не менее 6.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения. Время регистрации хроматограммы испытуемого раствора должно не менее чем в 7 раз превышать время удерживания ацетилсалициловой кислоты.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика любой примеси должна быть не более площади пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1%); суммарная площадь пиков примесей должна не более чем в 2,5 раза превышать площадь пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,25%).

Хлориды. Не более 0,004% (ОФС «Хлориды»). 1,5 г субстанции взбалтывают в течение 2 мин с 30 мл воды и фильтруют, отбирают для анализа 10 мл фильтрата.

Сульфаты. Не более 0,02% (ОФС «Сульфаты»). Для анализа отбирают 10 мл фильтрата, полученного в испытании на «Хлориды».

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5% (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1, температура от 80 до 85°C). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1% (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,002%. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 0,5 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола»).

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

Микробиологическая чистота. В соответствии с

требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Около 0,2 г субстанции (точная навеска) растворяют в 10 мл нейтрализованного по фенолфталеину и охлажденного до температуры 8 – 10 °С спирта 96% и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до появления розового окрашивания (индикатор – 0,1 мл 1% раствора фенолфталеина).

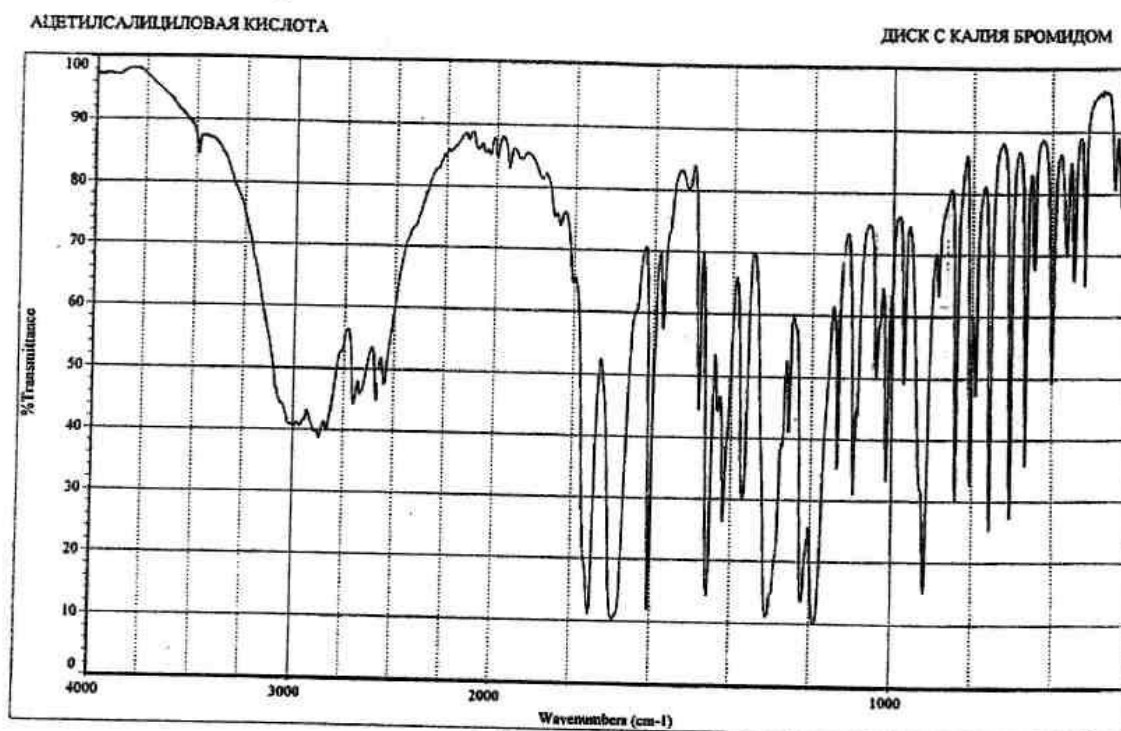
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 18,02 мг ацетилсалициловой кислоты $C_9H_8O_4$.

Хранение. В плотно укупореженной упаковке.

Приложение 1

ИК-спектр АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ



НОВОКАИН

раствор 0,25%; 0,5%; 1 % и 2 % для инъекций

Учебная ФС.3.6.0007.16

Прокаин*

Состав:

Новокаина	2,5 г или 5 г, или 10 г, или 20 г
Раствора кислоты хлористоводородной 0,1 М	до рН 3,8-4,5
Воды для инъекций	до 1 л

Описание. Прозрачная бесцветная или слегка окрашенная жидкость.

Подлинность.

1. *Качественная реакция.* 2 мл препарата дают характерную реакцию на первичные ароматические амины с образованием оранжево-красного окрашивания, переходящего в вишнево-красное (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

2. *Качественная реакция.* К 2 мл препарата прибавляют 3 капли кислоты серной разведенной и 1 мл 0,02 М раствора калия перманганата; фиолетовая окраска моментально исчезает.

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

Цветность. Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном Y₇ (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

рН. От 3,8 до 4,5 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

Механические включения. Препарат должен выдерживать требования ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

Посторонние примеси. 0,04 мл 0,25 %, 0,02 мл 0,5 %, 0,01 мл 1 %, 0,005 мл 2% (100 мкг) раствора препарата наносят на линию старта пластинки Силуфол 254 размером 6x15 см. Рядом в качестве стандартных образцов (СО), наносят 0,001 мл (0,1 мкг) 0,01 % раствора анестезина и 0,005 мл (0,5 мкг) 0,01 % раствора кислоты п-аминобензойной в спирте 96%. Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 10 мин, помещают в камеру со смесью растворителей бензол–ацетон (4:1) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной

фазы дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 10 мин и просматривают в УФ свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме препарата должно быть не больше двух посторонних пятен. Пятна посторонних примесей на хроматограмме препарата не должны по величине и интенсивности превышать расположенные на том же уровне соответствующие пятна СО. *Суммарное содержание примесей должно быть не более 0,6% в препарате.*

Примечание. Приготовление 0,01 % раствора СО кислоты п-аминобензойной. 0,01 г кислоты п-аминобензойной растворяют в 100 мл спирта 96%.
Приготовление 0,01 % раствора СО анестезина. 0,01 г анестезина растворяют в 100 мл спирта 96%.
Проверка пригодности хроматографической системы. Система считается пригодной, если на хроматограмме раствора СО анестезина четко видно пятно.

Извлекаемый объем. Препарат выдерживает требования, указанные в ОФС «Извлекаемый объем лекарственных форм для парентерального применения».

Пирогенность. Препарат должен быть апиrogenным (ОФС «Пирогенность»). Тест – доза 10 мг новокаина в объеме 4 мл для 0,25% препарата, 2 мл для 0,5 % препарата, 1 мл для 1 % препарата и 0,5 мл для 2 % препарата на 1 кг массы животного. Скорость введения 5 мл/ мин.

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

Количественное определение. К 50 мл 0,25 % или 0,5 % препарата, 20 мл 1 % или 10 мл 2 % препарата прибавляют 10 мл хлороводородной кислоты разведенной и далее поступают, как указано в ОФС «Нитритометрия». В случае применения внутренних индикаторов используют нейтральный красный или тропеолин 00 в смеси с метиленовым синим.

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 27,28 мг $C_{13}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl$ (новокаина), которого в 1 мл препарата соответственно должно быть

от 0,00242 до 0,00258 г для 0,25% раствора,
от 0,00485 до 0,00515 г для 0,5% раствора,

от 0,0097 до 0,0103 г для 1% раствора или
от 0,0194 до 0,0206 г для 2% раствора.

Упаковка. По 1, 2, 5, 10 мл в ампулы нейтрального стекла. По 10 ампул вместе с ножом для вскрытия ампул или скарификатором ампульным и инструкцией по применению помещают в коробки из картона для потребительской тары. Коробку оклеивают этикеткой-бандеролью из бумаги этикеточной или писчей.

5 ампул по 1 мл в контурную ячеювую упаковку из пленки поливинилхлоридной, пленки полистирольной и фольги алюминиевой печатной лакированной или без фольги.

2 контурные упаковки вместе с ножом для вскрытия ампул или скарификатором ампульным и инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного марки хромовый или хром-эрзац. При использовании ампул с насечками, кольцами и точками скарификатор или нож ампульный не вкладывают.

Маркировка. На каждой ампуле методом глубокой печати быстрозакрепляющейся краской для стеклянных изделий или на этикетке ампулы указывают название препарата на русском языке, концентрацию, объем в миллилитрах, номер серии.

На фольге контурной упаковки, пачке, этикетке-бандероли и этикетке для групповой упаковки указывают предприятие-изготовитель, адрес и товарный знак, название препарата на русском языке, международное непатентованное название, концентрацию, объем препарата в миллилитрах, количество ампул в упаковке, «Стерильно», «Для инъекций», условия хранения, регистрационный номер, номер серии, срок годности.

На пачке, этикетке-бандероли и групповой упаковке дополнительно указывают штрих-код.

На этикетке для групповой упаковки дополнительно указывают количество упаковок.

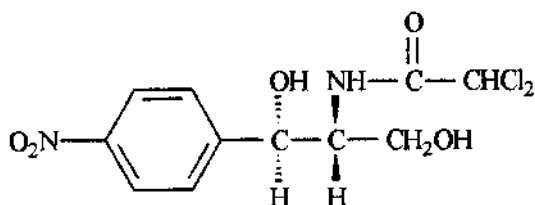
Допускается номер серии и срок годности наносить на упаковку в виде рельефных оттисков.

Хранение. Список Б. В защищенном от света месте.

Срок годности. 3 года.

Местноанестезирующее средство.

5-N-[(1R,2R)-2-Гидрокси-1-(гидроксиметил)-2-(4-нитрофенил)этил]-2,2-дихлорацетамид



$C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$

М.м. 323,13

Содержит не менее 99,0% $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. От белого до белого с сероватым, желтоватым или желтовато-зеленоватым оттенком кристаллический порошок, тонкие кристаллы или продолговатые пластинки.

Растворимость. Легко растворим в спирте 96%, растворим в этилацетате, мало растворим в воде (ОФС «Растворимость»).

Подлинность.

1. *ИК-спектр.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 cm^{-1} по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра левомецетина (см. Приложение).

2. *УФ-спектр.* Спектр поглощения 0,002% раствора субстанции в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты в области от 220 до 400 нм должен иметь максимум при 278 нм и минимум при 237 нм.

3. *Качественная реакция.* 0,1 г субстанции нагревают на водяной бане с 5 мл раствора натрия гидроксида; появляется желтое окрашивание, переходящее в красно-оранжевое. При дальнейшем нагревании окраска усиливается, выпадает кирпично-красный осадок и выделяется аммиак, обнаруживаемый по запаху и по посинению влажной лакмусовой бумаги.

4. *Качественная реакция.* Раствор, полученный в предыдущем испытании, нейтрализуют азотной кислотой разведенной по бумаге индикаторной универсальной и фильтруют. Фильтрат дает

характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

5. Поляриметрия. 5% раствор субстанции в спирте 96% вращает плоскость поляризации вправо, а 5% раствор субстанции в этилацетате – влево (ОФС «Поляриметрия»).

Температура плавления. От 149°C до 153°C (ОФС «Температура плавления»).

Удельное вращение. От +18° до +21° в пересчете на сухое вещество (5% раствор субстанции в спирте 96%, ОФС «Поляриметрия»).

Удельный показатель поглощения. От 290 до 305 в пересчете на сухое вещество (0,002% раствор в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты в максимуме поглощения при 278 нм, ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой области»).

Прозрачность раствора. 0,5 г субстанции растворяют в 10 мл спирта 96%. Раствор должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен выдерживать сравнение с эталоном Y₅ (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

Кислотность или щелочность. 0,1 г субстанции встряхивают с 20 мл воды, свободной от углекислого газа, в течение 2 мин и прибавляют 0,1 мл 0,4% раствора бромтимолового синего. Окраска индикатора должна измениться от прибавления не более 0,1 мл 0,02 М раствора хлористоводородной кислоты или 0,02 М раствора натрия гидроксида.

Посторонние примеси.

Испытуемый раствор. 0,1 г субстанции растворяют в 10 мл ацетона.

Раствор сравнения. 0,5 мл испытуемого раствора разбавляют ацетоном до 100 мл.

На линию старта пластинки со слоем силикагеля 60 F₂₅₄ наносят 20 мкл (200 мкг) испытуемого раствора, 20 мкл (1 мкг) и 10 мкл (0,5 мкг) раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру со смесью: хлороформ - метанол - вода (90:10:1) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной фазы дойдет до конца пластинки, ее вынимают

из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Пятно посторонней примеси на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности поглощения не должно превышать пятно на хроматограмме раствора сравнения (1 мкг) (не более 0,5%). Допускается пятно на линии старта.

Суммарное содержание примесей должно быть не более 1,5%.

Результаты испытания считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (0,5 мкг) четко видно пятно.

Хлориды. Не более 0,01% (ОФС «Хлориды»). 0,3 г субстанции встряхивают в течение 1 мин с 15 мл воды и фильтруют. 10 мл фильтрата должны выдерживать испытание на хлориды.

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1, температура от 100 до 105°C). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1% (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001%. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола»).

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

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

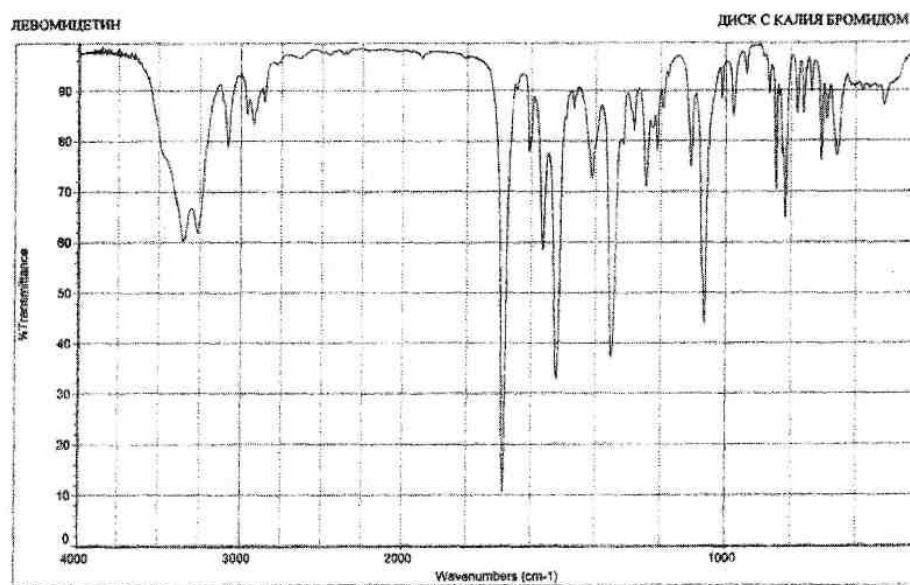
Количественное определение. Около 0,5 г (точная навеска) субстанции помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 20 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и осторожно, небольшими порциями, 5 г цинковой пыли. Остатки цинковой пыли смывают со стенок колбы 10 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и перемешивают до полного растворения цинковой пыли. Полученный раствор титруют нитритометрически (ОФС «Нитритометрия»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 32,31 мг $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$

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

ИК-спектр ЛЕВОМИЦЕТИНА



СУЛЬФАЦИЛ-НАТРИЙ

раствор 20% в тьюбик-капельницах, глазные капли

Учебная ФС.3.6.0009.16

Сульфациламид*

Описание. Прозрачная бесцветная или слегка окрашенная жидкость.

Подлинность.

1. *Качественная реакция.* Препарат дает характерную реакцию на первичные ароматические амины (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

2. *Качественная реакция.* Препарат дает характерную реакцию Б на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

3. *Качественная реакция.* К 1 мл препарата прибавляют 1 мл раствора меди(II) сульфата, образуется осадок голубовато-зеленого цвета, который не изменяется при стоянии.

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

Цветность. Окраска препарата не должна быть интенсивнее эталона Y_7 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

pH. От 7,5 до 8,5 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

Механические включения. Препарат должен выдерживать требования ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

Извлекаемый объем. Не менее номинального.

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

Посторонние примеси. 10 мкл 4 % раствора сульфацил-натрия (раствор 1) и 0,020% раствора сульфаниламида (раствор 2) наносят на линию старта пластинки размером 7,5x12,5 см с закрепленным слоем силикагеля УФ-254 и высушивают в токе теплого воздуха. Пластинку с нанесенными пробами помещают в камеру со смесью растворителей бутанол-1–этанол-вода-раствор аммиака концентрированный (50:25:25:10) и хроматографируют. Когда фронт подвижной фазы дойдет примерно до 10 см, пластинку вынимают из камеры, сушат при температуре 100-105⁰С в течение 10 мин и охлаждают.

Пятна проявляют, опрыскивая хроматограмму 2% раствором 4-диметиламинобензальдегида.

На хроматограмме испытуемого раствора (1) могут быть заметны дополнительные пятна, величина и интенсивность которых не должны быть больше величины и интенсивности пятна раствора сульфаниламида (2).

Примечание. 1. Приготовление раствора сульфацил-натрия 4%. К 1 мл 20% раствора сульфацил натрия прибавляют 4 мл воды (раствор 1). Срок годности раствора – 1 месяц.

2. Приготовление 0,20 % раствора сульфаниламида. 0,010 г сульфаниламида (стрептоцида) растворяют в 50 мл воды (раствор 2). Срок годности раствора – 1 месяц.

3. Приготовление 2% раствора диметиламинобензальдегида. 0,2 г 4-диметиламино-бензальдегида растворяют в 4,5 мл воды и 5,5 мл хлористоводородной кислоты концентрированной. Раствор готовят непосредственно перед употреблением.

Количественное определение. 1,0 мл препарата помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 10 мл хлористоводородной кислоты разведенной и воды до общего объема 80 мл. Колбу закрывают пробкой и содержимое перемешивают. Смесь охлаждают до температуры 10⁰С и далее поступают, как указано в ОФС «Нитритометрия». В случае применения внутренних индикаторов используют нейтральный красный или тропеолин 00 в смеси с метиленовым синим.

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 25,42 мг $C_8H_9N_2NaO_3S \cdot H_2O$ (сульфацил-натрия), которого в 1 мл препарата должно быть от 0,194 до 0,206 г.

Упаковка. По 1,5 мл в полиэтиленовую тубик-капельницу.

По 2 тубик-капельницы в контурно-ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или пленки аналогичной и бумаги с однослойным поливинилиденхлоридным покрытием, или фольги алюминиевой, лакированной; или 2 тубик-капельницы с инструкцией по применению в пачку из картона типа хром-эрзац или аналогичного.

По 50 контурно-ячейковых упаковок с инструкциями по применению (50 шт.) или 100 пачек с тубик-капельницами в коробку из картона коробочного.

Маркировка. На тубик-капельнице печатным способом указывают название препарата, концентрацию, объем препарата в миллилитрах, товарный знак.

На контурно-ячейковой упаковке указывают название препарата, МНН, концентрацию, объем в миллилитрах, количество тубик-капельниц, "Глазные капли", "Стерильно", номер серии, срок годности, регистрационный номер, название изготовителя, товарный знак, условия хранения, штрих-код.

На бандероли групповой упаковки должны быть те же обозначения, что и на контурно-ячейковой упаковке или на пачке и дополнительно должно быть указано количество упаковок.

Хранение. Список Б. В прохладном (8-15°C) темном месте.

Срок годности. 2 года.

Антибактериальное средство (глазные капли).

ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Нитритометрия

ОФС 1.2.3.0013.15

Взамен ГФ XII, ч.1, ОФС 42-0054-07

Нитритометрия – метод титриметрического анализа, при котором в качестве титранта используется титрованный раствор нитрита натрия.

Применяется для количественного определения соединений, содержащих первичную или вторичную ароматическую аминогруппу, для определения гидразидов, а также ароматических нитросоединений после предварительного восстановления нитрогруппы до аминогруппы.

Методика. Если не указано иначе, точную навеску образца лекарственного средства, указанную в фармакопейной статье, растворяют в смеси 10 мл воды и 10 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3%. Прибавляют воду до общего объема 80 мл, 1 г калия бромида и при постоянном перемешивании титруют 0,1 М раствором натрия нитрита. В начале титрования прибавляют раствор натрия нитрита со скоростью 2 мл/мин, а в конце (за 0,5 мл до эквивалентного количества) – 0,05 мл/мин.

Титрование проводят при температуре раствора 15–20°C, однако в некоторых случаях требуется охлаждение до 0–5 °С.

При потенциометрическом титровании в качестве индикаторного применяют платиновый электрод, в качестве электродов сравнения используют хлорсеребряный или насыщенный каломельный электрод.

При амперометрическом титровании на электроды накладывают разность потенциалов 0,3–0,4 В, если не указано иначе в фармакопейной статье.

Точку эквивалентности определяют электрометрическими методами (потенциометрическое титрование, титрование «до полного прекращения тока») или с помощью внутренних индикаторов и внешнего индикатора (йодкрахмальная бумага).

В качестве внутренних индикаторов используют тропеолин ОО (4 капли раствора), тропеолин ОО в смеси с метиленовым синим (4 капли раствора тропеолина ОО и 2 капли раствора метиленового синего), нейтральный красный (2 капли в начале и 2 капли в конце титрования).

Титрование с тропеолином ОО проводят до перехода окраски от

красной к желтой, со смесью тропеолина ОО с метиленовым синим – от красно-фиолетовой к голубой, с нейтральным красным – от красно-фиолетовой к синей. Выдержку в конце титрования с нейтральным красным увеличивают до 2 мин.

Титрование с йодкрахмальной бумагой ведут до тех пор, пока капля титруемого раствора, взятая через 1 мин после прибавления 0,1 М раствора натрия нитрита, не будет немедленно вызывать синее окрашивание на бумаге. В некоторых случаях выдержка может быть увеличена, о чем должно быть указано в фармакопейной статье.

Параллельно проводят контрольный опыт.

ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ (Фрагмент)

Общие реакции
на подлинность

ОФС.1.2.2.0001.15
Взамен ст. ГФ XI

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Учебное издание

**Курегян Анна Гургеновна
Лихота Татьяна Трофимовна
Маркова Ольга Михайловна**

**СБОРНИК
УЧЕБНЫХ ФАРМАКОПЕЙНЫХ СТАТЕЙ
для практических занятий
по фармацевтической химии
3 курс, 6 семестр**

Технический редактор:

Подписано в печать: «__» _____ 2016 г.

Формат _____. Бумага книжно – журнальная.

Печать ротапунктная.

Усл. печ. л. _____. Уч. изд. л. _____.

Тираж _____ экз. Заказ № _____

Пятигорский медико-фармацевтический институт -
филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ
357532, Пятигорск, пр. Калинина, 11.