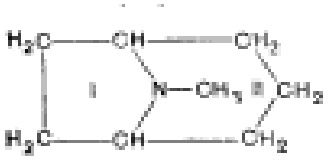
Приложение 1.

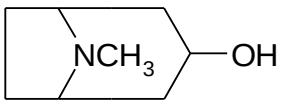
Общая характеристика алкалоидов производных тропана.

В основе этой группы алкалоидов лежит тропан, представляющий собой бициклнческую систему, состоящую из двух гетероциклических колец: пятичленного - пирролидинового (I) и шестичленного - пиперидинового (II).

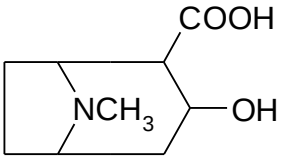


Они являются сложными эфирами аминоспиртов и карбоновых кислот. Аминоспирты представляют собой, как правило, производные тропана, тропина (3-гидрокситропан), экгонина (3-гидрокси-2-карбокситропан), 3,7-дигидрокситропана, скопина (6,7-эпокситропин), телоидина (3,6,7-тригидрок-ситропан) и др. Из кислот в этих алкалоидах наиболее часто встречаются троповая, миндальная, бензойная, вератровая (3,4-диметоксибензойная), изовалериановая, α-метилмасляная, коричная и др.

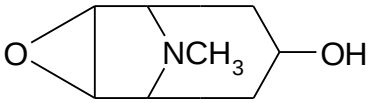
Аминоспирты:



тропин

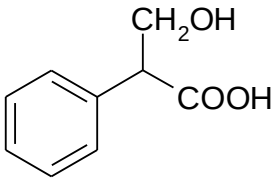


экгонин

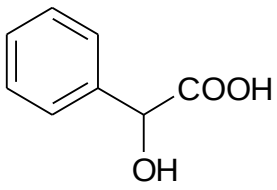


скопин

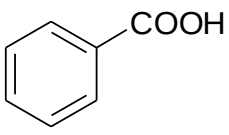
Кислоты:



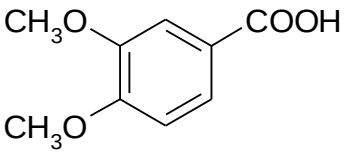
троповая к-та



миндальная к-та



бензойная к-та



вератровая к-та

Основными представителями тропановых алкалоидов являются рацемический атропин и его левовращающий изомер гиосциамин, скополамин, кокаин и его спутники - труксиллины, циннамилкокаин.

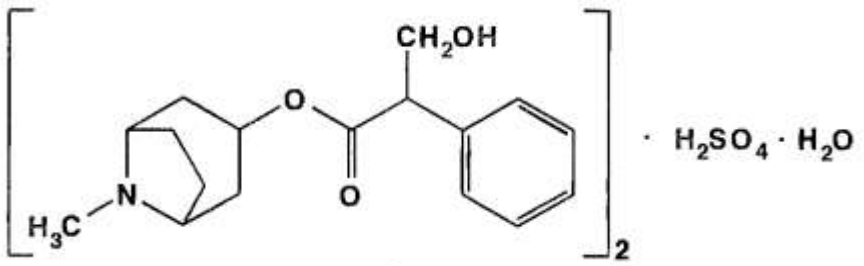
ЛС на основе тропана могут быть разделены на две группы: производные спирта тропина (группа атропина) и производные оксикарбоновой кислоты экгонина (группа кокаина). К группе атропина относят следующие лекарственный вещества: атропина сульфат,

гоматропина гидробромид, скополамина гидробромид, тропацин, тропафен, тровентол. К группе экгонина – кокаина гидрохлорид.

Приложение №2

Получение, полный фармакопейный анализ, хранение, применение производных тропана: атропина сульфата, скополамина гидробромида.

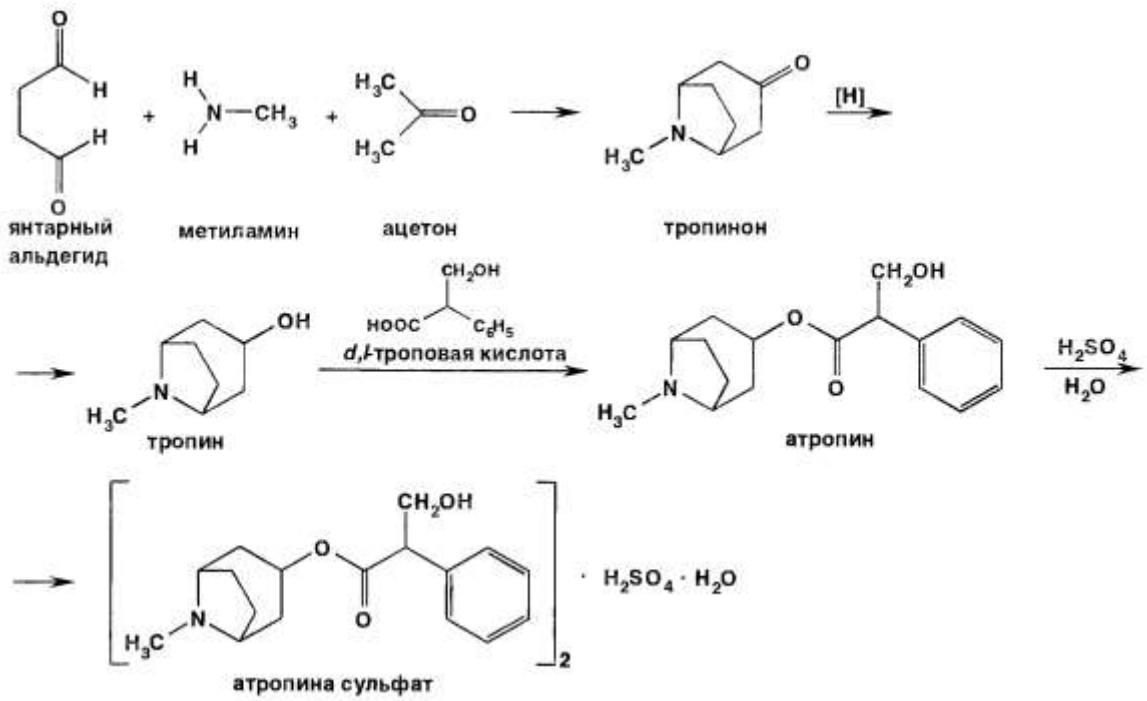
Атропина Сульфат
Atropini sulfas



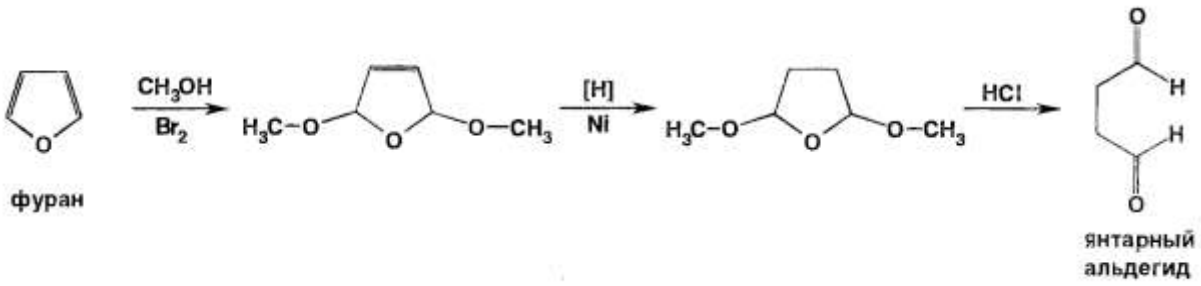
(1R,3r,5S)-3-[(RS)-(3-гидрокси-2-фенилпропионил)окси]-8-methyl-8-азабицикло [8,5,1] октан сульфат моногидрат / тропинового эфира d,l-троповой кислоты сульфат

Получение. Источником получения алкалоидов группы тропана являются корни, листья и семена растений семействапасленовых - красавка (*Atropa belladonna* L.), дурман (*Datura stramonium* L.), белена (*Hyoscyamus niger* L.). Реже – растения других семейств, например, эритроксиловых или вьюнковых.

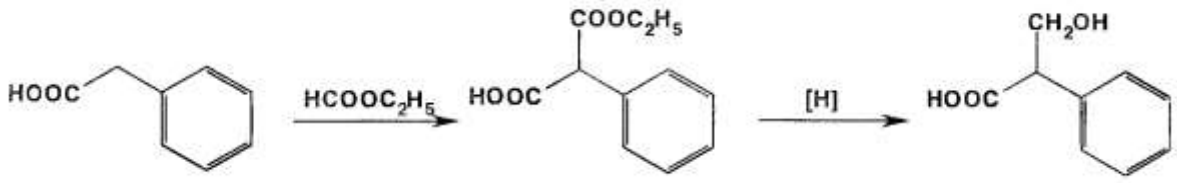
Синтез атропина был осуществлен Робинсоном в 1917 г. по следующей схеме:



Современный промышленный синтез атропина имеет в своей основе аналогичную схему. Источником получения янтарного альдегида является фуран, который последовательно превращают в дигидро-, а затем в тетрагидропроизводное:



Тропоную кислоту получают конденсацией этилформиата с фенилуксусной кислотой и последующим гидрированием полученного этилмалоната:



Физические свойства. Белый кристаллический или слегка комкующийся порошок без запаха, Т пл, атропина сульфата 188-194°С, Т пл основания атропина 115-117°. Угол вращения не более -0,6° (5%-ный водный раствор в трубке длиной 2 дм). Очень легко растворим в воде, легко растворим в этаноле, в хлороформе практически нерастворим.

Строение и свойства. Атропина сульфат – соль, образованная органическим основанием атропином и серной кислотой. Центром основности выступает аминогруппа в тропановом цикле. Атропина сульфат -

это рацемат - смесь равных количеств двух энантиомеров, следовательно, он не обладает оптической активностью (используют для подтверждения свойств фармацевтической субстанции).

Химические свойства атропина сульфата обусловлены тем, что это соль четвертичного аммониевого основания, следовательно, возможны реакции с общеалкалоидными осадительными реактивами, выделения основания, связывания ионов SO_4^{2-}. Как сложный эфир ЛВ вступает в реакции: гидролитического расщепления, гидроксамовую, переэтерификации. Реакционная способность атропина сульфата обусловлена также наличием остатка троповой кислоты, который можно определить характерной *реакцией Ви́тали-Морена*.

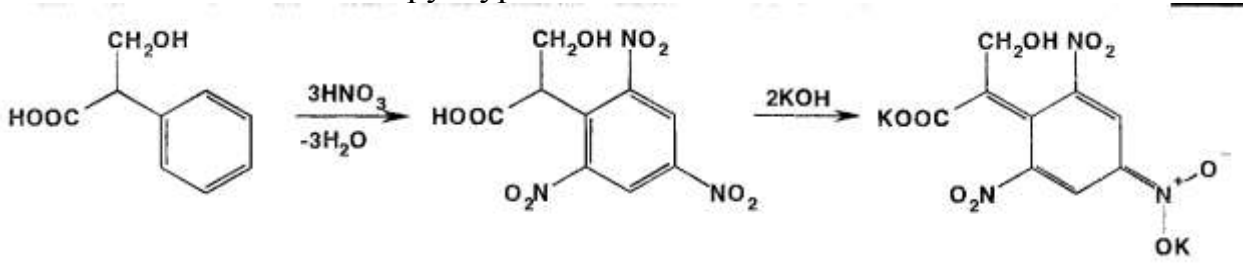
Определение подлинности атропина сульфата проводят с помощью химических и физико-химических методов.

Особенностью испытания качества атропина сульфата является отсутствие оптического вращения его водного раствора: угол оптического вращения 10% водного раствора ЛВ должен быть от –0,05°до +0,05°.

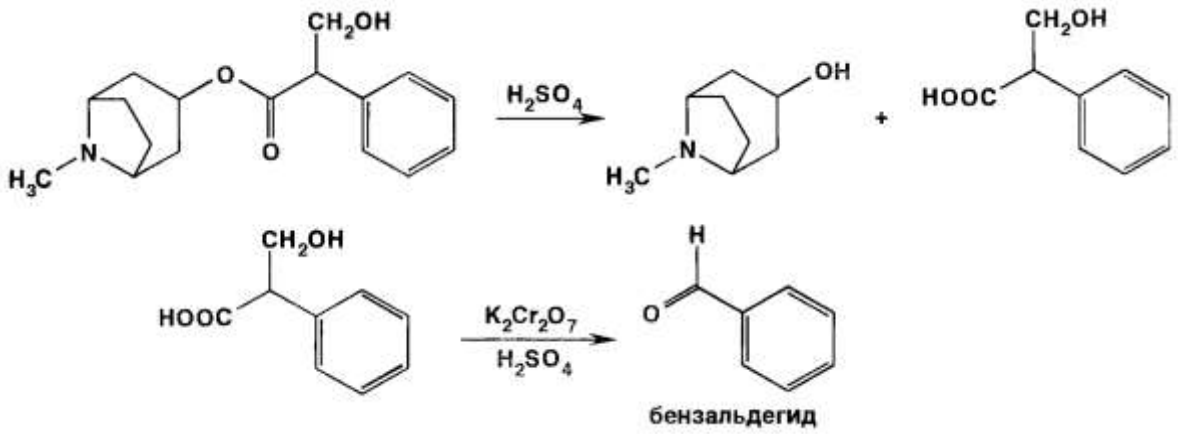
ИК-спектр тестируемого образца атропина сульфата должен совпадать со спектром стандартного образца.

Как четвертичное аммониевое основание атропина сульфат вступает в реакции с общеалкалоидными реактивами, например, с пикриновой кислотой. Осадок, промытый водой и высушенный при 100°С - 105°С в течение 2 часов, имеет температуру плавления от 174°С до 179°С:

Общей реакцией на алкалоиды тропана является *реакция Ви́тали-Морена*, названная по имени ученых - Ви́тали, открывшего реакцию в 1881 г. и Морена, позднее модифицировавшего ее. Реакцию Витали-Морена используют для испытания подлинности атропина сульфата, скополамина гидробромида и синтетических аналогов производных тропана. Исключение составляет гоматропина гидробромид и кокаина гидрохлорид. Реакция основана на гидролизе, ни тровании и окислении выделившихся кислот (при выпаривании с конецентрированный азотной кислотой). При действии на остаток после выпаривания спиртовым раствором гидроксида калия и ацетона происходит образование окрашенного в фиолетовый цвет соединения хиноидной структуры:



При нагревании основания атропина с раствором серной кислоты в присутствии кристалла дихромата калия ощущается запах горького миндаля вследствии образования бензальдегида:



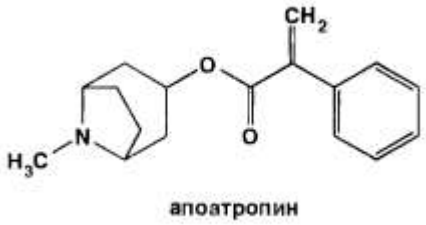
Фармакопейной реакцией подлинности атропина сульфата является реакция на SO_4^{2-} ионы – осаждение нерастворимого осадка $BaSO_4$ белого цвета. Идентифицировать атропина сульфат можно по температуре плавления основания атропина, которое медленно выделяется при добавлении аммиака. Высушенные при температуре не ниже 120^0C до постоянной массы кристаллы основания атропина плавятся при 190^0C с разложением.

Доброкачественность. Величина *pH* водного раствора должна быть не менее 4,5 и не более 6,2.

Отсутствие других *алкалоидов и продуктов разложения* в фармацевтической субстанции атропина сульфат устанавливают методом ТСХ, в качестве неподвижной фазы выступает силикагель. Состав подвижной фазы - ацетон, вода, концентрированный раствор аммиака в соотношении 90:7:3; пятна детектируют с помощью реактива Драгендорфа(раствор $K[BiI_4]$).

Пятно на хроматограмме, полученное с испытуемым раствором, должно быть равнозначно пятнам, полученным для растворов сравнения.

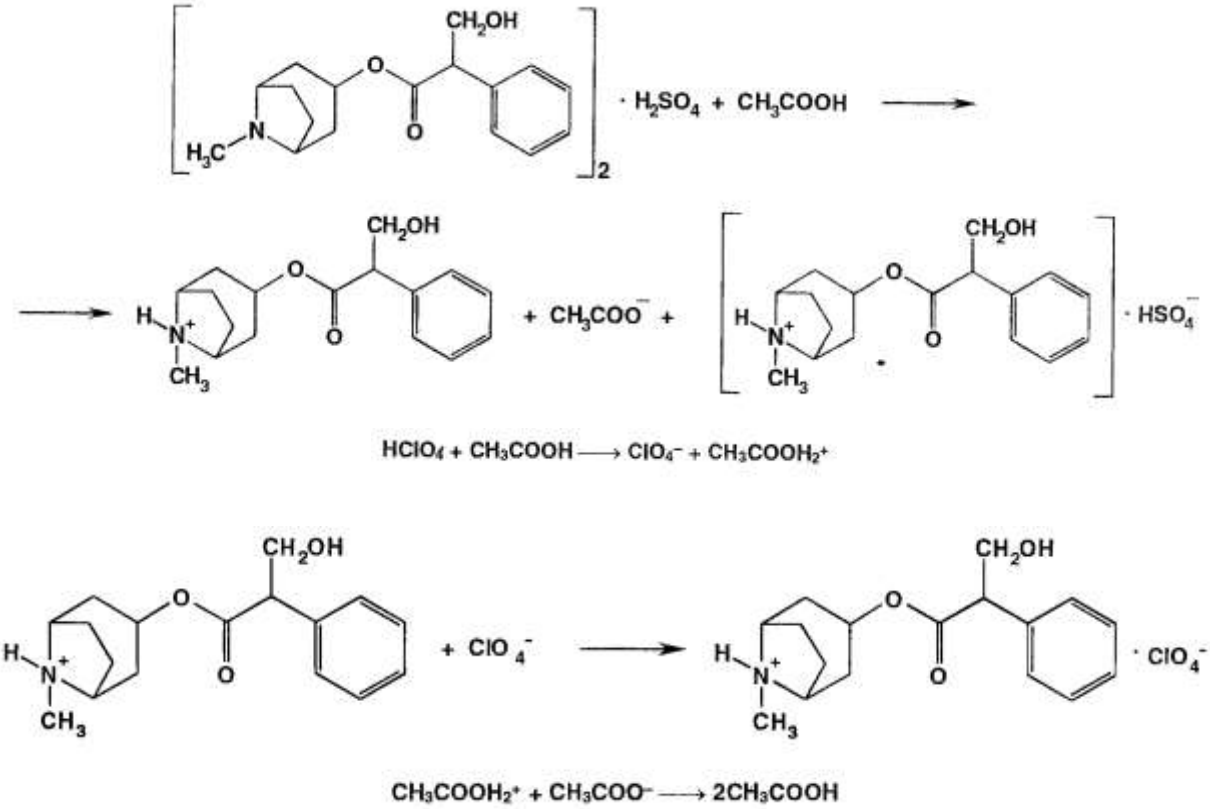
Апоатропин – недопустимая примесь в фармацевтической субстанции тропановых алкалоидов - содержит в молекуле кратную связь С=С, обусловливающую значительную реакционную способность вещества:



Обнаружить примесь апоатропина можно по методике: к 5мл 1,5% водного раствора атропина сульфата добавить 2мл 6моль/л раствора аммиака и энергично встряхнуть: допустимо появление легкой опалесценции и не допустимо быстрое появление мути или выделение осадка. Примесь *апоатропина* в безводной субстанции атропина сульфата устанавливают также спектрофотометрически: удельное поглощение солянокислого 0,1% раствора ЛВ при 245нм. $E_{1см}^{1\%} \leq 4,0$.

Потеря в массе при высушивании: не более 4,0%.
Сульфатная зола: не более 0,1% на 1,0г субстанции.

Количественное определение атропина сульфата проводят титрованием в неводной среде. Для этого, растворяют безводной субстанции атропина сульфата в безводной уксусной кислоте, при необходимости, нагревают. Охлаждают. Титруют 0,1моль/л раствором $HClO_4$, определяя конец титрования потенциометрически.



Определить содержание действующего вещества в атропина сульфате можно и методом кислотно-основного титрования в водно-спиртовой среде с использованием титрованного раствора щелочи. Достоинства данного метода являются: экспрессность, использование доступных реагентов.

Кроме того, атропина сульфат определяют обратным йодометрическим методом, фотоколориметрически и фотонефелометрически.

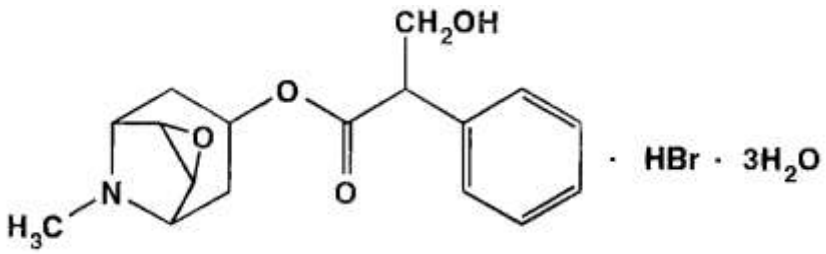
Хранение. По списку А, в хорошо укупоренной таре, предохраняя от действия света и влаги.

Применение. Применяют атропин при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, пилороспазме, холецистите, желчнокаменной болезни, при спазмах кишечника и мочевых путей, бронхиальной астме, для уменьшения секреции слюнных, желудочных и бронхиальных желез, при брадикардии, развившейся в результате повышения тонуса блуждающего нерва. В анестезиологической практике атропин применяют перед наркозом

и операцией и во время операции для предупреждения бронхиоло- и ларингоспазма, ограничения секреции слюнных и бронхиальных желез и уменьшения других рефлекторных реакций и побочных явлений, связанных с возбуждением блуждающего нерва. Атропин является эффективным антидотом при отравлениях холиномиметическими и антихолинэстеразными веществами, в том числе ФОС. В глазной практике атропин применяют для расширения зрачка с диагностической целью (при исследовании глазного дна, определении истинной рефракции и др.), а также для терапевтических целей при острых воспалительных заболеваниях (ирите, иридоциклите, кератите и др.) и травмах глаза; вызываемое атропином расслабление мышц глаза способствует его функциональному покою и ускоряет ликвидацию патологического процесса.

Скополамина гидробромид

Scopolamini hydrobromidum



скопинового эфира l-троповой кислоты гидробромид

Содержание действующего вещества: не менее 98,5%.

Получение. Потребность в скополамине гидробромиде полностью удовлетворяется получением его из растительного сырья, в частности, из семян дурмана индейского – *Datura innoxia Mill.*, семейство пасленовых – *Solanaceae.*

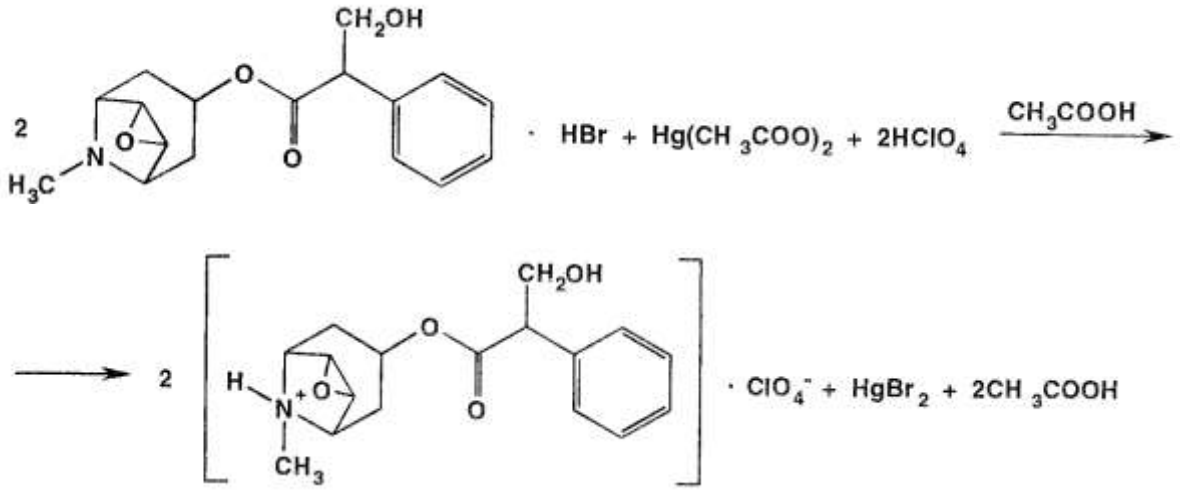
Физические свойства. Бесцветный прозрачные кристаллы или белый кристаллический порошок. $T_{пл}$ 193 - 197°С. Удельное вращение от -24 до -27° (5%-ный водный раствор). Легко растворим в воде и этаноле, очень мало растворим в хлороформе.

Подлинность субстанции скополамина гидробромида подтверждают реакцией Витали-Морена, осаждением основания скополамина под

действием раствора аммиака (Тпл. 192-196^{0}С). Раствор скополамина гидробромида дает реакцию на бромиды.
Благодаря наличию хирального центра скополамина гидробромид вращает поляризованный свет (удельное вращение 5% водного раствора должно быть от -24 до -26^0).

При **оценке чистоты** контролируют: прозрачность и цветность раствора, кислотность и щелочность, отсутствие примесей апоскополамин и апоатропин, остаток после высушивания.

Количественное определение субстанции скополамина гидробромида проводят методом неводного титрования в среде уксусного ангидрида и уксусной кислоты, титрант - 0,1моль/л раствор $HClO_4$. Конец титрования устанавливают потенциометрически.



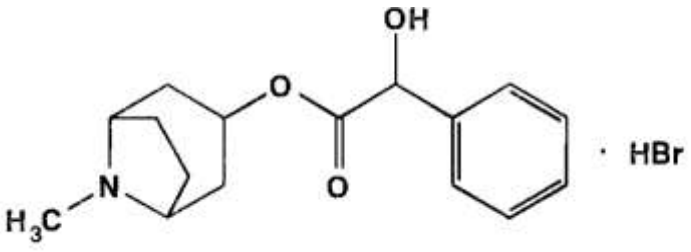
Хранение. По списку А, в хорошо укупоренной таре, предохраняя от действия света и влаги.

Применение. М-холиноблокатор, оказывает противорвотное, седативное и спазмолитическое действие. Применяют при паркинсонизме, ВСД, болезни Меньера, двигательном и психическом возбуждении, премедикации, гиперсаливации, рвоте. Для расширение зрачка с диагностической целью (в т.ч. исследование глазного дна, определение истинной рефракции глаза), при воспалительных заболеваниях глаз (в т.ч. ирит, иридоциклит, кератит), травме глаза. В качестве профилактики морскай и воздушной болезни.

Приложение №3

Синтетические аналоги (по действию) атропина. Получение, качественный и количесвенный анализ гоматропина гидробромида, тропацина, тропафена и тровентола.

Гоматропина гидробромид
Homatropini hydrobromidum



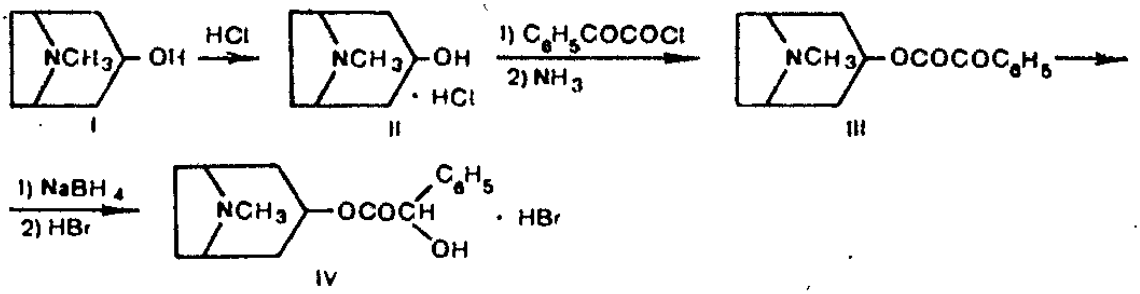
(1R,3r,5S)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил (2RS)-2-гидрокси-2-фенилацетата гидробромид / тропинового эфира миндальной кислоты гидробромид

Содержание действующего вещества: не менее 99,0% и не более 101,0% (в пересчете на сухое вещество).

Получение. Получают из тропин, предварительно полученного в результате гидролиза суммы тропановых алкалоидов, выделенных из растительного сырья.

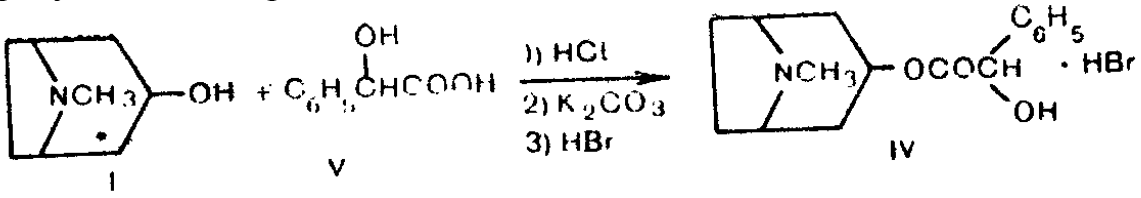
Существует два метода синтеза гоматропина гидробромида, пригодные для промышленного производства:

а) Оригинальный метод, разработанный во ВНИХФИ по схеме:



Тропин (I) переводят в гидрохлорид (II) и послений обрабатывают хлорангидридом фенилглиослиловой кислоты. Полученный тропиновый эфир фенилглиоксиловой кислоты (III) восстанавливают боргидридом натрия и обработкой юромистоводородной кислоты переводят в гоматропина гидробромид (IV).

б) Метод, основанный на этерификации тропина и миндальной кислоты в присутствии минеральных кислот:



По этому методу через расплав тропина (I) и миндальной кислоты (V) пропускают ток сухого хлороводорода и полученный гоматропина гидрохлорид через основание переводят в гидробромид (IV).

Физические свойства. Белый кристаллический порошок без запаха, легко растворим в воде (1:6), трудно — в спирте.

Для подтверждения **подлинности** фармацевтической субстанции гоматропина гидробромида используют ИК-спектрофотометрию (ИК-спектры испытуемого и стандартного образцов должны совпадать).

В отличие от атропина не дает реакции Витали-Морена и осадка с танином.Подтверждается наличие гидробромида: а) с раствором нитрата серебра или б) после окисления и выделения Br_2 по окрашиванию хлороформного слоя в желто-бурый цвет.

При действии раствора щелочи выпадает белый осадок основания гоматропина, растворяющийся в избытке реактива.

При добавлении к препарату раствора йода выпадает осадок бурого цвета. Кроме этих реакций, для подтверждения подлинности препарата ГФ X рекомендует реакцию с дихлоридом ртути. Для этой цели раствором аммиака

осаждается основание гоматропина, которое извлекается хлороформом. После удаления его к остатку добавляют раствор дихлорида ртути – появляется желтое окрашивание, переходящее в кирпично-красное. Эта реакция отличает г оматропин от большинства алкалоидов, за исключением атропина и скополамина.

При **оценке чистоты** субстанции контролируют *цветность и прозрачность* водного раствора гоматропина гидробромида, *pH* водного раствора (от 5,0 до 6,5); родственные примеси (ВЭЖХ); потерю в массе при высушивании, сульфатную золу.

Родственные примеси:

A. (1R,3s,5S)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-6-ен-3-ил(2RS)-2-гидрокси-2-фенилацетат (дегидрогоматропин)

B. гиосцин

C. (2RS)-2-гидрокси-2-фенилуксусная кислота

D. Атропин

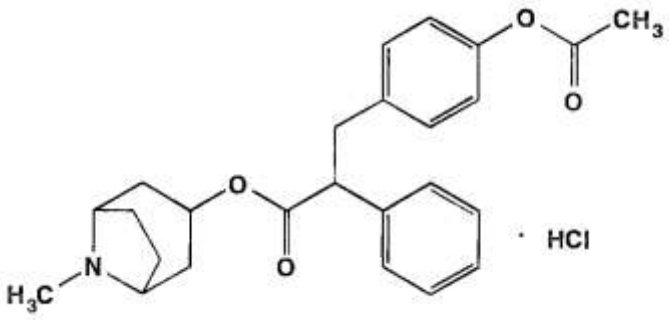
Количественное определение проводят кислотно-основным титрованием, титрант – 0,1М раствор NaOH, конец титрования устанавливают потенциометрически. Также используют метод неводного титрования. В этом случае титрант – раствор хлорной кислоты, индикатор – кристаллический фиолетовый, препарат растворяют в безводной уксусной кислоте.

Хранение. Список А в хорошо укупоренных банках в защищённом от света месте.

Применение. Гоматропина гидробромид применяется в офтальмологии в виде 0,25%-1,0% водных растворов для расширения зрачка и как средство, вызывающее паралич аккомодации (при исследовании глазного дна).

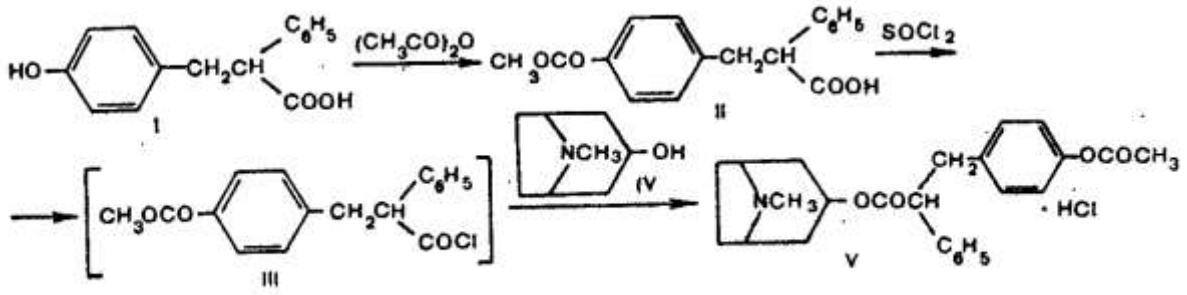
Тропафен

Tropaphenum



гидрохлорид тропинового эфира 2-фе-нил-3-(4-ацетоксифенил)пропионовой к-ты

Получение. Метод синтеза тропафена разработан совместно ЛПХФЩ «Фармакон» и ВНИХФИ по схеме:

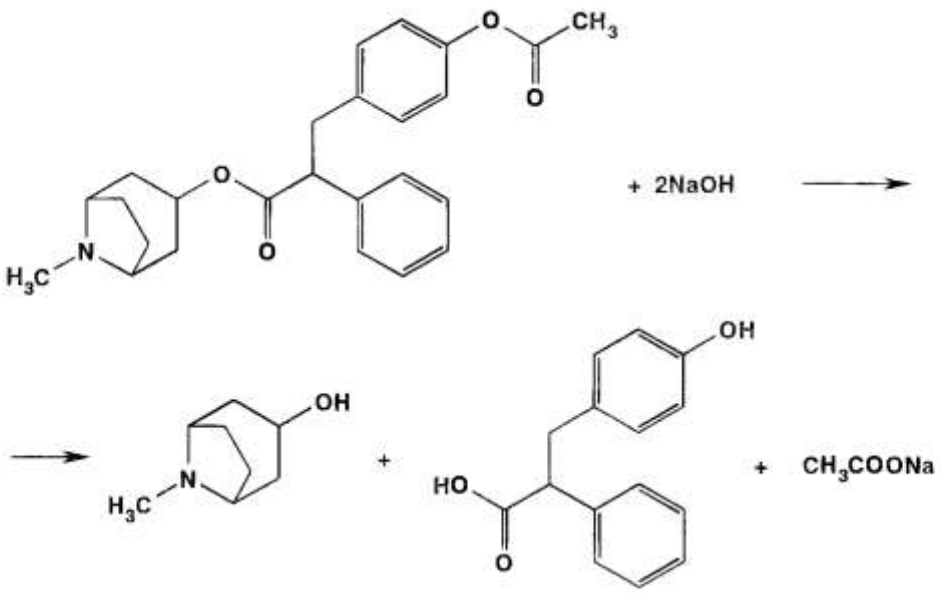


Взаимодействием α-фенил-β-(п-оксифенил)-пропионовой кислоты (I) с уксусным ангидридом получают α-фенил-β-(п-ацетоксифенил)-пропионовую кислоту (II), которую переводят в хлорангидрид (III), используемый без выделения для ацилирования тропина (IV).

Физические свойства. Белый или белый со слегка серовато-кремовым оттенком кристаллический порошок, без запаха, легко растворим в воде (pH раствора 5,0 – 6,5), 95% спирте и хлороформе, трудно растворим ацетоне, нерастворим в бензоле, толуоле, эфире, этилацетате; $T_{пл}$ 190-198°С.

Подлинность подтверждается реакцией на хлорид-ионы с раствором нитрата серебра и реакцией Витали-Морена. Общее испытание заключается в осаждении основания тропафена из раствора действием щелочей. Кроме того, можно также идентифицировать осадительными (общеалкалоидными) реактивами: раствором пикриновой кислоты, раствором йода, реактивами Марки, Драгендорфа и др.

Тропафен отличают от других алкалоидов этой группы путем обнаружения ацетоксигруппы по образованию этилацетата, имеющего специфический запах. Происходит последовательно вначале реакция гидролиза (в щелочной среде), а затем, последобавления этанола, реакция этерификации (в кислой среде):



$$2CH_3COONa + H_2SO_4 \longrightarrow 2CH_3COOH + Na_2SO_4$$

$$CH_3COOH + C_2H_5OH \xrightarrow{H_2SO_4} CH_3COOC_2H_5\uparrow + H_2O$$

Для обнаружения тропафена предложена гидроксамовая реакция. После прибавления к его раствору щелочного раствора гидроксиламина, раствора хлороводородной кислоты и 10%-ного раствора хлорида железа (III) появляется вишнево-красное окрашивание.

При испытании на **чистоту** устанавливают допустимые пределы примесей посторонних алкалоидов. Это вызвано тем, что исходный продукт синтеза – тропин получают обычно гидролизом смеси алкалоидов, производных тропана. Указанные примесы определяют методом ТСХ.

Количественное определение выполняют методом неводного титрования. Титруют в среде безводной уксусной кислоты 0,1М раствором хлорной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый). Титрование проводят в присутствии ацетата ртути (II), подавляющего диссоциацию хлорид-ионов.

Способы фотоколориметрического и фотонефелометрического определения основаны на использовании цветных и осадочных реакций с пикриновой, фосфорновольфрамовой кислотой и другими реактивами.

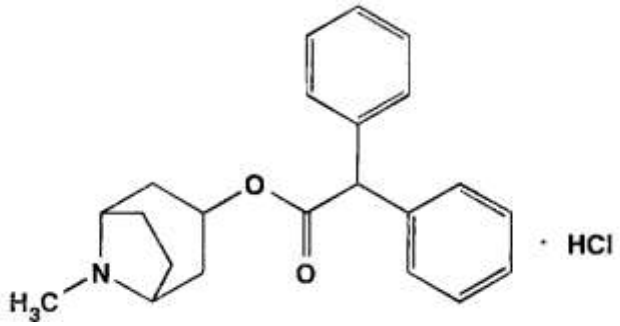
Хранение. По списку Б в сухом, защищенном от света месте.

Применение. Тропафен – оригинальный α-адреноблокатор, уменьшает или полностью снимает α-адренергические эффекты адреналина, норадреналина и адреномиметиков. Сильно расширяет периферические

сосуды и вызывает понижение артериального давления, обладает антисеротониновой активностью и слабым холинолитическими свойствами.

Применяют тропафен при лечении заболеваний, связанных с нарушением периферического кровообращения (эндартериит, болезнь Рейно, акроцианоз, трофические язвы конечностей), вяло заживающих ран, для устранения симпатомиметических реакций при оперативных вмешательствах, при диагностике и лечении феохромоцитомы.

Тропацин
Tropacinum

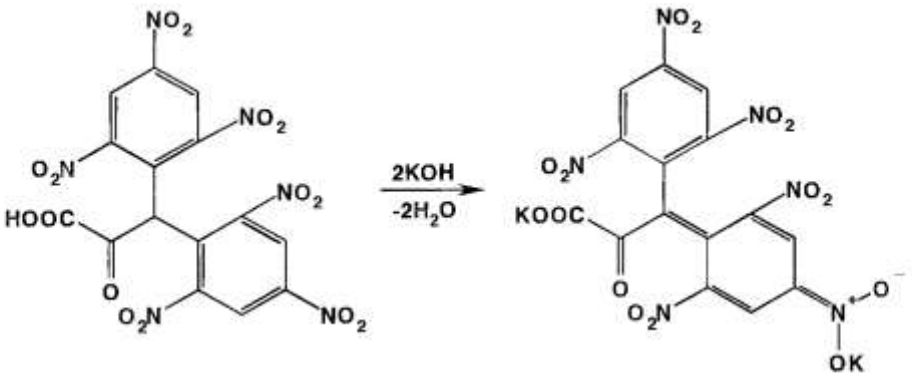


Тропинового эфира дифенилуксусной кислоты гидрохлорид

Получение. Тропацин получают этерификацией тропина и дифенилуксусной кислоты с последующей обработкой хлороводородной кислотой.

Физические свойства. Белый или белый со слабым кремоватым оттенком кристаллический порошок. Легко растворим в воде и спирте.

Подлинность подтвеждается реакцией на хлориды с раствором нитрата серебра, реакцией Витали-морена на дифенилуксусную кислоту.ю которая, так же как и троповая кислота, имеет ароматические ядра, способные нитроваться:



Приложение №4

Получение, полный фармакопейный анализ, хранение, применение алкалоидов производных экгонина: кокаина гидрохлорида

ГРУППА КОКАИНА

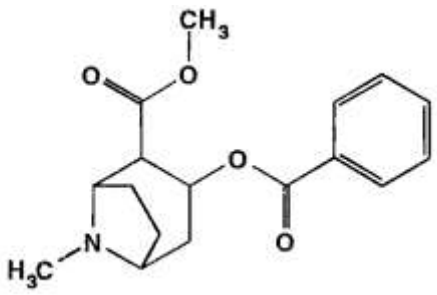
Один из главных алкалоидов этой группы — кокаин — был впервые выделен из листьев растения *Erythroxylon coca,* произрастающего в диком

виде в Южной Америке. Кокаиновый,куст культивируется также на о. Ява, Шри Ланка и в Индии. В дикорастущих листьях кока содержится до 1,5% алкалоидов, причем содержание самого кокаина не более 5%. В культивируемых растениях его содержание значительно ниже.

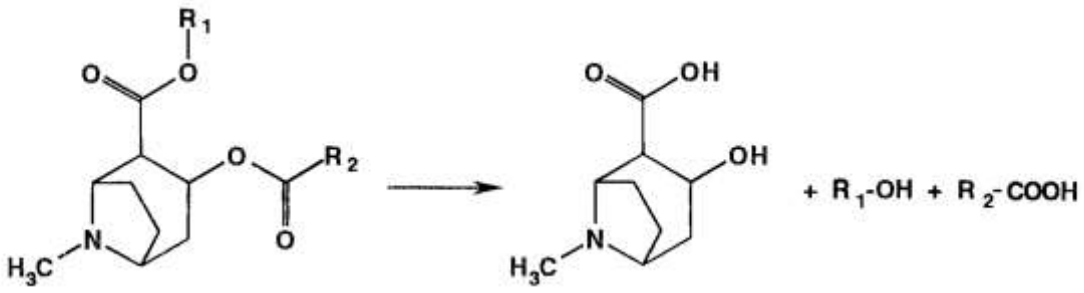
В Южной Америке листья кока употребляются индейцами в смеси с известью как жевательная резина в. качестве возбуждающего средства.

Наиболее ценными алкалоидами этой труппы являются кокаин и его ближайшие спутники — *циннамилкокаин и труксиллины.* По химической структуре эти алкалоиды близки: они представляют собой сложные эфиры экгонина и отличаются друг от друга лишь характером органических кислот. При гидролизе все они дают спиртокислоту экгонин и кислоты: кокаин — бензойную, циннамилкокаин — коричную, труксиллины — труксилловые кислоты.

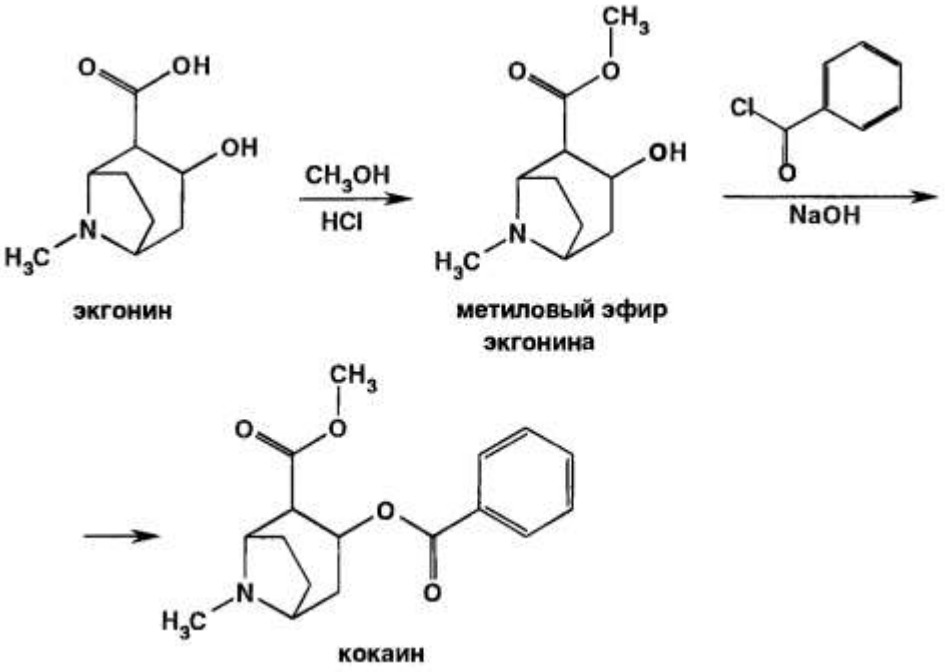
Кокаина гидрохлорид
Cocaini hydrochloridum



Получение. Для синтеза кокаина извлекают из кастительного сырья сумму алкалоидов. После отделения кокаина оставшиеся алкалоиды подвергают гидролизу, в результате которого получают экгонин и смесь различных кислот и спиртов.



Экгонин обрабатывают метанолом (в кислой среде), а затем на полученный метиловый эфир экгонина действуют бензоилхлоридом (в щелочной среде):



Этот способ позволяет значительно повысить выход кокаина из растительного сырья.

Кокаин существует в виде четырех изомеров: *транс* (+ и -), *цис* (+ и -). Синтетический кокаин представляет собой рацемат, из которого выделяют наиболее активный *цис*-левовращающий оптическую плотность изомер и кристаллизуют его в виде гидрохлорида.

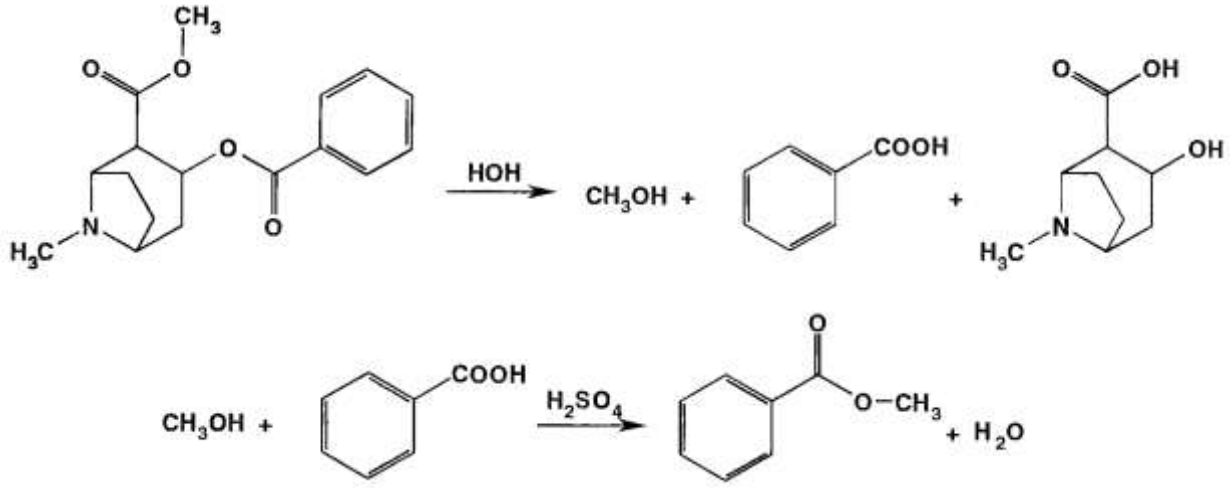
Физические свойства. Кокаина гидрохлорид представляет собой бесцветные игольчатые кристаллы, хорошо растворимые в воде и спирте, нерастворимые в эфире. Водные растворы имеют кислую реакцию на лакмус и горький вкус. Вызывает чувство онемения языка.

Подлинность препарата подтверждается следующими методами:

1) реакцией на гидрохлорид с раствором $AgNO_3$;
2) с раствором $KMn0_4$ образуется кристаллический осадок фиолетового цвета (перманганаты кокаина), что отличает кокаин от его синтетического заменителя — новокаина;

$$C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HCl + KMnO_4 \longrightarrow C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HMnO_4 + KCl$$

3) после омыления препарата концентрированной кислотой при нагревании ощущается запах метилового эфира бензойной кислоты, при охлаждении и длительном стоянии выпадают кристаллы бензойной кислоты:



4) удельное вращение должно быть от —71° до —73° (2,5% водный раствор).

Из общеалкалоидных реактивов наиболее чувствительны по отношению к кокаину фосфорновольфрамовая кислота, реактив Драгендорфа, реактив Бушарда и фосфорномолибденовая кислота. При этом образуются цветные аморфные осадки.

Кокаин не должен содержать **примесей** циннамилкокаина и восстанавливающих веществ, которые обнаруживаются по обесцвечиванию раствора перманганата калия. Примесь труксиллинов и других алкалоидов *Coca* определяется путем добавления аммиака к раствору кокаина гидрохлорида: если примеси труксиллинов отсутствуют, выпадает осадок кокаина-основания; при наличии примесей осадок не выпадает.

Количественное содержание кокаина гидрохлорида в препарате определяется, как и других солей алкалоидов, методом кислотно- основного титрования в неводных средах в присутствии ацетата окисной ртути.

Применение. Кокаин оказывает парализующее действие на окончания чувствительных нервов, благодаря чему происходит местная потеря чувствительности — местная анестезия. В качестве местноанестезирующего средства кокаин применяется главным образом в глазной практике н клинике уха, горла, носа в виде 2—10% растворов. Наряду с анестезией кокаин одновременно вызывает и сужение сосудов. Такое сочетание анестезирующей и адреналиноподобной активности отсутствует **у** всех синтетических заменителей кокаина, которые применяют обычно совместно с адреналином.

Большим недостатком кокаина, ограничивающим его применение, является «опьяняющее действие» на центральную нервную систему, вследствие чего

развивается болезненная привычка к нему — кокаинизм. К недостаткам кокаина относится также его высокая токсичность и нестойкость растворов при стерилизации. Все эти недостатки кокаина побудили химиков к созданию синтетических аналогов по действию кокаина, которые сохраняли бы его физиологическое действие и были лишены присущих ему недостатков. Такие синтетические аналоги кокаина были получены в группе производных n-аминобензойной кислоты.

Выпускается кокаин в порошке ,и ампулах по 1 мл 2% раствора.

Высшая (разовая и суточная доза 0,03 г.

Хранить следует в хорошо закупоренных банках из оранжевого стекла или в запаянных ампулах в' защищенном от света месте. Относится к списку А.

Приложение №5

Решить ситуационные задачи

1. Согласно *USP*, субстанция **«Кокаина гидрохлорид»** должна содержать не менее 99,0 и не более 101,1% кокаина г/х в пересчете на сухое вещество. Навеску анализируемой субстанции растворяют в смеси ледяной уксусной кислоты и ртути ацетата (40:10). Добавляют две капли индикатора – кристаллического фиолетового. Титруют 0,1М раствором $HClO_4$.

- Рассчитайте молярную массу эквивалента, титр соответствия и теоретический объем титранта при количественном определении кокаина гидрохлорида методом кислотно-основного титрования в неводной среде, если масса навески составляет m=0,501г, К=1,006, М.м =339,8.
- Каково содержание действующего вещества во взятой навеске, если на титрование израсходован объем титранта V=14,89мл ?
- Сделать вывод о соответствии данной субстанции требованиям НД.

2. Согласно *USP* субстанция **«Атропина сульфат»** должна содержать не менее 98,5% и не более 101,0% атропина сульфат в пересчете на сухое вещество. Навеску анализируемой субстанции m=0,9550г растворяют в ледяной уксусной кислоте. Титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты (К=1,000). Точку эквивалентности определяют потенциометрически. Mr (атропина сульфата) =694,8.

- Каково содержание действующего вещества во взятой навеске, если на титрование израсходован объем титранта V=13,5мл.
- Сделать вывод о соответствии данной субстанции требованиям НД.

3. Рассчитайте титр соответствия и напишите уравнение реакции количественного определения содержания действующего вещества в фармацевтической субстанции **атропина сульфата** 0,05моль/л раствором натрия гидроксида (Mr= 694,8).