

ФБГОУ ВО

«Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

МЕТОДЫ ФАРМАКОПЕЙНОГО АНАЛИЗА

СОЛОДУНОВА Г.Н.

ФАРМАКОПЕЙНЫЙ АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ СОЕДИНЕНИЙ ЭЛЕМЕНТОВ III И IV ГРУППЫ ПС – НАТРИЯ ТЕТРАБОРАТ, АЛЮМИНИЯ ГИДРОКСИДА

Занятие 9

V семестр

ДИСЦИПЛИНА

МЕТОДЫ ФАРМАКОПЕЙНОГО АНАЛИЗА

ФАРМАКОПЕЙНЫЙ АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ СОЕДИНЕНИЙ ЭЛЕМЕНТОВ III ГРУППЫ ПС – УГОЛЬ АКТИВИРОВАННЫЙ, НАТРИЯ ТЕТРАБОРАТ, АЛЮМИНИЯ ГИДРОКСИДА

Занятие 9

V семестр

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ЭЛЕМЕНТОВ III ГРУППЫ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ Д.И. МЕНДЕЛЕЕВА

Атомы элементов основной подгруппы III группы периодической системы в своих соединениях положительно *трех*-валентны. Металлические свойства бора и его аналогов выражены сильнее, чем у элементов IV группы. С увеличением атомной массы и порядкового номера внутри подгруппы металлические свойства элементов усиливаются. Так, если еще бор имеет ярко выраженный неметаллический характер, то алюминий, галлий и индий— металлы с амфотерными свойствами. У таллия же металлические свойства выражены еще более ярко. Из элементов III группы только бор и алюминий имеют медицинское значение. Некоторые соединения их находят применение в фармацевтической практике как лекарственные препараты.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ БОРА

Бор довольно распространенный элемент в природе. Известно около 90 борсодержащих минералов. Например, бор входит в состав борной кислоты, которая содержится в воде горячих источников вулканических местностей. Соединения бора наряду с йодидами и бромидами содержатся также в нефтяных буровых водах Апшерона. В природе распространены многочисленные разновидности солей борной кислоты. Из них наиболее известна бура, или тинкал $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$, борокальцит $\text{CaB}_4\text{O}_7 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ и минерал апатит $\text{Mg}_2\text{B}_2\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Наиболее характерны для бора его кислородные соединения, главным образом окислы. Из них наиболее распространен борный ангидрид - B_2O_3 , который очень гигроскопичен. За счет влаги воздуха он покрывается тонкой пленкой борной кислоты. При взаимодействии же B_2O_3 с водой образуются кристаллы борной кислоты.

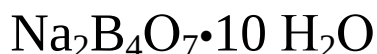
Установлено, что бор не только необходим для растительных организмов, но и играет активную роль в животном организме за счет взаи-

модействия с рядом биологически активных соединений - углеводами, рядом ферментов и гормонов.

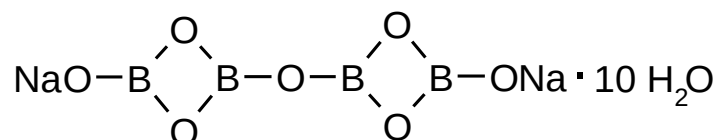
В медицине соединения бора находят применение в виде *борной кислоты и буры*, оказывающих дезинфицирующее действия. Кроме того, бор относится к микроэлементам, играющим определенную физиологическую роль. Обмен бора в организме связан с обменом калия.

НАТРИЯ ТЕТРАБОРАТ. БУРА.

Natrii tetraboras. Borax.

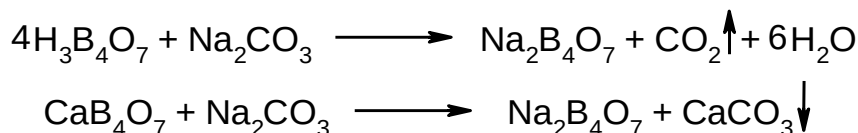


В природе тетраборат натрия встречается в свободном состоянии в виде минерала *тинкала*, представляющего собой натриевую соль тетраборной кислоты:



Получение

Натрия тетраборат получают действием горячих растворов карбоната натрия на кислоту борную или на минерал борокальцит:

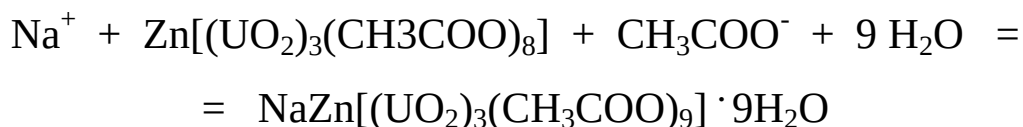


Фармакопейный препарат буры представляет собой бесцветные, прозрачные, легко выветривающиеся кристаллы или белый кристаллический порошок. Бура хорошо растворяется в воде, лучше в горячей. Легко растворяется в глицерине, нерастворима в спирте.

Подлинность

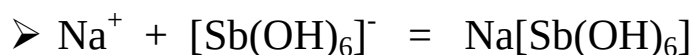
1. Обнаружение ионов натрия:

- Окрашивание пламени горелки в желтый цвет (*фармакопейная*).
- Микрокристаллическая реакция с цинкуранилацетатом (*фармакопейная*).



Образуется зеленовато-желтый кристаллический осадок, имеющий форму тетраэдров или октаэдров.

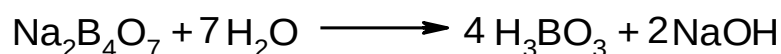
➤ Микрокристаллическая реакция с гексагидроксостибиатом (V) калия.



Образуется мелкий белый мелкокристаллический осадок.

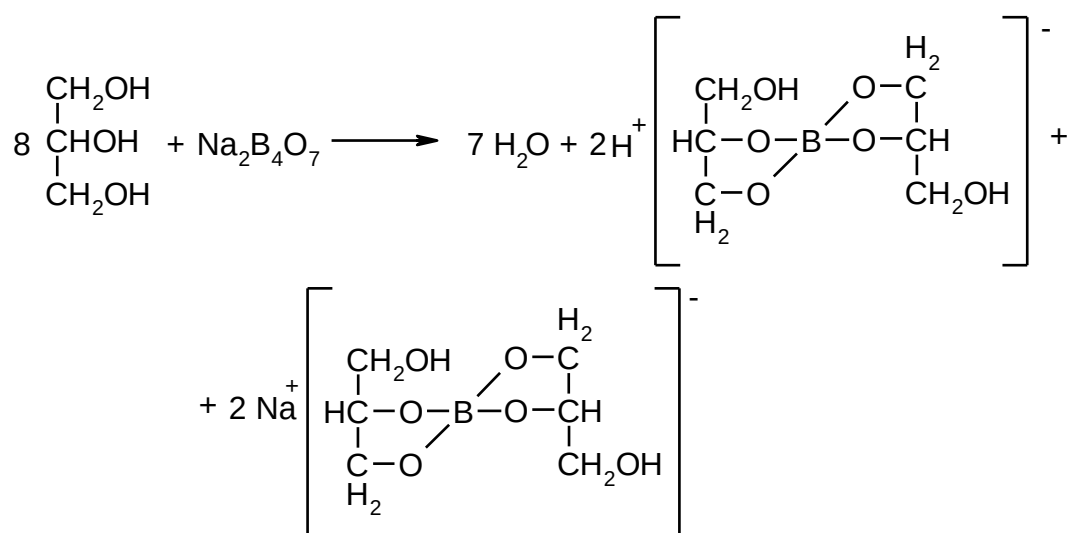
Реакция водной среды и окрашивание пламени:

Водные растворы буры обладают сильно щелочной реакцией вследствие гидролиза.



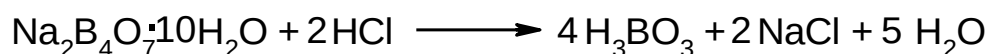
2. Реакция глицериновых растворов:

Реакция глицериновых растворов буры кислая в результате образования борного комплекса, диссоциирующего как кислота:



3. Осаждение борной кислоты:

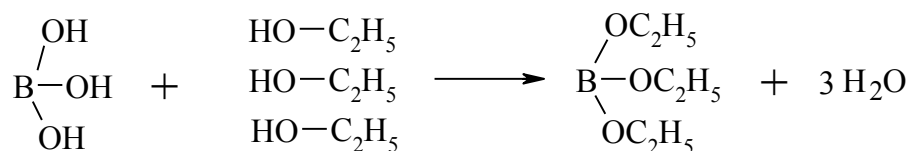
Хлороводородная кислота осаждает из горячего раствора буры борную кислоту, которая при охлаждении раствора выпадает в осадок. Эта реакция является фармакопейной:



Эту реакцию используют для подготовки натрия тетрабората к испытанию на подлинность, а также для его количественного определения. Бура дает все реакции, характерные для борной кислоты.

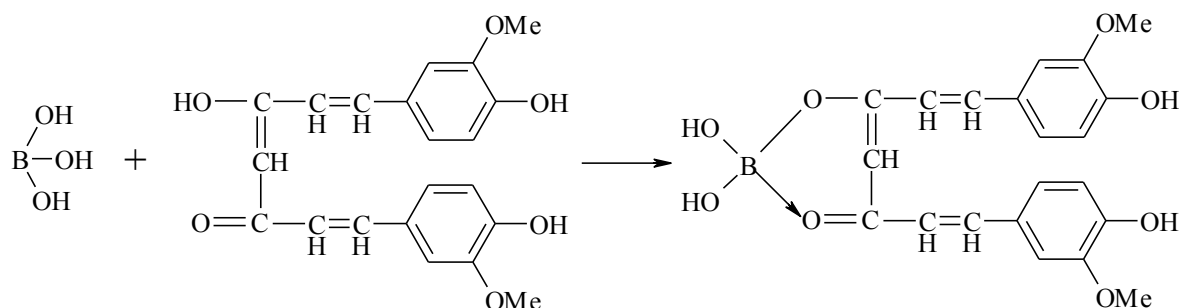
4. Образование борно-этилового эфира:

При растворении борной кислоты (после осаждения из раствора буры) в этиловом спирте, в присутствии серной кислоты, образуется борно-этиловый эфир, который горит пламенем, окаймлённым зелёным цветом (эта реакция является фармакопейной):



5. Взаимодействие с куркумином:

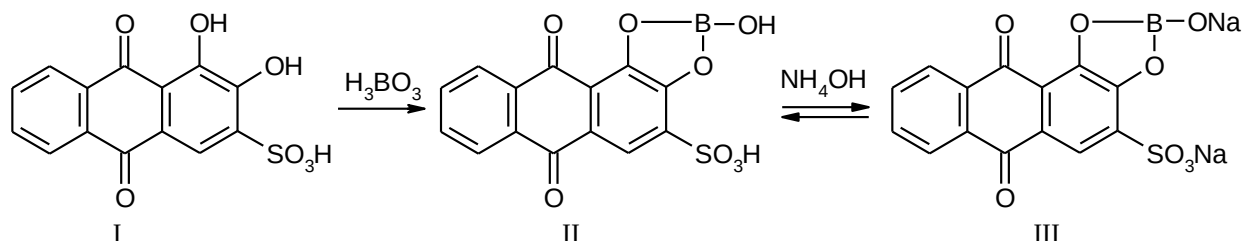
Выделенную после осаждения из раствора буры борную кислоту обнаруживают реакцией с куркумином, который был одним из самых первых реагентов на борную кислоту. Если куркумовую бумагу (фильтровальная бумага, пропитанная спиртовым раствором куркумина и высушенная в помещении, не содержащим паров кислот и аммиака) смочить раствором препарата и одновременно несколькими каплями соляной кислоты, то образуется розовое или буровато-красное окрашивание, обусловленное образованием розоцианина:



Определению бора с куркумином мешают такие элементы, как железо, молибден, вольфрам и ряд других, реагирующих в тех же условиях с куркумином с образованием подобного цвета комплексов. Мешают этой реакции также окислители, окисляющие куркумин.

6. Взаимодействие с ализариновым-красным

Неафициальной реакцией обнаружения борной кислоты, является цветная реакция с ализариновым красным S: в слабокислой среде образуется продукт (II), имеющее розовое окрашивание, переходящее в слабо-щелочной среде (III) в фиолетовое окрашивание. В сильно-щелочной среде, при добавлении NaOH, раствор окрашивается в жёлтый цвет.

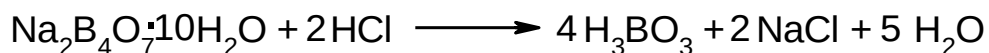


Доброкачественность

Бура не должна содержать примесей карбонатов, а примеси мышьяка, хлоридов, сульфатов, железа не должны превышать по количеству допустимые ГФ нормы.

Количественное определение

Определение содержания буры в препарате проводится методом нейтрализации - титруют 0,1 н. раствором хлороводородной кислоты с индикатором метиловым оранжевым. ГФ требует содержания буры в препарате не менее 99,5 и не более 103 % (за счёт выветривания).



Применение

СОЕДИНЕНИЯ АЛЮМИНИЯ

АЛЮМИНИЯ ГИДРОКСИД $\text{Al}(\text{OH})_3$

АЛЮМИНИЯ ОКСИД Al_2O_3

АЛЮМИНИЯ ФОСФАТ AlPO_4

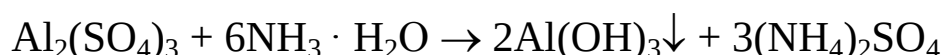
Получение

Из соединений алюминия в медицине чаще всего применяют алюминия гидроксид. Источниками получения алюминия и его солей являются минералы *боксит*, *гиббсит* (*гидраргиллит*), *алунит*, *нефелины*, *каолин* и другие, представляющие собой смесь гидроксидов или их сочетание с сульфатом алюминия, оксидом кремния (IV).

Алюминия гидроксид

(Aluminium Hydroxide)

Получают из сульфата алюминия или квасцов и раствора аммиака:



Осаждают при температуре 60 °С в присутствии сульфата аммония. Осадок отфильтровывают, промывают горячей водой и высушивают при 40 °С. Полное осаждение алюминия гидроксида достигается при $\text{pH} \approx 5$.

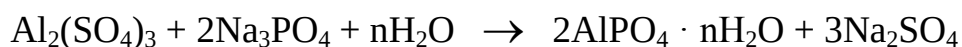
Оксид алюминия – природное соединение, может быть получен из бокситов или при термическом разложении гидроксидов алюминия:



Алюминия фосфат

(Aluminium phosphate)

Получают из растворимых солей алюминия при взаимодействии с эквивалентными количествами ортофосфатов щелочных металлов в растворах с pH 4,0-4,5:

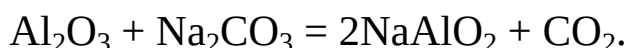
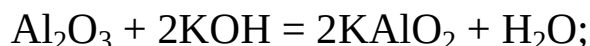


Выпадает аморфный осадок.

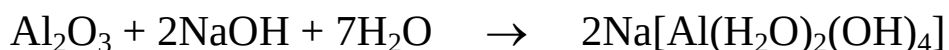
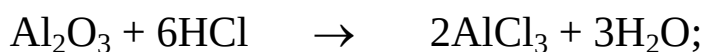
Химические свойства

Al_2O_3 – амфотерный оксид, химически инертен, благодаря своей прочной кристаллической решетке. Он не растворяется в воде, не взаимодействует с растворами кислот и щелочей и может реагировать лишь с расплавленной щелочью.

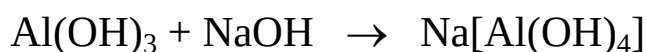
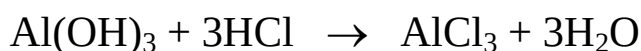
Около 1000°C интенсивно взаимодействует со щелочами и карбонатами щелочных металлов с образованием алюминатов:



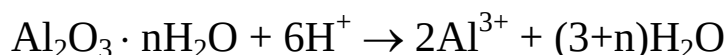
α - Al_2O_3 взаимодействует лишь с горячими концентрированными растворами:



Алюминия гидроксид практически нерастворим в воде и этаноле, но растворим при нагревании в разведённых кислотах и растворах едких щелочей с образованием прозрачного или слабо мутного раствора:

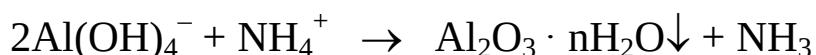


Таким образом алюминия гидроксид является амфотерным соединением:



1. Образование аморфного осадка алюминия гидроксида

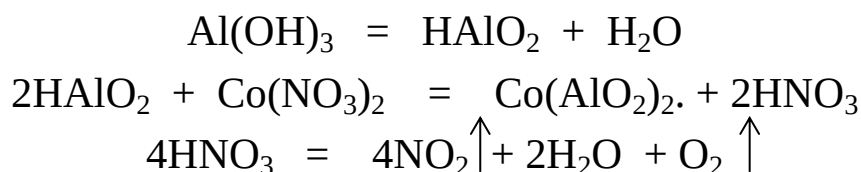
Добавлением раствора хлорида аммония к щелочному раствору можно понизить pH раствора и осадить гидроксид алюминия:



Эту реакцию используют для испытания на подлинность. Если растворить при нагревании алюминия гидроксид в растворе гидроксида натрия, а затем к прозрачному раствору добавить хлорид аммония, то образуется белый студенистый осадок алюминия гидроксида.

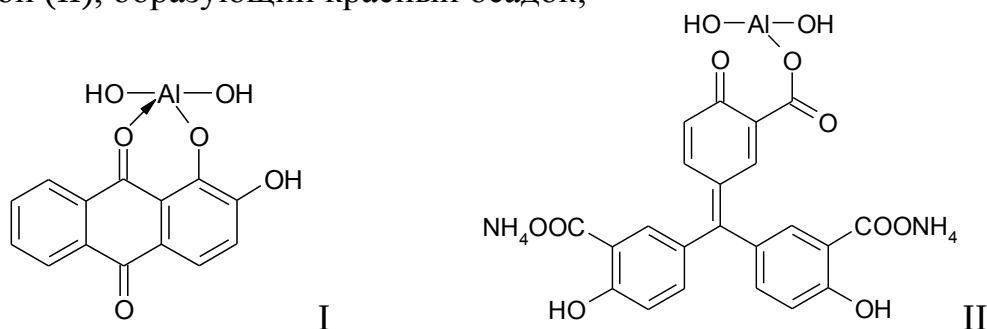
2. Образование тенаровой сини

Ион алюминия обнаруживают с помощью реакции пиролиза. Смоченное раствором нитрата кобальта небольшое количество алюминия гидроксида образует после прокаливании плавл, окрашенный в синий цвет вследствие образования алюмината кобальта (*тенаровой сини*) – $\text{Co}(\text{AlO}_2)_2$.



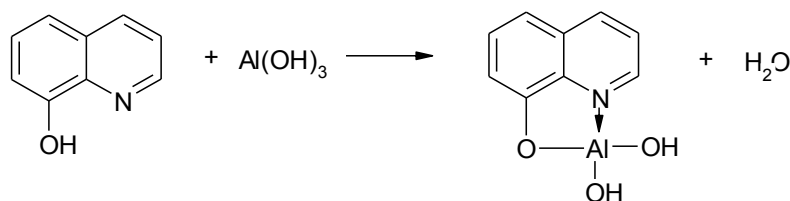
3. Образование ализарината алюминия

В качестве реактивов на катион алюминия можно использовать также ализарин, образующий ализаринат алюминия (I) (красное окрашивание); алюминон (II), образующий красный осадок;



4. Взаимодействие с 8-оксихинолином

При взаимодействии с 8-оксихинолином образуется белый осадок оксихинолината алюминия.

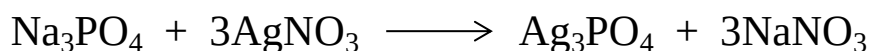


Кроме испытаний на примеси хлоридов, сульфатов, солей аммония, тяжёлых металлов, мышьяка, МФ предусматривает установление нейтрализующей способности, суть которой состоит в определении количества 0,05 М хлороводородной кислоты, которое связывает 1,0 г алюминия гидроксида.

Обнаружение фосфата:

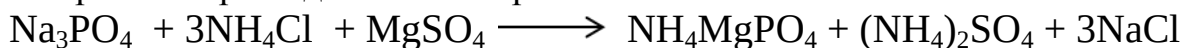
1. Образование фосфата серебра

После растворения алюминия фосфата, раствор нейтрализуют по каплям раствором NaOH до pH около 7,0, прибавляют 0,5 мл серебра нитрата раствора 2%; образуется желтый осадок, растворимый в азотной кислоте разведенной 16% и аммиака растворе 10%:



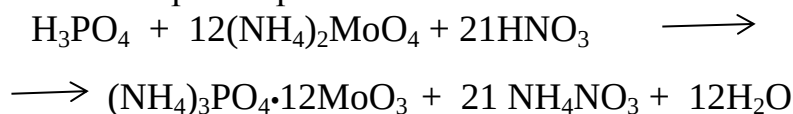
2. Образование двойной соли фосфата магния-аммония

При взаимодействии фосфата с сульфатом магния и хлоридом аммония в среде раствора аммиака образуется белый кристаллический осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах:



3. Образование двойной соли с молибдатом аммония

При взаимодействии фосфата с молибдатом аммония в среде азотной кислоты при нагревании образуется желтый кристаллический осадок, растворимый в аммиака растворе 10% :

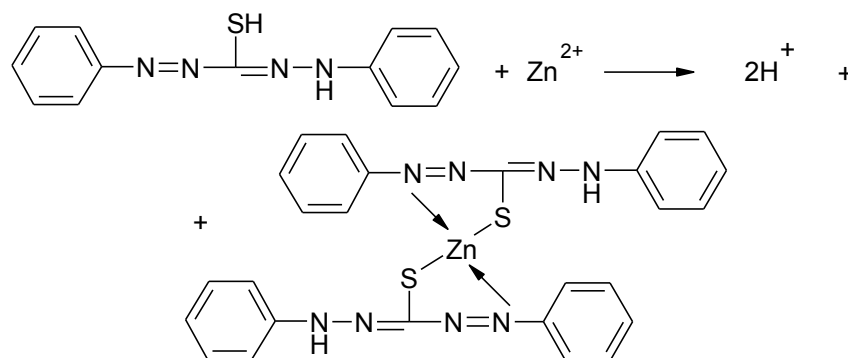


Количественное определение

1. Комплексометрическое титрование

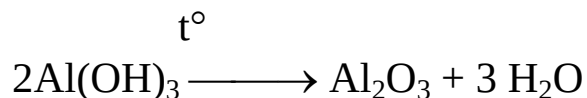
Количественное определение алюминия гидроксида выполняют комплексометрическим методом, используя обратное титрование. Избыток ЭДТАNa₂ оттитровывают 0,02 М раствором сульфата цинка (индикатор дитизон).

$\text{C}_6\text{H}_5\text{-NH-N=C(SH)-N=N-C}_6\text{H}_5$ (дифенилтиокарбазоном)



2. Гравиметрическое определение

Для количественного определения алюминия гидроксида может быть применён гравиметрический метод, основанный на предварительном прокаливании, охлаждении и взвешивании образовавшегося оксида алюминия:



Хранение

Хранят алюминия гидроксид в хорошо укупоренной таре, применяют как антацидное средство.

Применение

Дисперсный порошок гидроксида алюминия с высокой поверхностной энергией образует с водой коллоидный раствор. Фармакология использует щелочные и обволакивающие свойства такой системы перорального приема.

- Вместе с гидроксидом магния в составе водной суспензии входит в состав популярных препаратов для снятия симптомов изжоги (Алмагель, Маалокс и др.) при нарушениях пищеварительной системы.
- Гидроксид алюминия выводит фосфаты из организма, связывая их. Это свойство используется при лечении почечной недостаточности. В ряде случаев такая терапия заменяет гемодиализ.
- В схемах лечения столбняка, гепатитов А и В соединение присутствует как стимулятор иммунной системы.
- Дисперсный гидроксид алюминия в чистом виде применяют наружно в дерматологии.

Как смягчающий компонент, который успокаивает и защищает кожу, водный оксид алюминия массово используется в косметических средствах. Дискуссии о безопасности продуктов на основе соединений алюминия не затухают.

Применяют алюминия фосфат в виде геля в качестве противоязвенного, антацидного, обволакивающего, адсорбирующего средства. Механизм действия заключается в том, что в желудке в течение 10 мин pH повышается до 3,0-5,0 и снижается протеолитическая активность пепсина. Вторичная гиперсекреция не наступает, адсорбируются бактерии, вирусы, газы, эндо- и экзотоксины. Назначают при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта внутрь, через 1-2 часа после еды по 3-5 пакетиков на приём (один пакетик с 16 г геля содержит 10,4 г алюминия фосфата).

Гефал (Gefal) – лекарственный препарат, содержащий алюминия фосфат в виде суспензии (наполнители сахар, нипагин, нипазол) белого цвета, сладковатого вкуса, с запахом ароматической добавки. Выпускают во флаконах из полиэтилена по 250 г. Хранят в сухом прохладном месте. Замораживание не допускается. Применяют как антацидное средство при язвенной болезни, гастритах, диспепсии и др.

ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА

"Фармакопейный анализ соединений бора"

Цель работы:

Основываясь на физических и химических свойствах элементов IV группы периодической системы Д.И. Менделеева, овладеть способами анализа натрия тетрабората, алюминия гидроксида.

Объекты исследования:

Натрия тетраборат, алюминия гидроксид

Растворимость

Методика:

Очень легко растворим в кипящей воде, легко растворим в глицерине 85 %, растворим в воде.

Подлинность

Натрия тетрабората

1 Методика:

К 5 мл 4 % раствора прибавляют 0,1 мл 0,1 % раствора фенолфталеина; раствор окрашивается в малиновый цвет. При прибавлении 5 мл глицерина 85 % раствор должен обесцветиться.

2 Методика:

К 0,2 г субстанции прибавляют 1 мл серной кислоты концентрированной, 3 мл спирта 96 % и перемешивают. При зажигании смесь должна гореть пламенем, окаймлённым зеленым цветом.

3 Методика:

4 % раствор должен давать характерную реакцию А на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

4 Методика:

Куркумовая бумага, смоченная раствором препарата натрия тетрабората и несколькими каплями соляной кислоты, окрашивается при высушивании в розовый или буровато-красный цвет, переходящий в зеленовато-чёрный от смачивания раствором аммиака (реакцию записать).

5 Методика:

К 3 мл раствора натрия тетрабората прибавляют 0,3 мл раствора ализаринового красного S; должно появиться розовое окрашивание, переходящее в фиолетовое при добавлении 0,5 мл раствора аммиака. После добавления 0,3 мл 5% NaOH раствор становится жёлтым.

Подлинность Соединений алюминия

1 Методика:

Остаток гидроксида алюминия после прокаливании субстанции, предварительно смоченной раствором нитрата кобальта, должен быть окрашен в синий цвет.

2 Методика:

Около 15 мг фосфата алюминия растворяют в 2 мл раствора соляной кислоты. К полученному раствору прибавляют 0,5 мл реактива тимоацетамида; осадок не образуется. Затем по каплям прибавляют натрия гидроксида раствор 8,5 %; образуется гелеобразный белый осадок, растворимый при последующем прибавлении натрия гидроксида раствора 8,5 %. Постепенно прибавляют аммония хлорида раствор 10 %; снова образуется гелеобразный белый осадок.

3 Методика:

Около 15 мг фосфата алюминия растворяют в 2 мл раствора соляной кислоты, прибавляют 1 мл аммиака раствора 10 % и прибавляют несколько капель серебра нитрата раствора 2 %; образуется желтый осадок, растворимый в азотной кислоте разведенной 16 % и аммиака растворе 10 %.

4 Методика:

Около 15 мг фосфата алюминия растворяют в 2 мл раствора соляной кислоты, прибавляют 1 мл аммония хлорида раствора 10 %, 1 мл аммиака раствора 10 % и 0,5 мл магния сульфата раствора 10 %; образуется белый кристаллический осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах.

5 Методика:

Около 15 мг фосфата алюминия растворяют в 2 мл раствора азотной кислоты разведенной 16 %, прибавляют 2 мл аммония молибдата раствора 10 % и нагревают; образуется желтый кристаллический осадок, растворимый в аммиака растворе 10 %.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Натрия тетраборат	ФС.2.2.0012.15
Тетраборат натрия, декагидрат	
$\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$	М. м. 381,37

Содержит:

не менее 99,0 % и

не более 103,0 % натрия тетрабората $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$.

Описание.

Белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы. Выветривается на воздухе.

Растворимость

Очень легко растворим в кипящей воде, легко растворим в глицерине 85 %, растворим в воде.

Подлинность.

1. *Качественная реакция.* К 5 мл 4 % раствора прибавляют 0,1 мл 0,1 % раствора фенолфталеина; раствор окрашивается в красный цвет. При прибавлении 5 мл глицерина 85 % раствор должен обесцветиться.

2. *Качественная реакция.* К 0,2 г субстанции прибавляют 1 мл серной кислоты концентрированной, 3 мл спирта 96 % и перемешивают. При зажигании смесь должна гореть пламенем, окаймлённым зеленым цветом.

3. *Качественная реакция.* 4 % раствор должен давать характерную реакцию А на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Сульфаты.

Не более 0,005 % (ОФС «Сульфаты», метод 2). Определение проводят с использованием эталонного раствора, содержащего 3 мл стандартного раствора сульфат-иона (10 мкг/мл) и 12 мл воды. Для анализа используют 15 мл 4% раствора.

Карбонаты.

0,25 г субстанции растворяют в 5 мл воды и прибавляют 1 мл 3 М раствора хлористоводородной кислоты; не должно наблюдаться выделения пузырьков газа.

Кальций.

Не более 0,01 % (ОФС «Кальций», метод 2). Определение проводят с использованием эталонного раствора, содержащего 6 мл стандартного раствора кальций-иона (10 мкг/мл), 1 мл уксусной кислоты разведенной 12 % и 9 мл воды. Для анализа отбирают 15 мл 4 % раствора.

Аммоний.

Не более 0,001% (ОФС «Аммоний»). Определение проводят с использованием эталонного раствора, содержащего 2 мл стандартного

раствора аммоний-иона (2 мкг/мл) и 8 мл воды. Для анализа отбирают 10 мл 4 % раствора.

Железо.

Не более 0,004 % (ОФС «Железо», метод 2). К 6 мл 4 % раствора прибавляют 4 мл воды и перемешивают.

Мышьяк.

Не более 0,0005 % (ОФС «Мышьяк»). Для определения используют 1,0 г субстанции.

Тяжелые металлы.

Не более 0,0025 % (ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2). Для определения используют 10 мл 4 % раствора.

Количественное определение.

Около 0,5 г (точная навеска) субстанции растворяют в 30 мл воды и титруют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до розово-оранжевого окрашивания (индикатор – 0,1 мл 0,1 % раствор метилового оранжевого).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты соответствует 19,07 мг натрия тетрабората $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$.

Хранение. В хорошо укупоренной упаковке.

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Алюминия гидроксид, полигидрат
Aluminii hydroxidum hydricum

ФС
Взамен ГФ Х, ст. 44

Алюминия гидроксид, полигидрат
 $\text{Al}(\text{OH})_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$

М. м. 78,00

Содержит не менее 76,5 % алюминия гидроксида $\text{Al}(\text{OH})_3$.

Описание. Белый аморфный порошок.

Растворимость. Практически нерастворим в воде.

Подлинность. 1. *Качественная реакция.* Остаток после прокаливании субстанции, предварительно смоченной раствором нитрата кобальта, должен быть окрашен в синий цвет.

2. *Качественная реакция.* Субстанция дает характерную реакцию на алюминий. (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

pH. Не более 10,0 (водная суспензия 1:25, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Карбонаты. К 0,2 г субстанции прибавляют 10 мл воды, нагревают до кипения и фильтруют. При прибавлении к фильтрату 2 капель 0,1 %

раствора фенолфталеина может появиться розовое окрашивание, которое должно исчезнуть от прибавления не более 0,1 мл 0,1 М раствора соляной кислоты.

Хлориды. Не более 0,05 % (ОФС «Хлориды»). 0,4 г субстанции растворяют в 10 мл азотной кислоты разведенной 12,5 %, доводят водой до 100,0 мл и фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.

Сульфаты. Не более 0,05 % (ОФС «Сульфаты»). 1 г субстанции растворяют при нагревании в 30 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %, по охлаждении доводят водой до 50,0 мл и фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.

Железо. Не более 0,03 % (ОФС «Железо»). 1 г субстанции растворяют при нагревании в 30 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %, по охлаждении доводят водой до 50,0 мл и фильтруют. Для определения используют 5 мл фильтрата доведенного водой до 10,0 мл.

Аммиак. Не более 0,01 % (ОФС «Аммиак»). 1 г субстанции растворяют при нагревании в 30 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %, после охлаждения доводят водой до 50,0 мл и фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжелые металлы», метод 2, с использованием эталонного раствора 1. 0,5 г субстанции растворяют при нагревании в 5 мл уксусной кислоты, доводят водой до 10,0 мл и фильтруют.

Мышьяк. Не более 0,0001 % (ОФС «Мышьяк»). Для определения используют 0,5 г субстанции.

***Бактериальные эндотоксины.** Не более 5 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Количественное определение. Около 2 г (точная навеска) субстанции растворяют при нагревании в 15 мл хлористоводородной кислоты концентрированной. После охлаждения доводят объем раствора водой до 500,0 мл. К 20,0 мл полученного раствора прибавляют 25,0 мл 0,05 М раствора натрия эдетата и 20,0 мл ацетатного буферного раствора pH 4,5. Нагревают до кипения и выдерживают в течение 5 мин. После охлаждения прибавляют 50 мл спирта 95 % и 2 мл 0,05 % раствора дитизона. Титруют 0,05 М раствором цинка сульфата до ярко-розового окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора натрия эдетата соответствует 3,900 мг алюминия гидроксида $Al(OH)_3$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке.

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

ОФС.1.2.2.0001.15 Общие реакции на подлинность

Натрий

- А. К 2 мл раствора натриевой соли (7 – 10 мг натрий-иона) прибавляют 2 мл калия карбоната раствора 15 % и нагревают до кипения; осадок не образуется. К раствору прибавляют 4 мл раствора калия пироантимоната и нагревают до кипения. Охлаждают в ледяной воде и при необходимости протирают внутренние стенки пробирки стеклянной палочкой; образуется плотный осадок белого цвета.
- Б. Соль натрия, смоченная хлористоводородной кислотой 25 % и внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в желтый цвет.

Алюминий

- А. Около 15 мг лекарственного средства растворяют в 2 мл воды. К полученному раствору или к 2 мл раствора, приготовленного как указано в фармакопейной статье, прибавляют 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и 0,5 мл реактива тиацетамида; осадок не образуется. Затем по каплям прибавляют натрия гидроксида раствор 8,5 %; образуется гелеобразный белый осадок, растворимый при последующем прибавлении натрия гидроксида раствора 8,5 %. Постепенно прибавляют аммония хлорида раствор 10 %; снова образуется гелеобразный белый осадок.

Фосфаты

- А. К 1 мл раствора фосфата (10 – 30 мг фосфат-иона), нейтрализованного до рН около 7,0, прибавляют несколько капель серебра нитрата раствора 2 %; образуется желтый осадок, растворимый в азотной кислоте разведенной 16 % и аммиака растворе 10 %.
- Б. К 1 мл раствора фосфата (10 – 30 мг фосфат-иона) прибавляют 1 мл аммония хлорида раствора 10 %, 1 мл аммиака раствора 10 % и 0,5 мл магния сульфата раствора 10 %; образуется белый кристаллический осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах.
- В. К 1 мл раствора фосфата (10 – 30 мг фосфат-иона) в азотной кислоте разведенной 16 % прибавляют 2 мл аммония молибдата раствора 10 % и нагревают; образуется желтый кристаллический осадок, растворимый в аммиака растворе 10 %.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Растворимость
Взамен ГФ XII, ч.1,

ОФС.1.2.1.0005.15
ОФС 42-0049-07

Испытание растворимости, если нет других указаний в фармакопейной статье, следует проводить при температуре $(20 \pm 2) ^\circ\text{C}$.

Если растворимость является показателем чистоты вещества, то в фармакопейной статье должны быть представлены конкретные количественные соотношения вещества и растворителей.

Рекомендуется использовать растворители разной полярности (обычно три); не рекомендуется использование легкокипящих и легковоспламеняющихся (например, диэтиловый эфир) или очень токсичных (например, бензол, метиленхлорид) растворителей.

Растворимость вещества (в пересчете на 1 г вещества) выражают в следующих терминах, приведенных в таблице.

Таблица

**Обозначения растворимости фармацевтических субстанций и
вспомогательных веществ**

Термин	Примерное количество растворителя (мл), необходимое для растворения 1 г вещества
Очень легко растворим	до 1 включительно
Легко растворим	от 1 до 10 включительно
Растворим	от 10 до 30 включительно
Умеренно растворим	от 30 до 100 включительно
Мало растворим	от 100 до 1000 включительно
Очень мало растворим	от 1000 до 10 000 включительно
Практически нерастворим	более 10 000

Вещество считают растворившимся, если в растворе при наблюдении в проходящем свете не обнаруживаются частицы вещества. В растворе могут

присутствовать следовые количества физических примесей, например, таких как волокна фильтровальной бумаги.

Методика определения растворимости

К навеске растертого в тонкий порошок вещества прибавляют отмеренное количество растворителя и непрерывно встряхивают в течение 10 мин при $(20 \pm 2) ^\circ\text{C}$.

Для медленно растворимых веществ, требующих для своего растворения более 10 мин, допускается нагревание на водяной бане до $30 ^\circ\text{C}$. Наблюдение производят после охлаждения раствора до комнатной температуры и энергичного встряхивания в течение 1 – 2 мин.

Условия растворения медленно растворимых веществ указывают в фармакопейных статьях.

Для веществ с неизвестной растворимостью испытание проводят по следующей методике.

К 1,0 г растертого вещества прибавляют 1,0 мл растворителя и проводят растворение, как описано выше. Если вещество полностью растворилось, оно очень легко растворимо.

Если вещество растворилось не полностью, то к 100 мг растертого вещества прибавляют 1,0 мл растворителя и проводят растворение, как описано выше. Если вещество полностью растворилось, оно легко растворимо.

Если вещество растворилось не полностью, то добавляют 2,0 мл растворителя и продолжают растворение. Если вещество полностью растворилось, оно растворимо.

Если вещество растворилось не полностью, то добавляют 7,0 мл растворителя и продолжают растворение. Если вещество полностью растворилось, оно умеренно растворимо.

Если вещество растворилось не полностью, то к 10 мг растертого вещества прибавляют 10,0 мл растворителя и проводят растворение, как описано выше. Если вещество полностью растворилось, оно мало растворимо.

Если вещество растворилось не полностью, то к 10 мг растертого вещества прибавляют 100 мл растворителя и проводят растворение, как описано выше. Если вещество полностью растворилось, оно очень мало растворимо.

Если вещество не растворилось, оно практически нерастворимо в данном растворителе.

Для веществ с известной растворимостью испытание проводят по описанной выше методике, но только для крайних значений, относящихся к указанному термину. Например, если вещество растворимо, то 100 мг

растертого вещества не должны растворяться в 1,0 мл растворителя, но должны раствориться полностью в 3,0 мл растворителя.