

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
"Приволжский исследовательский медицинский университет"
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра фармацевтической химии и фармакогнозии

**Методики экспресс-анализа
лекарственных средств,
изготавливаемых в аптеках**

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Нижний Новгород
2018

УДК 615.014:615.12

ББК 52.81

М-482

СОСТАВИТЕЛИ:

Мельникова Нина Борисовна – д.х.н., профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Жильцова Ольга Евгеньевна – к.х.н., доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Большакова Анастасия Евгеньевна – к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

Кононова Светлана Владимировна – д.фарм.н., профессор, заведующий кафедрой управления и экономики фармации и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Спицкая Ирина Вячеславовна – к.фарм.н., директор Государственного автономного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Нижегородский областной центр по контролю качества и сертификации лекарственных средств»

М-482 Мельникова Н.Б., Жильцова О.Е., Большакова А.Е.
Методики экспресс-анализа лекарственных средств,
изготавливаемых в аптеках : учебное пособие. – Нижний Новгород:
Изд-во «ПИМУ», 2018. – 108 с.

Учебно-методические рекомендации к практическим занятиям содержат теоретическое обоснование тем, указания к практическим занятиям, тестовые задания и ситуационные задачи для самостоятельного решения, справочные таблицы и рекомендуемую литературу. Предназначено для студентов фармацевтического факультета.

Утверждено и рекомендовано к изданию цикловой методической комиссией по фармацевтическим дисциплинам (протокол № _ от « » _____ 2018 г.) и центральным методическим советом ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (протокол № _ от « » _____ 2018 г.)

© Мельникова Н.Б., Жильцова О.Е., Большакова А.Е., 2018

© Приволжский исследовательский медицинский университет, 2018

ISBN

СОДЕРЖАНИЕ

Общие положения организации контроля качества.....	6
Экспресс-анализ и методы химического контроля лекарственных средств.....	9
<i>Количественное определение лекарственных веществ в лекарственных средствах аптечного изготовления.....</i>	<i>12</i>
Расчеты при количественном определении веществ титриметрическими методами.....	13
Вычисления при прямом методе титрования.....	13
Вычисления при обратном методе титрования.....	19
Вычисления при проведении контрольного опыта в прямом и обратном методах титрования.....	22
Расчеты при титровании лекарственных средств, состоящих из близких по свойствам лекарственных веществ.....	24
Расчеты расхода титрованного раствора.....	30
Расчет навески лекарственного средства при титровании....	33
Использование средне ориентировочного титра для расчета содержания лекарственных веществ в многокомпонентных лекарственных средствах.....	34
Использование условного титра для расчетов содержания лекарственных веществ в многокомпонентных лекарственных средствах.....	36
Расчеты при количественном определении лекарственных веществ рефрактометрическим методом.....	38
Определение концентрации вещества в растворе.....	38
Количественное определение некоторых лекарственных форм с применением метода рефрактометрии.....	42
Самостоятельная подготовка студентов к занятию.....	50
Практические занятия.....	51
Занятие №1. Применение титриметрии и рефрактометрии в анализе концентрированных растворов.....	51
Занятие №2. Анализ препаратов аптечного изготовления.....	60
Занятие №3. Средний и условный титр в анализе препаратов аптечного изготовления.....	70
Занятие №4. Контроль качества мазей.....	81
Занятие №5. Учебная исследовательская работа по теме «Контроль качества лекарственных средств, изготовленных в аптеке».....	86
Тестовые задания для самостоятельного решения.....	91
Приложения.....	
Приложение 1. Пример проведения внутриаптечного контроля качества лекарственных средств.....	98
Приложение 2. Инструкция по оценке качества лекарственных средств, изготовленных в аптеках. Нормы отклонений, допустимые	

при изготовлении лекарств в аптеках.....	102
Приложение 3. Характеристика некоторых концентрированных растворов, применяемых в изготовлении лекарственных средств.....	105
Приложение 4. Журналы регистрации результатов контроля....	106
Ответы на тестовые задания	107
Список литературы.....	108

Список сокращений

ГФ – Государственная фармакопея

ЛВ – лекарственное вещество

ЛП – лекарственный препарат

ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение

ЛС – лекарственное средство

ЛФ – лекарственная форма

Н.О. – нормы отклонения

НД – нормативные документы

ППК – паспорт письменного контроля

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ ОРГАНИЗАЦИИ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА

Все лекарственные средства (ЛС), изготовленные в аптеках (в том числе гомеопатические) по индивидуальным рецептам или требованиям лечебных организаций, в виде внутриаптечной заготовки, фасовки, а также концентраты и полуфабрикаты должны отвечать требованиям качества.

Контроль качества ЛС, изготавливаемых в аптеке (внутриаптечный контроль) – это комплекс мероприятий, направленных на своевременное предупреждение и выявление ошибок, неточностей, возникающих при изготовлении, оформлении и отпуске лекарств.

Внутриаптечный контроль включает в себя следующие виды контроля: письменный, органолептический и контроль при отпуске (проводятся *обязательно*); опросный и физический (проводятся *выборочно*), химический (проводится *в соответствии с требованием*).

Провизору – аналитику необходимо владеть всеми видами внутриаптечного контроля в соответствии с нормативными документами (НД), имеющими характер инструкций и приказов МЗ РФ, действующими на территории России в настоящее время.



Нормативные документы устанавливают: инструкции по контролю качества ЛС, изготавливаемых в аптеках; сроки годности, условия хранения и режима стерилизации ЛС, изготавливаемых в аптеках; типовые профессионально – должностные требования к провизору, занятому контролем качества ЛС, изготавливаемых в аптеках, нормы допустимых отклонений при изготовлении лекарств; инструкции по изготовлению в аптеках жидких лекарственных форм (ЛФ); инструкций по санитарному режиму аптечных учреждений.

Виды контроля

1. Приемочный контроль заключается в проверке поступающих в аптеку ЛС на соответствие требованиям по показателям «Описание», «Упаковка», «Маркировка», в проверке правильности оформления счетов, а также наличия сертификатов качества и других документов.

2. Письменный контроль заключается в проверке соответствия записей в паспорте письменного контроля (ППК), прописи в рецепте, правильности произведенных расчетов. Для инъекционных растворов проверяется запись в «Журнале регистрации

отдельных стадий изготовления инъекционных растворов». Для концентратов, полуфабрикатов, внутриаптечной заготовки и фасовки проверяется запись в «Журнале учета лабораторных и фасовочных работ».

3. Опросный контроль (применяется выборочно). При проведении контроля провизор-технолог называет первое, входящее в ЛФ вещество, а в сложных ЛФ - указывает также и его количество, после чего фармацевт называет все взятые им ингредиенты и их количества.

4. Органолептический контроль заключается в проверке внешнего вида ЛФ, цвета, запаха, однородности смешения, отсутствия механических включений (в жидких ЛФ). На вкус проверяются выборочно ЛФ, предназначенные для детей.

Однородность порошков, гомеопатических тритураций, мазей, пилуль, суппозиторий проверяется в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи (ГФ) и НД. Проверка осуществляется выборочно у каждого фармацевта в течение рабочего дня с учетом различных видов ЛФ.

5. Физический контроль заключается в оценке определения общей массы или объема ЛФ, количества и массы отдельных доз (не менее трех доз), входящих в данную ЛФ, а также качества укупорки.

6. Химический контроль заключается в оценке качества изготовления ЛС по показателям: "Подлинность", "Испытания на чистоту и допустимые пределы примесей" (качественный анализ) и "Количественное определение" (количественный анализ) ЛВ, входящих в его состав.

Обязательно качественному анализу подвергаются:

✓ вода очищенная – ежедневно, на отсутствие хлоридов, сульфатов и солей кальция;

✓ вода для изготовления стерильных растворов – на отсутствие хлоридов, сульфатов, солей кальция, восстанавливающих веществ, солей аммония и диоксида углерода в соответствии с требованиями действующей ГФ. Результаты анализов заносятся в **Журнал регистрации результатов контроля: «Воды очищенной», «Воды для инъекций»;**

✓ все ЛС, концентраты и полуфабрикаты (в том числе гомеопатические), поступающие из помещений хранения в ассистентскую комнату;

✓ концентраты, полуфабрикаты и жидкие ЛС в бюреточной установке и в штангласах с пипетками в ассистентской комнате при заполнении. Результаты анализов заносят в **Журнал регистрации результатов контроля лекарственных средств на подлинность.**

Выборочно качественному анализу подвергаются:

✓ ЛФ, изготовленные по индивидуальным рецептам и требованиям лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ), у каждого фармацевта, в течение рабочего дня, не менее 10% от общего количества изготовленных ЛФ.

Обязательно качественному и количественному анализу (полный химический контроль) подвергаются:

✓ все растворы для инъекций и инфузий до стерилизации, включая определение рН изотонирующих и стабилизирующих веществ;

✓ все растворы для инъекций и инфузий после стерилизации на величину рН, подлинность и количественное содержание действующих веществ (отбирается один флакон);

✓ стерильные растворы для наружного применения;

✓ глазные капли и мази, содержащие наркотические и ядовитые вещества (изотонирующие и стабилизирующие вещества определяются до стерилизации);

✓ все ЛФ для новорожденных детей;

✓ растворы атропина сульфата, кислоты хлористоводородной (для внутреннего употребления), растворы ртути дихлорида и серебра нитрата;

✓ все концентраты, полуфабрикаты, тритурации, в том числе жидкие гомеопатические разведения ЛВ и их тритурации до третьего десятичного разведения;

✓ вся внутриаптечная заготовка ЛС (каждая серия);

✓ стабилизаторы, применяемые при изготовлении растворов для инъекций, и буферные растворы, применяемые при изготовлении глазных капель;

✓ концентрация спирта этилового при разведении в аптеке, а в случае необходимости – при приеме со склада;

✓ концентрация спирта этилового в водно-спиртовом гомеопатических растворах и каплях (каждая серия);

✓ гомеопатические гранулы – на распадаемость (каждая серия) в соответствии с требованиями действующих НД.

Выборочно качественному и количественному анализу (полный химический контроль) подвергаются:

✓ ЛФ, изготовленные в аптеке по индивидуальным рецептам или требованиям ЛПУ в количестве не менее трех, при работе в одну смену, с учетом всех видов ЛФ.

7. Контроль при отпуске включает проверку правильности упаковки, оформления, соответствия доз возрасту больного.

ЭКСПРЕСС-АНАЛИЗ И МЕТОДЫ ХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Выполнение качественного и количественного анализа препаратов в условиях аптеки осуществляется методами экспресс-анализа. **Задачами методов экспресс-анализа** является проведение анализа, используя минимальное количество препарата, реактивов, времени при требуемой точности анализа, с целью исключения необходимости повторного изготовления проверенной ЛФ для больного.

Особенности экспресс-анализа

Характерная особенность экспресс-анализа - возможность проведения анализа без изъятия изготовленного лекарства.

Определение подлинности неорганических ЛС сводится к идентификации катионов и анионов. При анализе органических ЛС используют анализ по функциональным группам, а так же групповые и специфические реакции.

Для установления подлинности многокомпонентных смесей возможно применение тонкослойной и бумажной хроматографии. Достоверность определения повышается при использовании при этом стандартных образцов состава.

При проведении реакций подлинности руководствуются следующими требованиями:

1. Используют наиболее специфические, чувствительные реакции, отдавая предпочтение цветным капельным реакциям, флуоресцентным реакциям, реакциям осаждения.

2. Учитывают поведение веществ при нагревании.

3. Берут минимальную массу навески ЛФ, с учетом предела обнаружения анализируемого вещества, и, соответственно, минимальной концентрации, ниже которой реакция уже не дает

положительных результатов. Для качественных испытаний берут от 0,001 до 0,01 г порошка или 1—5 капель раствора.

4. Реакции проводят в пробирках, на стеклах, на керамических пластинках (белых или черных), в фарфоровых чашках, на фильтровальной бумаге. На фильтровальной бумаге проводят реакции, в результате которых образуются окрашенные соединения, если при этом не требуется применение концентрированных кислот или оснований. Для выполнения реакций исследуемое вещество набирают пипеткой с оттянутым концом и прикасаются им к фильтровальной бумаге. Тем же методом наносят реактив в центр полученного пятна или рядом с ним. В месте контакта реагирующих веществ образуется ожидаемое окрашивание.

5. Реакции, в результате которых образуются осадки белого цвета, выполняют на часовых или предметных стеклах, помещенных на темную поверхность.

6. Реакции с концентрированными кислотами и основаниями проводят в фарфоровых лодочках.

7. Реакции, протекающие с выделением газообразных веществ, проводят с использованием реактивных бумажек (пропитанных ацетатом свинца, реактивом Несслера, лакмоидом и др.).

Для количественного определения веществ в ЛФ используют титриметрические методы и некоторые физико-химические методы.

При титровании применяют методики, исключаящие, как правило, длительную предварительную подготовку объектов анализа и применение сложных приборов.

Общие требования к проведению количественного определения ЛВ:

1. Массу навески или объем ЛФ для анализа берут из такого расчета, чтобы на титрование каждого вещества расходовалось *не менее 1 мл и не более 3—5 мл титрованного раствора.*

2. В зависимости от прописанной дозы вещества и массы навески для анализа используют титрованные растворы различной молярной концентрации (0,01; 0,02; 0,05; 0,1 моль/л).

3. Титрование проводят из микробюреток с ценой деления 0,02 мл, полумикробюреток и градуированных пипеток на 2,5 и 10 мл с делениями 0,05 мл.

4. При исследовании жидких ЛФ для количественного определения чаще берут 1 - 2 мл исследуемого раствора.

5. При высоких концентрациях ЛВ, когда расход титрованного раствора большой, проводят разведение в 5 – 10 раз, используя 5 – 10 мл ЛС и мерные колбы вместимостью 50 – 100 мл (микстуры с концентрацией исследуемого вещества не выше 3 – 4% разведению не подлежат).

6. Необходимые объемы отмеривают при помощи пипеток с ценой деления 0,02 мл (1 и 2 мл); 0,05 мл (5 мл) или 0,1 мл (10 мл).

7. Навески для анализа порошков берут с расчетом, чтобы *на титрование расходовалось 1 – 2 мл титранта*.

8. Массу навески мази или суппозиториев откладывают на заранее тарированной пергаментной бумаге и используют для анализа вместе с ней, помещая в колбу для титрования. Массы навесок (порошков от 0,05 г до 0,15 г: мазей, суппозиториев — около 0,5 г) отвешивают на ручных аптечных весах (с точностью до 0,01 г).

9. Титрование проводят в пробирках, колбах емкостью до 50 мл, пенициллиновых флаконах. Разведение анализируемых растворов проводят в мерных цилиндрах или колбах.

К числу **достоинств метода экспресс-анализа** следует отнести простоту и быстроту анализа, и уменьшение расхода ЛС и реактивов.

Для оценки качества применяют два термина: **«удовлетворяет»** и **«не удовлетворяет»**. Для определения характера

неудовлетворительности изготовленных лекарств установлена следующая дифференциация:

- ✓ неудовлетворительность по физическим свойствам;
- ✓ неудовлетворительность по подлинности;
- ✓ неудовлетворительность по общей массе (объему) лекарственного средства и отдельных доз;
- ✓ неудовлетворительность по массе отдельных ингредиентов.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ

Количественное определение ЛВ в ЛС в условиях аптеки проводят, как правило, титриметрическими или физико-химическими методами (рефрактометрия, поляриметрия, фотоэлектродиметрия).

Большинство известных методов титриметрии: ацидиметрия, алкалометрия, перманганатометрия, йодометрия, броматометрия, йодато- и йодхлориметрия, аргентометрия, нитритометрия, комплексонометрия нашли широкое применение в практике анализа ЛС в условиях аптеки.

Из физико-химических методов наибольшую распространенность приобрел метод рефрактометрии, как наиболее простой и нетрудоемкий. Фотоколориметрия и поляриметрия используются гораздо реже.

Особое внимание в количественном анализе уделяется многокомпонентным ЛС. Сложности количественного анализа таких ЛС возникают при наличии в молекуле одинаковых функциональных групп, которые определяются одними и теми же методами. В связи с этим, необходимость правильного выбора метода количественного определения и условий его проведения (влияние на анализ

сопутствующих ингредиентов, рН среды ЛС, возможность аналогичного определения других компонентов ЛС) особенно важна.

Знание методик количественного определения и альтернативных вариантов позволяет решать столь сложные в практике аптечного анализа ЛС задачи.

1. РАСЧЕТЫ ПРИ КОЛИЧЕСТВЕННОМ ОПРЕДЕЛЕНИИ ВЕЩЕСТВ ТИТРИМЕТРИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ

Способ расчета концентрации (содержания) ЛВ в многокомпонентном ЛС зависит от варианта титрования (прямое, обратное, заместительное, титрование с контрольным опытом), применяемого в ходе анализа.

Концентрация ЛВ в ЛС рассчитывается в тех единицах, в каких данное ЛВ выписано в прописи: процентное содержание (%) или содержание в граммах (г).

1.1. Вычисления при прямом методе титрования

В случае прямого титрования определяемое ЛВ непосредственно вступает в реакцию с титрованным раствором (титрантом) и является титруемым веществом.

Основным уравнением для определения концентрации (С) ЛВ в процентах (массовых или массо-объемных) при использовании прямого метода титрования является уравнение:

$$C_{(\%) } = \frac{T \cdot V \cdot K \cdot 100}{a} \quad (1),$$

где V – объем титрованного раствора, (мл);

T – титр рабочего (титрованного) раствора по определяемому веществу, (г/мл);

K – поправочный коэффициент титрованного раствора;

a – навеска (г) или объем (мл) анализируемого ЛС.

$$\text{Концентрация, \%} = \frac{\text{Титр}(\text{г/мл}) \times \text{Объем}(\text{мл}) \times K \times 100}{\text{Навеска}(\text{г}) \text{ или } \text{объем}(\text{мл})}$$

Титр рабочего (титрованного) раствора (**A**) по определяемому веществу (**B**) рассчитывают по формуле:

$$T_{A/B}(\text{г/мл}) = \frac{C_A(\text{моль/л}) \times \mathcal{E}_B(\text{г/моль})}{1000} = \frac{C_A(\text{моль/л}) \times M.M._B(\text{г/моль}) \times f_{\text{экв}}}{1000} \quad (2),$$

где **C_A** – молярная концентрация титранта (моль/л);
Э_B – молярная масса эквивалента определяемого вещества (г/моль);
M.M._B – молекулярная масса определяемого вещества (г/моль);
f_{экв} – фактор эквивалентности определяемого вещества в химической реакции;
1000 – коэффициент перевода величины концентрации из размерности моль/л в размерность - моль/мл.



Титрованными растворами называются растворы точно известной концентрации, предназначенной для целей титриметрического анализа (ГФ РФ, изд. XII).

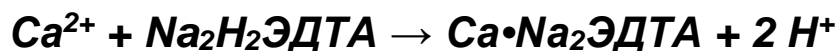
Титр титранта по определяемому веществу (T_{A/B}) – выраженная в граммах масса определяемого вещества, эквивалентная одному миллилитру титранта.

T_{A/B} вычисляют, исходя из молярности титранта с учетом стехиометрических коэффициентов уравнения химической реакции, протекающей при титровании, и молярных масс реагирующих веществ. Размерность титра – г/мл. Величина является постоянной для данного ЛВ, определяемого конкретным титруемым раствором.

Поправочный коэффициент титрованного раствора (K) – отношение реально полученной концентрации титрованного раствора к теоретически заданной.

Пример 1: В аналитический кабинет аптеки поступил Раствор кальция глюконата 3%. В ходе анализа было установлено, что на титрование 1 мл раствора израсходовалось 1,35 мл 0,05 моль/л раствора трилона Б. Какое фактическое содержание кальция глюконата в анализируемом растворе?

Химизм:



Решение: Определяемое вещество (**Б**) – кальция глюконат;

Титрованный раствор (титрант) (**А**) - 0,05 моль/л раствор трилона Б.

Титр 0,05 моль/л раствора трилона Б по кальция глюконату, рассчитываем по формуле (2):

$$T_{\text{ТрБ}/\text{СаГл}} = \frac{0,05 \times 448,4}{1000} = 0,02242 \text{ г / мл},$$

Принимая условно коэффициент титрованного раствора **К** равным 1, концентрация кальция глюконата в растворе, рассчитываемая по формуле (1) будет равна:

$$C_{(\%)} = \frac{0,02242 \cdot 1,35 \cdot 1 \cdot 100}{1} = 3,03\%$$

Заключение: Фактическая концентрация кальция глюконата в растворе соответствует 3,03%.

Расчет содержания ЛВ в граммах, проводят также по формуле (1), но в числителе вместо цифры 100 подставляют величину общей массы (г) или общего объема (мл) ЛС.

$$X_{(г)} = \frac{T \cdot V \cdot K \cdot P}{a} \quad (3),$$

где $X_{(г)}$ – содержание ЛВ в ЛС в граммах;

P – общий объем жидкого ЛС (мл) или общая масса твердого или мягкого ЛС (г).



Существуют различные виды лекарственных форм (ЛФ): **К твердым ЛФ относят** порошки (*Pulveres*), сборы (*Species*), твердые желатиновые капсулы (*Capsulae durae*), таблетки (*Tabulettae*), пилюли (*Pilulae*), гранулы (*Granulae*), драже (*Dragee*), карамели (*Caramel*) и пастилки, или трoше (*Trochisci*);

К жидким ЛФ — растворы (*Solutiones*), суспензии (*Suspensiones*), эмульсии (*Emulsa*), настои (*Inflisa*), отвары (*Decocta*), настойки (*Tincturae*), жидкие экстракты (*Extracta fluida*), линименты (*Unimenta*), жидкие пластыри или кожные клеи (*Emplastra*), микстуры (*Mixturae*) и капли (*Guttae*), а также соки свежих растений;

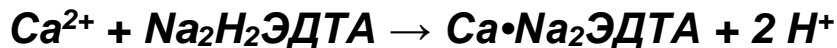
К мягким ЛФ — мази (*Unguenta*), пасты (*Pastae*), суппозитории ректальные, или свечи (*Suppositoria rectalia*), суппозитории вагинальные (*Suppositoria vaginalia*), палочки (*Bacilli*), капсулы мягкие, или эластичные (*Capsulae molles*, *Capsulae elasticae*), твердые пластыри (*Emplastra*) и др..

Пример 2: Для больного Н был приготовлен по прописи порошок состава:

Кислоты аскорбиновой 0,1 г
Кальция глюконата 0,25 г

При количественном определении кальция глюконата в ЛФ на 0,05 г порошка израсходовалось 1,60 мл 0,05 моль/л раствора трилона Б. Соответствует ли содержание кальция глюконата в порошке?

Химизм:



Решение: Определяемое вещество (**Б**) – глюконат кальция;
Титрованный раствор (титрант) (**А**) - 0,05 моль/л раствор трилона Б.

Титр 0,05 моль/л раствора трилона Б по кальция глюконату, рассчитываем по формуле (2):

$$T_{\text{ТрБ}/\text{СаГл}} = \frac{0,05 \times 448,4}{1000} = 0,02242 \text{ г / мл},$$

Общая масса порошка равна сумме входящих в его состав ингредиентов:

$$P = 0,1 + 0,25 = 0,35 \text{ г}$$

Принимая условно коэффициент титрованного раствора **К** равным 1, содержание кальция глюконата в растворе, рассчитываемое по формуле (3) будет равно:

$$X_{(г)} = \frac{0,02242 \cdot 1,6 \cdot 1 \cdot 0,35}{0,05} = 0,251 \text{ г}$$

Заключение о доброкачественности лекарственного средства дается на основании сопоставления результата анализа с

допустимыми нормами отклонения по действующим НД. Чаще всего рассчитывают отклонение от прописной массы в процентах.

Находим разность между прописной массой и фактической массой кальция глюконата:

$$0,25 - 0,251 = 0,001 \text{ г}$$

В процентном соотношении отклонение будет составлять:

$$\begin{array}{l} 0,25 \text{ г} \quad - 100\% \\ 0,001 \text{ г} \quad - x\% \end{array} \quad \rightarrow X = \frac{0,001 \cdot 100}{0,25} = 0,4\%$$

Для кальция глюконата отклонение в массе при прописной массе 0,25 г должно быть $\pm 8\%$ (см.приложение). Рассчитанное отклонение составляет +0,4%.

Заключение: ЛС соответствует требованиям прописи по содержанию кальция глюконата.

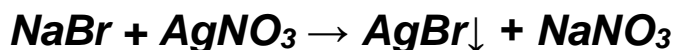
Пример 3: Сделать заключение о качестве ЛФ состава:

Кофеина – натрия бензоата 0,5 г

Раствора натрия бромида 2% - 200,0 мл

по содержанию в ней натрия бромида, если при анализе 2,00 мл ЛФ израсходовалось 3,75 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата.

Химизм:



Решение: $T = 0,01029$ г/мл, общий объем ЛФ – $P = 200,0$ мл. Принимая условно коэффициент титрованного раствора K равным 1, содержание натрия бромида равно:

$$X_{(e)} = \frac{0,01029 \cdot 3,75 \cdot 1 \cdot 200}{2} = 3,86\text{г}$$

В ЛС прописано натрия бромида 4 г (2x2), а найдено 3,86 г. Следовательно, отклонение составляет $4 - 3,86 = 0,14$ г. В процентном соотношении отклонение будет составлять:

$$\begin{array}{l} 4 \text{ г} \quad - 100\% \\ 0,14 \text{ г} \quad - x\% \end{array} \quad \rightarrow X = \frac{0,14 \cdot 100}{4} = 3,5\%$$

Для натрия бромида отклонение в массе при прописной массе 0,25 г должно быть $\pm 5\%$. Рассчитанное отклонение составляет -3,5%.

Заключение: ЛС соответствует требованиям прописи по содержанию натрия бромида.

В случае если на титрование ЛВ расходуется большой объем титрованного раствора, проводят разведение навески (объема) ЛС в мерной колбе с последующим отбором из нее пробы для выполнения анализа.

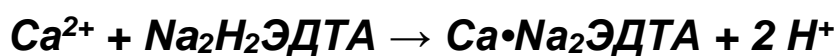
При разведении концентрация вещества (%) или его содержание в граммах будут вычисляться по формулам (1) и (3) с учетом поправки $\cdot \frac{V_{м.к.}}{V_a}$, где $V_{м.к.}$ – объем мерной колбы используемой для разведения (мл), V_a – объем разведенного раствора, взятого на анализ (мл).

$$C_{(\%) } = \frac{T \cdot V \cdot K \cdot 100}{a} \cdot \frac{V_{м.к.}}{V_a} \quad (4),$$

$$X_{(г)} = \frac{T \cdot V \cdot K \cdot P}{a} \cdot \frac{V_{м.к.}}{V_a} \quad (5),$$

Пример 4: Анализ концентрированного раствора кальция хлорида 10% проводился по методике: к 1,00 мл раствора прибавляли пипеткой точно 9,00 мл воды. К 2,00 мл полученного раствора прибавляли 5 мл воды, 5 мл аммиачного буферного раствора, 0,05 г индикаторной смеси кислотного хром-темно-синего и титровали 0,05 моль/л раствором трилона Б до сине-фиолетового окрашивания. В результате анализа было установлено, что на титрование расходуется 1,83 мл титрованного раствора. Каково фактическое содержание кальция хлорида в растворе?

Химизм:



Решение: Анализ проводился с разведением исходного раствора. Для разведения брали объем (a) – 1 мл, объем разведения составил - $V_{м.к.} = 1,00$ мл (раствора $CaCl_2$) + 9,00 мл (воды) = 10 мл; объем разведенного раствора, используемый для титрования - $V_a = 2,00$ мл; $T = 0,01029$ г/мл.

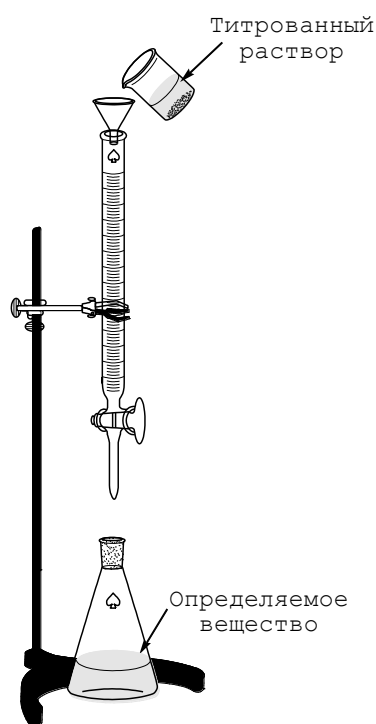
Принимая условно коэффициент титрованного растворов K равным 1, концентрация кальция хлорида в растворе составила:

$$C_{(\%) } = \frac{0,01095 \cdot 1,83 \cdot 1 \cdot 100}{1} \cdot \frac{10}{2} = 10,02\%$$

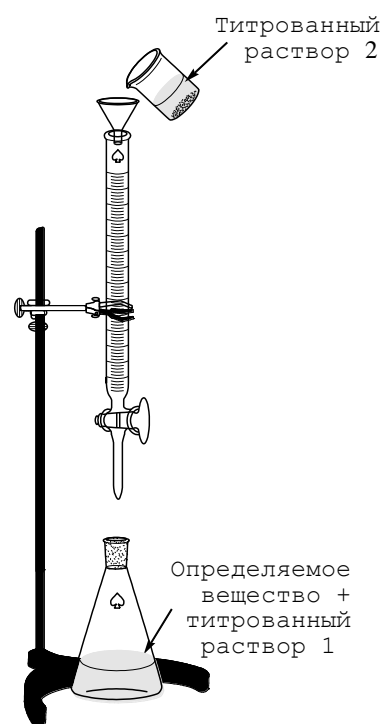
Заключение: Концентрация кальция хлорида в растворе соответствует 10,02%

1.2. Вычисления при обратном методе титрования

Проведение количественного определения методом обратного титрования предполагает использование двух титрованных растворов. К массе навески или объему ЛС добавляется титрованный раствор, вступающий в реакцию с определяемым веществом. Титрованный раствор добавляется в количестве большем, чем этого требуют условия реакции. Избыток впоследствии оттитровывают вторым титрованным раствором. В данном случае титруемым веществом является титрованный раствор, добавляемый в избытке, а титрантом второй раствор, которым проводят непосредственное титрование. Количество определяемого вещества находят по разности титрованных растворов.



Прямой метод титрования



Обратный метод титрования

Основным уравнением для определения концентрации (С) ЛВ в процентах (массовых или массо-объемных) при использовании обратного метода титрования (титрования по избытку) является уравнение:

$$C_{(\%)} = \frac{T \cdot (V_1 \cdot K_1 - V_2 \cdot K_2) \cdot 100}{a} \quad (6),$$

где V_1 и V_2 - объемы титрованных растворов (в мл);
 K_1 и K_2 – соответствующие поправочные коэффициенты.

Различия прямого и обратного титрования

	Прямое титрование	Обратное титрование
Реакция	$A+B=C$	$A+B=C$ $A(\text{избыток})+D=E$
Определяемое вещество	B	B
Титруемое вещество	B	A
Титрант	A	D



Метод обратного титрования применяют в тех случаях, когда реакция определяемого иона с титрованным раствором протекает до конца только при избытке в растворе реактива, содержащегося в титрованном растворе, и, таким образом, непосредственное титрование неприменимо. Кроме того, метод применяется, когда прямое титрование невозможно, поскольку для определяемого катиона нет подходящего индикатора или комплексообразование протекает слишком медленно.



Все ранее рассмотренные для прямого титрования формулы определения концентрации (массы) ЛВ в ЛС, в том числе и при проведении анализа с разведением, справедливы и для расчетов при проведении обратного титрования.

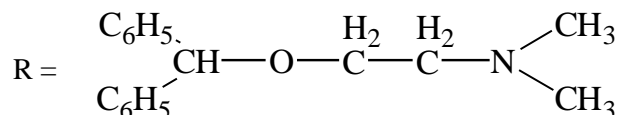
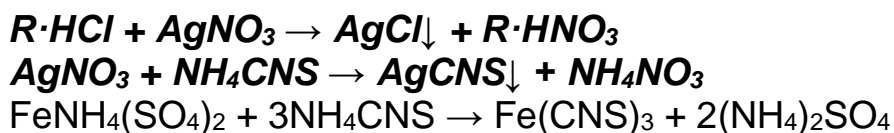
Пример 5: Количественное определение димедрола в лекарственной форме состава:

*Дифенгидрамина гидрохлорида (димедрола) 0,5 г
 Кислоты аскорбиновой 1,0 г
 Воды 100 мл*

проводят по следующей методике: К 2,00 мл раствора прибавляют 5 – 6 мл раствора железоаммониевых квасцов, 2 мл разведенной

азотной кислоты, 3,00 мл 0,02 моль/л раствора серебра нитрата и избыток серебра нитрата оттитровывают 0,02 моль/л раствором аммония роданида до желто-розоватого окрашивания. В результате анализа было установлено, что на титрование расходуется 1,30 мл титрованного раствора. Соответствует ли содержание димедрола заявленному в прописи?

Химизм:



Решение: Методика анализа соответствует обратному титрованию. Определяемое вещество – димедрол, Титруемое вещество – избыток 0,02 моль/л раствора серебра нитрата (первый титрованный раствор), титрант - 0,02 моль/л раствор аммония роданида (второй титрованный раствор).

Титр титрованного раствора по определяемому веществу определяют по реакции определяемого вещества (димедрола) и вступающего с ним в реакцию первого титрованного раствора (серебра нитрата).

$$T_{\frac{AgNO_3}{\text{Димедрол}}} = \frac{0,02 \times 291,82}{1000} = 0,005836 \text{ г / мл},$$

Принимая условно коэффициенты титрованных растворов K равными 1, общий объем ЛФ $P = 100$ мл, получаем:

$$X_2 = \frac{0,005836 \cdot (3,00 \cdot 1 - 1,30 \cdot 1) \cdot 100}{2} = 0,496 \text{ г}$$

В ЛС прописано димедрола 0,5 г, а найдено 0,496 г. Следовательно, отклонение составляет $0,5 - 0,496 = 0,004$ г. В процентном соотношении отклонение будет составлять:

$$\begin{array}{l} 0,5 \text{ г} \quad - 100\% \\ 0,004 \text{ г} \quad - x\% \end{array} \quad \rightarrow X = \frac{0,004 \cdot 100}{0,5} = 0,8\%$$

Для димедрола отклонение в массе при прописной массе 0,5 г должно быть $\pm 8\%$. Рассчитанное отклонение составляет $-0,8\%$.

Заключение: ЛС соответствует требованиям прописи по содержанию димедрола.

1.3. Вычисления при проведении контрольного опыта в прямом и обратном методе титрования

Количественный анализ в условиях аптеки иногда сопряжен с проведением контрольного опыта, как при прямом, так и при обратном методах титрования.

Контрольный опыт проводится с теми же количествами реактивов и в тех же условиях, но без определяемого вещества.

В случае **прямого титрования** с проведением контрольного опыта концентрация (С) ЛВ в процентах рассчитывается по формуле:

$$C_{(\%) } = \frac{T \cdot (V_0 - V_K) \cdot K \cdot 100}{a} \quad (7),$$

где V_0 и V_K - объемы титрованного раствора, пошедшего на опыт и контрольный опыт, соответственно.

В **обратном титровании** с контрольным опытом для расчета используют формулу (8):

$$C_{(\%) } = \frac{T \cdot (V_K - V_0) \cdot K \cdot 100}{a} \quad (8),$$

При контрольном опыте в прямом титровании $V_K < V_0$,
а при обратном методе титрования $V_K > V_0$



Контрольный опыт в случае **прямого титрования** проводят при:

- алкалометрическом титровании веществ в мазах (контрольный опыт проводится с мазовой основой, обладающей собственной кислотностью);
- алкалометрическом титровании некоторых веществ для определения количества титранта, израсходованного на нейтрализацию используемых растворителей и реактивов (спирт, ацетон);
- комплексонометрическом титровании в малых количествах солей Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} 0,01 моль/л раствором трилона Б;

- нитритометрическом определении малых количеств лекарственных веществ 0,02 моль/л раствором натрия нитрита с использованием внутренних индикаторов (например, тропеолина 00 в смеси с метиленовым синим), так как некоторое количество титранта расходуется на нитрозирование тропеолина 00 в точке эквивалентности;

- ацидиметрическом титровании некоторых веществ (калия или натрия ацетат, натрия бензоат) с целью сравнения перехода окраски индикатора в точке эквивалентности в анализируемом и контрольном растворах (в этом случае количество титрованного раствора, израсходованное в контрольном опыте в расчетах не учитывается).

В случае **обратного титрования** контрольный опыт проводят при йодометрическом, броматометрическом, йодхлорметрическом и перманганатометрическом методах.



Все ранее рассмотренные для прямого и обратного титрования формулы определения концентрации (массы) ЛВ в ЛФ, в том числе и при проведении анализа с разведением справедливы и для расчетов при проведении контрольного опыта.

Пример 6: Количественное определение бензилпенициллина калиевой соли в лекарственной форме состава:

*Бензилпенициллина калиевой соли 100 000 ЕД
Раствора натрия хлорида 0,9% 10 мл*

проводят по следующей методике: 1,00 мл раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объем до метки фосфатным буферным раствором с рН 6,0 (раствор А). 5 мл полученного раствора переносят в колбу с притертой пробкой, прибавляют 2,00 мл 1 моль/л раствора натрия гидроксида и оставляют на 15 мин. Затем добавляют 2,40 мл 1 моль/л раствора хлористоводородной кислоты и 10 мл 0,01 моль/л раствора йода. Избыток йода оттитровывают 0,01 моль/л раствором натрия тиосульфата (V_0).

Параллельно проводят контрольный опыт: к 5 мл раствора А прибавляют 0,4 мл 1 моль/л раствора хлористоводородной кислоты и 10 мл 0,01 моль/л раствора йода. Избыток йода оттитровывают 0,01 моль/л раствором натрия тиосульфата (V_k).

Решение: Если рассматривать методику титрования, то можно выделить следующее: титрование – обратное, в результате анализа используемый объем ЛФ подвергается разведению, параллельно при титровании ЛВ проводят контрольный опыт.

$$X_{(z)} = \frac{T \cdot (V_k - V_o) \cdot K \cdot P}{a} \cdot \frac{V_{м.к}}{V_a}$$

$$T_{J_2 / \text{БП-К}} = 0,0004139 \text{ г / мл}$$

P = 10 мл, **V_{м.к}** = 25 мл, **V_a** = 5 мл, принимая условно коэффициент титрованного раствора **K** равным 1, формула для расчета содержания бензилпенициллина калиевой соли будет выглядеть следующим образом:

$$X_{(z)} = \frac{0,0004139 \cdot (V_k - V_o) \cdot K \cdot 10}{1} \cdot \frac{25}{5}$$

Многокомпонентные ЛС состоящие их ЛВ, которые возможно определить независимо друг от друга, титруют принятыми для них методами и их содержание рассчитывают по приведенным в **п.п. 1.1. – 1.3.** формулам.

1.4. Расчеты при титровании лекарственных средств, состоящих из близких по свойствам лекарственных веществ.

В ряде ЛС химическая структура ингредиентов не позволяет подобрать селективные методы для количественного определения каждого из них в отдельности: мешающие друг другу ингредиенты взаимодействуют с одними и теми же титрантами (например, галогениды гетероциклических азотистых оснований при совместном присутствии в ЛС). В этих случаях проводят суммарное титрование ЛВ наиболее простым и доступным методом, а затем подбирают методы, позволяющие провести раздельное титрование хотя бы некоторых из этих ингредиентов. В формулах расчета содержания суммарно титруемых ЛВ учитывается: разность объемов титрованных растворов, затраченных на суммарное и раздельное титрование ЛВ,

массы используемых навесок, факторы эквивалентности определяемых веществ, концентрации титрованных растворов.

В связи с этим, содержание ЛВ, титруемых отдельно, рассчитывают как было описано в *п.п. 1.1. – 1.3.*

Содержание ЛВ, которое невозможно определить селективно, рассчитывают по формуле.

$$X_{2(z)} = \frac{T_2 \cdot (V_2 \cdot K_2 - V_1 \cdot K_1) \cdot P}{a} \quad (9),$$

где V_1 и V_2 – соответственно объемы титрованных растворов, израсходованные на раздельное титрование одного из ЛВ и суммарное титрование обоих ЛВ,

K_1 и K_2 – поправочные коэффициенты соответствующих титрованных растворов.

Применение формулы (9) для расчетов содержания ЛВ при суммарном титровании возможно лишь в том случае, если суммарное и раздельное титрование ингредиентов проводится титрованными растворами равной концентрации, в одной и той же навеске (или равной навеске) и одинаковой молярной массе эквивалента одного из ингредиентов в используемых методах:

В зависимости от изменения условий суммарного и раздельного титрования основная формула расчета (9) будет претерпевать преобразования.

а) Если суммарное и раздельное титрование ЛВ проводится титрованным раствором разной концентрации, то необходимо провести перерасчет, для приведения титрованных растворов к одной концентрации.

$$X_{2(z)} = \frac{T_2 \cdot \left(V_2 \cdot K_2 - V_1 \cdot K_1 \cdot \frac{C_1}{C_2} \right) P}{a} \quad (9a),$$

где C_1 и C_2 – соответственно концентрация используемых титрованных растворов.

Пример 7: Анализируется ЛФ состава:

Раствора Кислоты борной 2% - 10,0 мл

Дифенгидрамина гидрохлорида (димедрола) 0,02 г

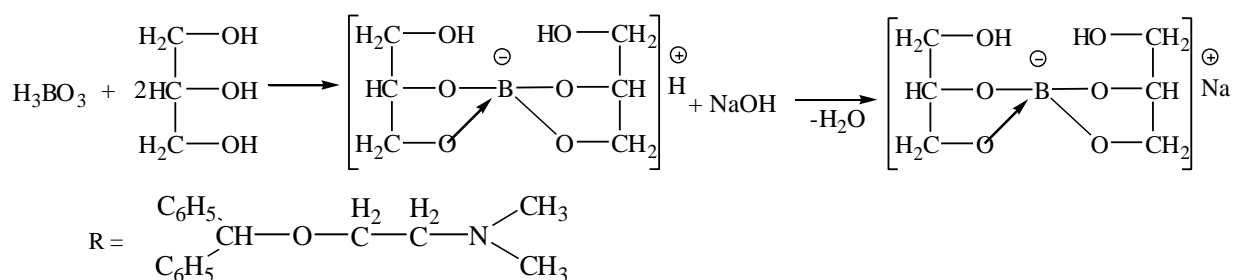
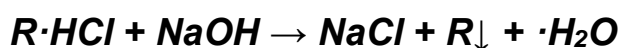
на титрование димедрола в 1,00 мл (a_1) глазных капель пошло 0,70 мл (V_1) 0,01 моль/л (C_1) раствора серебра нитрата $K_1 = 1,01$, на суммарное титрование димедрола и кислоты борной в 1,00 мл (a_2) глазных капель – 3,30 мл (V_2) 0,1 моль/л (C_2) раствора натрия гидроксида $K_2 = 1,02$.

Химизм:

Раздельное титрование:



Суммарное титрование:



Решение: Исходя из условий титрования $a_1 = a_2 = 1,00$ мл, молярные массы эквивалентов димедрола в аргентометрическом и алкалиметрическом титровании равны, отличаются лишь концентрации титрованных растворов серебра нитрата и гидроксида натрия $C_1=0,01$ моль/л, $C_2=0,1$ моль/л.

Содержание димедрола в ЛС находится по формуле (3).

$T_1=0,00292$ г/мл, $P=10$ мл, тогда:

$$X_{Дим(г)} = \frac{0,00292 \cdot 0,70 \cdot 1,01 \cdot 10}{1,00} = 0,0212$$

Содержание кислоты борной, исходя из условий титрования, будет рассчитываться по формуле с приведением концентраций к общему значению:

Титр титрованного раствора 0,1 моль/л гидроксида натрия по определяемому веществу – кислоте борной будет равен: $T_2=0,00618$ г/мл.

Общий объем ЛФ $P = 10$ мл., тогда используя формулу (9а)

получаем:

$$X_{BK(z)} = \frac{0,00618 \cdot \left(3,30 \cdot 1,02 - 0,70 \cdot 1,01 \cdot \frac{0,01}{0,1} \right) \cdot 10}{1,00} = 0,2z$$

Заключение: Содержанию димедрола в ЛС – 0,021 г; содержание борной кислоты – 0,2 г.

б) Если суммарное и раздельное титрование ЛВ проводится в разных навесках (анализируемых объемах ЛС), при равенстве концентрации титрованных растворов и величины эквивалентов, то содержание второго ЛВ рассчитывают по формуле с приведением навески к одной величине:

$$X_{2(z)} = \frac{T_2 \cdot \left(V_2 \cdot K_2 - V_1 \cdot K_1 \cdot \frac{a_2}{a_1} \right) \cdot P}{a_2} \quad (96),$$

где a_1 и a_2 – соответственно массы навесок (анализируемых объемов ЛФ), взятых для раздельного и суммарного титрования ингредиентов анализируемой формы (в г (мл)).

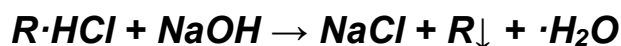
Пример 8: Методика анализа ЛФ состава:

*Раствора новокаина 2% - 100 мл
Калия иодида 3,0 г*

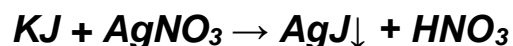
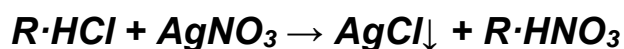
предполагает количественное определение новокаина путем титрования 1,00 мл микстуры 0,1 моль/л раствором гидроксида натрия, а суммарное определение новокаина и калия иодида титрованием 0,50 мл микстуры 0,1 моль/л раствором серебра нитрата.

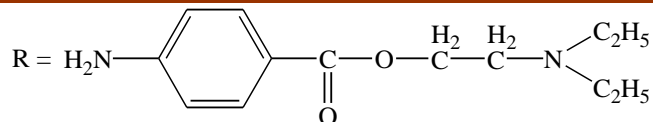
Химизм:

Раздельное титрование:



Суммарное титрование:





Решение: Исходя из условий титрования концентрации титрованных растворов равны, величины эквивалентов новокаина в алкалиметрическом и аргентометрическом методах титрования равны. Для анализа используются лишь различные по величине объемы ЛФ. $a_1 = 1,00$ мл, $a_2 = 0,50$ мл. Исходя из этого, содержание калия иодида будет находиться по формуле:

$$X_{2(\varepsilon)} = \frac{T_2 \cdot \left(V_2 \cdot K_2 - V_1 \cdot K_1 \cdot \frac{0,50 \text{ мл}}{1,00 \text{ мл}} \right) \cdot P}{0,50 \text{ мл}}$$

в) В случае проведения суммарного и отдельного титрование ЛВ в навесках разной величины и титрованными растворами разной концентрации проводится перерасчет для приведения массы навесок (анализируемых объемов ЛФ) и концентраций к равным величинам:

$$X_{2(\varepsilon)} = \frac{T_2 \cdot \left(V_2 \cdot K_2 - V_1 \cdot K_1 \cdot \frac{a_2}{a_1} \cdot \frac{C_1}{C_2} \right) \cdot P}{a_2} \quad (9\text{в}),$$

г) Для суммарного и отдельного титрования ЛВ часто используются методики в которых величины эквивалента одного из ЛВ различны, в таких случаях их приводят к одному значению эквивалента, используя в расчетах факторы эквивалентности ЛВ в реакциях титрования. Основная формула нахождения второго ЛВ будет выглядеть следующим образом:

$$X_{2(\varepsilon)} = \frac{T_2 \cdot \left(V_2 \cdot K_2 - V_1 \cdot K_1 \cdot \frac{f_1}{f_2} \right) \cdot P}{a} \quad (9\text{г}),$$

где f_1 и f_2 – соответственно факторы эквивалентности ЛВ, которое участвует как в отдельном, так и в суммарном титровании.

д) Существуют методики количественного определения ЛВ в многокомпонентных ЛС, в которых титрование проводится в разных навесках (объемах) различными титрованными растворами и величины эквивалентов ЛВ в титриметрических методах – различны, тогда в формуле необходимо ввести перерасчет на все различные величины:

$$X_{2(e)} = \frac{T_2 \cdot \left(V_2 \cdot K_2 - V_1 \cdot K_1 \cdot \frac{C_1}{C_2} \cdot \frac{a_2}{a_1} \cdot \frac{f_1}{f_2} \right) \cdot P}{a_2} \quad (9д),$$

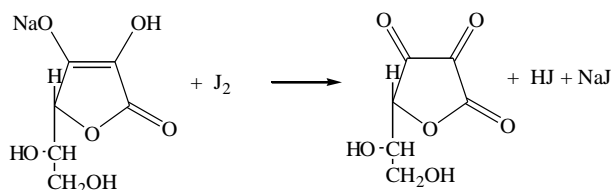
Пример 9: Рассчитайте содержание ингредиентов в лекарственной форме:

Кислоты аскорбиновой
Кислоты никотиновой по 0,1 г
Сахара 0,5 г

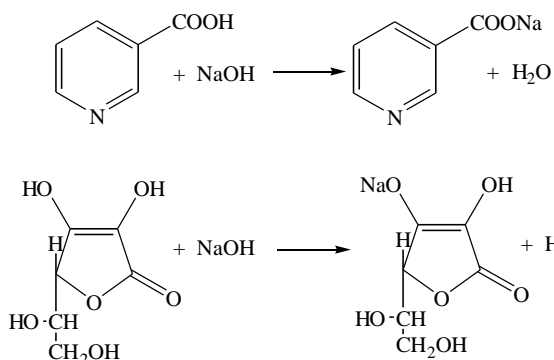
если на суммарное титрование кислот аскорбиновой и никотиновой в навеске массой 0,10 г (a_2) израсходовано – 1,90 мл (V_2) 0,1 моль/л (C_2) раствора натрия гидроксида $K_2=1,02$, а на титрование кислоты аскорбиновой в навеске массой 0,05 г (a_1) – 1,65 мл (V_1) 0,05 моль/л (C_1) раствора йода $K_1=0,99$. М.м._(кислоты аскорбиновой)=176,13 г/моль, М.м._(кислоты никотиновой)=123,11 г/моль.

Химизм:

Раздельное титрование:



Суммарное титрование:



Решение: Количественное определение кислот никотиновой (КН) и аскорбиновой (КА) проводят в одной колбе. Сначала определяется сумма кислот титрованием 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида. Факторы эквивалентности кислоты никотиновой (f_1) и кислоты аскорбиновой (f_2) в методе нейтрализации равны 1.

Далее для определения кислоты аскорбиновой полученный аскорбат натрия титруют 0,05 моль/л раствором йода. Фактор эквивалентности кислоты аскорбиновой (f_2) в методе йодометрии – 1/2

Титры соответствующих титрованных растворов по кислоте аскорбиновой (T_1) и кислоте никотиновой (T_2) равны:

$$T_1 = T_{\frac{J_2}{КА}} = \frac{0,05 \cdot 176,13 \cdot 1/2}{1000} = 0,0044032 \text{ г / мл}$$

$$T_2 = T_{\frac{NaOH}{КН}} = \frac{0,1 \cdot 123,1 \cdot 1}{1000} = 0,012312 \text{ г / мл}$$

$$P = 0,1 \text{ (КА)} + 0,1 \text{ (КН)} + 0,5 \text{ (Сахар)} = 0,7 \text{ г}$$

Содержание кислоты аскорбиновой ($X_{КА}$, г) рассчитываем по формуле прямого титрования (см формулу (3)):

$$X_{КА(г)} = \frac{T_1 \cdot V_1 \cdot K_1 \cdot P}{a_1} = \frac{0,004403 \cdot 1,65 \cdot 0,99 \cdot 0,7}{0,05} = 0,12$$

Учитывая, что $a_1 = 0,05$ г; $a_2 = 0,10$ г; $C_1 = 0,05$ моль/л, $C_2 = 0,1$ моль/л., $f_1 = 1$, а $f_2 = 1/2$, то для нахождения содержания кислоты никотиновой ($X_{КН}$, г) в ЛФ нам необходимо использовать формулу (9д):

$$X_{2(г)} = \frac{T_2 \cdot \left(V_2 \cdot K_2 - V_1 \cdot K_1 \cdot \frac{C_1}{C_2} \cdot \frac{a_2}{a_1} \cdot \frac{f_1}{f_2} \right) \cdot P}{a_2},$$

$$X_{КН(г)} = \frac{0,01231 \cdot \left(1,9 \cdot 1,02 - 1,65 \cdot 0,99 \cdot \frac{0,05}{0,1} \cdot \frac{0,1}{0,05} \cdot \frac{1/2}{1} \right) \cdot 0,7}{0,1} = 0,0972$$

Заключение: Содержание кислоты аскорбиновой в ЛС – 0,1 г; содержание кислоты никотиновой – 0,097 г.

1.5. Расчет расхода титрованного раствора

Предварительный расчет расхода (объема) титрованного раствора ($V_{теор}$), который может быть затрачен на титрование навески (объема) ЛС имеет важное значение в составлении методики

количественного определения ЛВ. Если при теоретическом расчете объем, затрачиваемый на титрование навески (объема) ЛС оказывается меньше 0,5 мл, при этом возможность увеличить навеску отсутствует, необходимо для титрования применить титрованный раствор с более низкой концентрацией.

Пример 10: Провизор-аналитик рассчитал теоретический объем 0,1 моль/л раствора гидроксида натрия, который составил 0,45 мл. Изменить величину навески нельзя, тогда для титрования провизору необходимо воспользоваться не 0,1 моль/л титрованным раствором, а например, 0,02 моль/л. Теоретический объем в этом случае увеличиться в 5 раз ($0,1/0,02=5$, следовательно $V_{теор} = 0,45 \times 5 = 2,25$ мл).

Формула для нахождения теоретического объема получается путем математических изменения основной формулы нахождения содержания (концентрации) ЛВ:

$$C_{(\%) } = \frac{T \cdot V \cdot K \cdot 100}{a} \qquad \qquad \qquad V_{теор(мл)} = \frac{C_{\%} \cdot a}{T \cdot K \cdot 100} \quad (10),$$

$$X_{(г)} = \frac{T \cdot V \cdot K \cdot P}{a} \qquad \qquad \qquad V_{теор(мл)} = \frac{X \cdot a}{T \cdot K \cdot P} \quad (10a),$$



Следует помнить, что для расчетов теоретического объема в формулу подставляются величины концентраций или массы ЛВ, которые указаны в прописи.

Для расчета теоретического объема титранта при анализе фармацевтических субстанций или однокомпонентных ЛС, нет необходимости использовать формулы (10) и (10а). В таком случае можно воспользоваться упрощенной формулой расчета:

$$V_{теор(мл)} = \frac{a}{T} \quad (106),$$

где a – навеска (г) фармацевтической субстанции или содержание ЛВ в 1г (или 1мл) ЛС (в случае концентрированных растворов и однокомпонентных ЛС).

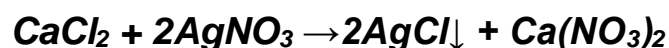
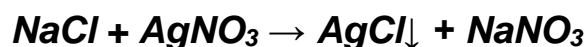
Расчеты объема титранта, который расходуется на суммарное титрование ЛВ сводятся к определению $V_{теор}$ каждого ЛВ и последующему их суммированию.

Пример 11: Какой объем 0,1 моль/л раствора серебра нитрата израсходуется на титрование ЛС состава:

*Натрия тиосульфата 0,1 г
Кальция хлорида 0,3 г
Натрия хлорида 5 г
Воды для инъекций до 100 мл.*

если для титрования взять 1 мл лекарственного средства.

Химизм:



Решение: Методом аргентометрии в прописи определяют кальция хлорид и натрия хлорид. Рассчитываем $V_{теор}$ для каждого из этих ЛВ.

$$T_{\frac{AgNO_3}{CaCl_2}} = \frac{0,1 \cdot 219,08 \cdot 1 / 2}{1000} = 0,01095г / мл$$

$$T_{\frac{AgNO_3}{NaCl}} = \frac{0,1 \cdot 58,44 \cdot 1}{1000} = 0,005844г / мл$$

Общий объем ЛФ $P = 100$ мл. Принимая условно коэффициент титрованного раствора K равным 1, получаем:

$$\text{Для кальция хлорида } V_{теор(мл)} = \frac{0,3 \cdot 1}{0,01095 \cdot 1 \cdot 100} = 0,27мл$$

$$\text{Для натрия хлорида } V_{теор(мл)} = \frac{5 \cdot 1}{0,005844 \cdot 1 \cdot 100} = 8,56мл$$

Суммируя рассчитанные данные, получаем - $V_{теор} = 8,56+0,27$

=8,83 мл.

Ответ: Теоретический объем 0,1 моль/л раствора серебра нитрата, который пойдет на титрование равен 8,83 мл.

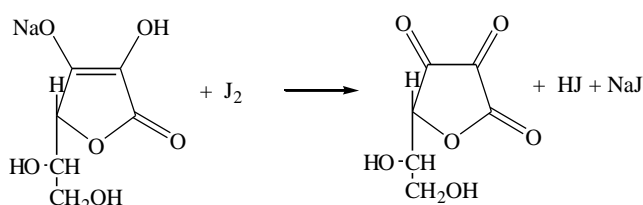
1.6. Расчет навески лекарственного средства при титровании

Умение правильно рассчитывать анализируемую навеску (объем) ЛС позволяет провизору – аналитику правильно составлять методику анализа, избегая увеличения ошибки определения и излишнего расхода титрованных растворов и прочих реактивов. Для удобства расчетов навески ЛС первоначально рассчитывается содержание ЛВ в 1 г или 1 мл ЛС, а затем количество титранта, которое израсходуется на титрование 1 г или 1 мл ЛС.

Пример 12: Какой объем ЛС, целесообразно взять для количественного определения кислоты аскорбиновой в ЛС состава:

*Дифенгидрамина гидрохлорида (димедрола) 0,5 г
Кислота аскорбиновая 5,0 г
Воды до 100 мл.*

Химизм:



Решение: Количественное определение кислоты аскорбиновой проводят 0,1 моль/л раствором йода.

$$T_{\frac{J_2}{КА}} = \frac{0,1 \cdot 176,13 \cdot 1/2}{1000} = 0,008801 \text{ г / мл}$$

В 1 мл ЛФ содержится 0,05 г кислоты аскорбиновой (5г/100мл=0,05г/мл), следовательно на титрование 1,00 мл ЛС израсходуется $V_{теор} = 0,05/0,008801 = 5,68$ мл 0,1 моль/л раствора йода.

Для уменьшения расхода титрованного раствора (на анализ должно расходоваться от 3-5 мл титранта) можно взять 0,5 мл ЛС и


тировать с помощью пипетки на 5 мл.

Умение рассчитать навеску и соответственно расход титранта позволяет провизору-аналитику использовать бюретку, пипетки, колбы для титрования, которые необходимы для проведения анализа.

При расчете навески, также как и при расчете объема титрованного раствора, используют основные формулы расчета концентрации (%) и массы (г) ЛВ в ЛС.

$$C_{(\%) } = \frac{T \cdot V \cdot K \cdot 100}{a} \quad \Rightarrow \quad a_{(г,мл)} = \frac{T \cdot V_{теор} \cdot K \cdot 100}{C_{\%}} \quad (11)$$

$$X_{(г)} = \frac{T \cdot V \cdot K \cdot P}{a} \quad \Rightarrow \quad a_{(г,мл)} = \frac{T \cdot V_{теор} \cdot K \cdot P}{X} \quad (11a)$$

 Следует помнить, что для расчетов навески (объема) ЛС теоретический объем, который пойдет на ее титрование, должен быть от 1 до 5 мл, а величины концентраций или содержания ЛВ соответствовать прописи.

1.7. Использование средне ориентировочного титра для расчетов содержания лекарственных веществ в многокомпонентных лекарственных средствах

Для многокомпонентных ЛС, в состав которых входят ЛВ с близкими химическими свойствами (галогениды гетероциклических азотистых оснований, смесь сульфаниламидов, соли одноименных галогенводородных кислот и щелочных металлов и др.) сложно или практически невозможно подобрать селективные методы количественного определения. В таких случаях определяют их суммарное содержание в ЛС.

Для таких ЛС использование в расчетах содержания ЛВ величины титра титранта по определяемому веществу (T) невозможно и на

практике применяют средне ориентировочный титр (СОТ), или как его принято называть средний титр T_{cp} .

Средний титр представляет собой количество смеси определяемых веществ в граммах, соответствующее 1 мл титранта. Размерность СОТ - г/мл.

Наиболее часто расчет СОТ проводится по упрощенной формуле:

$$T_{cp(г/мл)} = \frac{X_1 \cdot T_1 + X_2 \cdot T_2 + \dots + X_n \cdot T_n}{X_1 + X_2 + \dots + X_n} \quad (12),$$

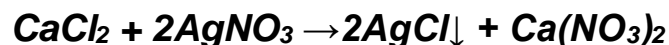
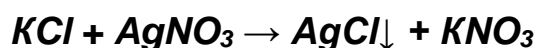
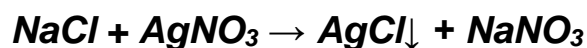
где T_1, T_2, \dots, T_n – титры соответствия определяемых веществ по используемому для количественного определения титрованному раствору, г/мл; X_1, X_2, \dots, X_n – содержание входящих в лекарственную форму ингредиентов (по прописи), определяемых по среднему титру, г.

Пример 13: В растворе Рингера состава:

*Натрия хлорида 0,9 г
Калия хлорида 0,02 г
Кальция хлорида 0,02 г
Воды до 100,0 мл*

Количественно находят сумму хлоридов натрия и калия с использованием СОТ.

Химизм:



Решение: Количественное определение суммы хлоридов проводят 0,1 моль/л раствором серебра нитрата. Поскольку, кальция хлорид можно определить селективно методом комплексонометрии, то при расчете T_{cp} его не учитывают.

$$T_{\frac{AgNO_3}{KCl}} = \frac{0,1 \cdot 74,56 \cdot 1}{1000} = 0,007456 г / мл$$

$$T_{\frac{AgNO_3}{NaCl}} = \frac{0,1 \cdot 58,44 \cdot 1}{1000} = 0,005844 г / мл$$

$$T_{cp(z/мл)} = \frac{0,02 \cdot 0,007456 + 0,9 \cdot 0,005844}{0,02 + 0,9} = 0,005879 z / мл$$

Средний титр рассчитанный по формуле (12), используется для расчета предварительного объема титранта, поскольку является недостаточно точным.

В случае применения среднего титра для точных расчетов количества ЛВ в ЛС T_{cp} рассчитывают по формуле (13), дающей более точное значение, а, следовательно, наиболее точные результаты количественного определения:

$$T_{cp(z/мл)} = \frac{T_1 \cdot T_2 \cdot (X_1 + X_2)}{T_2 \cdot X_1 + T_1 \cdot X_2} \quad (13),$$

1.8. Использование условного титра для расчетов содержания лекарственных веществ в многокомпонентных лекарственных средствах

При анализе многокомпонентных ЛС, когда в их состав входят лекарственные вещества, представляющие собой смесь из нескольких компонентов (кофеин-бензоат натрия, эуфиллин), для расчета их содержания используют условный титр ($T_{усл}$).

Условный титр рассчитывают по формуле:

$$T_{усл} = \frac{T \cdot 100\%}{\omega} (z / мл) \quad (14),$$

где T – титр титрованного раствора по ЛВ, по которому ведется количественное определение комплексного соединения в анализируемой ЛФ, Размерность условного титра - г/мл;

ω – фактическое содержание компонента в смеси (найденное экспериментально) или средний предел его содержания в ЛВ согласно НД, %.

Алгоритм расчета $T_{усл}$

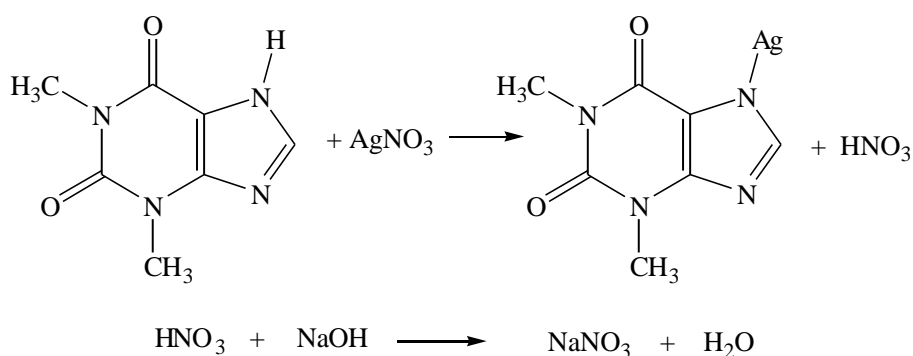
1. Используя НД устанавливают соединение, по которому проводится стандартизация вещества двойного или непостоянного состава, и определяют содержание этого соединения в %.

2. В соответствии с методом количественного определения рассчитывают титр определяемого соединения.

3. Рассчитывают титр вещества двойного или непостоянного состава, учитывая фактическое содержание в нем определяемого соединения.

Пример 14: Рассчитать условный титр эуфиллина, если его количественное определение в лекарственной форме проводится методом заместительной нейтрализации. Фактическое содержание теофиллина в эуфиллине - 84,3%

Химизм:



Решение: Эуфиллин – лекарственное вещество состоящее из теофиллина и этилендиамина. Содержание этих компонентов регламентировано НД. Методом заместительной нейтрализации количественно определяется теофиллин.

Титр 0,1 моль/л раствора гидроксида натрия по теофиллину будет равен:

$$T_{\frac{\text{NaOH}}{\text{теофиллин}}} = 0,01802 \text{ г / мл}, \text{ подставляя значения } T \text{ и содержания}$$

теофиллина по НД получаем:

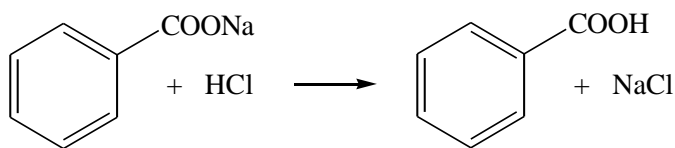
$$T_{\text{усл}} = \frac{0,01802 \cdot 100}{84,3} = 0,02138 \text{ г / мл}$$

Ответ: $T_{\text{усл}}$ равен 0,02138 г/мл

Пример 15: Рассчитайте условный титр кофеин-бензоата натрия, если его количественное определение проводят по натрия бензоату

методом ацидиметрии. Согласно ГФ Х содержание натрия бензоата должно быть в пределах 58-62%.

Химизм:



Решение: В данном случае в кофеин-бензоате натрия фактическое содержание бензоата натрия неизвестно, поэтому расчет условного титра следует вести по среднему пределу содержания натрия бензоата:

$$T_{\frac{\text{HCl}}{\text{натрия бензоат}}} = \frac{0,1 \cdot 144,11}{1000} = 0,01441 \text{ г / мл}$$

Средний предел содержания натрия бензоата ($w_{\text{ср}}$) соответствует 60% - $(58+62)/2=60\%$

$$T_{\text{усл}} = \frac{0,01441 \cdot 100}{60} = 0,02402 \text{ г / мл}$$

Ответ: $T_{\text{усл}}$ равен 0,02402 г/мл

2. РАСЧЕТЫ ПРИ КОЛИЧЕСТВЕННОМ ОПРЕДЕЛЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ РЕФРАКТОМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ

Из физико-химических методов используемых в аптечной практике рефрактометрия является одним из наиболее применяемых методов количественного определения действующих веществ.

2.1. Определение концентрации вещества в растворе

В рефрактометрии используют два способа расчета концентрации вещества в растворе по измеренному показателю преломления.

1. **Расчет концентрации по формуле.** Зависимость показателя преломления от концентрации вещества в процентах выражается:

$$n = n_0 + C \cdot F, \text{ отсюда } C_{\%} = \frac{n - n_0}{F} \quad (15),$$

где n и n_0 – показатели преломления раствора и растворителя;

F – фактор показателя преломления.

2. **Расчет концентрации по рефрактометрическим таблицам.** Измерив показатель преломления, в таблице находят соответствующее ему значение концентрации. Если измеренный показатель преломления в таблице не приведен, проводится интерполирование.



Рефрактометрия – метод анализа, основанный на измерении показателя (коэффициента) преломления света (n) при прохождении его из одной среды в другую.

Преломление света, то есть изменение его первоначального направления, обусловлено различной скоростью распространения света в различных средах. При этом отношение синуса угла падения луча (α) к синусу угла преломления (β) для двух соприкасающихся сред есть величина постоянная, называемая показателем преломления (n). Показатель преломления также равен отношению скоростей распространения света в этих средах:

$$n = \frac{\sin \alpha}{\sin \beta} = \frac{V_1}{V_2}$$

В лабораторных условиях обычно определяют так называемый относительный показатель преломления вещества по отношению к воздуху помещения, где ведется измерение. Показатель преломления измеряют на приборах рефрактометрах различных систем.

Величина показателя преломления зависит от факторов, влияющих на скорость распространения света в испытуемом веществе (природы вещества, длины волны света, температуры, при которой проводится измерение, концентрации вещества в растворе) и среды, относительно которой он измеряется. Измерение показателя преломления проводят при длине волны света 589,3 нм (линия D спектра натрия). Обязательным условием определения показателя преломления является соблюдение температурного режима. Обычно определение выполняется при $20 \pm 0,3^\circ\text{C}$. При повышении температуры величина показателя преломления уменьшается, при понижении – увеличивается. Поправку рассчитывают по следующей формуле: $n_t = n_{20} + (20 - t) \cdot 0,0002$

Диапазон значений измеряемого показателя

преломления 1,3 - 1,7. Точность измерения $+2 \cdot 10^{-4}$.

Величина прироста показателя преломления при увеличении концентрации на каждый процент называется **фактором показателя преломления (F)**. Значение **F** устанавливают экспериментально для каждого вещества и каждого процента концентрации.

Пример 16: Определить концентрацию раствора кальция хлорида используя рефрактометрические таблицы, если измеренный показатель преломления раствора кальция хлорида равен 1,3442.

Решение: Ближайшие табличные значения 1,3434 и 1,3445, соответствующие концентрациям 9% и 10%.

Разность табличных показателей преломления соответствует одному проценту концентрации. $1,3445 - 1,3434 = 0,0011$. Разность найденного показателя преломления и одного из табличных значений (например, для 10%-го раствора) $1,3445 - 1,3442 = 0,0003$ соответствует $x\%$. Отсюда

$$\begin{aligned} 0,0011 &- 1\% \\ 0,0003 &- x \\ x &= \frac{0,0003 \cdot 1}{0,0011} = 0,27\% \end{aligned}$$

С, %	Глюкоза безводн		Глицерин		Кальция хлорид		Кальция глюконат	
	n_D^{20}	F	n_D^{20}	F	n_D^{20}	F	n_D^{20}	F
1	1,3344	0,00142	1,4710—1,4744		1,3342	0,00120	1,3345	0,00150
2	1,3358	0,00142			1,3354	0,00120	1,3360	0,00150
3	1,3373	0,00142			1,3366	0,00120	1,3376	0,00154
4	1,3387	0,00142			1,3377	0,00117	1,3392	0,00155
5	1,3401	0,00142			1,3388	0,00116	1,3410	0,00160
6	1,3415	0,00142			1,3400	0,00116		
7	1,3429	0,00142			1,3411	0,00116		
8	1,3444	0,00142			1,3422	0,00115		
9	1,3458	0,00142			1,3434	0,00115		
10	1,3472	0,00142			1,3445	0,00115		
11	1,3486	0,00142			1,3457	0,00115		
12	1,3500	0,00142			1,3469	0,00115		
13	1,3515	0,00142			1,3480	0,00115		
14	1,3529	0,00142			1,3491	0,00115		
15	1,3543	0,00142			1,3502	0,00115		
16	1,3557	0,00142			1,3514	0,00115		
17	1,3571	0,00142			1,3524	0,00114		
18	1,3586	0,00142			1,3536	0,00114		
19	1,3600	0,00142			1,3547	0,00114		

Концентрация исследуемого раствора составит: $10 - 0,27 = 9,73\%$.

Можно взять разность между табличным значением для 9% раствора и найденным показателем преломления: $1,3442 - 1,3434 = 0,0008$

$$x = \frac{0,0008 \cdot 1}{0,0011} = 0,73\%$$

Конечный результат получается тот же самый: $9 + 0,73 = 9,73\%$

Заключение: $C_{(%)}$ кальция хлорида равна 9,73%



При концентрации вещества менее 3 - 4% не рекомендуется использовать метод рефрактометрии для количественного определения веществ.

Если существует необходимость выражения содержания ЛВ в граммах, то в основной формуле в числителе подставляют величину общего объема (мл) лекарственного средства, а в знаменателе цифру 100.

$$X_{(z)} = \frac{(n - n_0) \cdot P}{F \cdot 100} \quad (16),$$

Приведенные примеры расчета концентрации применимы лишь для однокомпонентных ЛС. Чаще всего они применяются для определения содержания ЛВ в концентрированных растворах.

Показатель преломления **многокомпонентного раствора** складывается из показателя преломления растворителя и показателей преломления растворенных веществ. Для растворов, содержащих два или более веществ, формула будет иметь следующий вид:

$$n = n_0 + n_1 + n_2 + \dots = n_0 + C_1 \cdot F_1 + C_2 \cdot F_2 + C_3 \cdot F_3 + \dots$$

Концентрация одного из компонентов в многокомпонентном растворе можно рассчитывать на основании рефрактометрических измерений по формуле:

$$C_{(\%) } = \frac{[n - (n_0 + C_1 \cdot F_1 + C_2 \cdot F_2 + \dots + C_n \cdot F_n)]}{F} \quad (17),$$

При необходимости выражения содержания в граммах:

$$X_{(г)} = \frac{[n - (n_0 + C_1 \cdot F_1 + C_2 \cdot F_2 + \dots + C_n \cdot F_n)] \cdot P}{F \cdot 100} \quad (18),$$

где C_1, C_2, C_n – концентрации веществ (%), найденных химическими (например, титриметрическими) методами;

F_1, F_2, F_n – факторы показателей преломления растворов веществ, определяемых химическими методами;

F – фактор показателя преломления вещества, определяемого рефрактометрическим методом.

2.2. Количественное определение некоторых лекарственных форм с применением метода рефрактометрии

2.2.1. Двухкомпонентные порошки

Анализ двухкомпонентных порошков методом рефрактометрии основан на различной растворимости ингредиентов в воде и органических растворителях (этаноле и др.). В зависимости от растворимости ингредиентов порошка возможны следующие случаи:

1. Один ингредиент растворим в воде, другой в этаноле

Для рефрактометрического определения готовят водное и спиртовое извлечение из навесок порошка. В каждом растворе будет находиться один ингредиент.

Содержание вещества, растворимого в воде, рассчитывают по формуле:

$$X_{1(г)} = \frac{(n_1 - n_0) \cdot P \cdot A}{F_1 \cdot a \cdot 100} \quad (19),$$

где n_1 – показатель преломления водного раствора;
 n_0 – показатель преломления воды;
 P – масса порошка, г;
 A – количество растворителя (воды), взятое для приготовления раствора, мл
 a – навеска порошка, взятого для приготовления раствора, г;
 F_1 – фактор показателя преломления водного раствора вещества, растворимого в воде.

Содержание вещества, растворимого в этаноле, рассчитывают по формуле (19), используя соответствующие значения n_0 (показатель преломления этанола), n_1 (показатель преломления спиртового раствора), F_1 (фактор показателя преломления спиртового раствора вещества, растворимого в этаноле).

Пример 17: Рассчитайте содержание ингредиентов лекарственной формы состава:

*Бромкамфоры 0,3 г
 Глюкозы 0,5 г*

Если показатель преломления спиртового раствора, полученного обработкой навески порошка массой 0,25 г 2 мл 95% этанола, равен 1,3687, водного извлечения, полученного последующей обработкой 2 мл воды той же навески, равен 1,3441. Показатель преломления спирта – 1,3634, воды – 1,333. Факторы показателя преломления спиртового раствора бромкамфоры – 0,001070, водного раствора глюкозы безводной – 0,00142.

Решение: В состав данной лекарственной формы входят ингредиенты, отличающиеся между собой растворимостью: бромкамфора очень мало растворима в воде, легко – в спирте; глюкоза трудно растворима в спирте, но очень легко растворима в воде. Поэтому раствор, полученный обработкой навески порошка спиртом, содержит бромкамфору, а водой – глюкозу.

Следовательно, можно рассчитать содержание глюкозы и бромкамфоры порознь по формулам.

$$X_{\text{Гл(сп)}} = \frac{(n_1 - n_0) \cdot P \cdot A}{F_1 \cdot a \cdot 100} = \frac{(1,3441 - 1,333) \cdot 2 \cdot 0,8}{0,00142 \cdot 0,25 \cdot 100} = 0,50\text{г}.$$

$$X_{\text{Бр(сп)}} = \frac{(n_2 - n_0) \cdot P \cdot A}{F_2 \cdot a \cdot 100} = \frac{(1,3687 - 1,3634) \cdot 2 \cdot 0,8}{0,001070 \cdot 0,25 \cdot 100} = 0,32\%$$

Заключение: Содержание глюкозы – 0,5г; содержание бромкамфоры – 0,32 г.

2. Оба ингредиента растворимы в воде, один из них растворим в этаноле

Для рефрактометрического определения готовят водный раствор навески порошка и спиртовое извлечение из такой же навески. В водном растворе будут находиться оба ингредиента, в спиртовом – один. Измеряют показатели преломления растворов и растворителей и рассчитывают содержание ингредиентов.

Содержание вещества, растворимого в воде и спирте, рассчитывают по формуле:

$$X_{1(\text{э})} = \frac{(n_1 - n_0) \cdot P \cdot A}{F_{1\text{сп}} \cdot a \cdot 100} \quad (20),$$

где n_1 - показатель преломления спиртового раствора;

n_0 – показатель преломления этанола;

$F_{1\text{сп}}$ – фактор показателя преломления спиртового раствора определяемого вещества.

Содержание вещества, растворимого только в воде, рассчитывают по формуле:

$$X_{2(\text{э})} = \frac{[n_2 - (n_0 + C_1 \cdot F_{1\text{В}})] \cdot P \cdot A}{F_{2\text{В}} \cdot a \cdot 100} \quad (21),$$

где n_2 – показатель преломления водного раствора;

n_0 – показатель преломления воды;

C_1 – концентрация вещества, растворимого в обоих растворителях, в водном растворе, (%);

$F_{1\text{В}}$ – фактор показателя преломления водного раствора вещества, растворимого в обоих растворителях;

$F_{2\text{В}}$ – фактор показателя преломления водного раствора определяемого вещества (растворимого только в воде).



Концентрацию вещества, растворимого в обоих растворителях ($C_{1(\%)}$), рассчитывают на основании ранее найденного содержания ($X_{1(z)}$):

$$C_{1(\%)} = \frac{X_{1(z)} \cdot a \cdot 100}{P \cdot A}$$

Пример 18: Рефрактометрически найдено содержание метенамина в 0,6 г лекарственного препарата – 0,28 г. Для получения раствора взято 0,20 г лекарственного препарата. Таким образом, содержание метенамина в 0,20 г смеси составляет:

$$\begin{array}{r} 0,6 - 0,28 \\ 0,2 - x \\ X = \frac{0,28 \cdot 0,2}{0,6} = 0,0933\text{г} \end{array}$$

$$\begin{array}{r} 0,0933 - 2 \text{ мл} \\ x - 100 \text{ мл} \end{array}$$

$$X = \frac{0,0933 \cdot 100}{2} = 4,67\%$$

Или на практике для аналогичного расчета пользуются нижеприведенной формулой:

$$C_{\%} = \frac{0,28 \cdot 0,2 \cdot 100}{0,6 \cdot 2} = 4,67\%$$

3. Оба ингредиента растворимы в этаноле, один из них растворим в воде

Для рефрактометрического определения готовят спиртовой раствор навески порошка и водное извлечение из такой же навески. В спиртовом растворе будут находиться оба ингредиента, в водном – один. Измеряют показатели преломления растворов и растворителей и рассчитывают содержание ингредиентов.

Содержание вещества, растворимого в воде и спирте, рассчитывают по формуле:

$$X_{1(z)} = \frac{(n_1 - n_0) \cdot P \cdot A}{F_{1B} \cdot a \cdot 100} \quad (22),$$

где n_1 – показатель преломления водного раствора;

n_0 – показатель преломления воды;

F_{1B} – фактор показателя преломления водного раствора определяемого вещества.

Содержание вещества, растворимого только в спирте, рассчитывают по формуле:

$$X_{2(z)} = \frac{[n_2 - (n_0 + C_1 \cdot F_{1cn})] \cdot P \cdot A}{F_{2cn} \cdot a \cdot 100} \quad (23),$$

где n_2 – показатель преломления спиртового раствора;

n_0 – показатель преломления спирта;

C_1 – концентрация вещества, растворимого в обоих растворителях, в спиртовом растворе, (%);

F_{1cn} – фактор показателя преломления спиртового раствора вещества, растворимого в обоих растворителях;

F_{2cn} – фактор показателя преломления спиртового раствора определяемого вещества.

4. Оба ингредиента достаточно хорошо растворяются в используемом растворителе.

В случае хорошей растворимости обоих ЛВ применяется дифференциальный метод рефрактометрии. Для этого готовят три раствора одинаковой концентрации (ЛС и каждого компонента, входящего в ее состав). Измеряют показатели преломления растворов анализируемой ЛС (n) и каждого компонента (соответственно n_1 и n_2). Содержание компонентов в этом случае рассчитывают по формуле:

$$X_{1(z)} = \frac{(n - n_2) \cdot P}{(n_1 - n_2)} \quad (24),$$

$$X_{2(z)} = P - X_{1(z)}$$

где $X_{1(z)}$ и $X_{2(z)}$ – соответственно содержание первого и второго компонентов анализируемых порошков, г.

Пример 19: Рассчитайте содержание ингредиентов в лекарственной форме состава:

*Метионина
Глюкозы по 0,25 г*

Если показатель преломления раствора анализируемой смеси, приготовленный растворением в 2,0 мл воды навески порошка массой 0,10 г, равен 1,3410, а показатели преломления растворов метионина и глюкозы такой же концентрации соответственно 1,3420 и 1,3400.

Решение: Содержание метионина (X_1) в пересчете на массу порошка по прописи (P) равно:

$$X_{1(e)} = \frac{(n - n_2) \cdot P}{(n_1 - n_2)} = \frac{(1,3410 - 1,3400) \cdot 0,5}{(1,3420 - 1,3400)} = 0,25г$$

Содержание глюкозы (X_2) рассчитывают по разнице между массой порошка по прописи и найденным содержанием метионина.

$$X_{2(e)} = P - X_1 = 0,5 - 0,25 = 0,25г$$

Заключение: Содержание метионина – 0,25г; содержание глюкозы – 0,25 г.

Дифференциальный метод довольно удобен в анализе двухкомпонентных порошковых смесей. Однако на практике для анализа порошков, содержащих два и более компонентов, чаще всего используют сочетание рефрактометрического и титриметрического методов.

2.2.2. Анализ порошков и жидких лекарственных препаратов с использованием рефрактометрии и титриметрических методов

Использование рефрактометрии и титриметрических методов анализа предполагает приготовление раствора анализируемого порошка в массо-объемной концентрации, определение показателя преломления полученного раствора и использованного растворителя. Титриметрическим методом определяют ЛВ, отдавая предпочтение

самому простому методу, который позволяет определить его в смеси без разделения. Содержание такого лекарственного вещества ($X_{1(r)}$) рассчитывается по основной формуле титрования в зависимости от применяемой методики.

Количественное содержание ЛВ, найденное рефрактометрически рассчитывают по формуле:

$$X_{2(z)} = \frac{[n - (n_0 + C_{1(\%)} \cdot F_1 + C_{2(\%)} \cdot F_2 + \dots + C_{n(\%)} \cdot F_n)] \cdot P \cdot A}{F \cdot a \cdot 100} \quad (25),$$

Концентрацию вещества, определяемую химическими методами ($C_{1(\%)}$), рассчитывают на основании ранее найденного содержания этого вещества (X_1) (см. пример 19).

Для жидких лекарственных препаратов определяют показатель преломления жидкого лекарственного препарата, затем титриметрическими методами определяют содержание всех ингредиентов, кроме одного, наиболее трудно поддающегося химическому анализу, содержание которого находят по формуле (18).

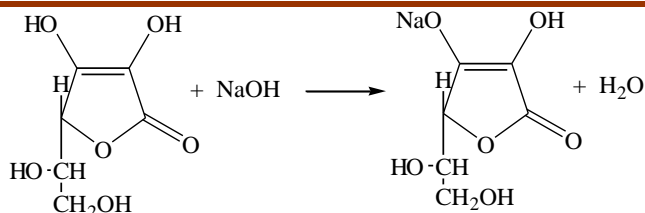
Пример 20: Рассчитайте содержание ингредиентов лекарственной формы состава:

*Кислоты аскорбиновой 0,1 г
Глюкозы 0,5 г*

если на титрование кислоты аскорбиновой в навеске массой 0,05 г (a_1) (М.м.=176,13 г/моль) израсходовано 4,25 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида $K=1,01$, а показатель преломления раствора, полученного растворением в 2,0 мл воды навески массой 0,30 г (a_2) – 1,3544

Фактор показателя преломления раствора кислоты аскорбиновой (F_1) – 0,00160; безводной глюкозы (F_2) – 0,00142. Показатель преломления воды – 1,333.

Химизм:



Решение. По результатам титрования необходимо рассчитать содержание кислоты аскорбиновой ($X_{1(\%)}$) в пересчете на массу порошка по прописи.

Фактор эквивалентности кислоты аскорбиновой в методе нейтрализации равен 1. Титр натрия гидроксида по кислоте аскорбиновой:

$$T_{\frac{\text{NaOH}}{\text{КА}}} = \frac{C_{\text{NaOH}} \cdot M_{\text{КА}} \cdot f}{1000} = \frac{0,1 \cdot 176,13 \cdot 1}{1000} = 0,00176 \text{ г / мл}$$

Кислота аскорбиновая определяется прямым методом титрования и для нахождения ее содержания используется формула (3).

$$X_{1(\%)} = \frac{T \cdot V \cdot K \cdot P}{a_1} = \frac{0,00176 \cdot 4,25 \cdot 1,01 \cdot 0,6}{0,05} = 0,091 \text{ г}$$

Затем рассчитывают концентрацию кислоты аскорбиновой (C_1) в процентах в приготовленном для рефрактометрии растворе по формуле:

$$C_{1(\%)} = \frac{X_{1(\%)} \cdot a_2 \cdot 100}{P \cdot A} = \frac{0,091 \cdot 0,3 \cdot 100}{0,6 \cdot 2} = 2,3\%$$

Содержание глюкозы (X_2), в пересчете на массу порошка по прописи равно:

$$X_{2(\%)} = \frac{[n - (n_0 + C_{1(\%)} \cdot F_1)] \cdot P \cdot A}{F_2 \cdot a_2 \cdot 100} = \frac{[1,3544 - (1,333 + 0,00160 \cdot 2,3)] \cdot 0,6 \cdot 2}{0,00142 \cdot 0,3 \cdot 100} = 0,5 \text{ г}$$

Заключение: Содержание кислоты аскорбиновой – 0,091г; содержание глюкозы – 0,5 г.

САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ ПОДГОТОВКА К ЛАБОРАТОРНЫМ ЗАНЯТИЯМ

Самоподготовка студентов к занятиям включает изучение требований, предъявляемых к качеству и особенностям контроля лекарственных форм, предлагаемых в лабораторной работе.

Студент должен приобрести практический навык и усвоить алгоритмы проведения внутриаптечного контроля предлагаемых лекарственных форм.

Студент при ответе на вопросы входного контроля **должен знать** номенклатуру (латинские, химические названия), физические и химические свойства ингредиентов прописи, уравнения химических реакций, используемых при анализе действующих и вспомогательных веществ (условия выполнения реакций подлинности и их эффекты, условия определения количественного содержания: растворители, индикаторы, факторы эквивалентности, формулы расчета содержания).

При проведении анализа многокомпонентных прописей **студент должен уметь** предвидеть возможность вступления ингредиентов в реакции с одними и теми же реактивами, а также уметь предложить другие методы контроля качества.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ЗАНЯТИЯ

Занятие №1

Применение титриметрии и рефрактометрии в анализе концентрированных растворов

Продолжительность занятия: 225 мин (1 занятие)

Цель занятия:

- приобрести практический навык использования методов титриметрии и рефрактометрии для анализа концентрированных растворов.

Задачи:

- закрепление навыков использования химических и физико-химических методов для анализа концентрированных растворов;
- закрепление техники выполнения и проведения расчетов при использовании титриметрии и рефрактометрии;

Задание на занятие:

Студент получая задание – анализ одного или нескольких концентрированных растворов должен:

- определить фактор показателя преломления раствора препарата;
- провести реакции подлинности по входящим ЛВ;
- определить концентрации вещества в растворе методом титриметрии и рефрактометрии;
- рассчитать содержание ЛВ с использованием формул расчета;
- используя формулы расчета для исправления концентрации растворов, изготовленных массо-объемным способом, рассчитать количество воды (вещества), необходимого для приведения концентрации к норме;
- оформить отчетную документацию по форме журналов.

Концентрированные растворы – это рабочие растворы лекарственных веществ определенной, более высокой концентрации, чем эти растворы прописываются в рецептах.

Применение концентрированных растворов облегчает работу фармацевта, увеличивает производительность труда, способствует повышению качества приготовленных жидких лекарственных форм и ускоряет их отпуск населению. Номенклатура концентрированных растворов определяется спецификой экстемпоральной рецептуры и объемом работы аптек. Примерный перечень концентрированных

растворов и их сроки годности приведены в инструкциях по контролю качества лекарств. Концентрированные растворы хранят в соответствии с физико-химическими свойствами веществ, входящих в их состав, в хорошо закрывающихся штангласах, в защищенном от солнечных лучей месте, при температуре не выше 25 °С или в холодильнике при температуре 3 - 5°С. На штанглас прикрепляют этикетку с указанием названия и концентрации раствора, номера серии, даты приготовления и номера анализа. Приготавливают растворы по мере надобности с учетом объема работы и срока их годности. Изменение цвета, помутнение, появление хлопьев, налета являются признаками непригодности растворов.

Концентрированные растворы приготавливают в асептических условиях на свежеперегнанной воде, используя мерную посуду (мерные колбы, цилиндры).

При приготовлении концентрированных растворов следует избегать концентраций, близких к насыщенным, так как при понижении температуры раствора возможна кристаллизация растворенного вещества.

Приготовленные растворы фильтруют и подвергают полному химическому анализу (подлинность, чистота, количественное содержание вещества).

Отклонения, допускаемые в концентратах:



- при содержании лекарственных веществ до 20% - не более $\pm 2\%$ от обозначенного процента;
- при содержании лекарственных веществ свыше 20% - не более $\pm 1\%$ от обозначенного процента

При исправлении концентрации растворов, приготовленных массо-объемным способом, используют формулы:

а) Концентрация раствора оказалась выше требуемой.

Объем воды, необходимый для разбавления полученного раствора равен:

$$X = \frac{P \cdot (C_{\text{практ}} - C)}{C},$$

где **X** – количество воды, необходимое для разбавления изготовленного раствора (мл.);

P – объем изготовленного раствора (мл.);

C – требуемая концентрация раствора (%);

C_{практ} – фактическая концентрация раствора (%).

б) Концентрация раствора оказалась ниже требуемой.

Массу ЛВ для укрепления полученного раствора вычисляют по формуле:

$$X = \frac{P \cdot (C - C_{\text{практ}})}{100 \cdot \rho_{20} - C},$$

где X – масса ЛВ, которую следует добавить к раствору (г);

P – объем изготовленного раствора (мл.);

C – требуемая концентрация раствора (%);

$C_{\text{практ}}$ – фактическая концентрация раствора (%);

ρ_{20} – плотность раствора при 20°C (г/мл, г/см³).



После укрепления или разбавления концентрированный раствор подвергается повторному анализу

Пример 21: При анализе установлено, что концентрация раствора калия бромида составила 23% вместо 20%. Рассчитать количество воды, необходимое для разбавления раствора. Объем приготовленного концентрированного раствора – 1 л (1000 мл).

Решение:

$$X = \frac{1000 \cdot (23 - 20)}{20} = 150 \text{ мл}$$

т.е. к 1 л 23% раствора калия бромида следует добавить 150 мл воды очищенной для получения 20% раствора.

Ответ: необходимо добавить 150 мл воды.

Пример 22: При анализе установлено, что концентрация раствора калия бромида составляет 18% вместо 20%. Рассчитать количество калия бромида, необходимое для укрепления раствора. Объем приготовленного концентрированного раствора – 1 л.

Решение:

$$X = \frac{1000 \cdot (20 - 18)}{100 \cdot 1,144 - 20} = 21,19 \text{ г}$$

т.е. для укрепления раствора к 1л 18% раствора следует добавить

21,19 г калия бромида для получения 20% раствора.

Ответ: необходимо добавить 21,19 г калия бромида.

Пример 23: На анализ поступили растворы глюкозы 41%, и 38% (стандартный раствор 40% - 1 л), рассчитать отклонения, допускаемые в концентрате, количество воды, необходимое для разбавления раствора, количество глюкозы, которое необходимо добавить для укрепления раствора.

Решение:

Раствор глюкозы 40%, следовательно, норма отклонения $\pm 1\%$

$$40\% - 100\%$$

$$X\% - 1\% \rightarrow X = \frac{40\% \cdot 1\%}{100\%} = 0,4\%$$

Допустимое отклонение в концентрации составляет $39,6\% \div 40,4\%$.

1) Количество воды, необходимое для разбавления 41% раствора равно:

$$X = \frac{1000 \cdot (41 - 40)}{40} = 25_{мл}$$

2) Количество глюкозы, которое необходимо добавить для укрепления 38% раствора равно:

$$X = \frac{1000 \cdot (40 - 38)}{100 \cdot 1,15 - 40} = 26,7_{г}$$

Ответ: Отклонение в концентрации составляет $39,6\% \div 40,4\%$; количество воды для разбавления 41% раствора – 25 мл; количество глюкозы для укрепления 38% раствора – 26,7 г.

Самостоятельная работа студента на занятии

Задание №1. Измерить показатели преломления растворов вещества (по указанию преподавателя) 4-5 точных концентраций. Для каждой концентрации рассчитать значение фактора показателя преломления по формуле:

$$F = \frac{n - n_0}{C\%}$$

Результаты измерений занести в таблицу и рассчитать среднее значение:

№ п/п	С%	n раствора	n ₀	F

Растворы для определения фактора показателя преломления:

- | | |
|-------------------------|-----------------|
| 1. Борная кислота | 3, 4, 5, 6 % |
| 2. Натрия йодид | 5, 10, 15, 20 % |
| 3. Натрия гидрокарбонат | 3, 4, 5, 6 % |
| 4. Натрия салицилат | 2, 3, 4, 5 % |
| 5. Сульфацил-натрий | 10, 15, 20, 30% |

Задание №2. Провести анализ концентрированных растворов (по указанию преподавателя) титриметрическим и рефрактометрическим методом. Рассчитать Н.О., количество веществ для укрепления (разведения) растворов, если это необходимо. Сделать заключение о качестве изготовленного раствора.

Пропись 1. Раствор кальция глюконата 5%

Определение подлинности

1. К 0,5 – 1 мл раствора прибавляют 3 - 5 капель раствора оксалата аммония. Образуется белый осадок, нерастворимый в разведенной уксусной кислоте и растворе аммиака, растворимый в разведенных минеральных кислотах.

2. К 0,5 – 2 мл раствора прибавляют 1 – 2 капли раствора хлорида окисного железа. Появляется светло-зеленое окрашивание.

3. 4 – 5 капель раствора помещают в фарфоровую чашку и выпаривают при нагревании на водяной бане. К сухому остатку прибавляют несколько кристаллов β-нафтола, 5 – 6 капель концентрированной серной кислоты и осторожно нагревают на водяной бане 1 мин. Появляется сине-зеленое окрашивание.

Количественное определение

1. К 0,5 мл раствора прибавляют 5 мл аммиачного буферного раствора, 0,05 г индикаторной смеси кислотного хром темно-синего и титруют 0,05 моль/л раствором трилона Б до фиолетового окрашивания. Параллельно проводят контрольный опыт.

2. Концентрацию определяют рефрактометрическим методом, используя формулу и рефрактометрические таблицы.

Пропись 2. Раствор калия бромида 20%

Определение подлинности

1. К 4 – 5 каплям раствора прибавляют 4 - 5 капель воды, по 2 – 3 капли разведенной уксусной кислоты и раствора кобальтнитрита натрия. Образуется желтый кристаллический осадок.

2. К 2 – 3 каплям раствора прибавляют 1 мл воды, 2 – 3 капли разведенной хлористоводородной кислоты, 3 – 5 капель раствора хлорамина, 1 мл хлороформа и взбалтывают. Хлороформный слой окрашивается в желто-бурый цвет.

Количественное определение

1. 2 мл раствора разбавляют в мерной колбе до 100 мл. К 10 мл раствора прибавляют 5 капель раствора калия хромата и титруют 0,1 моль/л раствором серебра нитрата до буровато-желтого окрашивания.

2. Концентрацию определяют рефрактометрическим методом, используя формулу и рефрактометрические таблицы.

Пропись 3. Раствор натрия бензоата 10%

Определение подлинности

К 2 – 3 каплям раствора прибавляют 0,5 - 1 мл воды и 1 – 2 капли раствора окисного железа хлорида. Образуется розовато-желтый осадок.

Количественное определение

1. 10 мл раствора разбавляют в мерной колбе до 100 мл. К 10 мл раствора прибавляют 10 мл эфира, 1 каплю метилового оранжевого и титруют 0,1 моль/л раствором хлористоводородной кислоты при сильном встряхивании до розового окрашивания водного слоя.

2. Концентрацию определяют рефрактометрическим методом, используя формулу и рефрактометрические таблицы.

Пропись 4. Раствор магния сульфата 20%

Определение подлинности

1. К 2 – 3 каплям раствора прибавляют 0,5 – 1 мл воды, по 1 мл растворов аммония хлорида и аммиака и 0,5 мл раствора натрия фосфата. Образуется белый кристаллический осадок, растворимый в разведенных минеральных и уксусной кислотах.

2. К 2 – 3 каплям раствора прибавляют 3 – 5 капель воды и 2 – 3 капли раствора хлорида бария. Образуется белый осадок, нерастворимый в разведенных минеральных кислотах.

Количественное определение

1. 10 мл раствора разбавляют в мерной колбе до 100 мл. К 2 мл раствора прибавляют 5 мл аммиачного буферного раствора, 0,1 г индикаторной смеси кислотного хром-черного специального и титруют 0,05 моль/л раствором трилона Б до синего окрашивания. Параллельно проводят контрольный опыт.

2. Концентрацию определяют рефрактометрическим методом, используя формулу и рефрактометрические таблицы.

Пропись 5. Раствор аммония хлорида 10%

Определение подлинности

1. 2 – 3 капли раствора нагревают с 0,5 мл раствора натрия гидроксида; выделяется аммиак, обнаруживаемый по запаху и по посинению влажной красной лакмусовой бумаги.

2. К 2 – 3 каплям раствора прибавляют 0,5 мл разведенной азотной кислоты и 0,5 мл раствора серебра нитрата; образуется белый творожистый осадок, нерастворимый в разведенной азотной кислоте и растворимый в растворе аммиака

Количественное определение.

1. 5 мл раствора разбавляют в мерной колбе водой до 100 мл. К 5 мл разведения прибавляют 5 капель раствора калия хромата и титруют 0,1 моль/л раствором серебра нитрата до буровато-желтого окрашивания.

2. Концентрацию определяют рефрактометрическим методом, используя формулу и рефрактометрические таблицы.

Пропись 6. Раствор кофеина-бензоата натрия 10%

Определение подлинности

1. 3-4 капли раствора выпаривают на водяной бане. К сухому остатку прибавляют по 10 капель разведенной хлористоводородной кислоты и пергидроля, выпаривают на водяной бане. После охлаждения к сухому остатку добавляют 3-5 капель раствора аммиака. Появляется пурпурно-красное окрашивание.

2. К 3 – 4 каплям раствора прибавляют 1 – 2 мл воды и 2 – 3 капли раствора железа окисного хлорида. Образуется розовато-желтый осадок.

Количественное определение

1. 2 мл раствора разбавляют в мерной колбе до 100 мл. К 2 мл раствора прибавляют 10 мл воды, 10 мл эфира, 1 каплю раствора метилового оранжевого и титруют 0,1 моль/л раствором хлористоводородной кислоты при сильном встряхивании до розового окрашивания водного слоя.

2. Концентрацию определяют рефрактометрическим методом, используя формулу и рефрактометрические таблицы.

Контрольные вопросы и задачи.

1. Укажите отличия качественного и количественного экспресс-анализа ЛС в условиях аптеки от фармакопейного анализа.

2. В чем сущность метода рефрактометрии?

3. Что такое показатель преломления? Принцип аддитивности показателя преломления. Как он используется в количественном определении.

4. Факторы, влияющие на изменение показателя преломления.

5. Зависимость показателя преломления от температуры. Методика определения показателя преломления.

6. Фактор показателя преломления. Приведите примеры ЛВ с постоянным фактором показателя преломления.

7. Какие растворы называются концентрированными? С какой целью их используют в аптеках?

8. Опишите алгоритм внутриаптечного контроля *Раствора магнезия сульфата 50%*.

9. Как проводится контроль прозрачности и степени мутности растворов.

10. Приведите формулы и латинские названия кальция глюконата, калия бромида, натрия бензоата, магнезия сульфата, аммония хлорида и кофеин-бензоата натрия.

11. Приведите реакции определения подлинности указанных веществ.

12. Какими методами можно определить вышеуказанные соединения в условиях аптеки и в контрольно-аналитической лаборатории? Приведите формулы расчета.

13. Решить задачи:

13.1. На анализ поступили растворы аммония хлорида 9,8%, и 11% (стандартный раствор 10% - 1 л). Рассчитать отклонения, допускаемые в концентрате, количество воды, необходимое для разбавления раствора, количество аммония хлорида, которое необходимо добавить для укрепления раствора ($\rho=1,0291 \text{ г/см}^3$).

13.2. На анализ поступили растворы гексаметилентетрамина 41%, и 37% (стандартный раствор 40% - 1 л). Рассчитать отклонения, допускаемые в концентрате, количество воды, необходимое для разбавления раствора, количество гексаметилентетрамина, которое необходимо добавить для укрепления раствора ($\rho=1,0880 \text{ г/см}^3$).

13.3. На анализ поступили растворы глюкозы 47%, и 52% (стандартный раствор 50% - 1 л). Рассчитать отклонения, допускаемые в концентрате, количество воды, необходимое для разбавления раствора, количество глюкозы, которое необходимо добавить для укрепления раствора ($\rho=1,1857 \text{ г/см}^3$).

13.4. Рассчитайте концентрацию раствора кальция хлорида, пользуясь рефрактометрической таблицей, если показатель преломления раствора равен 1,3453.

13.5. Пользуясь рефрактометрическими таблицами, определите концентрацию раствора гексаметилентетрамина, если показатель преломления раствора 1,3452.

13.6. При температуре 25 °С показатель преломления раствора равен 1,3372, фактор показателя преломления 0,0016. Рассчитайте концентрацию раствора.

Занятие № 2

Анализ препаратов аптечного изготовления

Продолжительность занятия: 225 мин (1 занятие)

Цель занятия:

- приобрести практический навык проведения внутриаптечного контроля препаратов.

Задачи:

- закрепление навыков работы при проведении: письменного контроля; органолептического контроля (проверка агрегатного состояния, цвета, запаха, механических включений, однородности смешения); физического контроля (расчет н.о. в массе отдельных доз, проверка количества доз, проверка массы отдельных доз, проверка качества упаковки); качественного контроля; количественного контроля (выбор методики определения ингредиентов);

- закрепление техники выполнения качественного экспресс-анализа;

- закрепление техники выполнения экспресс-анализа.

Задание на занятие:

Студент получая задание – анализ одного или нескольких препаратов должен:

- провести реакции подлинности по входящим ингредиентам;

- рассчитать содержание ингредиентов в лекарственных формах с использованием формул расчета;

- оформить отчетную документацию по форме «Журнала регистрации результатов органолептического, физического и химического контроля...» .

Самостоятельная работа студента на занятии

Задание №1. Провести качественный и количественный анализ ЛС титриметрическим методом. Сделать заключение о качестве изготовленного ЛС.

Пропись 1.

Дифенгидрамина гидрохлорида (димедрола) 0,001 г

Кальция глюконата 0,01 г

Сахара 0,1 г

Определение подлинности

1. К 0,01 г порошка прибавляют 2-3 капли концентрированной серной кислоты. Появляется желтое окрашивание, исчезающее при добавлении 2-3 капель воды.

2. К 0,05 г порошка прибавляют 1 мл разведенной уксусной кислоты, нагревают до кипения, охлаждают и добавляют 3-5 капель оксалата аммония. Образуется белый осадок, нерастворимый в растворе аммиака и растворимый в разведенных минеральных кислотах.

3. К 0,005 г порошка прибавляют 1-2 мл разведенной соляной кислоты и несколько кристаллов резорцина. При кипячении смеси в течении 1 мин появляется красное окрашивание.

Количественное определение.

1. К 0,5 г порошка прибавляют 5 мл воды, 2 мл разведенной азотной кислоты, 3 мл 0,02 моль/л раствора серебра нитрата 1 мл раствора железоаммониевых квасцов. Избыток серебра нитрата оттитровывают 0,02 моль/л раствором аммония тиоцианата до розового окрашивания.

2. К 0,2 г порошка добавляют 10 мл воды при нагревании. После охлаждения прибавляют 10 мл аммиачного буферного раствора, 0,02 г индикаторной смеси кислотного хром темно-синего и титруют 0,05 моль/л раствором трилона Б до сине-фиолетового окрашивания.

3. 1 каплю раствора, приготовленного для определения кальция глюконата, наносят на призму рефрактометра и определяют показатель преломления.

Пропись 2.

Натрия салицилата 6,0 г

Раствора калия иодида 4,0 – 200,0 мл

Определение подлинности

1. К 1-2 мл раствора прибавляют 1 мл хлороформа, 2-3 капли разведенной хлористоводородной кислоты, 2-3 капли 0,5% раствора перманганата калия и энергично встряхивают. Хлороформный слой окрашивается в фиолетовый цвет.

2. К 2 мл раствора прибавляют 1 мл раствора винной кислоты, 1 мл ацетата натрия. Раствор охлаждают и встряхивают. Постепенно выпадает белый кристаллический осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах и растворах едких щелочей.

3. К нескольким каплям добавляют 1-2 капли железа окисного хлорида. Появляется сине-фиолетовое окрашивание.

Количественное определение

1. К 5 мл раствора прибавляют 5-10 мл воды, 2 мл разведенной уксусной кислоты, 1-2 капли раствора эозината натрия и титруют 0,1 моль/л раствором нитрата серебра до перехода окраски от желтой к розовой.

2. К 1 мл раствора прибавляют 2-3 мл эфира, 1 каплю 0,05% раствора метилового оранжевого и титруют при встряхивании 0,1 моль/л раствором хлористоводородной кислоты до розового окрашивания водного слоя.

Пропись 3.

<i>Натрия салицилата</i>	3,0 г
<i>Раствора натрия бромида 1% -</i>	100,0 мл

Определение подлинности

1. 2 капли раствора помещают в фарфоровую чашку, прибавляют 1 каплю раствора сульфата меди. Появляется зеленое окрашивание. Затем прибавляют 8-10 капель концентрированной серной кислоты. Появляется черный осадок.

2. Графитовая палочка, смоченная раствором и внесенная в бесцветное пламя горелки, окрашивает пламя в желтый цвет.

Количественное определение

1. К 2 мл лекарственной формы прибавляют 2-3 капли раствора бромфенолового синего и по каплям разведенную уксусную кислоту до получения зеленовато-желтого окрашивания (1-2 капли). Затем титруют 0,1 моль/л раствором серебра нитрата до сине-фиолетового окрашивания осадка и раствора.

2. К 1 мл раствора прибавляют 3-5 мл эфира, 1 каплю метилового оранжевого и титруют при встряхивании 0,1 моль/л раствором хлористоводородной кислоты до розового окрашивания водного слоя.

Пропись 4.

<i>Кислоты аскорбиновой</i>	0,1 г
<i>Кальция глюконата</i>	0,25 г

Определение подлинности

1. Около 0,5 г порошка растворяют при нагревании в 8-10 каплях разведенной уксусной кислоты и прибавляют 5-7 капель раствора оксалата аммония. Образуется белый осадок, растворимый в хлористоводородной кислоте.

2. 0,05 г порошка растворяют при нагревании в 8-10 каплях воды, прибавляют 2-3 капли пергидроля и смесь кипятят 2-3 минуты. Затем охлаждают и прибавляют 1-2 капли раствора железа окисного хлорида. Появляется желто-зеленое окрашивание.

3. К 0,005 г порошка прибавляют по 1-2 капли растворов гексацианоферрата (III) калия и хлорида окисного железа. Появляется синее окрашивание.

4. К 0,01 г порошка прибавляют 3-5 капель воды и 2-3 капли раствора серебра нитрата. Выделяется осадок серого цвета.

Количественное определение

1. 0,05 г порошка растворяют в 5 мл воды в колбе с притертой пробкой и титруют 0,1 моль/л. раствором йода до слабо-желтого окрашивания.

2. К 0,05 г порошка добавляют 3-5 мл воды при нагревании. После охлаждения прибавляют 3-5 мл аммиачного буферного раствора, 3-4 капли индикатора кислотного хром темно-синего и титруют 0,05 моль/л раствором трилона Б до сине-фиолетового окрашивания.

Задание № 2. Провести качественный и количественный анализ ЛС без разделения ингредиентов титриметрическим методом. Сделать заключение о качестве изготовленного ЛС.

Пропись 5.

Натрия бензоата

Натрия салицилата по

2,0 г

Воды дистиллированной

до 100,0 мл

Определение подлинности

На фильтровальную бумагу наносят 1 каплю раствора железа окисного хлорида. В центр полученного пятна помещают 1 каплю ЛФ. Образуется пятно розовато-желтого цвета, окаймленное кольцом фиолетового цвета.

Количественное определение

1. 2 мл ЛФ помещают в колбу с притертой пробкой, прибавляют 3-4 капли смешанного индикатора, 4-5 мл эфира и титруют 0,1 моль/л раствором хлористоводородной кислоты при энергичном перемешивании до сиреневого окрашивания водного слоя.

2. 1 мл ЛФ помещают в колбу с притертой пробкой, прибавляют 5 мл воды, 20 мл 0,1 моль/л раствора бромата калия, 1 г бромида калия и 10 мл разведенной серной кислоты. Колбу закрывают пробкой и оставляют на 15 мин. После этого к смеси прибавляют 10 мл 10% раствора иодида калия, оставляют на 5 минут и выделившийся йод титруют 0,1 моль/л раствором тиосульфата натрия (индикатор – крахмал).

Пропись 6.

Раствора прокаина гидрохлорида (новокаина) 2% - 100,0 мл

Калия иодида

3,0 г

Определение подлинности

1. Помещают в пробирку 2-3 капли раствора, прибавляют 1-2 мл воды, 1-2 капли разведенной хлористоводородной кислоты, 1-2 капли раствора нитрита натрия. Затем добавляют 1,0 мл хлороформа и встряхивают. Хлороформный слой окрашивается в фиолетовый цвет. Водный слой переносят в фарфоровую чашку, прибавляют 5-6 капель разведенной хлористоводородной кислоты, 2-3 капли 1% раствора нитрита натрия и полученную смесь вливают в 1-2 мл щелочного раствора β -нафтола. Образуется оранжево-красный осадок. При добавлении 1-2 мл этанола осадок растворяется и появляется вишнево-красное окрашивание.

2. К 0,5 мл ЛФ в пробирке прибавляют 0,5 мл раствора винной кислоты. При потирании стеклянной палочкой по стенке пробирки появляется белый осадок.

Количественное определение

1. К 1 мл ЛФ прибавляют 2-3 капли раствора бромфенолового синего и по каплям разведенную уксусную кислоту до зеленовато-желтого окрашивания. Затем титруют 0,1 моль/л раствором серебра нитрата до сине-фиолетового окрашивания осадка и раствора.

2. К 2 мл ЛФ прибавляют 5-7 мл нейтрализованной по фенолфталеину смеси этанола с хлороформом (1:2), 3-5 капель раствора фенолфталеина и титруют 0,1 моль/л раствором гидроксида натрия при встряхивании до слабо-розового окрашивания водного слоя.

Пропись 7.

<i>Раствор Люголя: Йода</i>	<i>5,0 г</i>
<i>Калия иодида</i>	<i>10,0 г</i>
<i>Воды дистиллированной</i>	<i>до 100,0 мл</i>

Определение подлинности

1. К 1 – 2 каплям раствора прибавляют 1 – 2 мл воды и 2 – 3 капли раствора крахмала. Появляется синее окрашивание.

2. К 1 – 2 мл раствора прибавляют 2 – 3 капли разведенной уксусной кислоты, 1 – 2 капли раствора натрия кобальтнитрита, 1 - 2 мл хлороформа и взбалтывают. Хлороформный слой окрашивается в фиолетовый цвет, в водном слое наблюдается желтый кристаллический осадок.

Количественное определение

1. К 1 мл раствора прибавляют пипеткой точно 9 мл воды. 2 мл полученного раствора титруют 0,1 моль/л раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания.

2. К оттитрованной жидкости прибавляют 1 – 2 мл воды, 0,5 мл разведенной уксусной кислоты, 2 капли 0,1 % раствора натрия

эозината и титруют 0,1 моль/л раствором серебра нитрата до ярко-розового окрашивания осадка.

Пропись 8.

Раствор кислоты хлористоводородной 1% - 200,0 мл
Кислоты аскорбиновой 1,0 г

Определение подлинности

1. К 2 – 3 каплям раствора прибавляют по 2 – 3 капли разведенной азотной кислоты и раствора серебра нитрата. Образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

2. К 3 – 5 каплям раствора прибавляют 2 – 3 капли 5% раствора натрия гидрокарбоната. Выделяются пузырьки углекислого газа.

3. К 0,5 – 1 мл раствора прибавляют по 1 - 2 капли раствора феррицианида калия и раствора железа окисного хлорида. Появляется синее окрашивание.

4. К 1 – 2 мл раствора прибавляют 1 – 2 капли 0,1 моль/л раствора йода, раствор обесцвечивается.

Количественное определение

1. 2 мл раствора помещают в колбу для титрования, прибавляют 1 – 2 мл воды и титруют 0,1 моль/л раствором гидроксида натрия до розового окрашивания (индикатор – фенолфталеин).

2. Оттитрованную жидкость титруют 0,1 моль/л раствором йода до исчезающего слабо желтого окрашивания.

Задание № 3. Провести количественный анализ препаратов рефрактометрическим методом. Сделать заключение о качестве изготовленного ЛС.

Пропись 9.

Камфоры 0,2 г
Глюкозы 0,3 г

Количественное определение

Две навески порошка по 0,2 г помещают в сухие пробирки, одну навеску встряхивают с 2 мл воды, другую – с 2 мл 96% этанола, фильтруют и определяют показатели преломления водного и спиртового фильтратов.

Пропись 10.

Натрия гидрокарбоната
Натрия салицилата по 0,3 г

Количественное определение

Навеску порошка 0,2 г помещают в сухую пробирку, растворяют в 2 мл воды (отмеривают пипеткой), определяют показатель преломления раствора.

Навеску порошка 0,2 г помещают в сухую пробирку, встряхивают с 2 мл 96% этанола (отмеривают пипеткой), фильтруют и определяют показатель преломления фильтрата.

Пропись 11.

Кислоты ацетилсалициловой 0,25 г

Кофеина натрия бензоата 0,3 г

Количественное определение

Навеску порошка 0,2 г помещают в сухую пробирку, растворяют в 2 мл 96% этанола, определяют показатель преломления раствора.

Навеску порошка 0,2 г помещают в сухую пробирку, встряхивают с 2 мл воды, фильтруют и определяют показатель преломления фильтрата.

Пропись 12.

Кислоты аскорбиновой 0,1 г

Глюкозы 0,3 г

Количественное определение

1. 0,1 г порошка растворяют в 2 мл воды, прибавляют 2-3 капли фенолфталеина и титруют раствором натрия гидроксида 0,1 моль/л до розового окрашивания.

2. Навеску порошка 0,1 г помещают в сухую пробирку, растворяют в 2 мл воды, определяют показатель преломления раствора.

Контрольные вопросы и задачи.

1. Дайте определение понятиям: лекарственное вещество, лекарственное средство, лекарственная форма.

2. Какие лекарственные средства называют экстампоральными.

3. Приведите пример твердых, мягких и жидких лекарственных форм. Дайте определение каждой из них.

4. Какие вещества называются вспомогательными? Классификация вспомогательных веществ. Приведите пример.

5. Требования, предъявляемые к воде для изготовления ЛФ.

6. Какие вещества, применяются для изготовления глазных капель?

7. Дайте определение осмотического давления. Какое должно быть осмотическое давление глазных капель.

8. Понятие механических включений в анализе жидких ЛФ. Методика проведения испытания на наличие механических включений.

9. Классификация порошков. Приведите пример различных видов порошков.

10. Как можно классифицировать жидкие ЛФ?

11. Дайте определение настоям и отварам. Каковы особенности их анализа?

12. Какие требования предъявляются к ЛФ для новорожденных.

13. Укажите каким видам внутриаптечного контроля подвергаются: глазные капли, ЛФ для новорожденных, настои и отвары, порошки?

14. Решить задачи:

14.1. Рассчитайте содержание ингредиентов ЛФ состава:

Папаверина гидрохлорида 0,02 г

Глюкозы 0,2 г

если показатели преломления водных растворов смеси, папаверина гидрохлорида и глюкозы, приготовленные растворением в 2,0 мл воды навесок массами 0,2 г, равны соответственно 1,3474; 1,3490; 1,3472.

14.2. Рассчитайте содержание ингредиентов ЛФ состава:

Кислоты глютаминовой 1,0 г

Раствора глюкозы 20% 100,0 мл

если на количественное определение глютаминовой кислоты в 2 мл лекарственной формы израсходовано 1,35 мл 0,1 моль/л раствора гидроксида натрия, а показатель преломления исследуемого раствора равен 1,3639. Фактор показателя преломления глютаминовой кислоты – 0,00180, глюкозы – 0,00140.

14.3. Рассчитайте содержание ингредиентов в ЛФ состава:

Натрия бензоата

Гексаметилентетрамина по 0,2 г

если показатели преломления водных растворов равных концентраций лекарственной формы, натрия бензоата и гексаметилентетрамина равны соответственно 1,3424; 1,3435; 1,3413.

14.4. Дайте заключение о качестве лекарственной формы состава:

Раствора Глюкозы 5%- 100 мл

Кислоты аскорбиновой 1,0 г

если при йодометрическом определении кислоты аскорбиновой на навеску лекарственной формы 2 мл было израсходовано 2,30 мл 0,1 моль/л раствора йода с $K=0,99$. При рефрактометрическом определении показатель преломления испытуемого раствора равен 1,3415, показатель преломления воды - 1,333. Фактор показателя преломления глюкозы безводной – 0,00142; кислоты аскорбиновой – 0,00160. $M.M.(\text{кислоты аскорбиновой})=176,13 \text{ г/моль}$.

14.5. Рассчитайте содержание ингредиентов ЛФ состава:

Кислоты глютаминовой 0,5 г

Глюкозы 10,0 г

Натрия хлорида 0,26 г

Воды для инъекций до 100,0 мл

если на титрование кислоты глютаминовой в 2,0 мл лекарственной формы израсходовано 0,7 мл 0,1 моль/л раствора гидроксида натрия $K=1,01$, на титрование натрия хлорида в 2,0 мл по методу Фаянса – 0,9 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата $K=0,98$. При определении глюкозы показатель преломления анализируемого раствора равен 1,3489; воды – 1,333. $M.M.(\text{кислоты глютаминовой}) = 147,13$ г/моль; $M.M.(\text{натрия хлорида}) = 58,44$ г/моль. Факторы показателей преломления кислоты глютаминовой – 0,00250; глюкозы безводной – 0,00170; глюкозы безводной – 0,00142.

14.6. При определении глюкозы рефрактометрическим методом в порошке состава:

Кислоты аскорбиновой 0,1 г

Глюкозы 0,5 г

показатель преломления раствора, приготовленного из навески порошка массой 0,3 г растворением в 2,0 мл воды, равен 1,3549, воды - 1,333. Рассчитайте содержание глюкозы в пересчете на среднюю навеску порошка, если на титрование кислоты аскорбиновой в навеске порошка массой 0,05 г израсходовано 0,90 мл 0,1 моль/л раствора йода $K=1,0$. Фактор показателя преломления кислоты аскорбиновой 0,00160; глюкозы - 0,00142. $M.M.(\text{кислоты аскорбиновой}) = 176,13$ г/моль.

14.7. Рассчитайте содержание действующих веществ в ЛФ состава:

Иода 5,0

Калия иодида 10,

Воды очищенной до 100,0 мл

если на титрование йода в 1,0 мл ЛФ израсходовано 4,2 мл 0,1 моль/л раствора тиосульфата $K = 0,99$, на последующее титрование суммы иодидов в той же навеске – 9,9 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата $K = 1,02$. Оцените качество приготовления ЛФ. $A.M(\text{атомарного иода}) = 126,90$ г/ моль; $M.M.(\text{калия иодида}) = 166,01$ г/ моль.

14.8. Рассчитайте интервал объемов раствора йода 0,1 моль/л с $K=1,01$, который израсходуется при определении кислоты аскорбиновой в 2 мл препарата:

Раствора глюкозы 5% - 200,0 мл

Кислоты аскорбиновой 1,0 г

14.9. Рассчитайте содержание действующих веществ в ЛФ состава:

Раствора Натрия бромиды 1% - 100,0 мл

Натрия салицилата 3,0 г

если на титрование натрия бромида в 2,0 мл ЛФ пошло 2,1 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата $K = 0,98$, а натрия салицилата в 1,0 мл ЛФ – 1,8 мл 0,1 моль/л раствора хлористоводородной кислоты $K = 1,01$. Оцените качество приготовления ЛФ. $M.M.(\text{натрия бромида}) = 102,90 \text{ г/ моль}$; $M.M.(\text{натрия салицилата}) = 160,11 \text{ г/ моль}$.

14.10. Рассчитайте интервал объемов 0,1 моль/л раствора гидроксида натрия $K=0,98$, который израсходуется при титровании 0,2 г препарата.

Кислоты аскорбиновой 0,1 г
Кислоты никотиновой 0,05 г
Глюкозы 0,25 г

14.11. Рассчитайте содержание действующих веществ в ЛФ состава:

Рибофлавина 0,002 г
Кислоты аскорбиновой 0,02 г
Кислоты никотиновой 0,03 г
Натрия хлорида 0,0465 г
Воды до 10,0 мл

если на суммарное титрование кислоты аскорбиновой и никотиновой в 1,0 мл глазных капель затрачено 1,8 мл 0,02 моль/л раствора натрия гидроксида $K = 1,01$, на титрование кислоты аскорбиновой в 1,0 мл глазных капель - 0,95 мл 0,02 моль/л раствора йода $K = 0,99$. Оцените качество приготовления лекарственной формы. $M.M.(\text{кислоты аскорбиновой}) = 176,12 \text{ г/ моль}$; $M.M.(\text{кислоты никотиновой}) = 123,11 \text{ г/ моль}$; $M.M.(\text{натрия хлорида}) = 58,44 \text{ г/ моль}$.

14.12. Рассчитайте содержание действующих веществ в ЛФ состава:

Кислоты аскорбиновой
Кислоты никотиновой по 0,1 г
Сахара 0,5 г

если на суммарное титрование кислот аскорбиновой и никотиновой в навеске массой 0,1 г израсходовано 1,9 мл 0,1 моль/л раствора гидроксида натрия $K=1,02$, а на титрование кислоты аскорбиновой в навеске массой 0,05 г – 1,65 мл 0,05 моль/л раствора йода $K=0,99$. Оцените качество приготовления ЛФ. $M.M.(\text{кислоты никотиновой})=123,11\text{г/моль}$, $M.M.(\text{кислоты аскорбиновой})=176,13 \text{ г/моль}$.

14.13. Предложите методику количественного анализа ЛФ. Приведите формулы расчета.

Натрия гидрокарбоната
Натрия салицилата по 0,3 г

14.14. Предложите методику количественного анализа лекарственной формы. Приведите формулы расчета.

Кислоты аскорбиновой 0,25 г

*Кальция хлорида 5,0 г
Воды очищенной до 100 мл.*

Занятие № 3.

Средний и условный титр в анализе препаратов аптечного изготовления

Продолжительность занятия: 225 мин (1 занятие).

Цель занятия:

- приобрести практический навык проведения внутриаптечного контроля препаратов с использованием среднего и условного титра.

Задачи:

- закрепление навыков работы при проведении: письменного контроля; органолептического контроля (проверка агрегатного состояния, цвета, запаха, механических включений, однородности смешения); физического контроля (расчет н.о. в массе отдельных доз, проверка количества доз, проверка массы отдельных доз, проверка качества упаковки); качественного контроля; количественного контроля (выбор методики определения ингредиентов);

- закрепление техники выполнения качественного экспресс-анализа;

- закрепление техники выполнения экспресс-анализа.

Задание на занятие:

Студент получая задание – анализ одного или нескольких препаратов должен:

- провести реакции подлинности по входящим лекарственным веществам;

- рассчитать содержание ингредиентов в лекарственных формах с использованием формул расчета;

- оформить отчетную документацию по форме «Журнала регистрации результатов органолептического, физического и химического контроля...» .

Самостоятельная работа студента на занятии

Задание №1. Провести анализ лекарственных форм с использованием среднего титра.

Пропись 1.

<i>Калия хлорида</i>	<i>0,02 г</i>
<i>Кальция хлорида</i>	<i>0,02 г</i>
<i>Натрия хлорида</i>	<i>0,9 г</i>

Глюкозы (в пересчете на б/в)	1,0 г
Раствора кислоты хлористоводородной 0,1 моль/л	0,5 мл
Воды для инъекций	до 100 мл.

Определение подлинности

1. 2 мл раствора упаривают на водяной бане до 0,5 мл прибавляют 2 - 3 капли разведенной уксусной кислоты и 1 – 2 капли раствора натрия кобальтнитрата. Постепенно образуется желтый кристаллический осадок.

2. К 4 – 5 каплям раствора прибавляют 0,5 мл разведенной азотной кислоты и 2 – 3 капли раствора серебра нитрата. Образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

3. К 2 – 3 мл раствора прибавляют 3 – 5 капель раствора аммония оксалата. Постепенно образуется белый осадок, нерастворимый в разведенной уксусной кислоте и растворе аммиака, растворимый в разведенных минеральных кислотах.

4. К 1 мл раствора прибавляют 1 – 2 мл реактива Фелинга и нагревают до кипения. Образуется кирпично-красный осадок.

5. К 1 мл раствора прибавляют 1 каплю раствора метилового красного. Раствор окрашивается в красный цвет (кислотность)

Количественное определение

1. К 10 мл раствора прибавляют 5 мл аммиачного буферного раствора, 0,05 г индикаторной смеси кислотного хром-темно-синего и титруют 0,01 моль/л раствором трилона Б до сине-фиолетового окрашивания. Параллельно проводят контрольный опыт.

2. К 1 мл раствора прибавляют 10 мл воды и титруют 0,1 моль/л раствором серебра нитрата до оранжево-желтого окрашивания (индикатор – хромат калия. (Количеством 0,1 моль/л раствора серебра нитрата в миллилитрах, израсходованное на титрование хлористоводородной кислоты можно пренебречь).

3. 10 мл раствора титруют 0,02 моль/л раствором гидроксида натрия до желтого окрашивания (индикатор – метиловый красный – 1 капля).

4. К 0,5 мл раствора прибавляют 2,5 мл 0,1 моль/л раствора йода, 0,5 мл 1 моль/л раствора гидроксида натрия и оставляют на 5 мин. в темном месте. После этого добавляют 0,5 мл разведенной серной кислоты и избыток йода оттитровывают 0,1 моль/л раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания (индикатор – крахмал). Параллельно проводят контрольный опыт.

Пропись 2.

Калия йодида	4,0 г
Натрия бромида	6,0 г

Определение подлинности

1. К 5 – 6 каплям раствора прибавляют 1 – 2 капли раствора свинца ацетата. Образуется желтый осадок или появляется желтое окрашивание.

2. К 5 – 6 каплям раствора прибавляют 2 – 3 капли разведенной серной кислоты, 1 мл хлороформа, 2 – 3 капли раствора натрия нитрита и взбалтывают. Хлороформный слой окрашивается в фиолетовый цвет. Затем к этому же раствору осторожно, по каплям, прибавляют 1% раствор калия перманганата до розового окрашивания водного слоя и взбалтывают. Хлороформный слой окрашивается в желто-бурый цвет.

Количественное определение

К 0,5 мл раствора прибавляют 2 мл воды, 1 мл разведенной азотной кислоты, 3 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата, 5 – 6 капель раствора железоммониевых квасцов и избыток нитрата серебра оттитровывают 0,1 моль/л раствором аммония роданида до появления желтовато-розового окрашивания.

Пропись 3.

<i>Натрия хлорида</i>	5,3 г
<i>Натрия ацетата (в пересчете на б/в)</i>	3,9 г
<i>Глюкозы (в пересчете на б/в)</i>	0,8 г
<i>Калия хлорида</i>	0,75 г
<i>Кальция хлорида (в пересчете на б/в)</i>	0,48 г
<i>Кислоты соляной разведенной</i>	0,05 мл
<i>Воды для инъекций</i>	до 1 л.

Определение подлинности

1. К 4 – 5 каплям раствора прибавляют 0,5 мл разведенной азотной кислоты и 2 – 3 капли раствора серебра нитрата. Образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

2. К 2 мл раствора прибавляют 3 - 5 капель раствора железа окисного хлорида. Появляется красно-бурое окрашивание.

3. К 0,5 мл раствора прибавляют 3 – 5 капель раствора оксалат аммония. Образуется белый осадок, нерастворимый в разведенной уксусной кислоте и растворе аммиака, растворимый в минеральных кислотах.

4. Упаривают 5 мл раствора на водяной бане до 1 мл, прибавляют 2 мл реактива Фелинга и нагревают до кипения. Образуется кирпично-красный осадок.

5. Упаривают 2 мл раствора на водяной бане до 0,5 мл прибавляют 2 – 3 капли разведенной уксусной кислоты и 1 – 2 капли

раствора натрия кобальтнитрита. Постепенно образуется желтый кристаллический осадок.

Количественное определение

1. К 2 мл раствора прибавляют 3 – 5 мл эфира, 2 капли раствора метилового оранжевого, 1 каплю раствора метиленового синего и титруют 0,1 моль/л раствором хлористоводородной кислоты при встряхивании до перехода зеленой окраски в фиолетовую, сходную с окраской контрольного опыта.

2. К 10 мл раствора прибавляют 2,5 мл 0,1 моль/л раствора гидроксида натрия и оставляют в темном месте на 5 мин. Затем добавляют 0,5 мл разведенной серной кислоты и избыток йода оттитровывают 0,1 моль/л раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания (индикатор – крахмал). Параллельно проводят контрольный опыт.

3. К 5 мл раствора прибавляют 5 мл аммиачного буферного раствора, 0,05 г индикаторной смеси кислотного хром-темно-синего и титруют 0,01 моль/л раствором трилона Б до сине-фиолетового окрашивания. Параллельно проводят контрольный опыт.

4. 1 мл раствора титруют 0,1 моль/л раствором серебра нитрата до оранжево-желтого окрашивания (индикатор – хромат калия). Количеством серебра нитрата, израсходованным на титрование соляной кислоты можно пренебречь.

Пропись 4. Раствор «Хлосоль» для инъекций.

<i>Состав:</i> Натрия уксуснокислого	3,6 г
Натрия хлорида	4,75 г
Калия хлорида	1,5 г
Воды для инъекций	до 1 л

Определение подлинности

1. К 4 – 5 каплям раствора прибавляют 0,5 мл разведенной азотной кислоты и 2 – 3 капли раствора серебра нитрата. Образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

2. К 2 мл раствора прибавляют 3 - 5 капель раствора железа окисного хлорида. Появляется красно-бурое окрашивание.

3. 2 мл раствора упаривают на водяной бане до 0,5 мл, прибавляют 2 – 3 капли разведенной уксусной кислоты и 1 – 2 капли раствора натрия кобальтнитрита. Постепенно образуется желтый кристаллический осадок.

Количественное определение

1. 10 мл препарата помещают в коническую колбу вместимостью 50 мл и титруют 0,1 моль/л раствором серебра нитрата до оранжевого окрашивания (индикатор - калия хромат).

2. 10 мл препарата помещают в коническую колбу вместимостью 50 мл и титруют 0,1 моль/л раствором кислоты хлористоводородной до желтого окрашивания (индикатор - бромфеноловый синий).

Пропись 5. Раствор «Трисоль» для инъекций.

<i>Натрия гидрокарбоната</i>	4,0 г
<i>Натрия хлорида</i>	5,0 г
<i>Калия хлорида</i>	1,0
<i>Воды для инъекций</i>	до 1 л

Определение подлинности

1. К 4 – 5 каплям раствора прибавляют 0,5 мл разведенной азотной кислоты и 2 – 3 капли раствора серебра нитрата. Образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

2. 2 мл раствора упаривают на водяной бане до 0,5 мл, прибавляют 2 – 3 капли разведенной уксусной кислоты и 1 – 2 капли раствора натрия кобальтнитрита. Постепенно образуется желтый кристаллический осадок.

Количественное определение

1. 10 мл препарата помещают в коническую колбу вместимостью 50 мл и титруют 0,1 моль/л раствором серебра нитрата до оранжевого окрашивания (индикатор - хромат калия).

2. 20 мл препарата помещают в коническую колбу вместимостью 50 мл и титруют 0,1 моль/л раствором кислоты хлористоводородной до розового окрашивания (индикатор – 3 капли метилового оранжевого).

Пропись 6. Раствор «Рингера» для инфузий.

<i>Натрия хлорида</i>	0,9 г
<i>Натрия гидрокарбоната</i>	0,02
<i>Кальция хлорида</i>	0,02 г
<i>Калия хлорида</i>	0,02 г
<i>Воды до</i>	100 мл

Определение подлинности

1. К 4 – 5 каплям раствора прибавляют 0,5 мл разведенной азотной кислоты и 2 – 3 капли раствора серебра нитрата. Образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

2. 2 мл раствора упаривают на водяной бане до 0,5 мл, прибавляют 2 - 3 капли разведенной уксусной кислоты и 1 – 2 капли раствора натрия кобальтнитрита. Постепенно образуется желтый кристаллический осадок.

3. К 2 – 3 мл раствора прибавляют 3 – 5 капель раствора аммония оксалата. Постепенно образуется белый осадок, нерастворимый в

разведенной уксусной кислоте и растворе аммиака, растворимый в разведенных минеральных кислотах.

Количественное определение

1. К 1 мл раствора прибавляют 10 мл воды и титруют 0,1 моль/л раствором серебра нитрата до оранжево-желтого окрашивания (индикатор – хромат калия).

2. К 5 мл раствора прибавляют 5 мл воды и титруют 0,02 моль/л раствором хлористоводородной кислоты до красного окрашивания (индикатор – метиловый красный).

3. К 10 мл раствора прибавляют 5 мл аммиачного буферного раствора, 0,05 г индикаторной смеси кислотного хром-темно-синего и титруют 0,01 моль/л раствором трилона Б до сине-фиолетового окрашивания. Параллельно проводят контрольный опыт.

Задание №2. Провести анализ лекарственных форм с использованием условного титра.

Пропись 1.

<i>Кофеина-бензоата натрия</i>	<i>0,05 г</i>
<i>Сахара</i>	<i>0,1 г</i>

Определение подлинности

1. 0,02 г порошка промывают на фильтре 2 – 3 мл хлороформа, собирая фильтрат в фарфоровую чашку, и хлороформ выпаривают. К остатку прибавляют по 10 капель разведенной хлористоводородной кислоты и пергидроля, выпаривают на водяной бане. После охлаждения к сухому остатку добавляют 1 – 2 капли раствора аммиака. Появляется пурпурно-красное окрашивание.

2. 0,02 г порошка растворяют в 1 мл воды, прибавляют 1 – 2 капли раствора железа окисного хлорида. Образуется розовато-желтый осадок.

3. К 0,01 г порошка прибавляют 1 – 2 мл разведенной хлористоводородной кислоты, несколько кристаллов резорцина и кипятят 1 мин. Появляется красное окрашивание.

Количественное определение

1. 0,05 г порошка растворяют в 2 мл воды, прибавляют 3 – 4 мл эфира и титруют 0,1 моль/л раствором хлористоводородной кислоты при встряхивании до розового окрашивания водного слоя (индикатор – метиловый оранжевый).

2. Около 0,1 г порошка растворяют в 10 мл воды в мерной колбе вместимостью 50 мл, прибавляют 2 мл разведенной серной кислоты, 8 мл 0,1 моль/л раствора йода, объем доводят водой до метки и перемешивают. После отстаивания в течение 15 мин раствор быстро

фильтруют через слой ваты в сухую колбу, прикрывая воронку часовым стеклом. Первые 10 мл фильтрата отбрасывают. Переносят 25 мл фильтрата в колбу и избыток йода оттитровывают 0,1 моль/л раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания (индикатор – крахмал). Параллельно проводят контрольный опыт, титруя раствор йода после фильтрования.

Пропись 2

<i>Эуфилина</i>	0,025 г
<i>Сахара</i>	0,1 г

Определение подлинности

1. 0,05 г порошка помещают в фарфоровую чашку, прибавляют по 10 капель разведенной хлористоводородной кислоты и пергидроля, вновь выпаривают досуха на водяной бане. После охлаждения к сухому остатку добавляют 3-5 капель раствора аммиака; появляется пурпурно-красное окрашивание.

2. 0,05 г порошка растворяют в 1 мл воды, прибавляют 1 каплю раствора меди (II) сульфата; появляется ярко-фиолетовое окрашивание.

3. К 0,01 г порошка прибавляют 1-2 мл разведенной хлористоводородной кислоты, несколько кристаллов резорцина и кипятят 1 мин. Появляется красное окрашивание.

Количественное определение

1. 0,05 г порошка растворяют в 5 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды и титруют 0,02 моль/л раствором хлористоводородной кислоты до розового окрашивания (индикатор – метиловый оранжевый).

2. 0,05 г порошка помещают в широкогорлую колбу вместимостью 50 мл и сушат в сушильном шкафу при 125 – 130°C 30 мин. Затем прибавляют 5 мл свежeproкипяченной горячей воды и кипятят 1 мин. После охлаждения к раствору добавляют 1 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата и титруют 0,02 моль/л раствором гидроксида натрия до фиолетово-красного окрашивания (индикатор – феноловый красный 2 капли).

Пропись 3. Раствор кофеина-бензоата натрия 0,5% или 1%

Определение подлинности

1. 1 мл раствора выпаривают на водяной бане. К сухому остатку прибавляют по 10 капель разведенной хлористоводородной кислоты и пергидроля, вновь выпаривают на водяной бане. После охлаждения к

сухому остатку добавляют 3 – 5 капель раствора аммиака. Появляется пурпурно-красное окрашивание.

2. К 1 мл раствора прибавляют 1 – 2 капли раствора железа окисного хлорида. Образуется розовато-желтый осадок.

Количественное определение

К 1 мл 0,5% или 0,5 мл 1% раствора прибавляют 2 – 3 мл эфира и титруют 0,02 моль/л раствором хлористоводородной кислоты при взбалтывании до розового окрашивания водного слоя (индикатор – метиловый оранжевый).

Контрольные вопросы и задачи.

1. Дайте определение среднего титра и титра условного.
2. В каких случаях необходимо использовать средний титр для оценки качества ЛС, а в каких титр условный?
3. Дайте определение инъекционных растворов. Какие требования к ним применяются.
4. Укажите виды внутриаптечного контроля, применяемые для инъекционных растворов.
5. Что такое цветность и прозрачность растворов, как она определяется?
6. Поясните понятие рН раствора. Какие методы определения рН Вам известны?
7. Дайте определение номинального объема. Какой объем больше фактический или номинальный?
8. Какие средства измерения номинального объема Вам известны?
9. Решить задачи:

9.1. Рассчитайте интервал объемов 0,1 моль/л раствора серебра нитрата $K=1,02$, который обеспечит качество препарата по содержанию калия хлорида и натрия хлорида, если на анализ взяли 2,0 мл раствора.

Натрия хлорида 0,35 г

Калия хлорида 0,15 г

Натрия гидрокарбоната 0,25 г

Глюкозы 2,0 г

Воды для инъекций до 100,0 мл

9.2. Рассчитайте примерный объем 0,1 моль/л раствора серебра нитрата $K= 0,98$, который пойдет на титрование 1,0 мл раствора Рингера:

Натрия хлорида 0,9 г

Калия хлорида 0,02 г

Кальция хлорида 0,02 г

Воды до 100,0 мл

$M.M.(\text{натрия хлорида}) = 58,44 \text{ г/ моль}$; $M.M.(\text{калия хлорида}) = 74,56 \text{ г/ моль}$;
 $M.M.(\text{кальция хлорида}) = 219,08 \text{ г/ моль}$.

9.3. Приведите уравнения реакций количественного определения ингредиентов ЛФ:

Кислоты ацетилсалициловой 0,3 г

Кислоты аскорбиновой 0,1 г

Кальция лактата 0,2 г

а) Рассчитайте навеску ЛФ, чтобы на титрование кислоты аскорбиновой пошло 2,0 мл 0,1 моль/л раствора иода $K = 1,00$.

б) Рассчитайте средний титр и объем 0,1 моль/л раствора гидроксида натрия $K = 1,02$, который пойдет на суммарное титрование кислоты ацетилсалициловой и аскорбиновой в навеске массой 0,05 г.

в) Рассчитайте содержание кальция лактата в ЛФ, если на титрование навески массой 0,1 г израсходовано 2,2 мл 0,05 моль/л раствора трилона Б $K = 1,01$.

г) Оцените качество приготовления ЛФ.

$M.M.(\text{кислоты ацетилсалициловой}) = 180,16 \text{ г/ моль}$; $M.M.(\text{кислоты аскорбиновой}) = 176,13 \text{ г/ моль}$; $M.M.(\text{кальция лактата}) = 308,30 \text{ г/ моль}$.

9.4. Рассчитайте содержание натрия хлорида, калия хлорида и кальция хлорида в растворе Рингера:

Натрия хлорида 0,9 г

Калия хлорида 0,02 г

Кальция хлорида 0,02 г

Воды до 100,0 мл

если на суммарное титрование хлоридов натрия, калия, кальция в 1,0 мл лекарственной формы израсходовано 1,55 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата $K = 1,02$, а на титрование кальция хлорида в 10,0 мл лекарственной формы – 0,95 мл 0,01 моль/л раствора трилона Б $K = 0,99$.

$M.M.(\text{натрия хлорида}) = 58,44 \text{ г/ моль}$; $M.M.(\text{калия хлорида}) = 74,56 \text{ г/ моль}$;
 $M.M.(\text{кальция хлорида}) = 219,08 \text{ г/ моль}$.

9.5. Приведите уравнения реакций количественного определения ингредиентов ЛФ состава:

Натрия салицилата

Натрия бензоата по 2,0 г

Воды очищенной до 100,0 мл

а) Рассчитайте средний титр и навеску ЛФ, чтобы на суммарное титрование указанных веществ пошло 5,0 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной $K = 0,98$.

б) Рассчитайте содержание действующих веществ, если на суммарное титрование салицилата и бензоата натрия в 1,0 мл лекарственной формы израсходовано 2,7 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной $K = 1,00$, При количественном определении натрия салицилата в 0,5 мл ЛФ на титрование избытка

0,1 моль/л раствора калия бромата $K=0,98$, добавленного в количестве 10,0 мл, пошло 5,9 мл 0,1 моль/л раствора тиосульфата $K=1,01$ на титрование кислоты никотиновой в 2,0 мл анализируемого раствора 1,3 мл 0,1 моль/л раствора иода $K=0,98$.

в) Рассчитайте допустимые значения в содержании каждого ингредиента данной ЛФ (г).

М.м.(натрия бензоата) = 144,11 г/моль, М.м.(натрия салицилата) = 160,11 г/моль.

9.6. *Аминофиллина (эуфиллина) 0,025 г*
Сахара 0,1 г

Рассчитайте объем 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной с $K=1,01$, который израсходуется на титрование 0,10 г ЛФ. М.м.(этилендиамина) = 60,10 г/моль, содержание в ЛВ -14%. М.м.(теофиллина) = 180,17 г/моль, содержание - 86%.

9.7. *Раствор кофеина-бензоата натрия 10% для инъекций.* На титрование 2 мл израсходовалось 8,30 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной с $K=1,02$. Сделайте заключение о качестве препарата по содержанию натрия бензоата, если, согласно ФС, в 1 мл раствора должно быть от 0,058 до 0,062 г натрия бензоата.

9.8. *Фенобарбитала 0,001 г*
Глюкозы 0,1 г

Какую навеску препарата нужно взять для определения, чтобы на титрование фенобарбитала израсходовалось 1,00 мл 0,02 моль/л титрованного раствора с $K=1,00$. М.м.(фенобарбитала) = 232,24 г/моль.

9.9. *Кофеина-бензоата натрия 1,0 г*
Калия бромида 4,0 г
Воды до 120,0 мл

Рассчитайте объем 0,1 моль/л раствора кислоты серной с $K=1,01$, который свяжется с 10 мл препарата. Содержание натрия бензоата в ЛВ - 61%.

9.10. Рассчитайте навеску ЛФ состава:
Кислоты ацетилсалициловой 0,3 г
Кофеин - бензоата натрия 0,1 г
Фенобарбитала 0,03 г

чтобы при количественном определении кофеин-бензоата натрия израсходовался 1 мл 0,1 моль/л раствора хлористоводородной кислоты с учетом содержания в кофеин-бензоате 60% натрия бензоата. М.м.(натрия бензоата) = 144,11 г/моль.

Занятие №4

Контроль качества мазей

Продолжительность занятия: 225 мин (1 занятие)

Цель занятия:

- приобрести практический навык проведения внутриаптечного контроля мазей.

Задачи:

- закрепление навыков работы при проведении: письменного контроля; органолептического контроля (проверка агрегатного состояния, цвета, запаха, механических включений, однородности смешения); физического контроля (расчет н.о. в массе отдельных доз, проверка количества доз, проверка массы отдельных доз, проверка качества упаковки); качественного контроля; количественного контроля (выбор методики определения ингредиентов);

- закрепление техники выполнения качественного экспресс-анализа;

- закрепление техники выполнения экспресс-анализа.

Задание на занятие:

Студент получая задание – анализ одного или нескольких препаратов должен:

- провести реакции подлинности по входящим лекарственным веществам;

- рассчитать содержание ингредиентов в лекарственных формах с использованием формул расчета;

- оформить отчетную документацию по форме «Журнала регистрации результатов органолептического, физического и химического контроля...» .

Самостоятельная работа студента на занятии

Задание . Провести анализ лекарственных форм:

Пропись 1. Мазь салициловая 3%

Состав: Кислоты салициловой 3,0 г

Вазелина 97,0 г

Определение подлинности

0,05 г мази растирают палочкой в фарфоровой чашке с 5-6 каплями этилового спирта и прибавляют 1-2 капли раствора железа окисного хлорида; появляется сине-фиолетовое окрашивание.

Количественное определение.

1 г мази помещают в колбу для титрования, прибавляют 2-3 мл эфира (или спирт-хлороформной смеси) и перемешивают до растворения основы и препарата. Прибавляют 2 мл воды, 5-7 капель раствора фенолфталеина и титруют при взбалтывании 0,1 моль/л раствором гидроксида натрия до розового окрашивания водного слоя.

Пропись 2. Мазь цинковая 4%

Состав: Цинка окиси 4,0 г
Вазелина 97,0 г

Определение подлинности

0,1 г мази нагревают в фарфоровой чашке с 10 каплями разведенной хлористоводородной кислоты до расплавления основы, охлаждают и прибавляют 3-4 капли раствора гексацианоферрата (II) калия; образуется белый студенистый осадок.

Количественное определение.

0,5 г мази помещают в колбу для титрования, прибавляют 10 мл воды, 3 мл разведенной хлористоводородной кислоты и взбалтывают в течение 1 минуты до растворения препарата. Смесь нейтрализуют раствором аммиака в присутствии 1 капли раствора метилового-красного. Прибавляют 5 мл эфира (или спирт-хлороформной смеси), 5 мл аммиачного буферного раствора, кислотный хром черный специальный, титруют 0,05 моль/л раствором трилона Б до зеленого окрашивания водного слоя.

Пропись 3.

Мазь кислоты салициловой 3% - 20 г
Цинка оксида 0,2 г

Определение подлинности

1. 0,05 г мази растирают палочкой в фарфоровой чашке с 5-6 каплями этилового спирта и прибавляют 1-2 капли раствора железа окисного хлорида; появляется сине-фиолетовое окрашивание.

2. 0,05 г мази нагревают в пробирке с 5 мл кислоты хлористоводородной разведенной до расплавления основы, охлаждают и прибавляют 3-4 капли раствора гексацианоферрата (II) калия. Образуется белый студенистый осадок.

Количественное определение

1. 1 г мази помещают в колбу для титрования емкостью 50 мл, прибавляют 3 – 5 мл эфира (спирт-хлороформной смеси) и перемешивают до растворения основы и препарата. Прибавляют 5 мл воды, 5 капель раствора фенолфталеина и титруют при взбалтывании 0,1 моль/л раствором гидроксида натрия до розового окрашивания водного слоя.

2. 1,0 г мази вносят в колбу емкостью 50 мл, прибавляют 10 мл воды и 3 мл разведенной хлористоводородной кислоты. Раствор нагревают в течение 5 минут, и после охлаждения нейтрализуют раствором аммиака в присутствии 1 капли раствора метилового красного. Затем прибавляют 5 мл хлороформа (для растворения основы), 5 мл аммиачного буферного раствора, кислотный хром черный специальный и титруют 0,05 моль/л раствором трилона Б до зеленого окрашивания водного слоя.

Пропись 4.

<i>Цинка сульфата</i>	
<i>Магния оксида</i>	
<i>Стрептоцида</i>	<i>по 1,0 г</i>
<i>Ланолина</i>	<i>2,0 г</i>
<i>Вазелина</i>	<i>15,0 г</i>

Определение подлинности

1. 0,05 г мази нагревают в пробирке с 10 мл воды до расплавления основы, охлаждают и делят на две части. К первой прибавляют 3-4 капли раствора гексацианоферрата (II) калия. Образуется белый студенистый осадок. К оставшемуся фильтрату прибавляют 2-3 капли раствора бария хлорида. Образуется белый осадок.

2. 0,05 г мази нагревают в пробирке с 5 мл кислоты хлористоводородной разведенной до расплавления основы, наблюдают выделение формальдегида и сернистого ангидрида. После охлаждения добавляют 2-3 капли 0,1 моль/л натрия нитрита и 0,1-0,3 мл щелочного раствора β-нафтола; появляется вишнево-красное окрашивание.

3. 0,05 г мази нагревают в пробирке с 5 мл кислоты хлористоводородной разведенной до расплавления основы, охлаждают и добавляют 1 мл раствора аммония хлорида, 0,5 мл раствора натрия фосфата двузамещенного и 1 мл аммиака; должен выпасть белый кристаллический осадок.

Количественное определение.

1. 1,0 г мази вносят в колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 10 мл воды. Раствор нагревают в течение 5 минут, и после охлаждения нейтрализуют раствором аммиака в присутствии 1 капли раствора

метилового красного. Затем прибавляют 5 мл хлороформа (для растворения основы), 5 мл аммиачного буферного раствора, кислотный хром черный специальный и титруют 0,05 моль/л раствором трилона Б до зеленого окрашивания водного слоя.

2. 0,5 г мази вносят в колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 10 мл воды и 3 мл кислоты хлороводородной разведенной. Раствор нагревают в течение 5 минут, и после охлаждения нейтрализуют раствором аммиака в присутствии 1 капли раствора метилового красного. Затем прибавляют 5 мл хлороформа (для растворения основы), 5 мл аммиачного буферного раствора, кислотный хром черный специальный и титруют при энергичном перемешивании 0,05 моль/л раствором трилона Б до синего окрашивания.

3. К 1,0 г мази прибавляют 10 мл кислоты хлороводородной разведенной и нагревают на водяной бане до расплавления основы. После охлажденного извлечения фильтруют в коническую колбу вместимостью 250 мл. Извлечение 10 мл кислоты хлороводородной разведенной повторно проводят 3 раза. К фильтрату добавляют 1 г бромид калия, индикатор – тропеолин 00 в смеси с метиленовым синим и титруют 0,1 моль/л раствором нитрита натрия, добавляя его сначала со скоростью 2 мл в минуту, а в конце титрования (за 0,5 мл до эквивалентного количества) по 0,05 мл через минуту до зеленого окрашивания. Титрование проводят при охлаждении до 0-10°C. Параллельно проводят контрольный опыт.

Контрольные вопросы и задачи.

1. Дайте определение мази как лекарственной формы.
2. Какие вещества входят в состав мазей.
3. По какому принципу классифицируют мазевые основы? Приведите пример.
4. Что такое однородность мази и как ее определяют?
5. Укажите виды внутриаптечного контроля, применяемые при анализе мазей.
6. В чем особенности химического (качественного и количественного) анализа мазей?
7. Напишите формулу и латинское название компонентов мазей: кислота салициловая, цинка окись, цинка сульфат, магнезия оксид, стрептоцид.
8. Приведите примеры возможных реакций подлинности на названные лекарственные вещества.
9. Дайте характеристику методам количественного определения лекарственных веществ.

Занятие №5

Учебная исследовательская работа по теме «Контроль качества лекарственных средств, изготовленных в аптеке»

Продолжительность занятия: 450 мин (2 занятия)

Задачи занятия:

✓ закрепление навыков работы при проведении: письменного контроля; органолептического контроля (проверка агрегатного состояния, цвета, запаха, механических включений, однородности смешения); физического контроля (расчет н.о. в массе отдельных доз, проверка количества доз, проверка массы отдельных доз, проверка качества упаковки); качественного контроля; количественного контроля (выбор методики определения ингредиентов);

✓ закрепление техники выполнения качественного экспресс-анализа;

✓ закрепление техники выполнения титриметрического и рефрактометрического экспресс-анализа.

Задание на занятие:

1. В соответствии с правилами технологии ЛФ в условиях аптеки приготовить ЛФ соответствующую прописи.

2. Провести качественный и количественный анализ предложенных ЛС в условиях экспресс-анализа, оформить отчетную документацию.

Пропись 1. Натрия хлорида	5,0 г
Натрия тиосульфата	0,1 г
Кальция хлорида	0,3 г
Воды дистиллированной	до 100, 0 мл

Пропись 2. Гексаметилентетрамина	
Натрия салицилата	по 2,0 г
Воды очищенной	100,0 мл

Пропись 3. Прокаина гидрохлорида (новокаина)	0,05 г
Резорцина	0,1 г
Кислоты борной	0,2 г
Воды для инъекций	до 10,0 мл

Пропись 4. Кофеина – бензоата натрия	
Гексаметилентетрамина	

	<i>Натрия салицилата</i>	<i>по 1,0 г</i>
	<i>Натрия бромида</i>	<i>0,5 г</i>
	<i>Воды очищенной</i>	<i>до 100,0 мл</i>
Пропись 5.	<i>Натрия салицилата</i>	
	<i>Натрия бензоата</i>	<i>по 2,0 г</i>
	<i>Воды очищенной</i>	<i>до 100,0 мл</i>
Пропись 6.	<i>Кислоты аскорбиновой</i>	<i>1,0 г</i>
	<i>Глюкозы</i>	<i>0,5 г</i>
Пропись 7.	<i>Раствора цинка сульфата 0,25%</i>	<i>10,0 мл</i>
	<i>Кислоты борной</i>	<i>0,2 г</i>
Пропись 8.	<i>Кальция хлорида</i>	<i>3,0 г</i>
	<i>Калия иодида</i>	<i>2,0 г</i>
	<i>Воды очищенной</i>	<i>100,0 мл</i>
Пропись 9.	<i>Калия иодида</i>	
	<i>Калия бромида</i>	<i>по 4,0 г</i>
	<i>Раствора кальция хлорида из 10,0 –</i>	<i>200,0 мл</i>
Пропись 10.	<i>Кислоты глутаминовой</i>	<i>0,3 г</i>
	<i>Кислоты аскорбиновой</i>	<i>0,1 г</i>
Пропись 11.	<i>Магния оксида</i>	
	<i>Натрия гидрокарбоната</i>	<i>по 0,25 г</i>
Пропись 12.	<i>Кислоты никотиновой</i>	<i>0,005 г</i>
	<i>Глюкозы</i>	<i>0,2 г</i>
Пропись 13.	<i>Тиамин бромид</i>	<i>0,002 г</i>
	<i>Кислоты аскорбиновой</i>	<i>0,05 г</i>
	<i>Кислоты никотиновой</i>	<i>0,02 г</i>
	<i>Глюкозы</i>	<i>0,5 г</i>
Пропись 14.	<i>Раствор кислоты аскорбиновой 2%</i>	
Состав:	<i>Аскорбиновой кислоты</i>	<i>0,2 г</i>
	<i>Натрия хлорида</i>	<i>0,054 г</i>
	<i>Воды</i>	<i>10,0 мл</i>
Пропись 15.	<i>Раствор кислоты никотиновой 1% для инъекций</i>	
Состав:	<i>Кислоты никотиновой</i>	<i>1,0 г</i>
	<i>Натрия гидрокарбоната</i>	<i>0,7 г</i>
	<i>Воды для инъекций</i>	<i>до 100,0 мл</i>

Пропись 16.	Прокаина гидрохлорида (новокаина)	0,05 г
	Цинка сульфата	0,025 г
	Раствора кислоты борной 2%	10 мл
Пропись 17.	Прокаина гидрохлорида (новокаина)	0,05 г
	Резорцина	0,05 г
	Цинка сульфата	0,025 г
	Раствора кислоты борной 2%	10 мл
Пропись 18.	Дифенгидрамина гидрохлорида (димедрола)	0,005 г
	Кальция глюконата	0,5 г
	Сахара	0,1 г
Пропись 19.	Дифенгидрамина гидрохлорида (димедрола)	0,25 г
	Глюкозы 25%	200,0 мл
Пропись 20.	Магния сульфата	5,0 г
	Натрия бромида	2,0 г
	Глюкозы 20%	200,0 мл
Пропись 21.	Дифенгидрамина гидрохлорида (димедрола)	0,02
	Раствора кислоты борной 2%	10,0 мл
Пропись 22.	Кислоты глютаминовой	1,0 г
	Глюкозы 10%	100,0 мл
Пропись 23.	Кислоты аскорбиновой	0,25 г
	Кальция хлорида	5,0 г
	Воды очищенной	до 100,0 мл
Пропись 24.	Дифенгидрамина гидрохлорида (димедрола)	0,5 г
	Кислоты аскорбиновой	1,0 г
	Воды	100,0 мл
Пропись 25.	Натрия гидрокарбоната	0,2 г
	Натрия тетрабората	0,1 г
	Воды	10,0 мл
Пропись 26.	Калия йодида	
	Натрия гидрокарбоната	по 0,2

	Воды	10,0 мл
Пропись 27.	Йода	0,5 г
	Калия иодида	1,0 г
	Воды	до 10,0 мл
Пропись 28.	Сульфацил-натрия	10,0 г
	Натрия тиосульфата	0,15 г
	Раствора кислоты соляной 1н.	0,35 мл
	Воды дистиллированной	до 100,0 мл
Пропись 29.	Натрия хлорида	5,0 г
	Кальция хлорида	0,6 г
	Воды дистиллированной	до 100,0 мл
Пропись 30.	Кислоты ацетилсалициловой	0,25 г
	Натрия гидрокарбоната	0,3 г
<hr/>		
Пропись 31.	Кислоты никотиновой	0,005 г
	Глюкозы	0,2 г
Пропись 32.	Кислоты глютаминовой	1,0 г
	Раствора глюкозы 10% или 20%	100,0 мл
Пропись 33.	Калия йодида	5,0 г
	Кальция хлорида	2,0 г
	Воды очищенной	до 100,0 мл
Пропись 34.	Дифенгидрамина гидрохлорида (димедрола)	0,25 г
	Раствора глюкозы 25%	200,0 мл
Пропись 35.	Дифенгидрамина гидрохлорида (димедрола)	0,02 г
	Глюкозы	0,1 г
Пропись 36.	Магния сульфата	5,0 г
	Натрия бромида	2,0 г
	Раствора глюкозы 20%	200,0 мл
Пропись 37.	Кислоты аскорбиновой	0,25 г
	Кальция хлорида	5,0 г
	Воды очищенной	до 100,0 мл

Пропись 38. Рутина	0,02 г
Глюкозы	0,2 г
Пропись 39. Рутина	0,005 г
Кислоты аскорбиновой	0,1 г
Глюкозы	0,2 г
Пропись 40. Натрия бензоата	
Гексаметилентетрамина	по 0,2 г
Пропись 41. Фенобарбитала	0,03 г
Глюкозы	0,2 г
Пропись 42. Метионина	
Глюкозы	по 0,25 г
Пропись 43. Раствора Рингера	20,0 г
Глюкозы	10,0 г
Воды очищенной	до 100,0 мл
Пропись 44. Кислоты аскорбиновой	0,1 г
Глюкозы	0,5 г
Пропись 45. Фенобарбитала	0,01 г
Кальция глюконата	0,25 г
Глюкозы	0,25 г

Тестовые задания для самостоятельного решения.

Выберите правильные ответы.

1. *Какие виды контроля качества ЛС существуют в аптеке:*
 - а) химический;
 - б) физический;
 - в) биологический;
 - г) органолептический;
 - д) микробиологический;
 - е) письменный.

2. *Все ЛС, изготовленные в аптеках, подвергаются обязательно следующим видам контроля:*
 - а) письменному
 - б) органолептическому
 - в) физическому
 - г) химическому
 - д) контролю при отпуске
 - е) все вышеперечисленные

3. *Все ЛС, изготовленные в аптеках, подвергаются выборочно следующим видам контроля:*
 - а) опросному
 - б) органолептическому
 - в) физическому
 - г) химическому
 - д) контролю при отпуске

4. *Физический контроль заключается в проверке:*
 - а) внешнего вида ЛФ;
 - б) общей массы или объема ЛФ;
 - в) количества и массы отдельных доз ЛФ;
 - г) качества упаковки;
 - д) однородности смешения.

5. *Органолептический контроль заключается в проверке ЛФ по показателям:*
 - а) внешний вид;
 - б) запах;
 - в) наличие этикетки;
 - г) однородность;
 - д) отсутствие механических включений.

6. *Вода очищенная, используемая в аптеках для приготовления нестерильных ЛФ, подвергается испытаниям на отсутствие:*
 - а) нитратов и нитритов;
 - б) хлоридов;

- в) тяжелых металлов;
- г) сульфатов;
- д) солей кальция.

7. Вода очищенная, используемая в аптеках для приготовления стерильных растворов, кроме испытаний на отсутствие хлоридов, сульфатов и солей кальция дополнительно подвергается испытанию:

- а) на отсутствие нитратов;
- б) на содержание аммиака;
- в) на рН среды;
- г) на отсутствие углерода диоксида;
- д) на отсутствие восстанавливающих веществ.

8. Качественному анализу в аптеках подвергаются обязательно:

- а) все ЛС, изготавливаемые в аптеках;
- б) все ЛС, поступившие из помещений хранения в ассистентскую;
- в) концентраты и полуфабрикаты;
- г) скоропортящиеся и нестойкие препараты;
- д) каждая серия фасовки и внутриаптечной заготовки.

9. Полному химическому контролю в аптеке подвергаются обязательно:

- а) ЛФ для новорожденных;
- б) стерильные растворы для наружного применения;
- в) растворы атропина сульфата и кислоты хлористоводородной;
- г) порошки, содержащие ядовитые вещества;
- д) растворы серебра нитрата, ртути дихлорида.

10. Полному химическому контролю в аптеке подвергаются обязательно:

- а) ЛФ для инъекций и глазные капли;
- б) глазные капли и мази, содержащие ядовитые и наркотические вещества;
- в) растворы для внутреннего применения, содержащие вещества списка А;
- г) концентраты, полуфабрикаты и буферные растворы;
- д) каждая серия внутриаптечной заготовки.

11. Полный химический контроль растворов для инъекций до стерилизации включает:

- а) испытания на подлинность;
- б) прочность упаковки;
- в) измерение значения рН раствора;
- г) количественное определение действующих веществ;

- д) количественное определение изотонирующих и стабилизирующих веществ

12. При проведении контроля при отпуске ЛФ проверяется:

- а) внешний вид;
- б) соответствие упаковки ЛФ;
- в) общий объем ЛФ или массы отдельных доз;
- г) соответствие оформления лекарственных форм действующим требованиям;
- д) отсутствие механических включений.

13. Внутриаптечному контролю подвергаются:

- а) все поступившие в аптеку ЛС заводского производства;
- б) все ЛС, изготовленные в аптеке по требованиям лечебных учреждений;
- в) все ЛС, изготовленные в аптеке по индивидуальным рецептам;
- г) концентраты и полуфабрикаты;
- д) внутриаптечная заготовка.

14. Полному химическому контролю подвергаются обязательно растворы:

- а) натрия хлорида;
- б) ртути дихлорида;
- в) кислоты хлористоводородной для внутреннего применения;
- г) магния сульфата;
- д) атропина сульфата;
- е) серебра нитрата.

15. Полному химическому контролю должны подвергаться обязательно:

- а) раствор кислоты борной 2% - 10 мл № 20 (внутриаптеч. заготовка);
- б) раствор цинка сульфата 0,25% - 10 мл (глазные капли);
- в) раствор атропина сульфата 1% - 10 мл (глазные капли);
- г) раствор натрия хлорида 0,9% - 1000 мл (для инъекций);
- д) раствор кальция хлорида 5% - 100 мл (для ребенка 5 лет).

16. Вода очищенная в аптеке обязательно подвергается следующим видам внутриаптечного контроля:

- а) физический;
- б) полный химический;
- в) качественный химический;
- г) органолептический;
- д) микробиологический;
- е) письменный.

17. Анализ воды очищенной в условиях аптеки заключается в:

- а) проведении полного химического контроля согласно ФС;

- б) определении отсутствия общих примесей;
- в) определении отсутствия хлоридов, сульфатов, солей кальция.

18. *В воде для инъекций допускается примесь (в пределах эталона):*

- а) солей кальция;
- б) солей аммония;
- в) углерода диоксида;
- г) восстанавливающих веществ;
- д) хлоридов;
- е) сульфатов

19. *Укажите требования, предъявляемые к методам экспресс-анализа:*

- а) быстрота выполнения;
- б) экономичность;
- в) точность;
- г) чувствительность;
- д) селективность.

20. *Качественный экспресс-анализ проводят:*

- а) в фарфоровых лодочках и чашках;
- б) на предметных и часовых стеклах;
- в) на фильтровальной бумаге;
- г) на реактивной бумаге;
- д) в колбах

21. *В качественном экспресс-анализе реакции, в результате которых образуются окрашенные соединения, проводят:*

- а) на фильтровальной бумаге;
- б) на индикаторной бумаге;
- в) на предметных стеклах, помещенных на темную поверхность;
- г) на часовых стеклах, помещенных на темную поверхность.

22. *В качественном экспресс-анализе на предметных или часовых стеклах, помещенных на темную поверхность, проводят реакции, в результате которых образуются:*

- а) окрашенные растворы;
- б) осадки темного цвета;
- в) осадки белого цвета;
- г) газообразные вещества.

23. *Фильтровальная бумага при проведении качественного экспресс-анализа используется в случаях образования:*

- а) газообразных веществ;
- б) окрашенных соединений;
- в) осадков белого цвета;

г) кристаллов характерной формы.

24. В качественном экспресс-анализе реакции с применением концентрированных кислот и оснований проводят:

- а) в колбах;
- б) в фарфоровых лодочках и чашках;
- в) на фильтровальной бумаге;
- г) на реактивной бумаге.

25. Полный химический контроль изготовленного в аптеке «Раствора натрия бромиды 10% - 1 л» заключается в определении:

- а) отсутствия специфических примесей;
- б) отсутствия общих примесей;
- в) подлинности натрия бромиды;
- г) pH раствора;
- д) количественного содержания натрия бромиды.

26. В количественном экспресс-анализе навески жидких ЛС:

- а) отвешивают на аналитических весах;
- б) отвешивают на ручных аптечных весах;
- в) отмеривают мерными пробирками или цилиндрами;
- г) отмеривают пипетками.

27. В экспресс-анализе используют титрованные растворы с концентрацией:

- а) 0,01 моль/л;
- б) 0,1 моль/л;
- в) 1 моль/л;
- г) 0,02 моль/л;
- д) 0,05 моль/л.

28. Оптимальный расход титранта в экспресс-анализе:

- а) 10-20 мл;
- б) 1-3 мл;
- в) 0,1-0,3 мл;
- г) 0,1-1мл.

29. Для количественного анализа препарата «Раствор цинка сульфата 0,25% -10 мл» в условиях аптеки можно использовать метод:

- а) аргентометрии (Мора);
- б) комплексонометрии;
- в) УФ-спектрофотометрии;
- г) рефрактометрии;
- д) поляриметрии.

30. Рациональным методом количественного экспресс-анализа раствора кальция хлорида 10% является:

- а) комплексонометрия;
- б) аргентометрия (Фольгарда);

- в) аргентометрия (Мора);
- г) рефрактометрия.

31. *Применение метода рефрактометрии для количественного определения в ЛС состава: Кислоты аскорбиновой 0,25, Кальция хлорида 5,0, Воды очищенной до 100,0*

- а) целесообразно
- б) нецелесообразно.

32. *При расчете содержания эуфиллина в ЛС, содержание этилендиамина:*

- а) не учитывают
- б) учитывают

33. *При контроле инъекционных и офтальмологических растворов на механические включения расстояние от глаз до просматриваемого объекта должно быть:*

- а) 10-15 см
- б) 15-20 см
- в) 20-25 см
- г) 25-30 см

34. *Паспорта письменного контроля заполняются при изготовлении:*

- а) концентратов, полуфабрикатов, внутриаптечной заготовки;
- б) ЛП по требованиям лечебных учреждений;
- в) ЛП по индивидуальным рецептам.

35. *Паспорт письменного контроля должен заполняться:*

- а) в конце рабочего дня;
- б) в любое время, по усмотрению фармацевта;
- в) до изготовления ЛП;
- г) в процессе изготовления ЛП;
- д) немедленно после изготовления ЛП

36. *В условиях аптеки качественный анализ препарата «Раствор натрия хлорида 0,9% -1000 мл» можно провести:*

- а) по реакции с пикриновой кислотой;
- б) по реакции с серебра нитратом;
- в) по специфическому запаху;
- г) по УФ- и ИК-спектрам;
- д) по температуре кипения.

37. *В условиях аптеки качественный анализ препарата «Раствор кислоты борной 2% - 10 мл» можно провести:*

- а) по УФ- и ИК-спектрам;
- б) по показателю преломления;
- в) по температуре плавления;
- г) по реакции с куркумовой бумагой.

38. Для количественного определения 30% -ного раствора натрия тиосульфата используют методы

- а) аргентометрия
- б) ацидиметрия
- в) йодометрия
- г) перманганатометрия
- д) рефрактометрия

39. Для количественного экспресс-анализа не используют методы:

- а) Кьельдаля (классический);
- б) Кьельдаля (видоизмененный);
- в) гравиметрический;
- г) ацетилирования;
- д) кислотно-основное титрование в неводной среде.

40. Из инструментальных методов в количественном экспресс-анализе применяются:

- а) фотоколориметрия;
- б) ИК-спектрофотометрия;
- в) поляриметрия;
- г) рефрактометрия;
- д) хроматография (ТСХ, ВЭЖХ).

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Пример проведения контроля качества лекарственных средств, изготовленных в аптеке.

Концентрированные растворы

Раствор натрия бромида 10 % (1:10) 1000 мл

Solutio Natrii bromidi 10 % 1000 мл

1. Работа с рецептом (не проводится)
2. Письменный контроль
 - 2.1. Проверить запись в лабораторно-фасовочном журнале
 - Натрия бромида 100,0
 - Воды очищенной 973 мл
 - Раствор натрия бромида 10% 1 л
3. Органолептический контроль
 - 3.1. Бесцветный, прозрачный раствор, без запаха и механических включений
4. Физический контроль (не проводится)
5. Качественный контроль
 - 5.1. Провести качественную реакцию на Na^+
 - 5.2. Провести качественные реакции на Br^-
6. Количественный контроль
 - 6.1. Провести количественное определение методом рефрактометрии
 - 6.2. Рассчитать н.о. $\pm 2\%$ 9,8–10,2%
 - 6.3. $F_{10\%} \text{ NaOH} = 0,00118$
 - 6.4. Расчет по формуле
$$C_{\%} = \frac{n - n_0}{F}$$
где C – концентрация определяемого вещества в процентах; n – показатель преломления рефрактометрируемого раствора; n_0 – показатель преломления воды очищенной; F – рефрактометрический фактор пересчета
7. Оформление результатов анализа
 - 7.1. Оформить результаты анализа в журнале
 - 7.2. В лабораторно-фасовочном журнале поставить № анализа и расписаться
8. Оформление к отпуску
 - 8.1. Проверить этикетку
 - Sol. Natrii bromidi 10%
 - № серии
 - Дата приготовления
 - 8.2. Поставить на этикетке № анализа

Внутриаптечная заготовка и фасовка

Раствор кальция глюконата 5 % 100 мл № 30

Solutio Calcii gluconatis 5 % 100 ml № 30

D.S. Внутреннее

1. Работа с рецептом (не проводится)
2. Письменный контроль
 - 2.1. Проверить запись в лабораторно-фасовочном журнале
 - Кальция глюконата 150,0
 - Воды очищенной 2916 мл
 - Раствор кальция глюконата 5 % 100 мл – 30 фл
3. Органолептический контроль
 - 3.1. Бесцветная прозрачная жидкость без запаха и механических примесей
4. Физический контроль
 - 4.1. $V_{\text{фасовки}} = 100 \text{ мл}; \text{н.о.} \pm 3\% \text{ } 97\text{--}103 \text{ мл}$
 - 4.2. Количество флаконов – 30
5. Качественный контроль
 - 5.1. Провести качественные реакции на Ca^{2+}
 - 5.2. Провести качественные реакции на глюконат-ион с раствором FeCl_3 – образуется светло-зеленое окрашивание
6. Количественный контроль
 - 6.1. Количественное определение методом рефрактометрии
 - 6.2. н.о. $\pm 3\% \text{ } 145,5\text{--}154,5$
 - 6.3. $F_{5\%} \text{ кальция глюконата} = 0,00166$
 - 6.4. Расчет по формуле
$$X_{(z)} = \frac{(n - n_0) \cdot 3000}{F \cdot 100}$$
7. Оформление результатов анализов
 - 7.1. Оформить результаты анализа в журнале
 - 7.2. В лабораторно-фасовочном журнале поставить № анализа и расписаться
8. Оформление к отпуску
 - 8.1. Основная этикетка
 - «Внутреннее»
 - Sol. Calcii gluconatis 5% – 100 мл
 - Дата приготовления
 - № серииДополнительная этикетка
 - «Беречь от детей»
 - 8.2. Поставить на этикетке № анализа

Порошки

Состав ЛС:

Ac. ascorbinici 0,3 г

Glucosi 0,2 г

M.f. pulv. D.t.d. N 10

S. по 1 порошку 2 раза в день

1. Работа с рецептом

1.1. Бланк Ф-107-У

1.2. Штамп ЛПУ, личная печать и подпись врача

1.3. Срок действия рецепта 2 месяца

1.4. Вещества совместимы

2. Письменный контроль

ППК

– *Ac. ascorbinici* 3,0

– *Glucosi* 2,0

– P = 5,0

– m₁ = 0,5 N 10

3. Органолептический контроль

Белый однородный порошок без запаха, без механических включений

4. Физический контроль

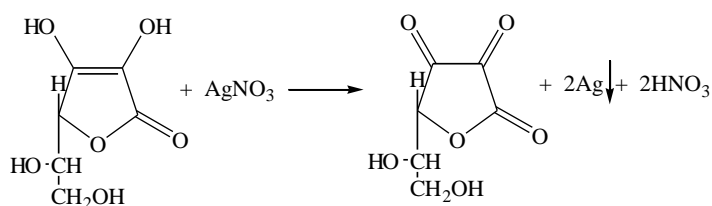
4.1. н.о. ± 5% 0,47 – 0,53

4.2. Количество доз – 10

5. Качественный контроль

5.1. Аскорбиновая кислота

Около 0,01 г порошка растворяют в 0,5–1 мл воды, прибавляют 2–3 капли раствора серебра нитрата – выпадает черный осадок металлического серебра.



5.2. Глюкоза

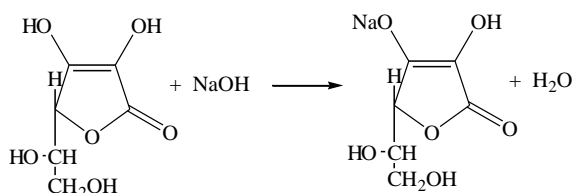
0,03–0,05 г порошка растворяют в 0,5–1,0 мл воды, прибавляют 2–3 капли пергидроля и раствора аммиака и кипятят 2–3 минуты (для окисления аскорбиновой кислоты). После охлаждения добавляют реактив Феллинга и снова нагревают - образуется кирпично-красный осадок.

6. Количественный контроль

6.1. Аскорбиновая кислота

6.1.1. 0,05 г порошка растворяют в воде в мерном цилиндре на 5 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. В 2 мл приготовленного раствора определяют аскорбиновую кислоту методом алкалиметрии

6.1.2. Химизм метода алкалиметрии



УЧ = 1; $T_{\text{NaOH/аскорбиновая к-та}} = 0,017613 \text{ г/мл}$

6.1.3 н.о. $\pm 8\%$ 0,28 – 0,32

6.1.4.

$V_{\text{min}} = 0,66 \text{ мл}$

$V_{\text{max}} = 0,70 \text{ мл}$

6.1.5. 2 мл приготовленного раствора титруют 0,1 М раствором щелочи до розового окрашивания (индикатор – фенолфталеин)

$$m_{KA} = \frac{T_{\text{NaOH/KA}} \cdot V_{\text{NaOH}} \cdot K_{\text{NaOH}} \cdot 0,5 \cdot 5}{0,05 \cdot 2}$$

$$C_{KA,\%} = \frac{T_{\text{NaOH/KA}} \cdot V_{\text{NaOH}} \cdot K_{\text{NaOH}} \cdot 100 \cdot 5}{0,05 \cdot 2}$$

6.2. **Глюкоза**

Метод рефрактометрии

6.3. н.о. $\pm 10\%$ 0,18 – 0,22

6.4. Определяют коэффициент преломления воды (n_0) и показатель преломления приготовленного раствора (n)

6.5.

$$X_{Gl} = \frac{[n - (n_0 + C_{KA} \cdot F_{KA})] \cdot 0,5 \cdot 5}{0,00142 \cdot 0,05 \cdot 100}$$

где F – фактор показателя преломления аскорбиновой кислоты, 0,00142 – фактор показателя преломления безводной глюкозы

7. Оформление результатов анализов

7.1. Оформить результаты анализа в журнале

7.2. На ППК и рецепте поставить № анализа, подпись

8. Оформление к отпуску

8.1. Основная этикетка

«Внутреннее»

8.2. Дополнительная этикетка

«Беречь от детей»

«Хранить в сухом месте»

«Хранить в темном месте»

Приложение 2.

Нормы отклонений, допустимые при изготовлении лекарственных средств и фасовки промышленной продукции в аптеках

В целях повышения качества ЛС, изготовленных в аптеках, НД устанавливают:

1. инструкции по оценке качества ЛС;
2. нормы отклонения, допустимые при изготовлении ЛС и фасовке промышленной продукции в аптеках;

Инструкция по оценке качества лекарственных средств, изготовленных в аптеках

1. Качество ЛС, изготовленных в аптеках, устанавливается по комплексным показателям качества. Уровень качества оценивается в соответствии с требованиями ГФ, действующими приказами и инструкциями.
2. Для оценки качества ЛС, изготовленных в аптеках, применяют 2 термина: **«Удовлетворяет»** (годная продукция) **«Не удовлетворяет»** («Брак») (требованиям ГФ, действующих приказов и инструкций).
3. Уровень качества определяется органолептически и измерительными методами.
4. Неудовлетворительность ЛС устанавливается по следующим показателям:
 - 4.1. Неоднородность смешения порошков, мазей, суппозиториев.
 - 4.2. Наличие механических включений.
 - 4.3. Несоответствие прописи по подлинности:
 - 4.3.1. Ошибочная замена одного ЛВ другим, отсутствие прописанного или наличие не прописанного вещества.
 - 4.3.2. Замена ЛС на аналогичные по фармакологическому действию без обозначения этой замены на требованиях, рецепте.
 - 4.4. Отклонения от прописи по массе или объему.
 - 4.4.1. Отклонения по общей массе (объему).
 - 4.4.2. Отклонения по массе отдельных доз и их количеству.
 - 4.4.3. Отклонения по массе навески отдельных ЛВ.
 - 4.5. Несоответствие значений pH.
 - 4.6. Несоответствие требованиям стерильности.
 - 4.7. Нарушение действующих правил оформления ЛС, предназначенных к отпуску.
5. Изменения в составе ЛФ должны производиться только с согласия врача, за исключением случаев, установленных ГФ, приказами, инструкциями и должны отмечаться на рецепте, требованиях. При отсутствии отметки на рецепте, требованиях (копии рецепта, этикетке) качество ЛФ оценивается «неудовлетворительно».
6. Изменения в количестве ЛС, отпуск таблеток вместо порошков должны отмечаться на рецепте, требованиях (копии рецепта, этикетке).

Нормы отклонений, допустимые при изготовлении лекарств в аптеках

А. Отклонения, допустимые в массе отдельных ингредиентов

Порошки, суппозитории, пилюли			Жидкие лекарственные формы при изготовлении способом					
			весо-объемным			весовым		
прописанная масса, г		отклонение, %	прописанная масса, г		отклонение, %	прописанная масса, г		отклонение, %
свыше	до		свыше	до		свыше	до	
-	0,02	±20	0,01	0,02	±20		0,1	±20
0,02	0,05	±15	0,02	0,1	±15	0,1	0,2	±15
0,05	0,2	±10	0,1	0,2	±10	0,2	0,3	±12
0,2	0,3	±8	0,2	0,5	±8	0,3	0,5	±10
0,3	0,5	±6	0,5	0,8	±7	0,5	0,8	±8
0,5	1,0	±5	0,8	1,0	±6	0,8	1,0	±7
1,0	2,0	±4	1,0	2,0	±5	1,0	2,0	±6
2,0	5,0	±3	2,0	5,0	±4	2,0	10,0	±5
5,0	10,0	±2	5,0		±3	>10,0		±3
10,0		±1						

Б. Отклонения, допустимые при развеске порошков на дозы, в общем объеме или массе жидких лекарственных форм и общей массе мазей

Развеска порошков на дозы			Общий объем или масса жидкостей			Общая масса мазей		
			весо-объемным			весовым		
прописанная масса, г		отклонение, %	прописанная масса, г		отклонение, %	прописанная масса, г		отклонение, %
свыше	до		свыше	до		свыше	до	
-	0,1	±15		10,0	±10		5,0	±15
0,1	0,3	±10	10,0	20,0	±8	5,0	10,0	±10
0,3	1,0	±5	20,0	50,0	±4	10,0	20,0	±8
1,0	10,0	±3	50,0	150,0	±3	20,0	30,0	±7
10,0	100,0	±3	150,0	200,0	±2	30,0	50,0	±5
100,0	250,0	±2	200,0		±1	50,0	100,0	±3
250,0		±0,3				100,0		±2

В. Отклонения допустимые в концентратах:

– при содержании вещества до 20% – не более +2% от обозначенного %;

– при содержании вещества свыше 20% – не более 1% от обозначенного %.

Примечания

1. При определении отклонений следует пользоваться такими же приборами, что и при изготовлении.

2. Отклонения, допустимые в массе навески отдельных лекарственных веществ в порошках, пилюлях, суппозиториях (изготовленных методом выкатывания или выливания), определяются на дозу каждого вещества, входящего в эти лекарственные формы.

3. Отклонения, допустимые в массе навески отдельных лекарственных веществ в жидких лекарственных средствах и мазях, определяются не на концентрацию в %, а на массу навески каждого вещества в граммах (при изготовлении 10 мл 2% раствора пилокарпина гидрохлорида берут массу навески 0,2 г, для которой норма отклонения $\pm 10\%$; при анализе достаточно установить, что было взято не менее 0,18 и не более 0,22 г).

4. При определении допустимых отклонений в проверяемых лекарственных средствах, изготовленных в виде серии внутриаптечной заготовки, следует пользоваться соответствующими нормами отклонений.

4.1. При изготовлении лекарственных препаратов в виде серий внутриаптечных заготовок отклонения, допустимые в массе навески отдельных веществ, определяются на массу навески каждого вещества, взятую для изготовления необходимого объема (или массы) данной серии в одной емкости от одной загрузки препарата. (При изготовлении 2 л 0,9% раствора берут массу навески 18 г, для которой допускается отклонение $\pm 3\%$, при химическом контроле достаточно установить, что было взято не менее 17,46 г и не более 18,54 г).

4.2. Отклонения, допустимые в массе навески отдельных веществ в лекарственных препаратах, изготовленных в виде серий внутриаптечных заготовок и изъятых из аптеки для проверки, определяются, как указано в п.п. А и Б (на проверку взята лекарственная форма по прописи раствора 0,9% 200 мл; при химическом контроле достаточно установить, что в растворе содержится не менее 1,71 и не более 1,89 г (н.о. $\pm 5\%$)).

5. В п.В указаны отклонения, допустимые в концентратах при изготовлении их как массово-объемным способом, так и способом по массе.

6. При фасовке жидкостей после слива струей дается выдержка на слив капель:

– для невязких жидкостей – в течение 1 мин,

– для вязких жидкостей – в течение 3 мин.

Приложение 3.

Характеристика некоторых концентрированных растворов, применяемых в изготовлении лекарственных средств.

Наименование препарата	Концентрация в растворе, %	Плотность, г/см ³	Показатель преломления раствора, /допустимые отклонения/	Фактор показателя преломления
Аммония хлорид	10	1,0291	1,3520 /1,3516-1,3524/	0,0019
Метенамин	20	1,0421	1,3670 /1,3664-1,3676/	0,0017
Глюкоза (безводная)	5	1,0182	1,3404 /1,3399-1,3402/	0,00142
	10	1,0341	1,3472 /1,3469-1,3475/	
	20	1,0680	1,3614 /1,3609-1,3619/	
	40	1,1498	1,3899 /1,3893-1,3903/	
	50	1,1857	1,4040 /1,4033-1,4047/	
Калия бромид	20	1,1438	1,3562 /1,3558-1,3566/	0,00116
Калия иодид	3	1,0306	1,3369 /1,3368-1,3370/	0,0013
	5	1,0360	1,3395 /1,3394-1,3396/	
	10	1,0762	1,3460 /1,3458-1,3462/	
	20	1,1478	1,3590 /1,3585-1,3595/	
Калия хлорид	10	1,0632	1,3457 /1,3455-1,3459/	0,001269
Кальция глюконат	5	1,0202	1,3410 /1,3400-1,3420/	0,00160
Кальция хлорид	20	1,078	1,3558 /1,3554-1,3562/	0,00114
	50	1,2066	1,3871 /1,3865-1,3875/	0,00108
Кофеин-бензоат натрия	10	1,0341	1,3522 /1,3519-1,3526/	0,00192
Магния сульфат	20	1,093	1,3511 /1,3507-1,3514/	0,00090
	50	1,2206	1,3740 /1,3736-1,3744/	0,00082
Натрия бензоат	10	1,0381	1,3544 /1,3540-1,3548/	0,00214
Натрия бромид	20	1,1745	1,3590 /1,3585-1,3595/	0,00130

Ответы на тестовые задания

№ вопроса	Ответ	№ вопроса	Ответ	№ вопроса	Ответ	№ вопроса	Ответ
1	АБГЕ	11	АВГД	21	А	31	А
2	АБД	12	БГ	22	В	32	Б
3	АВГ	13	БВГД	23	Б	33	Г
4	БВГ	14	БВДЕ	24	Б	34	БВ
5	АБГД	15	АВГ	25	ВД	35	Д
6	БГД	16	ВГ	26	Г	36	АБ
7	БГД	17	В	27	АБГД	37	Г
8	БВД	18	Б	28	Б	38	В
9	АБВД	19	АБВГД	29	Б	39	АБВГД
10	АБГД	20	АБВГ	30	Г	40	АГ

Список литературы

Основная литература

1. Кулешова М.И. Анализ лекарственных форм, изготавливаемых в аптеке / М. И. Кулешова, Л. Н. Гусева, О. К. Сивицкая. - М. : Медицина, 1989. - 288 с.
2. Погодина Л. И. Анализ многокомпонентных лекарственных форм / Л. И. Погодина. - Минск : Вышэйшая школа, 1985. - 240 с.
3. Методы анализа лекарств / Н. П. Максютин. Ф. Е. Каган, Л. А. Кириченко, Ф. А. Митченко. - Киев : Здоров'я, 1984. - 224 с.
4. Анализ лекарств в условиях аптеки / М. Н. Бушкова, Г. А. Вайсман, Л. И. Рапапорт и др. - Киев: Здоров'я, 1975. - 410с.
5. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии / под ред. А. П. Арзамасцева. - М. : Медицина, 2001. - 384 с.
6. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии / под ред. П. Л. Сенова. - М. : Медицина, 1978. - 360 с.
7. Беликов В. Г. Фармацевтическая химия / В. Г. Беликов. - 3-е изд., доп. и перераб. - М. : МЕДпресс-информ, 2009. - 616 с.
8. Перельман Я.М. Анализ лекарственных форм / Я. М. Перельман. - Л. : Медгиз, 1961. -616 с.
9. Лабораторные работы по фармацевтической химии / под ред. В.Г. Беликова. - М.: Высшая школа, 1989. - 376 с.
10. Государственная фармакопея СССР: Вып. 1. Общие методы анализа / МЗ СССР. - 11-е изд., доп. - М.: Медицина, 1987. - 336 с.
11. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. - 11-е изд., доп. - М. : Медицина. 1989.-400 с.
12. Государственная фармакопея РФ: Ч. I. - 12-е изд. - Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2008. - 704 с.
13. Вопросы анализа смесей лекарственных веществ: методические рекомендации. - Л. : ЛХФИ, 1987. - 43 с.
14. Методические рекомендации по анализу концентратов, полуфабрикатов и внутриаптечной заготовки лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках / под ред. Д. Н. Синева. - Л. : АПУ Исполкома Ленсовета, 1986. - Вып. 1. - 146 с; вып. 2. - 104 с.
15. Анализ лекарственных смесей / А. П. Арзамасцев, В. М. Печенников. Г. М. Родионова и др. - М. : Компания Спутник+, 2000. - 275 с.
16. Приказ № 214 МЗ РФ от 16.07.1997 г. «О контроле, качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках».
17. Приказ № 305 МЗ РФ от 16.10.1997 г. «О нормах отклонений, допустимых при изготовлении лекарственных средств и фасовке промышленной продукции в аптеках».

Дополнительная литература

1. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии // Под ред. Г.В. Раменской. – Лаборатория знаний, 2016. – 352 с.
2. Фармацевтический анализ / под ред.: Г. К. Будникова, С. Ю. Гармонова ; Науч. сообщество, Рос.акад. наук, Отд-ние химии и наук о материалах, Науч. совет по анал. химии. - Москва : АРГАМАК-МЕДИА, 2013. – 773 с.
3. Ермилова Е.В., Кадырова Т.В., Дудко В.В. Анализ лекарственных средств: учебное пособие. – Томск: СибГМУ, 2010. – 201 с.
4. Сливкин А.И., Садчикова Н.П. Контроль качества экстемпоральных лекарственных форм : учебное пособие. – Воронеж : Издательство Воронежского государственного университета, 2003. – 264 с.
5. Анализ лекарственных смесей / А. П. Арзамасцев, В. М. Печенников. Г. М. Родионова и др. - М. : Компания Спутник+, 2000. – 275 с.
6. Кулешова М.И. Анализ лекарственных форм, изготовляемых в аптеке / М. И. Кулешова, Л. Н. Гусева, О. К. Сивицкая. – М. : Медицина, 1989. – 288 с.
7. Вопросы анализа смесей лекарственных веществ: методические рекомендации. - Л. : ЛХФИ, 1987. – 43 с.
8. Погодина Л. И. Анализ многокомпонентных лекарственных форм / Л. И. Погодина. – Минск : Вышэйшая школа, 1985. – 240 с.